



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIK DURUMLARINDA DİŞ
ETİ OLUĞU SIVISINDA BULUNAN IGG ALT TİPLERİNİN
SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ**

Hazırlayan
Arş. Gör. Sibel ACEL

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA
TOKAT-2024



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIK DURUMLARINDA DİŞ
ETİ OLUĞU SIVISINDA BULUNAN IGG ALT TİPLERİNİN
SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ

Hazırlayan
Arş. Gör. Sibel ACEL

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA
TOKAT-2024

ETİK SÖZLEŞME

T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Sibel ACEL

İmza

JÜRİ KABUL VE ONAYI

T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ADI SOYADI: Sibel ACEL

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 19/04/2024

TEZ KONUSU: Periodontal Sağlık ve Hastalık Durumlarında Diş Eti Oluğu Sıvısında
Bulunan IgG Alt Tiplerinin Seviyesinin Belirlenmesi

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı-soyadı):

İmzası:

Başkan: Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE

.....

Üye: Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA

.....

Bu tez, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Fakülte Kurulunun
19/04/2024 tarih ve 06.04 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Dekan V. Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin başlangıcından bitimine kadar bana en büyük desteği veren, değerli vaktini esirgemeyen, tezimin her aşamasında bana sabırla yol gösteren ve bilgi-birikimini benimle paylaşan tez danışmanı hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA'ya,

Uzmanlık eğitimim sürecince gerek klinik gerek ise akademik olarak her daim yardımcı olan, tez yazım aşamalarında benden yardımını ve değerli vaktini esirgemeyen, Sayın Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE'ye,

Eğitimim boyunca hem klinik hem de pratik anlamda gelişmeme katkıda bulunan, değerli vaktini ve tecrübelerini her daim bizimle paylaşıp yol gösteren, akademik bilgi birikimi ile her konuda sorularımı sabırla yanıtlayan Sayın Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN'a,

Eğitimim boyunca her daim her konuda bana yardımcı olan, sabırla dinleyip yol gösteren hem klinik bilgi hem de pratik uygulamalarda bilgisi ve tecrübesi ile her zaman yanımda olan Doç. Dr. Özkan KARATAŞ'a,

Eğitim sürecim boyunca her daim her konuda yanımda olan annem Serap ACEL ve babam Edip ACEL'e,

Üç yıl boyunca her gün her sıkıntımı dinleyen ve eğitim sürecim boyunca en zor anlarımda benim yanımda olup neşesini paylaşan canım ablam Ülkü ASLANTEKİN'e

Tez sürecim boyunca bana yardımcı olan sevgili arkadaşlarım Arş.Gör Kübra BAŞARAN, Arş. Gör. Kıvanç AYDEMİR, Arş. Gör. Ali Fırat BASUTÇU, Arş. Gör.

Tugay ATEŞ, Arş. Gör. Said KARABULUT, Arş. Gör. Betül SUBAŞI AKSAKAL, Arş.
Gör. Fatıma KEÇECİ ve Uzm. Dt. Asiye Nur Geylani'ye teşekkürlerimi sunarım



ÖZET

PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIK DURUMLARINDA DIŞ ETİ OLUĞU SIVISINDA BULUNAN IGG ALT TIPLERİNİN SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ

Acel, Sibel

Uzmanlık, Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA

Nisan 2024, xix + 98 sayfa

Bu araştırmanın amacı, periodontal sağlık ve hastalık durumlarında IgG alt tiplerinin (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) diş eti oluğu sıvısındaki seviyelerinin belirlenmesidir. Bu çalışma 30 erkek 50 kadın olmak üzere toplam 80 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmadır. Çalışmada sağlıklı grup (9 kadın 7 erkek, Grup S), gingivitis grubu (9 kadın 7 erkek, Grup G), periodontitis evre III derece B grubu (11 kadın 5 erkek, Grup P3B), periodontitis evre III derece C grubu (12 kadın 4 erkek, Grup P3C) ve diyabetli periodontitis evre III derece C periodontitis grubu (9 kadın 7 erkek, Grup P3CD) olmak üzere toplam 5 grup bulunmaktadır. Bu hastalardan alınan diş eti oluğu sıvısı örneklerinde IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bulgulara göre IgG1 seviyesi Grup P3B’de en düşükken; Grup S’de en yüksektir. Grup P3CD’nin IgG1 seviyesi, Grup G ve Grup P3B’den yüksektir ($p=0,001$). IgG2 seviyesi Grup S’de en yüksektir ($p=0,001$). Gruplar arası IgG3 ve IgG4 seviyeleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonuç olarak, periodontal sağlık ve hastalık durumlarında diş eti oluğu

sıvısında bulunan IgG1 ve IgG2 seviyeleri farklılık göstermektedir; ancak IgG3 ve IgG4 seviyeleri farklılık göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: IgG alt tipleri, Gingivitis, Periodontitis, Diş eti oluğu sıvısı, Tip II Diyabet

Sibel ACEL, Uzmanlık Tezi

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Tokat, 2024



ABSTRACT

DETERMINATION OF THE LEVELS OF IGG SUBTYPES FOUND IN GINGIVAL FLUID IN PERIODONTAL HEALTH AND DISEASE CONDITIONS

Acel, Sibel

Specialization, Department of Periodontology

Thesis Advisor: Asst. Prof. Gözde İŞIKER KARA

April 2024, xix + 98 pages

The purpose of this research is to determine the levels of IgG subtypes (IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4) in gingival crevicular fluid in cases of periodontal health and disease. This study is a cross-sectional study including a total of 80 patients, 30 males and 50 females. In the study there are five groups composed of, healthy group (9 women and 7 men, group S), gingivitis group (9 women and 7 men, group G), periodontitis stage III degree B group (11 women and 5 men, group P3B), periodontitis stage III degree C group (12 women and 4 men group P3C) and diabetic periodontitis stage III degree C periodontitis group (9 women, 7 men, group P3CD). IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4 levels in gingival crevicular fluid samples taken from these patients were evaluated by ELISA method. According to results, while IgG1 level is lowest in group P3B; it is highest in group S. The IgG1 level of group P3CD is higher than group G and group P3B ($p<0,001$). IgG2 level is highest in group S ($p<0,001$). When IgG3 and IgG4 levels were evaluated between groups, no statistically significant difference was found ($p>0,05$). In conclusion, in cases of periodontal health and disease, the levels of IgG1 and IgG2 in the gingival crevicular fluid vary; however, IgG3 and IgG4 levels do not differ.

Keywords: IgG subtypes, Gingivitis, Periodontitis, Gingival crevicular fluid,
Type II Diabetes

Sibel ACEL, Thesis

Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Dentistry

Tokat, 2024



İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
JÜRİ KABUL VE ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	xv
1.GİRİŞ	1
2. İLGİLİ ARAŞTIRMALAR	3
2.1. PERİODONSİYUMUN GENEL ÖZELLİKLERİ	3
2.1.1. Diş eti (Gingiva)	3
2.1.2. Alveol Kemik.....	7
2.1.3. Periodontal Ligament (PDL)	8
2.1.4. Sement	8
2.2. Diş ETİ OLUĞU SIVISI (DOS).....	9
2.2.2. Diş Eti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri.....	11
2.3. PERİODONTAL DOKULARDA HASTALIK VE SAĞLIK.....	12

2.3.1. Gingivitis.....	14
2.3.2. Periodontitis.....	16
2.4. PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİ.....	23
2.4.1. Periodontal Patogeneizde İmmun Yanıtlar	26
2.5. PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIK DURUMUNDA HUMORAL BAĞIŞIKLIK.....	31
2.5.1. İmmünoglobulinlerin Yapısı ve Özellikleri.....	32
2.6. TİP II DİYABET	39
2.6.1. Tip II Diyabet'in Periodontal Hastalık Patogenezine Etkisi.....	41
2.6.2. Tip II Diyabet'in Humoral Bağışıklık Üzerine Etkisi.....	43
2.6.3. Tip II Diyabeti Olan Hastaların Klinik Görünümü.....	44
2.7. ENZİME BAĞLI İMMÜNOSORBENT TESTİ (ELISA)	45
2.8. AMAÇ VE HİPOTEZ.....	46
3.YÖNTEM	47
3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ.....	47
3.2.ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ	48
3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER.....	49
3.3.1. Plak İndeksi (Pi) (Sillness&Löe, 1964).....	49
3.3.2. Gingival İndeks (Gi) (Löe&Sillness,1963).....	49
3.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	50
3.3.4. Mobilite Sınıflaması.....	50
3.3.5. Sondalamada Cep Derinliği (CD)	51

3.3.6. Sondalamada Kanama (SK)	51
3.4. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI	51
3.5. ELISA ANALİZİ	52
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ	52
4.BULGULAR VE YORUM	54
4.1.DEMOGRAFİK BULGULAR.....	54
4.2.KLİNİK BULGULAR.....	55
4.3.ELISA SONUÇLARI	57
5.LİMİTASYONLAR	72
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
7.KAYNAKÇA.....	74
EK-1	93
EK-2	95
ÖZ GEÇMİŞ	98

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Periodontal dokuları gösteren şema.....	3
Şekil 2.2: Diş etinin anatomik işaretlerini gösteren diyagram.....	6
Şekil 2.3: Diş etinin anatomik işaretlerini gösteren diyagram.....	9
Şekil 2.4: Gingivitis.....	15
Şekil 2.5: A) Diş eti çekilmesinin olmadığı durumda ataçman kaybı miktarının hesaplanması B) Diş eti çekilmesi varlığında ataçman kaybı miktarının hesaplanması.....	17
Şekil 2.6: Periodontitis hastasının (A) ağız içi görünümü ve (B) radyografik görünümü.....	18
Şekil 2.7: Periodontal sağlıktan periodontitise geçiş.....	18
Şekil 2.8: Sağlıklı diş eti, gingivitis, erken-orta dereceli periodontitis ve ileri derece periodontitis görseli.....	19
Şekil 2.9: Periodontal hastalık patogenezinde rol alan hücreler ve etkilerini gösteren şema.....	31
Şekil 2.10: IgG'nin yapısı.....	33
Şekil 2.11: IgG'nin alt tiplerinin yapısal varyasyonu.....	35
Şekil 2.12: Diyabet ve periodontitis arasındaki patogeneiz mekanizması.....	42

Şekil 4.1: IgG1 ELISA verilerinin dağılım grafiği.....59

Şekil 4.2: IgG2 ELISA verilerinin dağılım grafiği.....59



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Periodontitis evrelendirme tablosu.....	22
Tablo 2.2: Periodontitis derecelendirme tablosu.....	23
Tablo 4.1: Gruplara göre cinsiyet dağılımı tablosu.....	54
Tablo 4.2: Gruplara göre yaş dağılımı tablosu.....	54
Tablo 4.3: Yaş ile IgG alt tipleri arasındaki korelasyon analizi tablosu.....	55
Tablo 4.4: Klinik parametrik bulguların gruplara göre dağılım tablosu.....	55
Tablo 4.5: IgG alt tiplerinin seviyesinin gruplara göre karşılaştırma tablosu.....	57
Tablo 4.6: IgG alt tiplerinin korelasyon analizi tablosu.....	58

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

%: Yüzde

<: Küçüktür

≤: Küçük eşittir

>: Büyüktür

°C: Santigrat derece

μL: Mikrolitre

μg: Mikrogram

A.a: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Ab: Antikor

Ag: Antijen

AGE: İleri glikasyon son ürünleri

AS: Ataçman seviyesi

BOP: Sondalamada kanama

C: Sabit bölge

CD: Sondalamada cep derinliği

CL: Sabit hafif zincir

CH: Sabit ağır zincir

CH1: Sabit ağır zincir 1

CH2: Sabit ağır zincir 2

CH3: Sabit ağır zincir 3

CRP: C-reaktif protein

DOS: Diş eti oluğu sıvısı

ELISA: Enzim bağlı immünosorban deneyi

Fab: Antijen bağlayan bölge

Fc: Biyolojik aktivite gösteren bölge

GAP: Generalize agresif periodontitis

Gİ: Gingival indeks

GKP: Generalize kronik periodontitis

GLP1: Glukagon benzeri peptid 1

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

H: Ağır zincir

HbA1C: Hemoglobin A1C

Ig: İmmünoglobulin

IgA: İmmünoglobulin A

IgA1: İmmünoglobulin A1

IgA2: İmmünoglobulin A2

IgD: İmmünoglobulin D

IgE: İmmünoglobulin E

IgG: İmmünoglobulin G

IgG1: İmmünoglobulin G1

IgG2: İmmünoglobulin G2

IgG3: İmmünoglobulin G3

IgG4: İmmünoglobulin G4

IgM: İmmünoglobulin M

IL-1: İnterlökin 1

IL-2: İnterlökin 2

IL-3: İnterlökin 3

IL-4: İnterlökin 4

IL-5: İnterlökin 5

IL-6: İnterlökin 6

IL-10: İnterlökin10

IL-13: İnterlökin 13

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IFN- γ : İnterferon gama

KAK: Klinik ataçman kaybı

KAS: Klinik ataçman seviyesi

kD: Kilodebye

L: Hafif zincir

LAP: Lokalize agresif periodontitis

LKP: Lokalize kronik periodontitis

MHC: Büyük doku uygunluk kompleksi

ml: Mililitre

mm: Milimetre

mg: Miligram

MMP: Matriks metalloproteinaz

MMP-8: Matriks metalloproteinaz 8

MMP-9: Matriks metalloproteinaz 9

MSB: Mine-sement birleşimi

MZ: Marjinal bölge

nm: Nanometre

OPG: Osteoprotegerin

PBS: Fosfat Tampon Solüsyonu

PDL: Periodontal ligament

P.g: Porphyromonas Gingivalis

PG: Prostoglandin

PGE2: Prostoglandin E2

P. Gingivalis: Porphyromonas Gingivalis

PI: Plak indeksi

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

RAGE: AGE reseptörü

RANKL: Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü

RKK: Radyografik kemik kaybı

RKS: Radyografik kemik seviyesi

SK: Sondalamada kanama

T2D: Tip II diyabet

T.d: Treponema Denticola

Th1: T-yardımcı hücre-1

Th2: T-yardımcı hücre-2

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

V: Değişken bölge

Vb.: Ve benzeri

VH: Değişken ağır zincir

VL: Değişken hafif zincir

1.GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, dişlerin etrafındaki bakteriyel biyofilm birikimine karşı gelişen kronik enflamatuvar hastalıklardır (Figueredo ve ark., 2019). Primer etiyolojik faktör bakteriyel biyofilm olmasına karşın konak yanıtını etkileyen çeşitli sistemik, metabolik ve çevresel faktörlerin de periodontal hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Periodontitis riskini arttıran bu sistemik faktörlerden birisi de tip II diyabettir (T2D) (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontal hastalıktaki enflamatuvar yanıtı esas olarak nötrofiller, monositler/makrofajlar, T ve B lenfositler (T ve B hücreler) aracılık etmektedir. (Figueredo ve ark., 2019). Hastalığın başlangıç evresi olan gingivitiste hücresel bağışıklıktan sorumlu olan T lenfositler baskındır. Hastalık periodontitise doğru ilerledikçe humoral bağışıklıkta immünoglobulin üretiminden sorumlu olan B lenfositlerin baskınlığı artar. (Cekici ve ark., 2014; Kulshrestha ve ark., 2013). Periodontal hastalığın risk faktörlerinden olan tip II diyabet de B lenfositlerin immünoglobulin üretiminin bozulmasına sebep olmaktadır (Nikolajczyk ve ark., 2011; Tonetti ve ark., 2018).

Sağlıklı ve periodontal hastalığı olan kişilerde periodontal dokularda immünoglobulinlerin varlığı gösterilmiş; periodontal hastalıkların patogenezi ve şiddeti ile immün yanıt arasında ilişki kurulmuştur (Rathee ve Jain, 2022; Zouali, 2017). Literatüre göre periodontal hastalık durumunda en fazla bulunan immünoglobulin IgG'dir. Daha az miktarda IgM ve IgA bulunmaktadır (Zouali, 2017). IgG'nin ise IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört alt tipi bulunmaktadır. Periodontal dokularda sağlık

ve hastalık durumunda bu IgG alt tiplerinin seviyelerinin farklılık gösterdiği de bildirilmiştir (Ebersole ve ark., 2021; Reinhardt ve ark., 1989; Wilton ve ark., 1992). Ancak literatürde bu konuda sınırlı çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar periodontal hastalıkların 2017’de yenilenen sınıflama sistemine uygun olarak periodontitisi derece ve evre olarak değerlendirmemiştir. Aynı zamanda yeni sınıflama sistemine göre periodontitisin şiddetini etkileyen faktörlerden biri olan diyabetin ve glisemik kontrol derecesinin periodontal dokulardaki IgG alt tipleri üzerine etkisi araştırılmamıştır.

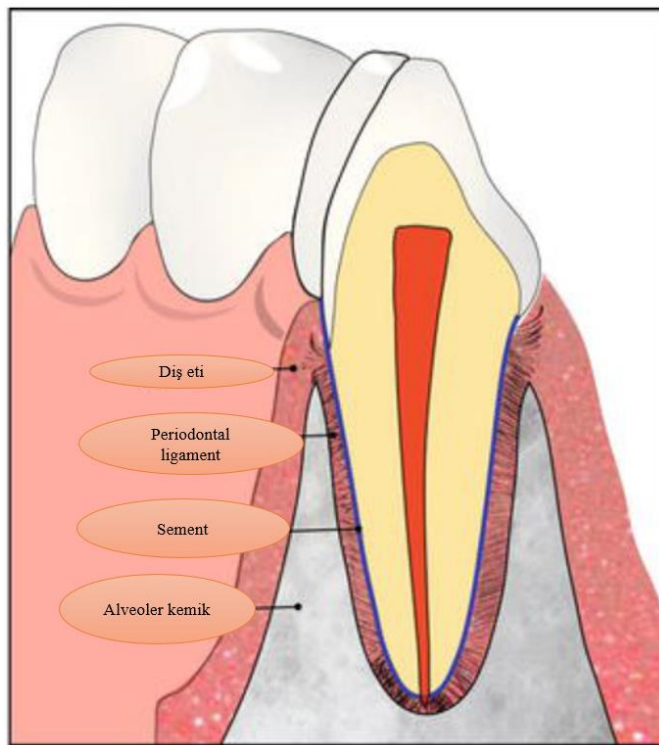
Periodontitisin güncel sınıflama sistemine göre periodontal hastalığın farklı aşamalarında, aynı evredeki farklı şiddetlerdeki periodontitis hastalarında ve glisemik kontrolü olan ve olmayan periodontitis hastalarında IgG alt tipleri arasında bir farklılık olup olmadığının belirlenmesi periodontal hastalığın gelişiminde IgG alt tiplerinin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Bu nedenle bu çalışmanın amacı; periodontal patojenlere karşı primer olarak üretilen immünoglobulin tipi olan immünoglobulin G’nin (IgG) alt tiplerinin seviyesinin; sağlıklı, gingivitisli ve evre III derece B periodontitisli, evre III derece C periodontitisli, diyabetli evre III derece C periodontitisli bireylerden toplanan diş eti oluğu sıvısında (DOS) ELISA yöntemi ile değerlendirilmesidir.

2. İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

2.1. PERİODONSIYUMUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Periodonsiyum dişlerin fonksiyonunu sürdürmesi için gerekli desteği sağlar ve dört ana bileşenden oluşur: Diş eti, sement, alveoler kemik ve periodontal ligament (PDL). Kan damarları, sinirler ve periodontal lifler periodonsiyuma destek sağlar. Yaşam boyunca yeniden şekillenme (rejenerasyon) potansiyeline sahiptir (Newman ve ark., 2018).



Şekil 2.1: Periodontal dokuları gösteren şema (Muñoz-Carrillo ve ark., 2019).

2.1.1. Diş eti (Gingiva)

Histolojik olarak epitel ve bağ doku tabakalarından oluşan sağlıklı diş eti, dişleri ve alveol kemiği mine sement birleşiminin (MSB) koronal kısmına kadar örter. Diş eti;

serbest marjinal diş eti, interdental diş eti ve yapışık diş eti olmak üzere anatomik olarak 3 bölümden oluşur (Newman ve ark., 2018).

Marjinal diş eti, dişleri yaka şeklinde çevreleyen, gingival sulkusun yumuşak doku duvarını oluşturan diş etinin terminal sınırıdır (Ainamo ve Löe, 1966; Newman ve ark., 2018). Yapışık diş eti marjinal diş etinin sonlandığı yerde başlar ve periosta sıkıca bağlıdır, mukogingival sınıra kadar devam eder (Newman ve ark., 2018). Yapışık diş etinin fasiyal kısmındaki genişliği ağzın farklı bölgelerinde değişkenlik gösterir (Bowers, 1963; Newman ve ark., 2018). Genellikle kesici dişler bölgesinde en geniştir (maksillada 3,5 ile 4,5 mm arasında, mandibulada 3,3 ile 3,9 mm) ve arka bölgelerde daha dardır (maksiller birinci küçük azı dişlerinde 1,9 mm ve mandibular birinci küçük azı dişleri bölgesinde 1,8 mm) (Ainamo ve Löe, 1966; Newman ve ark., 2018). İnterdental diş eti, diş temas alanının altındaki interproksimal boşluk olan diş eti embraşürünü oluşturur. İnterdental diş eti piramidal olabileceği gibi “col” şeklinde de olabilir (Newman ve ark., 2018).

Diş eti sulkusu bir tarafta diş yüzeyi diğer tarafta diş etinin serbest kenarından oluşan “V” şeklinde bir yarıktır. Diş eti sulkusunun derinliği klinik olarak önemli bir parametredir. Normal veya ideal koşullarda diş eti oluşunun derinliği 0 mm veya 0 mm'ye yakındır (Gottlieb, 1933; Newman ve ark., 2018). Klinik olarak sağlıklı insan diş etinde, bir miktar sulkus derinliği bulunabilir. Bu sulkusun derinliği, histolojik kesitler üzerinde incelendiğinde bazı çalışmalarda 0 ile 6 mm arasındaki varyasyonlarla 1,8 mm olarak; bazı çalışmalarda ise 1,5 mm ve 0,69 mm olarak bildirilmiştir (Gargiulo ve ark., 1961; Newman ve ark., 2018; Weski, 1922). İnsanlarda klinik olarak normal diş eti sulkusunun sondalama derinliği 2-3 mm'dir. Bir sulkusun histolojik derinliği, sondun penetrasyon

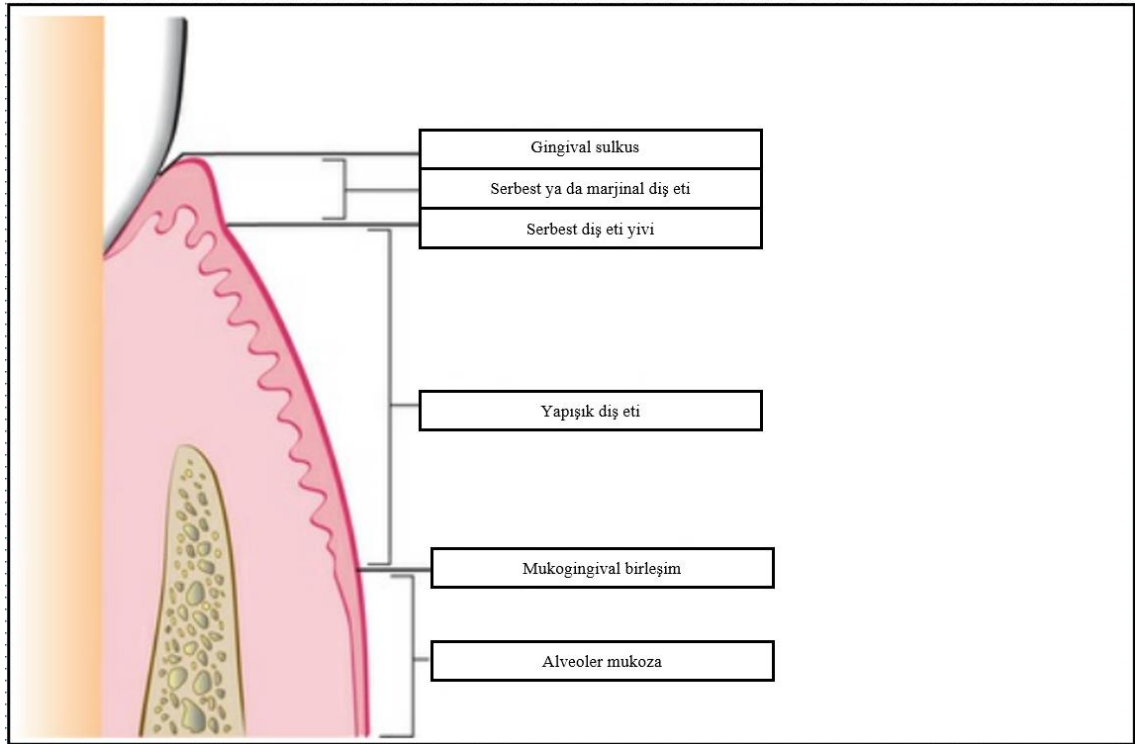
derinliğine tam olarak eşit değildir. Sondun penetrasyon derinliği; sond çapı, sondalama kuvveti ve enflamasyon seviyesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir (Garnick ve ark., 1989; Newman ve ark., 2018).

Diş etinin klinik ve mikroskopik özellikleri

Yapışık ve marjinal diş etinin rengi genellikle mercan pembesidir; vasküler beslenme, epitel kalınlığı, keratinizasyon derecesi ve pigment içeren hücrelerin varlığı diş etinin rengini belirleyen faktörlerdir. Renk, kişiden kişiye değişir ve kutanöz pigmentasyon ile ilişkilidir. Açık tenli sarışın kişilerde; esmer, koyu saçlı kişilere göre daha açık renktedir (Newman ve ark., 2018).

Diş etinin boyutu, hücresel ve hücreler arası elemanların toplam hacmine ve bunların vasküler desteğinin toplamına eşittir. Diş etinin boyutu, periodontal sağlık ve hastalık durumunda değişir (Newman ve ark., 2018).

Diş eti “stippling” olarak adlandırılan portakal kabuğu görüntüsüne benzeyen noktalı bir yapıya sahiptir. Yapışık diş eti stippling yapısı gösterirken; serbest marjinal diş eti göstermez. Stippling yapısı diş eti kurutulduğu zaman belirginleşir. Şekli ve boyutu kişiden kişiye ve aynı ağzın farklı bölgelerinde değişkenlik gösterir. Periodontal hastalık durumunda stippling yapısı bozulabilir (Newman ve ark., 2018).



Şekil 2.2: Diş etinin anatomik işaretlerini gösteren diyagram (Newman ve ark., 2018).

Bağ doku yüzeyini kaplayan diş eti epiteli konumlarına ve bileşimlerine göre 3 gruba ayrılır: Oral epitel, sulkuler epitel ve birleşim epiteli. Oral epitel, oral ve vestibüler yüzeyleri kaplar. Ortalama olarak, oral epitelin kalınlığı 0,2 ila 0,3 mm'dir. Sulkuler epitel, diş eti sulkusunun yumuşak doku duvarını örter ve birleşim epitelinin koronal sınırından diş eti kenarının tepesine kadar uzanır. Birleşim epiteli, diş etini dişe bağlar ve diş yüzeyini yaka şeklinde sarar (Newman ve ark., 2018). Birleşim epiteli yapısal olarak sulkuler epitelden farklıdır ve daha geçirgendir (Bosshardt, 2018). Diş eti sulkusunun tabanından alveolar kemik marjininin yaklaşık 2.0 mm koronale kadar devam eder. Yapısal ve fonksiyonel özellikleri sayesinde periodontal patojenlere ve bunların ürünlerine karşı çok etkili bir bariyer görevi görür (Bartold ve ark., 2000; Bosshardt,

2018). Enflamatuvar hücrelerin ve konak savunma hücrelerinin sulkus bölgesine geçişine izin verir. Aynı zamanda, hasarlı dokuların hızlı bir şekilde onarımına katkıda bulunur (Subbarao ve ark., 2019). Birleşim epitelinin bütünlüğü sağlıklı bir periodonsiyum için çok önemlidir. Bu bütünlüğün bozulması periodontal hastalıklara zemin hazırlar (Bosshardt, 2018).

Diş ve diş eti bağlantısını sağlayan yapıya dentogingival birleşim adı verilir. Dentogingival birleşim; birleşim epiteli ve bağ dokusundan oluşur. Birleşim epiteli, hemidesmozomlar aracılığıyla bağ dokusu ile diş bağlantısını sağlar (Xu ve ark., 2020).

2.1.2. Alveol Kemik

Alveol kemik; dişleri destekleyen, mekanik strese maruz kalan ve sürekli kemik yeniden yapılanmasına (remodelasyon) uğrayan bir bağ dokudur (Bartold ve ark., 2000).

Alveol kemiğin 2/3'ünü inorganik matriks, 1/3'ünü organik matriks oluşturur. İnorganik matriks temel olarak kalsiyum ve fosfat minerallerinin yanı sıra hidroksil, karbonat, sitrat ve eser miktarda diğer iyonlardan oluşur. Organik matriksin ise yaklaşık yüzde (%) 90'ını tip I kollajen oluşturmaktadır (Newman ve ark., 2018).

Periodonsiyumu oluşturan diş eti, alveol kemik, sement ve periodontal ligament fonksiyonel bir ünite oluşturur. Gelen kuvvetler kök ve periodontal ligament vasıtasıyla alveol kemiğe iletilir. Alveol kemik dişlerin sürmesiyle oluşur ve dişler kaybedildiği zaman rezorbe olur. Bu sebeple diş kaybı sonrasında alveol kemikte hem horizontal hem de vertikal kemik kayıpları görülür (Lang ve Lindhe, 2015). Alveoler kemik kaybı sistemik hastalıklardan ve patolojik faktörlerden etkilenmektedir (Li ve ark., 2021).

2.1.3. Periodontal Ligament (PDL)

Periodontal ligament (PDL), bir tarafta semente diğer tarafta alveol kemiğe sıkıca bağlı olan, kan ve sinir desteği içeren, fibröz bir ağıdır. İçeriğini büyük miktarda tip I kollajen ve az miktarda tip III kollajen oluşturur (De Jong ve ark., 2017).

Periodontal ligament dişin fizyolojik mobilitesinden sorumludur. Periodontal ligamentin genişliği, kalitesi ve yüksekliği diş mobilitesini etkiler. PDL'nin ortalama genişliği 0.25 mm'dir. Ancak fonksiyonda olmayan ve sürmemiş dişlerde PDL genişliği azalırken; hiperfonksiyonda olan dişlerde artış gösterir (Newman ve ark., 2018). Periodontitis PDL'de yıkıma neden olur ve hastalık tedavi edilmezse diş kayıpları yaşanabilir (De Jong ve ark., 2017).

2.1.4. Sement

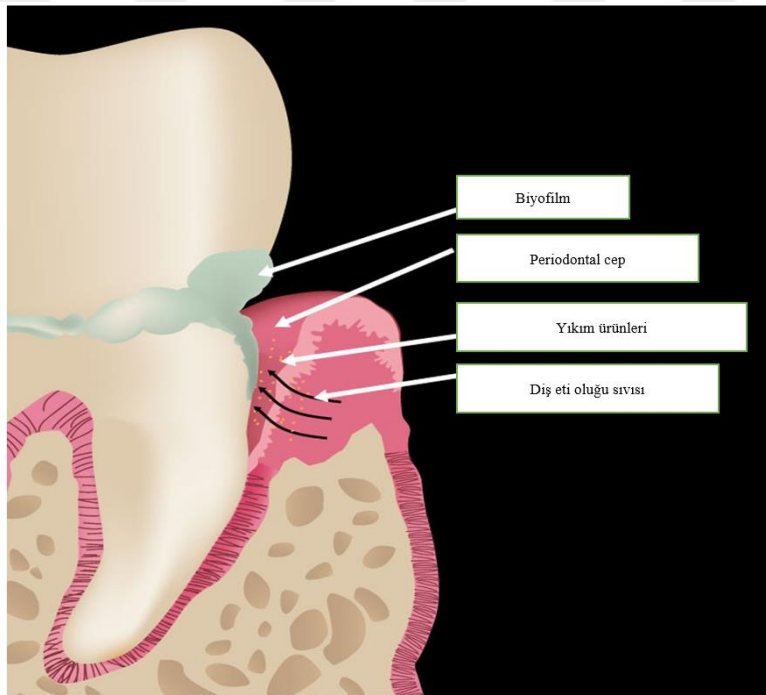
Sement, dişlerin köklerini kaplayan ve periodontal ligamentin kollajen lifleri yoluyla dişin alveolar kemiğe bağlanmasını sağlayan mineralize bir dokudur (Arzate ve ark., 2015).

Sement temel olarak organik matriks, mineral ve sudan oluşur. Sementin kütlelerinin yaklaşık olarak yarısı inorganiktir. Bu inorganik yapının büyük bir kısmını hidroksiapatit kristalleri oluşturur (Newman ve ark., 2018).

Sement organik matriksinin ana bileşeni tip I kollajendir. Çok az miktarda da tip III kollajen içermektedir. Ayrıca sement; hyalüronik asit, dermatan sülfat, kondroitin sülfat gibi glikozaminoglikanlar ve sialoprotein, osteopontin gibi kollajen olmayan proteinler de içermektedir (Arzate ve ark., 2015). İnervasyonu yoktur. Kan ve lenf damarı içermez. Fizyolojik rezorpsiyon ve remodelasyon göstermez. Hayat boyu birikimi devam eder (Lang ve Lindhe, 2015).

2.2. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS)

DOS, gingival sulkus veya periodontal cep içerisinde bulunan, subgingival plak bakterilerine karşı üretilen bağışıklık yanıtının tüm önemli moleküler ve hücresel bileşenlerinden oluşan eksüdadır (Taylor ve Preshaw, 2016). Periodontal sağlık durumunda transüda özellik gösterirken; periodontal hastalık durumunda eksüda özellik gösteren fizyolojik bir sıvıdır (Khurshid ve ark., 2017). Birleşim epitelinin yapısının korunmasında ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında önemli bir rol oynar (Subbarao ve ark., 2019).



Şekil 2.3: Diş eti oluğu sıvısının oluşumu (Barros ve ark., 2016).

DOS akışı, sıvının diş eti cebine girip çıkması işlemi olarak tarif edilir ve genellikle saatte birkaç mikrolitredir (Subbarao ve ark., 2019).

Diş eti oluşu sıvısının içeriğinde temel olarak epitel doku döküntüleri, metabolitler, enflamatuvar mediyatörler, spesifik immünoglobulinler, antijenler, hücresel öğeler, subgingival mikrobiyal plak, çeşitli özellikteki enzimler ve elektrolitler bulunur. Bu bileşimin içeriği ve miktarı periodontal sağlık ve hastalık durumlarında değişmektedir (Khurshid ve ark., 2017; Newman ve ark., 2018).

Diş eti oluşu sıvısının içinde bulunan temel maddeler aşağıda belirtilmektedir:

- Enzimler: Alkalen fosfataz, katepsin B-D, kollajenaz, fosfataz vb.
 - Hücresel elemanlar: Deskuame epitel hücreleri, bakteriler ve lökositler
 - İnorganik iyonlar: Potasyum, sodyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfat
 - Organik iyonlar: İmmünoglobulinler, albüminler, gamaglobulinler, proteinler
 - Bakteriye ürünler: Endotoksinler, tripsin benzeri enzimler, asit fosfataz vb.
- (Khurshid ve ark., 2017).

DOS'un potansiyel tanısal önemi, altmış yılı aşkın bir süre önce fark edilmiştir. Özellikle periodontitis ve gingivitis olmak üzere periodontal hastalıkların teşhisinde non-invaziv bir yöntem olarak önemli bir rol oynamaktadır. Periodonsiyumdaki enflamasyonun şiddeti, DOS miktarını etkiler ve enflamasyonun şiddeti arttıkça DOS miktarı artar. Bu nedenle DOS, sadece periodontal hastalığın tanımlanmasında bir teşhis aracı olarak kullanılmakla kalmaz, aynı zamanda bu hastalığın ilerlemesinin saptanmasına da yardımcı olabilmektedir (Khurshid ve ark., 2017).

Diş fırçalama gibi diş etini mekanik olarak uyaran stimülasyonlar, hormonal kontraseptif kullanımı, ovulasyon dönemleri, protez aparatı ve sigara kullanımı ile DOS miktarı artış gösterirken; okluzal travma durumunda artış göstermez. DOS miktarını

etkileyen diğer faktörler periodontal tedavi ve sirkadiyen periyod dönemidir (Newman ve ark., 2018).

2.2.2. Diş Eti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri

Kâğıt şerit kullanılması

Kâğıt şeritler sulkus içine (intrasulkuler yöntem) veya girişine (ekstrasulkuler yöntem) yerleştirilir. Ekstrasulkuler yöntemde cep içi tahrişi en aza indirmek için kâğıt şeridin sulkus girişine veya sulkus girişinin hemen üzerine yerleştirilmesi önerilmiştir. Bu şekilde dışarı sızan DOS, sulkus epiteli ile temas etmeden şerit tarafından emilir. İntrasulker yöntemde ise kâğıt şerit direkt olarak sulkus içine yerleştirilir (Nazar Majeed ve ark., 2016; Subbarao ve ark., 2019).

Cep içerisine emici ipliklerin yerleştirilmesi

İplikler dişin etrafındaki diş eti oluşuna yerleştirilir ve toplanan sıvı miktarı örnek ipliğin tartılmasıyla hesaplanır (Subbarao ve ark., 2019).

Mikropipetlerin kullanılması

Mikropipetlerin kullanılması, sıvının kılcallık yöntemi ile toplanmasını sağlar. Standart uzunluk ve çaptaki kılcal tüpler cebe yerleştirilir. Bu yöntem ile toplanan DOS, santrifüj edilerek analiz edilir (Nazar Majeed ve ark., 2016; Subbarao ve ark., 2019).

Krevikular Yöntem

Bu yöntemde, üst çeneyi kaplayan, yumuşak kenarlı ve diş eti kenarlarını takip eden bir oluğa sahip sert akrilik plakadan oluşan bir aparey kullanılır ve bu aparey dört adet toplama tüpüne bağlanır. Sulkusun yıkanması, peristaltik pompa kullanılarak sulkusun bir taraftan diğer tarafa doğru durulanmasıyla yapılır (Subbarao ve ark., 2019).

2.3. PERİODONTAL DOKULARDA HASTALIK VE SAĞLIK

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; “Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması değil, fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir.”. Periodontal sağlık ise, klinik olarak tespit edilebilir periodontal enflamasyonun olmaması durumudur (Chapple ve ark., 2018).

Klinik periodontal sağlık; klinik ataçman kaybı (KAK) veya kemik kaybı olmayan bir periodonsiyumda görülebileceği gibi azalmış bir periodonsiyumda (periodontitis öyküsü olmayan bir hastada, travma, kronik boyu uzatma ameliyatı vb. nedenlerle oluşan klinik ataçman kaybı olan hastalarda veya başarılı şekilde tedavi edilmiş, periodontal olarak stabil, periodontitis öyküsü olan hastalarda) da gözlenebilir (Chapple ve ark., 2018).

Periodontal hastalıklar, diş eti, kemik ve periodontal ligamenti etkileyerek diş kaybına ve sistemik enflamasyona sebep olan enflamatuvar durumlardır. Periodontal hastalık süreci oral mikrobiyaya dengesinin bozulmasına bağlı olarak ilerler. Bu süreç, konağın bağışıklık sistemini etkileyerek akut bir enflamasyona neden olur (Lang ve Lindhe, 2015). Akut enflamasyon durumunda kan damarları genişler (vazodilatasyon), kılcal damar geçirgenliği artar, kan akışında artış görülür, nötrofiller kapiller duvardan enfekte dokuya doğru göç eder. Kısa bir süre sonra nötrofillerin yerini makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositler almaya başlar; enflamasyon bölgesinde enflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve enzimler üretilir. Bunların sonucunda doku hasarı ilerler ve enflamasyon kronik bir hal alır (Pahwa ve ark., 2021). Bu enflamatuvar durum, periodontal olarak etkilenen diş çekilene kadar ya da hastalığa sebep olan mikrobiyal biyofilm uzaklaştırılıp enflamasyon azalana kadar, aktif ve pasif dönemler şeklinde devam eder (Kinane ve ark., 2017).

2017 Dünya Çalıştayı'nda periodontal hastalık ve durumları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

1. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar:

- Periodontal sağlık ve gingival sağlık
- Dental biyofilme bağlı gingivitis
- Dental biyofilme bağlı olmayan gingival hastalıklar

2. Periodontitis:

- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodontitis
- Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis

3. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar:

- Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar
- Periodontal apseler ve endodontal-periodontal lezyonlar
- Mukogingival deformite ve durumlar
- Travmatik okluzal kuvvetler
- Diş ve protez ile ilişkili faktörler (Caton ve ark., 2018).

Dental biyofilm kaynaklı gingivitis, sağlam veya azalmış bir periodonsiyumda veya periodontitisli bir hastada görülmesine bağlı olarak da şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- Sağlam bir periodonsiyumda meydana gelen gingivitis

-Periodontitis öyküsü olmayan bir hastada azalmış periodonsiyumda meydana gelen gingivitis (örneğin, kuron boyu uzatma)

-Başarıyla tedavi edilmiş bir periodontitis hastasında azalmış bir periodonsiyumda meydana gelen gingivitis (Chapple ve ark., 2018).

Biyofilme bağlı olmayan diş eti hastalıkları ise şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- Genetik/kazanılmış bozukluklar
- Spesifik enfeksiyonlar
- Bağışıklık ve iltihabi durumlar
- Reaktif süreçler
- Endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar
- Neoplazmalar
- Travmatik lezyonlar
- Gingival pigmentasyon (Chapple ve ark., 2018).

2.3.1. Gingivitis

Gingivitise sebep olan primer etiyolojik faktör dental plaktır. Gingivitis, bakteri plağına karşı meydana gelen enflamasyona karşı diş eti dokusunun verdiği enflamatuvar bir yanıttır. Plak ortadan kaldırıldığı zaman enflamasyonun klinik bulguları ve semptomları geriler. Ergenlik, adet döngüsü, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hiperglisemi, lösemi, sigara kullanımı, yetersiz beslenme, belirgin subgingival restorasyon marjinleri ve hiposalivasyon plak kaynaklı gingivitisin potansiyel değiştirici faktörleridir (Murakami ve ark., 2018).

Gingivitisin klinik bulguları; diş eti enflamasyonun şiddeti ile doğru orantılı olan sondalamada kanama, diş etlerinde ödem, şişlik, kızarıklık, bıçak sırtı marjinin kaybı ve papillerde küntleşme, diş taşı ve/veya plak varlığıdır. Sağlıklı diş eti, mercan pembesi

renkleyken; gingivitis varlığında vaskülarizasyon derecesi artar, keratinizasyon derecesi azalır. Buna bağlı olarak gingivitiste diş eti daha kırmızı görünür. Alveol kemik kaybı ve ataçman kaybı görülmez. Gingivitis klinik bir tanıdır. Histolojik incelemeler sonucunda ise iltihaplı diş eti dokusunda epitelin ülserle olduğu gözlemlenir. Çünkü enflamatuvar mediyatörler koruyucu bir bariyer görevi gören epitel dokusunun fonksiyonunu bozar. Bu ülserle epitelin onarımı, gingivitise sebep olan etiyolojik faktörlerin uzaklaştırılmasına bağlıdır (Chapple ve ark., 2018; Newman ve ark., 2018).



Şekil 2.4: Gingivitis: (a) 0. günde sağlıklı diş etlerinin görünümü. (b) Bireyin oral hijyene 1 hafta ara vermesi sonucunda diş etlerinin görünümü. (c) Bireyin oral hijyene 2 hafta ara vermesi sonucunda diş etlerinin görünümü. (d) Bireyin oral hijyene 3 hafta ara vermesi sonucunda diş etlerinin görünümü. Plak birikimi, generalize gingivitisin gelişmesine neden olmuştur (Lang ve ark., 2009).

Periodontitis öyküsü olmayan bir hastada intakt periodonsiyumdaki gingivitis ve azalmış periodonsiyumdaki gingivitis durumlarında sondalamada cep derinliği (CD) 3 mm'e eşit ya da daha küçüktür (≤ 3 mm). Sondalama esnasında ağzın en az %10'unda

kanama bölgeleri görülür. Lokalize gingivitis durumunda sondalamada kanama yüzdesi %10 ile %30 arasındadır. Generalize gingivitiste ise ağzın %30'undan (>%30) daha fazlasında sondalamada kanama görülmektedir (Chapple ve ark., 2018).

2.3.2. Periodontitis

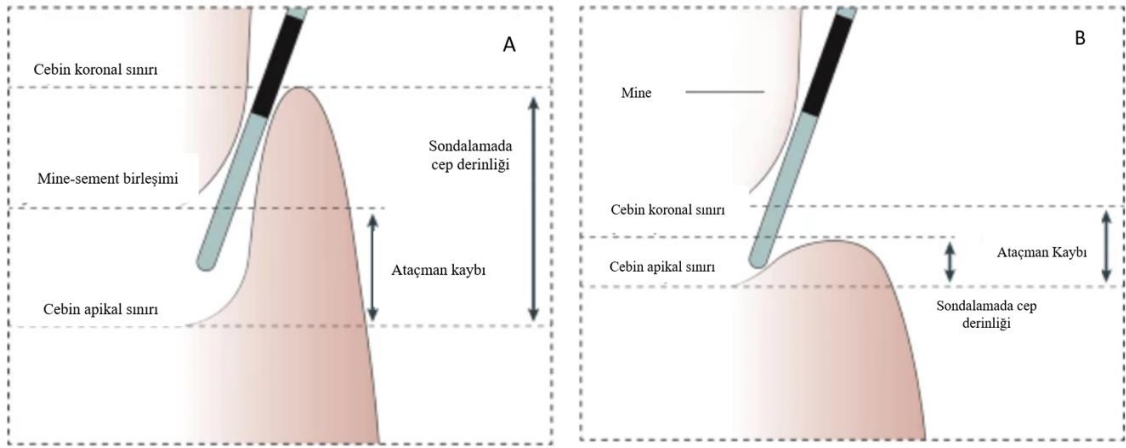
Periodontitis; alveol kemik kaybı ve ataşman kaybının meydana geldiği kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Tonetti ve ark., 2018). Periodontitis hastalarında diş eti iltihabı, klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybının radyografik kanıtları, sondalamada artmış cep derinliği, sondalama sırasında kanama ve patolojik migrasyon görülür (Kwon ve ark., 2021). Periodontitis diş kayıplarına yol açabilmesi sebebiyle çiğneme fonksiyonunu ve estetiği olumsuz etkileyerek, bireyin yaşam kalitesini bozabilir. Bu sebeple periodontitis sosyal yaşamı etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir (Papapanou ve ark., 2018).

Periodontitisin başlaması ve ilerlemesi; diş eti iltihabına, diş eti sulkusuna yerleşen bakterilere karşı gelişen antibakteriyel mekanizmalara ve doku yıkım ürünlerine cevap olarak ortaya çıkan ekolojik değişikliklere bağlıdır (Papapanou ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitiste klinik durum; lezyon sayısına, şiddetine, dağılımına, lezyonun ark içindeki yerleşimine ve hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Sondalamada cep derinliği (CD), periodontitisin değerlendirilmesi için tek başına yeterli değildir. Periodontitis hastalarında sondalamada cep derinliği, klinik ataşman kaybı (KAK) ile birlikte değerlendirilmelidir. Diş eti çekilmesi varlığında, klinik ataşman kaybı (KAK); sondalanan cep derinliğinin ölçümüne diş eti çekilmesi miktarının

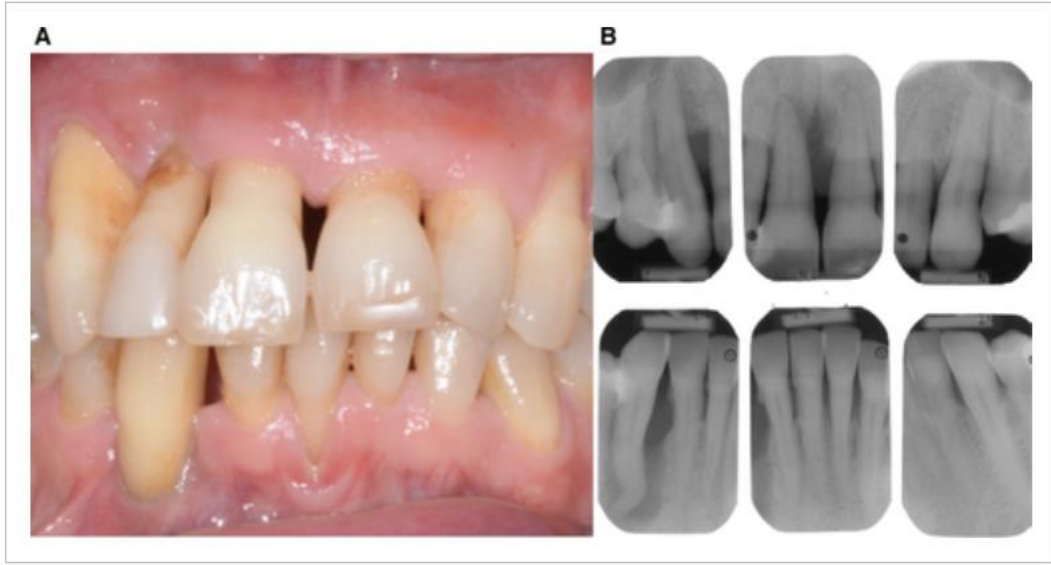
eklenmesi ile hesaplanır. Diş eti çekilmesinin olmadığı durumlarda ise klinik ataçman kaybı (KAK); sondalanan cep derinliği ölçümünden, mine-sement birleşimine kadar olan koronal marjinal diş eti yüksekliğinin çıkarılması ile hesaplanır (Newman ve ark., 2018).



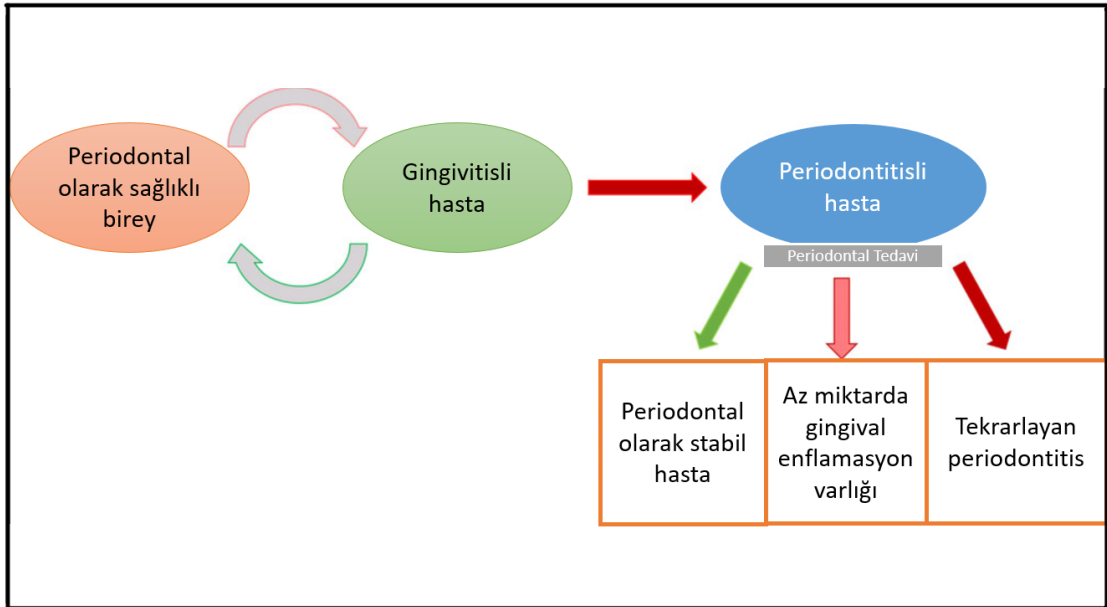
Şekil 2.5: A) Diş eti çekilmesinin olmadığı durumda ataçman kaybı miktarının hesaplanması B) Diş eti çekilmesi varlığında ataçman kaybı miktarının hesaplanması (Kinane ve ark., 2017).

Periodontitisi gingivitisten ayıran klinik özellikler; periodontitiste enflamatuvar yıkıma bağlı olarak alveol kemik kaybı, ataçman kaybı ve periodontal cep oluşumunun görülmesidir. Bazı vakalarda ataçman kaybıyla birlikte diş eti çekilmesi de vardır. Bu yüzden klinik ataçman seviyesi dikkate alınmadan yapılan sondalama derinliği ölçümleri, periodontitis teşhisini ve hastalığın ilerlemesini gizleyebilir (Newman ve ark., 2018).

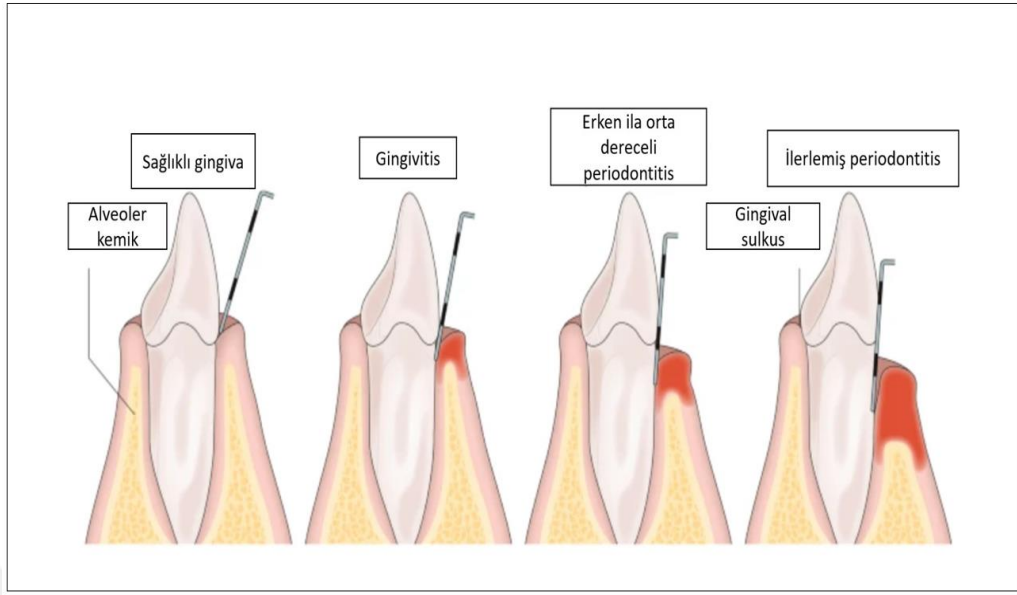
Periodontal klinik muayenede; sondalamada kanama olması enflamasyonun varlığının veya enflamasyonun devam ettiğinin önemli bir klinik işaretidir. Sondalamada kanama görülen dişlerde ataçman kaybı riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Newman ve ark., 2018).



Şekil 2.6: Periodontitis hastasının (A) ağız içi görünümü ve (B) radyografik görünümü (Salvi ve ark., 2023).



Şekil 2.7: Periodontal sağlıktan periodontitise geçiş (Chapple ve ark., 2018). Gingivitis geri dönebilen bir enflamatuvar süreç iken periodontitis geri dönüşümsüzdür. (Chapple ve ark., 2018).



Şekil 2.8: Sağlıklı diş eti, gingivitis, erken-orta dereceli periodontitis ve ileri derece periodontitis görseli (Kinane ve ark., 2017).

Daha önce “agresif ve kronik” olarak sınıflandırılan periodontitis, 2017 Dünya Çalıştayı’ndan sonra çok boyutlu bir evrelendirme ve derecelendirme sistemine dayandırılmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

2017 Dünya Çalıştayı’na göre periodontitis tanısı koyabilmek için aşağıda belirtilen iki durumdan birisinin gerçekleşmesi gerekir:

1. İnterdental klinik ataçman kaybının bitişik olmayan iki veya daha fazla dişte belirlenmesi veya
2. 3 mm ya da daha fazla bukkal veya oral klinik ataçman kaybı ve 3 mm’den derin periodontal cebin iki ya da daha fazla dişte olması (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontal klinik muayene esnasında periodontitis teşhisi koymak için değerlendirme yapılırken ilk olarak klinik ataçman kaybı (KAK) göz önüne alınmalıdır.

Eğer mevcut değilse o zaman radyografik kemik seviyesi (RKS) değerlendirilmelidir (Tonetti ve ark., 2018). Ancak klinik ataçman kaybı aşağıdaki periodontal olmayan sebeplerden dolayı meydana geldiyse periodontitis teşhisi konulamaz:

1. Travmaya bağlı diş eti çekilmesi
2. Servikal bölgeye uzanan çürük
3. Üçüncü molar diş çekimi veya malpozisyonu
4. Vertikal kök kırığı
5. Marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon (Tonetti ve ark., 2018).

2017 yılında toplanan Dünya Periodontoloji Çalıştayı periodontitis evrelendirme ve derecelendirme sistemine göre yeniden revize etmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

Evrelendirme; hastalığın şiddetini ve karmaşıklığını ifade eder. Dört kategoriye ayrılır (Evre I-IV). Periodontitisin evresi; interdental klinik ataçman kaybı, alveoler kemik kaybı, sondalamada cep derinliği, vertikal kemik kaybı, furkasyon tutulumu, çiğneme disfonksiyonu, sekonder okluzal travma, periodontal sebeplere bağlı olarak kaybedilen diş sayısı ve mevcut kalan diş sayısına göre belirlenir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre I Periodontitis: Ataçman kaybının erken aşamalarını temsil eden gingivitisten periodontitise geçiş evresidir. Diş eti iltihabının devam etmesi ya da tedavi edilmemesi ve biyofilm varlığına bağlı olarak gelişir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre II Periodontitis: Periodontitisin diş destek dokularında kayba sebep olması ile karakterize yerleşik periodontitistir. Yapılan klinik muayene sonucunda periodontal

destek doku kaybı tespit edilir. Düzenli olarak yapılan kişisel ağız bakımı ve profesyonel destek ile hastalık kontrol altına alınabilir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre III Periodontitis: Bu evrede; kökün ortasına kadar uzanan alveoler kemik kaybı, furkasyon tutulumu, derin kemik içi defektler, periodontal hasara bağlı diş kaybı, lokalize kemik defektleri ve derin periodontal lezyonlar görülür. Hastalık tedavi edilmediği durumda periodontal destek dokularda yıkım devam eder ve diş kayıplarına sebep olabilir. Diş kayıpları olsa da çiğneme fonksiyonu hala korunmaktadır (Papapanou ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

Evre IV Periodontitis: Periodontal doku desteği önemli ölçüde azalmıştır. Bu evrede; kökün apikaline kadar uzanan periodontal lezyon varlığı ve dentisyon kaybına sebep olabilecek çoklu diş kayıpları mevcuttur. Çiğneme disfonksiyonu ve sekonder okluzal travma görülebilir. Tedavinin amaçlarından biri çiğneme fonksiyonunu yeniden kazandırmaktır (Tonetti ve ark., 2018).

Evreye karar verirken ilk önce klinik ataçman kaybı (KAK) belirlenmelidir; eğer mevcut değilse o zaman radyografik kemik seviyesi (RKS) değerlendirilmelidir. Karmaşıklık faktörlerinin mevcut olmadığı durumlarda bile periodontitis sebebiyle kaybedilen diş sayısı hastalığın evresini değiştirir. Karmaşıklık faktörleri periodontitisin evresini daha yüksek evreye kaydırabilir. Örneğin; furkasyon tutulumu II- III KAK'tan bağımsız olarak evreyi III veya IV'e yükseltebilir. Evre III ve Evre IV arasındaki fark primer olarak karmaşıklık faktörlerine bağlıdır. Tedavi tamamlandıktan sonra hastalar idame fazına alınmalıdır ve KAK ve RKS hala primer evre belirleyici faktörlerdir. Tedavi sonrası evre seviyesi daha düşük bir evreye geçmemelidir; çünkü idame fazında

karmaşıklık faktörleri göz önüne alınarak hasta takibi sağlanmalıdır (Papapanou ve ark., 2018).

Tablo 2.1: Periodontitis evrelendirme tablosu (Tonetti ve ark., 2018).

EVRE	PERİODONTİTİS	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
Şiddet	İnterdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3	Orta veya apikal 1/3
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok		Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥5 diş kaybı
Karmaşıklık Faktörleri	Lokal	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak Sondalama derinliği ≥6 mm vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II – III furkasyon defektleri Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma(diş mobilitesi ≥2) Şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20den az diş(10 karşılıklı diştan az)
Boyut ve Dağılım	Lokalize (≤%30 diş) Generalize(≥%30 diş) Molar-İnsizal Bölge				

Derece, periodontitisin progresyon hızının göstergesidir ve Derece A-Derece B-Derece C olmak üzere üç seviyeye ayrılır. Birincil kriterler derecenin doğrudan ya da dolaylı belirleyicileridir. Doğrudan kanıtlar mevcut değilse o zaman dolaylı kanıtlara bakılarak dereceye karar verilmelidir. Hastalığın derecesini belirlemek için kullanılan doğrudan kanıt; hastanın son 5 yıl içindeki radyografik kemik kaybı (RKK) ya da KAK'a bakılarak elde edilir. Dolaylı kanıtlar kullanılacağı zaman; periodontitisten en çok etkilenen dişteki alveol kemik kaybı yüzdesi hastanın yaşına bölünerek bir yüzdelik oran elde edilir. Bu orana göre derece belirlenir. Başlangıçta her periodontitis hastası derece B

olarak kabul edilmelidir; mevcut kanıtlara bakılarak derece A ya da derece C'ye geçilebilir. Sigara ve tip II diyabet periodontitis derecesi için risk belirleyici faktörlerdir. Periodontitis hastasının HbA1c değeri 7'den büyük ise veya günde 10 adet ya da daha fazla sigara içiyorsa hasta derece C olarak değerlendirilir (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 2.2: Periodontitis derecelendirme tablosu (Tonetti ve ark., 2018).

DERECE			Derece A: Yavaş ilerleme	Derece B: Orta hızla ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Birincil Kriterler	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Radyografik kemik kaybı veya KAK	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda <2 mm kayıp	5 yıl sonunda ≥2 mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Kemik kaybı%/yaş	<0,25	0,25 – 1.0	> 1,0
		Vaka fenotipi	Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller
Dereceyi modifiye eden faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmiyor	Günde <10 adet içiyor	Günde ≥10 adet içiyor
		DM	Normal	HbA1C <7.0 olan DM hastası	HbA1C ≥7.0 olan DM hastası
Periodontitisin sistemik etkisinin riski	Enflamatuvar yük	Yüksek duyarlılık CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L

2.4. PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİ

Periodontal dokularda meydana gelen ilk enflamasyon bulguları patolojik değildir. Dental plak uzaklaştırıldıktan sonra doku homeostazı yeniden sağlanır ve periodontal dokular sağlığına yeniden kavuşur. Eğer dental plak uzaklaştırılmazsa enflamasyon ilerler ve patolojik hale gelir (Cekici ve ark., 2014). Dental plakta bulunan

bakteriler, konak immün yanıtını tetikleyerek çeşitli proenflamatuvar mediyatörler üretilmesine sebep olur ve sonuç olarak periodontal dokularda hasara yol açar (Jiang ve ark., 2020).

Periodontal hastalık ilk kez Page ve Schroeder tarafından 1976 yılında dört aşamada açıklanmıştır (Rathee ve Jain, 2022):

1. Başlangıç Lezyonu: Plak birikimini takiben ilk dört gün içinde gelişir. Bağ dokusunun yaklaşık olarak %5-%10'luk kısmı etkilenmiştir. Bu aşamada baskın olan enflamatuvar hücreler nötrofillerdir (Rathee ve Jain, 2022). Nötrofiller, doku enfeksiyonu, yaralanma veya enflamasyona yanıt olarak etkilenen bölgeye dolaşımdan gelen ilk hücrelerdir (Hajishengallis ve ark., 2020). Başlangıç lezyonu lökositlerin ve endotel hücrelerinin bakteriyel biyofilme karşı verdiği yanıttır. Bu aşamada klinik enflamasyon bulgusu yoktur; dokulardaki değişiklikler histolojik olarak gözlemlenebilmektedir (Cekici ve ark., 2014).
2. Erken Lezyon: Plak birikiminin başlangıcını takiben bir hafta sonra ortaya çıkar. Bu aşamada gingivitisin sondalamada kanama, diş etinde kızarıklık gibi klinik belirtileri ortaya çıkmaya başlamıştır (Rathee ve Jain, 2022). Baskın olan enflamatuvar hücreler toplam enflamatuvar hücrelerin %75'ini oluşturan lenfositlerdir. Lenfositlerin ise büyük çoğunluğunu T hücre grubu oluşturmaktadır. Bu aşamada ortamda nötrofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve plazma hücreleri de bulunmaktadır. Başlangıç lezyonunda görülen tüm değişiklikler erken lezyonla birlikte artmaya devam etmektedir (Gavin, 1970; Lindhe ve ark., 1974; Listgarten ve Ellegaard, 1973; Newman ve ark., 2018; Page, 1991; Payne ve ark., 1975). %60-%70 oranında kollajen kaybı görülür. (Rathee ve Jain, 2022). Diş eti; yeni mikrovasküler yatakların açılması, kılcal damar proliferasyonu ve vazodilatasyona

bağlı olarak eritemli bir görünüme sahiptir (Lindhe ve Harald, 1975; Newman ve ark., 2018). Vasküler geçirgenliğin artışına bağlı olarak DOS akışı ve nötrofil göçü artar. Fibroblastların dejenere olması sonucu lökositlerin sızabileceği mevcut alan artar. Epitel dokunun bazal hücreleri bağ dokunun kollajeni yıkılmış bölgelerine doğru proliferer olur (Newman ve ark., 2018; Payne ve ark., 1975; Schroeder, 1970). Erken lezyon için belirli bir süre yoktur, uzun dönem devam edebilir (Rathee ve Jain, 2022).

3. Yerleşik Lezyon: Klinisyenler yerleşik lezyonu “kronik gingivitis” olarak adlandırır. Erken lezyondan yerleşik lezyona ilerleme dental plağın bileşimi ve miktarına, konağın duyarlılığına, sistemik ve lokal faktörlere bağlıdır. Yerleşik lezyondaki enflamatuvar hücre infiltratı, enflamasyonlu bağ dokunun büyük bir kısmını kaplar. Kan damarlarının etrafında, kollajen lif demetleri arasında, birleşim ve sulkuler epitelin etrafında çok sayıda infiltre hücre mevcuttur (Newman ve ark., 2018; Page ve Schroeder, 1976; Ranney, 1993). Birleşim epiteli cep epiteline dönüşür. Cep epiteli dayanıklı değildir ve ülser olabilir. Cep epitelinin artan geçirgenliğine ve ülserasyonuna bağlı olarak mikrobiyal ürün geçirgenliği artar. İnterlökin-1 (IL-1), Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve Prostaglandin E2 (PGE2) gibi enflamatuvar sitokinler devamlı olarak ortamda bulunur (Lang ve Lindhe, 2015; Reynolds ve Meikle, 1997). Plazma hücreleri baskın hücre grubudur (Newman ve ark., 2018). Bu aşama doğal bağışıklıktan kazanılmış bağışıklığa geçiş evresi olarak kabul edilir. B lenfositlerin IgG1 ve IgG3 alt sınıfları da bu evrede görülmektedir (Cekici ve ark., 2014). Gingivitisin şiddetinin T hücre sayısının azalıp, B hücre ve plazma hücreleri popülasyonundaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (Rathee ve Jain, 2022).

4. İlerlemiş Lezyon: Bu aşama gingivitisten periodontitise geçiş evresidir. Kollajen yıkımı devam etmektedir. Birleşim epitelinde nötrofiller, bağ dokuda ise plazma hücreleri baskındır. Birleşim epiteli kök yüzeyi boyunca apikale migrasyon göstererek kollajenden yoksun bölgelere göç eder. İlerlemiş lezyonda osteoklastik aktiviteye bağlı olarak alveoler kemik rezorpsiyonu başlar (Newman ve ark., 2018; Page ve Schroeder, 1976). Cep derinleştikçe periodontal patojenler apikale doğru çoğalır. Periodontal cep; periodontal patojenlerin çoğalmasına uygun, sıcak, nemli, anaerobik bir ortamdır. Gingivitisin periodontitise ilerlemesi T hücre baskınlığının, B hücre baskınlığına dönüşmesiyle belirlenir (Rathee ve Jain, 2022).

2.4.1. Periodontal Patogeneze İmmün Yanıtlar

Periodontal hastalığın sebebi olan periodontopatojenlere karşı konağın yanıtı immün sistem tarafından düzenlenir ve enflamatuvar bir süreç başlar. Başlangıçta akut durumda olan enflamasyon devam ederse kronik bir hal alır. Dental plakta bulunan bakterilere karşı gelişen immün yanıt; doğal bağışıklık veya kazanılmış (adaptif) bağışıklığın entegrasyonu sonucu oluşur (Cekici ve ark., 2014).

Periodontal Hastalıkta Doğal Bağışıklık

Doğal bağışıklık tepkisi, ilk savunma hattı olan ve istilacı mikroorganizmaları tanıyarak onları ortadan kaldırmak için bağışıklık tepkilerini tetikleyen homeostatik bir sistemdir (Silva ve ark., 2015).

Nötrofiller, makrofajlar, dentritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve doğal katil hücreleri doğal bağışıklıkta görevlidir (Turvey ve Broide, 2010). Epitel içinde bulunan langerhans hücreleri ve dendritik hücreler, doğal bağışıklığın kazanılmış

bağışıklık ile bağlantısını kurar. Epidermis ve oral mukozada bulunan langerhans hücreleri, immün sistem ile iletişimden sorumludur (Mariano ve ark., 2010).

Periodontal Hastalıkta Kazanılmış (Adaptif) Bağışıklık

Gingivitiste, erken lezyon çözülmeden devam ederse, bakteriyel antijenler lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından işlenir ve sunulur. Genel olarak, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından antijenler sunulduktan sonra hücre dışı ve hücre içi patojenleri tanımak için iki farklı lenfosit alt kümesi bulunmaktadır: T-lenfositler ve B-lenfositler. B lenfositler, yüzeylerinde antijen reseptörleri olarak işlev gören immünoglobulin molekülleri taşır. İmmünoglobulinler hücre dışı boşluklardaki patojenleri ve yabancı maddeleri bağlamak için B hücrelerinin aktivasyonunu takiben salgılanır (humoral bağışıklık). T hücreleri ise hücre aracılı bağışıklığın (gecikmiş aşırı duyarlılık) efektörleridir. T-hücre antijen reseptörü, patojenlerin peptit kısımlarını tanıyan, immünoglobuline benzer, membrana bağlı bir moleküldür. T-hücre reseptörünün aktive olması için immünoglobulin süper ailesinin bir üyesi olan büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) gereklidir. T hücre alt kümeleri, enfekte olmuş hedef hücreleri öldürür ve makrofajları, B hücrelerini ve diğer T hücrelerini aktive eder. Bu sebeplerle T hücreleri hem humoral hem de hücre aracılı tepkilerin düzenlenmesi için gereklidir (Cekici ve ark., 2014).

Klasik olarak, T-lenfositler, CD4 veya CD8 moleküllerinin hücre yüzeyi ekspresyonuna dayalı olarak alt kümeler halinde sınıflandırılmıştır. CD4⁺ T-hücreleri (T-yardımcı hücreler) başlangıçta, sitokin üretim paternlerine göre T-yardımcı 1 (Th1) ve T-yardımcı 2 (Th2) olarak adlandırılan iki alt kümeye ayrılır (Murphy ve Reiner, 2002). Th1 hücreleri interlökin 2 (IL 2) ve interferon gama (IFN- γ) salgımlarken, Th2 hücreleri

interlökin 4, 5, 6, 10 ve 13'ü (IL 4, IL 5, IL 6, IL 10 ve IL 13) üretir. Her iki hücre tipi de interlökin-3 (IL 3), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) üretir. Th1 sitokinleri olan interlökin-2 (IL 2) ve interferon gama'nın (IFN- γ) ana rolü, hücre aracılı tepkileri arttırmaktır, oysa Th2 sitokini olan interlökin-4 (IL 4), hücre aracılı tepkileri bastırır. T hücresi alt kümeleri B hücrelerinin davranışında da önemli rol oynamaktadır. Örneğin, Th1 hücreleri, B hücrelerinden IgG2 sekresyonunu arttırırken; Th2 hücreleri, IgG1 sekresyonunu arttırır. CD8 T-hücreleri (sitotoksik T-hücreleri) ise, Th1 veya Th2 hücrelerinin özelliği olan sitokinleri salgılayan immün efektör hücrelerdir (Cekici ve ark., 2014).

Periodontal hastalıklarla ilgili yapılan ilk çalışmalar hastalığın patogenezinde T hücrelerinin anahtar rol oynadığını öne sürmüştür. Fakat daha sonradan yapılan araştırmalar B hücrelerinin de hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermiştir (Zouali, 2017).

B hücreleri; antijen sunan, immünoglobulin sentezleyen ve sitokin salgılayan adaptif bağışıklığın (kazanılmış bağışıklık) bir parçasıdır. Periodontal hastalıkta doku homeostazının sağlanmasında rol alırlar (Figueredo ve ark., 2019). Periodontitis lezyonları büyük miktarda lökosit içermektedir. Bu lökositlerin yaklaşık %50'sini plazma hücreleri oluştururken; B hücreleri de ek bir %20'lik kısmı oluşturmaktadır. Periodontitis lezyonlarında B hücreleri T hücrelerinden daha yüksek bir oranda bulunmaktadır (Zouali, 2017). Buna karşılık sağlıklı diş eti dokusunda bulunan lökositlerin de yaklaşık %5'i B hücreleridir (Oliver-Bell ve ark., 2015).

B hücreleri ve plazma hücreleri şiddetli periodontal lezyonlarda yüksek oranda bulunmalarına rağmen, fonksiyonları tam olarak karakterize edilmemiştir. B hücreleri

periodontitiste hem bakterileri etkisiz hale getirerek koruyucu fonksiyon gösterirler hem de enflamasyonu, kemik rezorbsiyonunu ve matriks çözünmesini teşvik ederek yıkıcı fonksiyon gösterirler (Demoersman ve ark., 2018).

Genel olarak B hücreleri şu şekilde alt gruplara ayrılabilir:

1. Plazmablastlar (plazmasitlerin olgunlaşmamış öncüsü),
2. Plazma hücreleri (B hücresi farklılaşmasından kaynaklanan immünoglobulin salgılayan hücreler),
3. Hafıza B hücreleri (B2 hücreleri ve klasik B hücreleriyle eş anlamlıdır),
4. Marjinal bölge (MZ) B hücreleri (dalağın marjinal bölgesinde yer alan özel B hücreleri popülasyonu),
5. B1 hücreleri (fenotipleri, vücuttaki dağılımları ve işlevleri açısından klasik B hücrelerinden farklı olan B hücrelerinin alt tipi) (Smith ve Baumgarth, 2019).

B1 hücreleri mukozal yüzeylerde daha çok bulunur. Bakteriyel karbonhidratlar ve lipopolisakkaritler için antikor üretirler. Antijen tanıma kapasiteleri sınırlıdır. B2 lenfositlerin antijen tanıma kapasitesi B1 lenfositlere göre daha geniştir (Louise Hawley, 2017).

B hücrelerinin farklı alt grupları olan B2 ve B1 hücreleri, periodontal doku yıkımında birlikte rol oynamaktadır. (Demoersman ve Pers, 2022; Demoersman ve ark., 2018). B1 hücrelerinin konağa zarar verme potansiyeli B2 hücrelerinden daha yüksektir. Aktive olmak için T hücrelerine daha az ihtiyaç duyarlar. Klinik çalışmalar, periodontitis hastalarının diş etlerinde ve dolaşımında B1 hücrelerinin toplandığını ve çoğaldığını öne sürmüştür (Oliver-Bell ve ark., 2015). Periodontitis sırasında B1 hücreleri periferik kan ve diş eti dokularına göç eder ve konakçının immün yanıtını etkiler. Ayrıca, nükleer

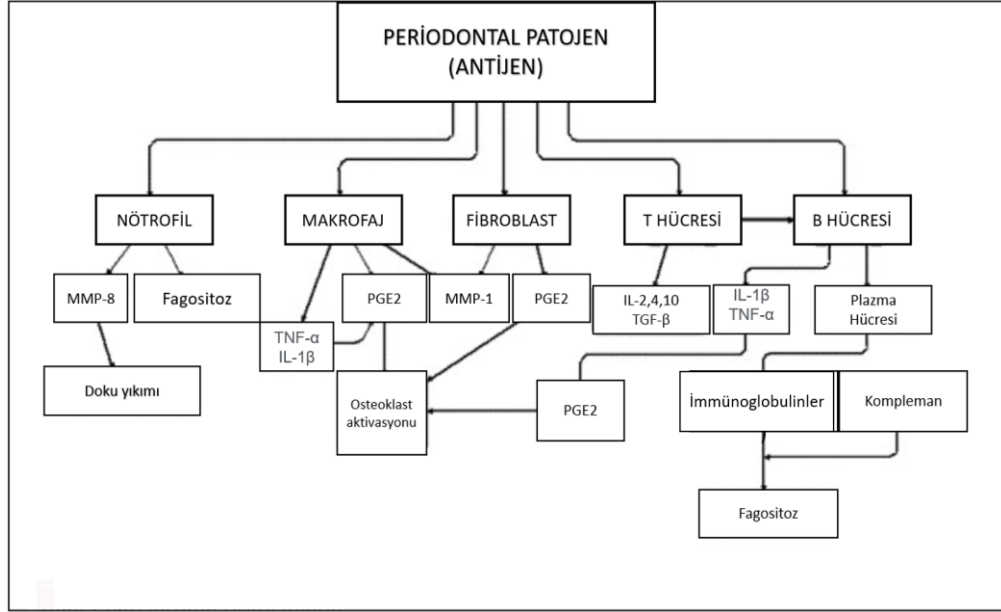
faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) varlığında çoğalan B1 hücreleri, osteoklast benzeri hücrelere farklılaşır. Bu farklılaşma da B1 hücrelerinin osteoklast öncü hücreleri olabileceği görüşünü desteklemektedir (Han ve ark., 2018). Ayrıca B hücreleri RANKL'ı aktive eder. Nükleer faktör kappa-B ligandının aktivatörü olan RANKL, alveoler kemik kaybını arttırarak, periodontitis şiddetini etkilemektedir. (Figueredo ve ark., 2019).

Demoersman ve ark. (2018) şiddetli periodontitisi olan hastalarda CD27⁺ B2 hücrelerinin önemli ölçüde daha yüksek bir yüzdesinin gözlemlendiğini bildirmiştir. (CD20⁺, CD69⁻, CD43⁺, CD27⁺, CD11b⁺) B1 hücrelerinin de bu tür hastalarda azaldığı gösterilmiştir (Demoersman ve ark., 2018).

Yapılan çalışmalar sağlıklı ve hastalıklı dokularda çok az sayıda saf B hücresi (<%8) bildirmiştir. Ayrıca, B2 hücreleri (CD19⁺, CD27⁺, CD38⁻) klinik olarak sağlıklı diş etinde bulunan B hücrelerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Sağlıklı diş etinde de az miktarda da olsa B hücreleri bulunmaktadır. Bu durumun sağlıklı periodonsiyumda meydana gelen subklinik enflamasyon varlığında kemik kaybını önlemek için önemli olabileceği düşünülmektedir. (Figueredo ve ark., 2019).

Periodontal hastalıkta bakteri istilasına karşı yanıt olarak B hücreleri tarafından spesifik immünoglobulinler üretilir. Bunların içinde, periodontal hastalık durumunda periodontal dokularda en fazla bulunan immünoglobulin, IgG'dir (Brajović ve ark., 2010; Mackler ve ark., 1977; Zouali, 2017). Periodontitis hastalarındaki dokuda yerleşik plazma hücreleri, *Porphyromonas gingivalis* (P. Gingivalis) dahil olmak üzere periodontitis ile ilişkili bakterilere karşı IgG, IgA ve IgM salgılar (Gupta, 2013; Oliver-Bell ve ark., 2015). Oral bölgede bulunan IgG, hem lokal olarak üretilir hem de serumdan gelir (Riis

ve ark., 2020). DOS'taki periodontal bakterilere karşı artan IgG seviyesi periodontitisin belirgin bir özelliğini göstermektedir (Brajojić ve ark., 2010; Murray ve ark., 1989; Zouali, 2017).



Şekil 2.9: Periodontal hastalık patogenezinde rol alan hücreler ve etkilerini gösteren şema (Ozmeric, 2004).

2.5. PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIK DURUMUNDA HUMORAL BAĞIŞIKLIK

Patojenler humoral bağışıklığı uyandırır ve devreye sokar. B lenfositler ise humoral bağışıklıktan sorumlu olan hücre grubudur. İmmünoglobulinler, humoral bağışıklığın bileşenleridir (Kulshrestha ve ark., 2013). B lenfositler tarafından sentezlenir. Naif B lenfositler antijenleri sadece tanıyabilir, immünoglobulin sentezleyemezler. Bu naif B hücreleri etkinleştikten sonra plazma hücrelerine dönüşürler ve plazma hücreleri immünoglobulinleri üretir (Abbas ve ark., 2014). İmmünoglobulinler

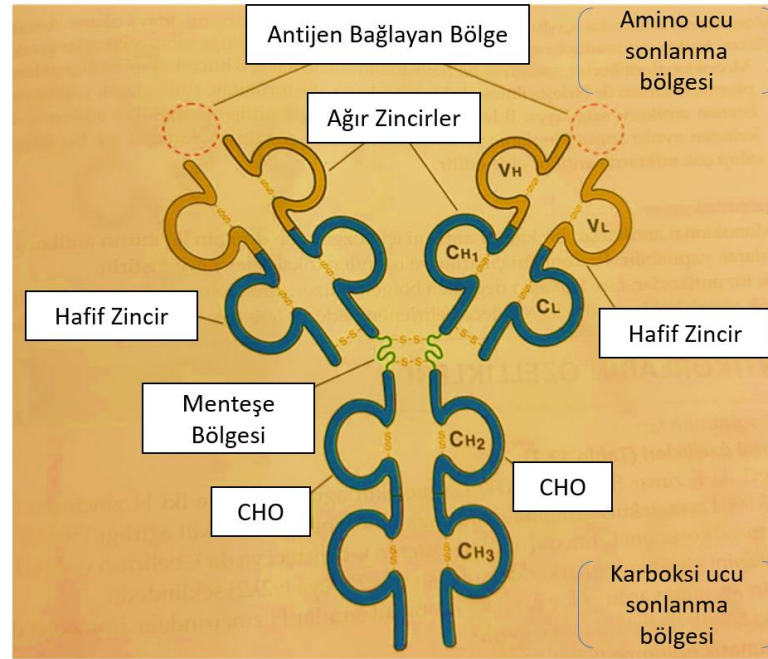
serumda, hücre zarında, doku sıvısında, dış eti oluğu sıvısında (DOS) bulunmaktadır (Kulshrestha ve ark., 2013).

2.5.1. İmmünoglobulinlerin Yapısı ve Özellikleri

İmmünoglobulinler, 2 tane hafif zincir (light, L) ve 2 tane ağır zincirin (heavy, H) birleşmesinden oluşan glikoproteinlerdir. L ve H zincirleri birbirlerine disülfid bağlarla bağlanır. L ve H zincirlerinin her biri sabit (C) ve değişken (V) bölgeler içermektedir. L zincirinin tamamı ve H zincirinin son yarım kısmı yani değişken (V) bölgeler birlikte antijen bağlayan bölge olarak bilinen “Fab” bölgesini oluşturmaktadır. Ağır zincirlerin geri kalan kısmı yani sabit (C) bölgeler ise kompleman aktivasyonu, hücre yüzey almaçlarına bağlanma gibi biyolojik aktivite gösteren “Fc” bölgesidir. Ağır zincirin yapısına göre 5 farklı immünoglobulin çeşidi bulunmaktadır: IgM, IgD, IgG, IgE, IgA (Warren, 2008)

İmmünoglobulin G (IgG)

IgG, serumdaki total immünoglobulinlerin %75’ini oluşturmaktadır. Monomer formdadır. Moleküler ağırlığı 150 kD’dir. Erişkin serumunda 100 ml’de 1000 mg’dır. Bağışıklık sisteminin sekonder yanıtında görevli olan ana immünoglobulindir. Kompleman sistemini aktifleştirir. Opsonizasyon yapar ve fagositozu şiddetlendirir. Plasentayı geçebilen tek immünoglobulindir. İnfantın pasif immünitesini sağlar (Warren, 2008).



Şekil 2.10: IgG'nin yapısı. Y-şeklindeki IgG molekülü iki ağır zincir ve iki hafif zincirin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Hafif zincirler bir sabit bölge (CL) ve bir değişken bölgeden (VL) oluşur. Her ağır zincir ise 3 sabit bölgeden (CH1, CH2 ve CH3) ve bir değişken bölgeden (VH) oluşmaktadır. CH2 kısmı kompleman bağlayıcı bölgeyken, CH3 kısmı ise nötrofil ve makrofajlar için bağlanma noktasıdır. Antijen bağlayan bölge ise hafif ve ağır zincirlerin değişken bölgelerinden oluşmaktadır. Her immünoglobulin yapısında olduğu gibi IgG'de de amino ucu antijen bağlanma bölgesini oluştururken; karboksi ucu biyolojik fonksiyon gösteren Fc kısmını oluşturmaktadır (Hawley ve ark., 2014; Warren, 2008).

IgG, dolaşım sisteminde en çok bulunan immünoglobulin türü olması sebebiyle immünoglobulin aracılı savunma sisteminde önemli rol oynar. Sağlıklı bireylerde bile plazmada ve dış eti oluşu sıvısında IgG bulunur. Bu immünoglobulinler, bakterilerin metabolizmasını inhibe edebilir ve oral mikrobiyal çevreyi etkileyebilir (Kulshrestha ve ark., 2013). Çalışmalar periodontal hastalıkta tespit edilen otoantikorların önceden var

olan doğal antikorlardan türetildiğini ve periodontal hastalıkta meydana gelen doku bozulması sırasında ortaya çıkan ölü hücrelerin ve hasarlı doku bileşenlerinin ortadan kaldırılmasında fizyolojik bir rol oynadığını göstermektedir (Kaur ve ark., 2017).

Periodontitiste mononükleer hücrelerin büyük bir kısmını B hücreleri ve plazma hücreleri oluşturur. Bu plazma hücreleri ise ağırlıklı olarak immünoglobulin G (IgG) üretir (Brajović ve ark., 2010; Ozmeric, 2004; Zouali, 2017).

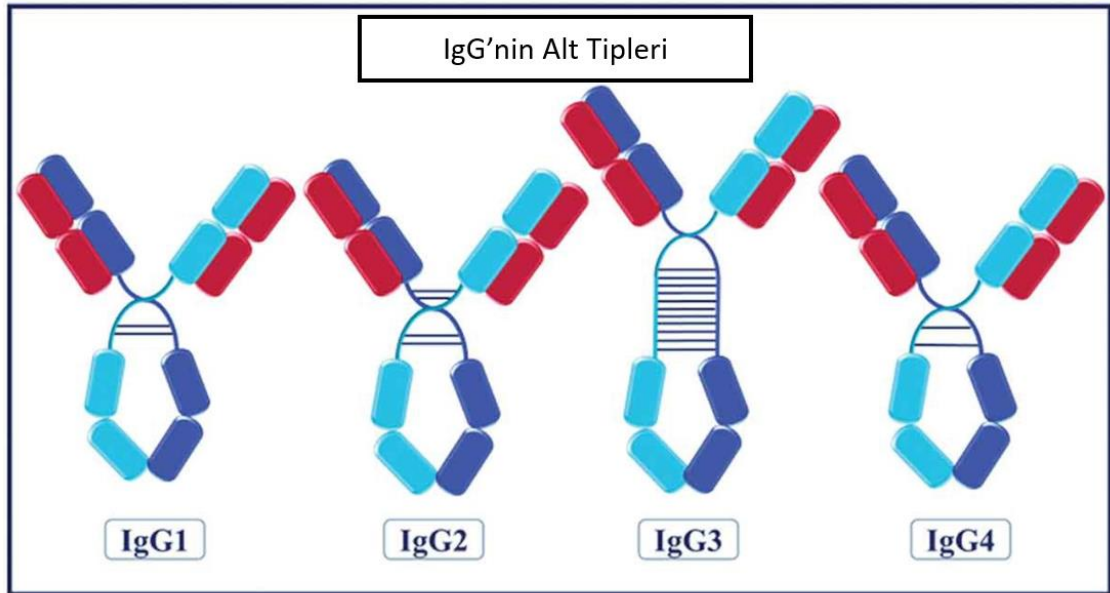
Periodontal bakteriler humoral bağışıklığı tetikler ve spesifik patojenlere karşı yüksek serum IgG seviyelerine yol açar. Periodontal patojenlere yönelik serum IgG seviyesinin ölçümü periodontitis tanısı için kullanılabilir. *P. gingivalis*, teşhis amaçlı kullanılan, en önemli periodontal patojenlerden biridir. Hem bakteri yükü hem de IgG seviyesi ile önemli ölçüde yüksek korelasyon gösteren tek türdür (Liljestrand ve ark., 2014).

Ayrıca, IgG seviyesi enfeksiyon varlığında yükselir ve birkaç yıl süreyle yüksek kalır. Periodontal mikroorganizmalara karşı IgG seviyesi, periodontal hastalığa ilk maruz kalmanın ardından 15 yıla kadar kanda yüksek seviyede kalır. Böylece geçmiş ve mevcut periodontal enfeksiyon hakkında bilgi verir (Merchant ve ark., 2022). Enflamasyon varlığında tükürükte de IgG seviyesi artış gösterme eğilimindedir (Alamri ve ark., 2023). Tükürükteki toplam IgG seviyesinin, periodontal hastalığın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Riis ve ark., 2020). Periodontitisli hastalar genellikle periodontal açıdan sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde serum IgG seviyesi gösterse de; periodontitis olmayan bireyler de periodontal patojenlere karşı daha düşük seviyelerde de olsa IgG yanıtı verir (Hwang ve ark., 2014). Bu sebeple periodontal hastalıkların

takibinde tükürükte ve serumda bulunan antikor seviyeleri bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (Gadekar ve ark., 2018).

IgG'nin IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 alt tipi vardır. Kompleman sistemini en güçlü aktive eden IgG alt tipi IgG3'tür. IgG3'ten sonra gelen en güçlü kompleman aktivatörü IgG1'dir. IgG2 düşük düzeyde aktive ederken; IgG4 ise kompleman sistemini aktive edemez (Martin ve ark., 2016).

IgG alt tiplerinin genel yapıları birbirine çok benzemektedir, ancak her bir alt tipin moleküllere ve reseptörlere bağlanmasını etkileyen ve fonksiyonunu değiştiren önemli farklılıkları vardır. Dört alt tip, amino asit sekansında %90'ın üzerinde homoloji göstermektedir (Vidarsson ve ark., 2014). En önemli farklılıkları menteşe bölgesinde görülmektedir (Martin ve ark., 2016).



Şekil 2.11: IgG'nin alt tiplerinin yapısal varyasyonu (Napodano ve ark., 2021).

IgG1: Toplam IgG miktarının yaklaşık olarak %60-70'ini oluşturur (Engelhart ve ark., 2017). Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 22 gündür. Plasentadan geçen ana IgG alt tipidir (Napodano ve ark., 2021). Viral proteinler ve allerjenler tarafından sitimüle edilir (Vidarsson ve ark., 2014). Kompleman sistemini güçlü bir şekilde aktive eder (Napodano ve ark., 2021). IgG1 normalde en çok bulunan IgG alt sınıfı olduğu için IgG1 eksikliği, toplam IgG seviyelerinin azalmasına (hipogammaglobulinemi) neden olur. IgG1 eksikliğinin, bazen diğer IgG alt sınıf eksiklikleriyle birlikte tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Vidarsson ve ark., 2014).

IgG2: Toplam IgG miktarının %20-30'unu oluşturur (Engelhart ve ark., 2017). Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 22 gündür (Napodano ve ark., 2021). IgG2 bakteriyel enfeksiyonlara yanıt oluşturmada oldukça duyarlıdır. Bakteriyel kapsüler polisakkarit antijenlere karşı verilen yanıt neredeyse tamamen IgG2 ile sınırlıdır (Vidarsson ve ark., 2014). Güçlü bir opsonin görevi görür. IgG2 yanıtlarındaki bir bozulma, periodontal hastalık dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırır (Gupta, 2013). IgG2 eksikliğinde, IgG anti-karbonhidrat antikorları azalır. Ancak bu durum diğer IgG alt tiplerinin seviyesinin artmasıyla (özellikle de IgG1 ve IgG3) telafi edilebilmektedir. IgG2 seviyesinin düşük olması sıklıkla IgG4 ve/veya IgA1 ve IgA2 eksikliği ile bağlantılıdır (Vidarsson ve ark., 2014).

IgG3: Toplam IgG miktarının %5-8'ini oluşturur (Engelhart ve ark., 2017). Yarılanma ömrü 7 gündür (Napodano ve ark., 2021). Yarılanma ömrü kısa olduğu için aşırı enflamatuvar yanıtların potansiyelini sınırlar. Güçlü bir proenflamatuvar sitokindir. Genellikle viral proteinler tarafından sitimüle edilir (Vidarsson ve ark., 2014). Kompleman sisteminin güçlü bir aktivatörüdür. Enflamasyon durumunda ilk ortaya çıkan

IgG alt tipidir (Napodano ve ark., 2021). IgG3 seviyesinin düşük olması genellikle diğer IgG alt tiplerinin eksiklikleriyle ilişkilidir (Vidarsson ve ark., 2014).

IgG4: En az miktarda (%5) görülen IgG alt tipidir (Engelhart ve ark., 2017). Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 22 gündür (Napodano ve ark., 2021). Antijene tekrarlayan ve uzun süreli maruz kalma sonucunda oluşur ve baskın grup olur. Allerjenler tarafından indüklenebilir. Parazit enfeksiyonları da IgG4 artışına sebep olur. Yüksek IgG4 seviyeleri asemptomatik bir enfeksiyonun işareti olabilir (Vidarsson ve ark., 2014). IgG4 ile ilişkili hastalıklar; pankreas, safra kanalı, gözyaşı ve tükürük bezleri, akciğerler, deri, karaciğer, arterler, böbrekler gibi çeşitli organları tutan, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik enflamatuvar ve sistemik hastalıklardır. Diş etinin IgG4 ile ilişkisi ise nadiren rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2021). IgG4 ile ilişkili hastalıkların tekrarlama olasılığı yüksektir (Hamano ve ark., 2018). Ayrıca IgG4 ile ilişkili hastalıklar sıklıkla yüksek serum IgG4 seviyesi ile ilişkilidir (Engelhart ve ark., 2017; Kamisawa ve ark., 2015). DOS'taki IgG4 konsantrasyonlarının ise, aktif periodontitiste meydana gelen immünopatolojik değişikliklerin bir göstergesi olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir (Reinhardt ve ark., 1989)

İmmünoglobulin A (IgA)

Mukoza ile kaplı yüzeylerde mikroorganizmalara karşı koruyucu olarak görev görür. IgA, monomer ya da dimer yapıdadır. “J zincir” yapısı sayesinde multimer halde bulunabilir. Monomer yapıda 170 kD, dimer yapıda 400 kD ağırlığındadır. Erişkin serumunda 100 ml’de 200 mg’dır. Tükürük gibi eksternal vücut sıvılarında bulunan en önemli immünoglobulindir. Serumda bulunan total immünoglobulinlerin %15’ini oluşturur. Kompleman sistemini aktive etmez ve opsonizasyon yapamaz (Warren, 2008). Vücutta en çok üretilen immünoglobulin izotipidir. IgG’den sonra dolaşım sisteminde en

çok bulunan immünoglobulindir (de Sousa-Pereira ve Woof, 2019). Diş eti oluşu sıvısında da bulunmaktadır (Kulshrestha ve ark., 2013). İmmünoglobulin A1 (IgA1) ve immünoglobulin A2 (IgA2) olmak üzere iki alt tipi vardır. Monomerik formdaki alt sınıf IgA1, kan dolaşımında baskın olarak bulunurken, dimerik formdaki alt sınıf IgA2, mukozal sekresyonlarda baskın olarak bulunur (de Sousa-Pereira ve Woof, 2019).

DOS'ta bulunan IgA'nın koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür. Bu koruyucu etki, IgA'nın kompleman aktivasyon özelliğinin olmaması ile ilişkilendirilmiştir (Ozmeric, 2004). Periodontal dokularda salgısal IgA'nın koruyucu etkisi baskındır ancak çok daha fazla miktarda üretilen IgG'nin yıkıcı etkisi IgA'nın bu koruyucu etkisini bastırabilir (Kinane ve Lappin, 2001). DOS'ta IgA konsantrasyonunun artması, IgA'nın periodontal hastalık durumunda koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Grbic ve ark., 1995; Gupta, 2013). Ayrıca DOS'ta artan IgA konsantrasyonunun periodontal ataşman kaybını engelleyeceği düşünülmektedir (Grbic ve ark., 1999).

İmmünoglobülin M (IgM)

Serumda bulunan total immünoglobulinlerin yaklaşık olarak %9'unu oluşturur. Monomer ya da pentamer formdadır. Birleştirme (J) zinciri içerdikleri için multimer halinde bulunurlar. "J" zincir 5 tane monomeri birbirine bağlar ve pentamer form oluşur. 900 kD ağırlığındadır (Warren, 2008).

IgM, B hücresinin oluşumu sırasında salgılanır (Keyt ve ark., 2020). Yabancı antijenlere karşı ilk cevabı verir ve sonraki immün yanıtın gelişmesinde düzenleyici bir rol oynayarak yüksek afiniteli IgG üretimini hızlandırır (Louis ve Gupta, 2014). IgM, ağırlıklı olarak enfeksiyöz patojenlere karşı doğuştan gelen savunmada rol oynar (Keyt ve ark., 2020). Diş eti oluşu sıvısında bulunur (Kulshrestha ve ark., 2013). Pentamerik

yapısı (Polivalan yapı) sayesinde kompleman aktivasyonu yapar (Keyt ve ark., 2020). Direkt olarak opsonizasyon yetenekleri kısıtlıdır; ancak komplemanı aktifleştirerek dolaylı yoldan opsonizasyon yapılmasına katkıda bulunur. Aglütinasyon yapabilmeleri sayesinde mikroorganizmaların kümeler halinde vücuttan atılmasını sağlarlar. B lenfositlerin yüzey immünoglobulinidir (Warren, 2008).

İmmünoglobülin D (IgD)

Monomer yapıdadır ve 184 kD ağırlığındadır. Kompleman fiksasyonu ve opsonizasyon yapamaz. B lenfositlerin yüzeyinde antijen almacı olarak işlev görür. Yarılanma ömrü 2,5 gündür (Louise Hawley, 2017).

İmmünoglobülin E (IgE)

Alerjik reaksiyonlarla ilişkili olan immünoglobulindir. Serumda total immünoglobulinlerin %0.004'ünü oluşturmaktadır. Erişkin serumunda 100 ml'de 0.05 mg'dir. IgE monomer yapıdadır ve 190 kD ağırlığındadır. Kompleman fiksasyonu ve opsonizasyon yapamaz. Mast hücresi ve bazofillerle birlikte alerjik yanıtlarda rol alır. Parazitlere karşı konak yanıtı oluşturulmasını sağlar (Warren, 2008).

2.6. TİP II DİYABET

Tip II Diyabet, glikoz metabolizmasının bozulması ile karakterize edilen multifaktöriyel bir hastalıktır (Guo ve ark., 2016). Pankreas β hücrelerindeki insülin sekresyonun bozulması ve insülin direncine bağlı olarak gelişir (Roden ve Shulman, 2019).

İnsülin direnci, tip II diyabet teşhisi için saptanabilen en erken bulgudur. Obezite ve fiziksel hareketsizlik insülin direncine yol açar. İnsülin direnci, genetik yatkınlıkla

birlikte β hücreleri üzerinde stres oluşturur, fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bu durum insülin sekresyonunda düşüşe yol açar (DeFronzo ve ark., 2015).

HbA1c, diyabetli bireylerde uzun vadeli glisemik kontrolü değerlendirmek için kullanılan insülin direncinin biyobelirtecidir (Wang ve Hng, 2021). Amerikan Diyabet Derneği, diyabet tanısı için açlık kan şekeri yerine HbA1c (glikozillenmiş hemoglobin) değerine bakılmasını önermiştir. Prediyabet için HbA1c düzeyi %5,7-%6,4 arasındadır. HbA1c düzeyi %6,4 ve üzerinde olan bireylere ise diyabet teşhisi konmaktadır. HbA1c yalnızca kronik hipergliseminin ölçümünü sağlamakla kalmaz, aynı zamanda uzun dönemde gelişebilecek diyabete bağlı komplikasyonlar hakkında da iyi bir korelasyon gösterir (Sherwani ve ark., 2016).

Yara iyileşmesinde gecikme, nefropati, nöropati, retinopati ve makrovasküler hastalıklar tip II diyabetin 5 komplikasyonudur. Periodontitis ise tip II diyabetin 6. komplikasyonu olarak tanımlanır (Nibali ve ark., 2022).

Kronik oral enflamasyon için risk faktörü olan periodontitis, insülin direncini değiştirerek tip II diyabet gelişimine yol açabilmektedir. Glisemik kontrolün zayıf olması periodontal hastalığa yatkınlığı artırır (Preshaw ve Bissett, 2019). Hem periodontitiste hem de tip II diyabette enflamatuvar yanıtta bozulma görülür. Matriks metalloproteazlar, prostaglandin E2, sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin üretimi her iki hastalıkta da artış gösterir (Dikilitaş ve ark., 2022).

Periodontitis ve tip II diyabet arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. (García-Hernández ve ark., 2019). Kronik oral enflamasyon için risk faktörü olan periodontitis, insülin direncini değiştirerek tip II diyabet gelişimine yol açabilmektedir. Ayrıca glisemik kontrolün zayıf olması da periodontal hastalığa yatkınlığı artırır (Preshaw ve Bissett,

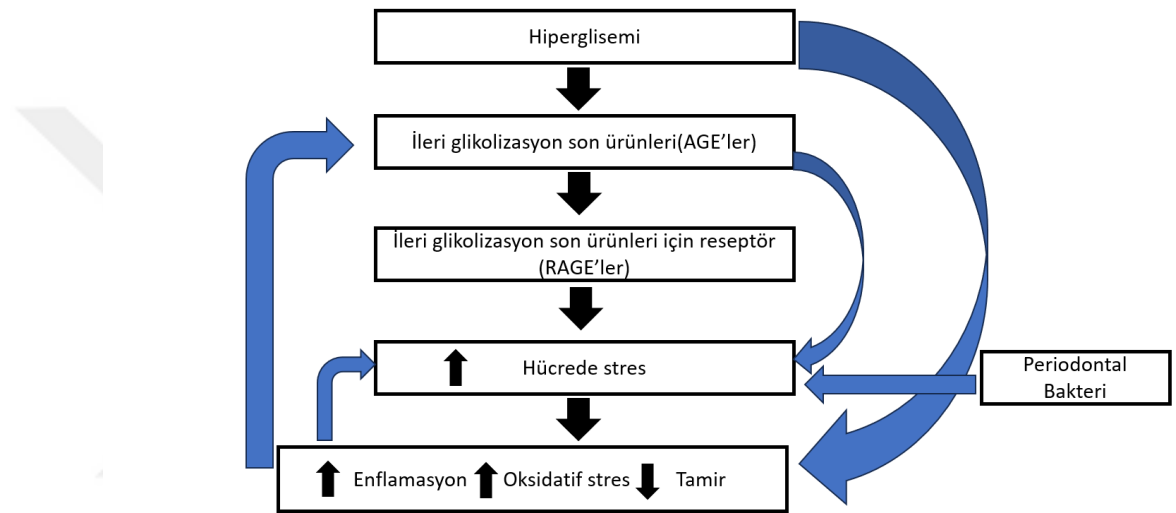
2019). Tip II diyabet, hiperenflamatuvar bir tepkiye neden olarak, kemik onarım süreçlerini bozar ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) üreterek periodontitisin başlamasını ve ilerlemesini tetikler (Wu ve ark., 2020). Periodontitis riski diyabetli hastalarda 2-3 kat daha fazladır ve bu durum HbA1c seviyesi ile ilişkilendirilmektedir. Diğer yandan diyabetli periodontitis hastalarında, periodontitis tedavisinden sonraki 3-4 aylık süreçte HbA1c seviyesi %0,3-%0,4 arasında azalma göstermektedir (Preshaw ve Bissett, 2019). Ayrıca kontrolsüz tip II diyabeti olan bireyler, kontrollü tip II diyabeti olan bireylere göre periodontitise daha yatkındır (Anil ve ark., 2021). Jitesh ve arkadaşları (2021) da yaptıkları bir çalışmada diyabetli hastalarda periodontitis prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca kontrolsüz tip II diyabeti olan hastalarda kontrollü tip II diyabetli hastalara göre periodontitisin daha yaygın olduğunu belirtmişlerdir (Jitesh ve ark., 2021). Faz I ve Faz II periodontal tedavi diyabetik hastarda glisemik kontrolü iyileştirir (Joseph ve ark., 2017). Mamme ve arkadaşları periodontitisli diyabetik hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında insülin direncinde azalma olduğunu bildirmiştir (Mammen ve ark., 2017).

2.6.1. Tip II Diyabet'in Periodontal Hastalık Patogeneğine Etkisi

Diyabete bağlı olarak periodontal dokularda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'lerin) seviyesi artar. AGE'ler reseptörleri ile (özellikle makrofajlarda bulunan RAGE ile) etkileşime girince lokal immün aktivasyona sebep olur. İnterlökin-1 beta (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL 6), TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ve oksidatif stres seviyesi artar. RANKL/OPG (osteoprotegerin) yolağını aktifleştiren reseptörlerde bozulma meydana gelir ve bu durum kemik rezorpsiyonu artışına sebep olarak osteoklastogenezi şiddetlendirir. Periodontal yumuşak dokularda bağ doku hasarını

arttırarak periodontal hastalığın prognozunu olumsuz etkiler ve periodontitisi alevlendirir (Preshaw ve Bissett, 2019).

Diyabet hastalarında hücresel bağışıklığı sağlayan monosit ve nötrofil fonksiyonları ve kollajen metabolizması da bozulur. Buna bağlı olarak yara iyileşmesi gecikir (Yıldırım ve Bilgir, 2017).



Şekil 2.12: Diyabet ve periodontitis arasındaki patogenez mekanizması. Hiperglisemiye bağlı olarak AGE üretimi artar ve AGE'ler RAGE'ler ile etkileşime girerek hücresel stresin artmasına sebep olur. Ortamda bulunan periodontal bakteriler de hücre içi stres artışına sebep olur. Artan hücresel stres periodontal enflamasyonun ve oksidatif stresin artmasına neden olurken doku onarımının azalmasına sebep olur. Ayrıca artan enflamasyon ve oksidatif stres AGE üretiminin de artmasına sebep olarak döngünün devamlılığına yol açar. Tüm bu patojenik döngünün sonucunda periodontal yıkım meydana gelir (Lang ve Lindhe, 2015).

2.6.2. Tip II Diyabet'in Humoral Bağışıklık Üzerine Etkisi

Tip II diyabette, düşük dereceli enflamasyon patofizyolojik bir rol oynamaktadır. C reaktif protein (CRP), fibrinojen, kompleman C3 ve beyaz kan hücresi sayısının yüksek konsantrasyonlarının tip II diyabetin belirleyicileri olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bu enflamasyon belirteçlerinin yanı sıra, humoral bağışıklık sistemi aktivasyonunun bir göstergesi olan (IgG) düzeyi de kesitsel ve prospektif çalışmalarda tip II diyabet ile ilişkilendirilmiştir (Fiorentino ve ark., 2018).

KontROLSÜZ tip II diyabet hastalarında hiperglisemiye bağlı olarak humoral bağışıklıkta görevli olan B hücrelerinin immünoglobulin sentezi bozulmaktadır. B hücreleri anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 üretimini durdurduğu için enflamasyonun şiddeti de artmaktadır (Nikolajczyk ve ark., 2011).

Diyabetli farelerde yapılan bir çalışmada glikoz, B1 hücre fonksiyonunun bozulmasına sebep olmuştur ve immünoglobulin seviyeleri buna bağlı olarak değişmiştir (Jennbacken ve ark., 2013). Diyabetik hastalarda serumdaki IgA, IgG ve IgM seviyelerinin normal düzeyde olmadığı ve glisemik kontrolün seyrine göre IgA'nın etkilendiği gösterilmiştir (Ardawi ve ark., 1994). IgG'nin dolaşımında en fazla bulunan immünoglobulin olmasına bağlı olarak hem tip II diyabeti olan hem de olmayan bireylerde, IgG seviyesinin IgA ve IgM'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Asare-Anane ve ark., 2018). Ayrıca yapılan önceki çalışmalar humoral bağışıklığın bir bileşeni olan IgG'nin serum seviyesinin tip II diyabet ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Fiorentino ve ark., 2018). Tip II diyabetli kişilerde IgG seviyesindeki artışın, enflamasyona bağlı metabolizmal bir fonksiyon bozukluğu sonucu olabileceği düşünülmektedir (Asare-Anane ve ark., 2018; Peleg ve ark., 2007).

Diyabetik hastalarda diş eti dokularında immünoglobulin seviyesinin artmasının periodontal enflamasyona karşı koruyucu bir mekanizma olabileceği gösterilmiştir (Anil, 2006). Anil ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmaya göre diyabetli hastalarda serum IgG seviyesinde görülen artışın, diyabeti nötralize etmek için artan immünoglobulin üretimine bağlı olabileceğini belirtmiştir (Anil ve ark., 1990).

IgG'nin alt tiplerinden biri olan IgG2'nin serum seviyesinin insülinle uyarılan glikozun dolaşımından hücrelere geçişinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple artmış IgG2 seviyesinin insülin direncini temsil edebileceği düşünülmektedir. IgG2'nin tip II diyabet gelişiminde spesifik bir rol oynayıp oynamadığını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Fiorentino ve ark., 2018).

2.6.3. Tip II Diyabeti Olan Hastaların Klinik Görünümü

Tip II diyabeti olan hastalarda gingivitis, alveoler kemik kaybı ve ataçman kaybı sağlıklı bireylere göre artış göstermektedir (Graves ve ark., 2020). Trentin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla diş kaybı, daha yüksek periodontal hastalık prevalansı ve daha zayıf oral hijyen görüldüğünü söylemiştir (Trentin ve ark., 2018).

Hastalar sıklıkla antihipertansif ve diüretik ilaçlar gibi sistemik ilaçlar kullanırlar. Bu da tükürük akışını azaltır ve dolayısıyla biyofilm birikimini kolaylaştırır. Kötü ağız hijyeniyle birlikte biyofilm çeşitli periodontal hastalıkların meydana gelmesine sebep olur (Jhugroo ve ark., 2019; Martorano-Fernandes ve ark., 2020). Tip II diyabetli bireyler; ağız kuruluğu (kserostomi), mukozada yaygın eritem, gingivitis, şiddetli periodontitis, apse oluşumu, dişlerde mobilite artışı ve diş eti proliferasyonu oluşumu açısından sağlıklı bireylere göre daha yüksek risk altındadır. Ayrıca hiperglisemik hastalarda glikasyon son

ürünleri nedeniyle sistemik düzeyde yara iyileşmesi mekanizması bozulmuştur (Ramírez ve Ramírez, 2023).

Diyabetik hastalarda tükürüğün içerdiği glikoz miktarı artmıştır. Bu duruma bağlı olarak çürük insidansı artmıştır (Yıldırım ve Bilgir, 2017). Tat duyusunda azalma görülmektedir (Catamo ve ark., 2021). Diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla oral kandidiyazis ve protez stomatiti prevalansı da daha yüksektir. *Candida albicans*, oral kandidiyazis ve protez stomatiti biyofilminde en sık görülen mikroorganizmadır. (Martorano-Fernandes ve ark., 2020).

2.7. ENZİME BAĞLI İMMÜNOSORBENT TESTİ (ELISA)

ELISA yöntemi, bir antijenin kendi spesifik antikoruna bağlanma ilkesine dayanır. Bu yöntem, bir sıvı numunesinde proteinler, peptidler, hormonlar veya antikorlar gibi çok küçük miktarlardaki antijenlerin saptanmasına olanak tanır (Gan ve Patel, 2013).

ELISA, biyolojik molekülleri tespit etmek için enzim etiketli antijenleri ve antikorları kullanır; en yaygın kullanılan enzimler, alkalın fosfataz ve Sıvı fazdaki antijenler, 96 kuyucuklu plakalarda sabitlenir. Birincil antikor, spesifik olarak antijene bağlanır. Daha sonra bir kromojenle reaksiyona girerek antijeni niceliksel veya niteliksel olarak saptamak için renk değişikliği üreten enzime bağlı bir ikincil antikor eklenir. Kromojenik bir substrat, antijenin varlığını gösteren gözle görülür bir renk değişikliği veya floresan verir. Niceliksel veya niteliksel ölçümler kolorimetrik okumaya dayalı olarak değerlendirilir (Gan ve Patel, 2013).

Direkt ELISA, indirekt ELISA, sandviç ELISA ve rekabetçi ELISA olmak üzere 4 çeşit ELISA tekniği vardır (Shah ve Maghsoudlou, 2016). Sandviç tekniği kullanımı en yaygın yöntemdir. Miktarı belirlenecek antijeni (Ag) içeren bir örnek veya kalibratörün bir

kısmı katı fazlı bir antikora (Ab) eklenir ve bağlanır. Yıkamanın ardından enzim etiketli bir antikor eklenir ve katı fazlı Ab-Ag-Ab enziminden oluşan bir "sandviç kompleksi" oluşturulur. Bağlanmamış antikor daha sonra yıkanarak uzaklaştırılır ve enzim substratı eklenir. Üretilen ürünün miktarı numunedeki antijen miktarıyla orantılıdır (Alhajj ve ark., 2023).

2.8. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu araştırmanın amacı; periodontal sağlık ve periodontal hastalık durumunda diş eti oluğu sıvısında bulunan IgG alt tipleri seviyelerinin belirlenmesidir. Bu amaca ulaşmak için sağlıklı, gingivitisli ve evre III derece B periodontitisli, evre III derece C periodontitisli, diyabetli evre III derece C periodontitisli bireylerden alınacak olan diş eti oluğu sıvısı örneklerinde IgG alt tipleri olan IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlenecektir.

Bu çalışmanın hipotezi, periodontal dokularda enflamasyon varlığında IgG alt tiplerinin seviyesinde artış görüleceği yönünde kurulmuştur.

3.YÖNTEM

Bu araştırmaya, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'na muayene ve tedavi amacıyla başvuran hastalardan, çalışmanın dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar dâhil edilmiştir. Bu tez çalışmasına, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 22-KAEK-272 kayıt numaralı, 08.12.2022 tarihli onaylı iznini takiben başlanmıştır. Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2023-26 kayıt numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Çalışmaya katılan bütün hastalardan 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' alınmıştır.

3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

Bu çalışmaya; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı kliniğine başvurmuş, 25-60 yaş aralığında, 50 kadın ve 30 erkek olmak üzere toplam 80 hasta katılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 1-Sistemik olarak sağlıklı bireyler (Kontrolsüz tip II diyabeti olan çalışma grubu hariç)
- 2-Son 6 ay içerisinde ileri periodontal tedavi ve herhangi bir medikasyon almamış olan bireyler
- 3-25-60 yaş aralığında olan bireyler
- 4- Fonksiyonda olan en az 20 dişi bulunan bireyler

Dahil edilmeme kriterleri:

- 1-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan bireyler
- 2-Kooperasyonu iyi olmayan bireyler
- 3-Sigara, tütün ve alkol ürünleri kullanan bireyler
- 4-Hamileler ve emzirme döneminde olan bireyler
- 5-Sistemik olarak sağlıklı olmayan bireyler (Tip II diyabet hariç)

3.2.ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Sağlık, gingivitis, periodontitis teşhisleri ve periodontitis hastalarının evre ve dereceleri Tonetti ve arkadaşları (2018) ve Chapple ve arkadaşlarının (2018) belirtmiş olduğu kriterler dahilinde yapılmıştır (Chapple ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

1.Periodontal açıdan sağlıklı 9 kadın 7 erkek olmak üzere toplam 16 birey (Grup S)

2.Gingivitis teşhisi konmuş 9 kadın 7 erkek olmak üzere toplam 16 birey (Grup G)

3.Periodontitis evre III derece B teşhisi konmuş 11 kadın 5 erkek olmak üzere toplam 16 birey (Grup P3B)

4.Periodontitis evre III derece C teşhisi konmuş 12 kadın 4 erkek olmak üzere toplam 16 birey (Grup P3C)

5.Periodontitis evre III derece C kontrolsüz tip II diyabeti olan 9 kadın 7 erkek olmak üzere toplam 16 birey (Grup P3CD) üzerinde yapılmıştır.

3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER

PI (Plak indeksi) ve Gİ (Gingival İndeks) dişlerin 4 (Mezial, distal, bukkal, palatinal/lingual) yüzünden; CD (Sondalamada cep derinliği), SK (Sondalamada kanama) ve KAK (Klinik ataçman kaybı) dişlerin 6 (mid-bukkal, mezio-bukkal, disto-bukkal, mid-palatinal/lingual, mezio-palatinal/lingual, ve disto-palatinal/lingual) yüzeyinden Williams sondu (Hu-FriedyCo., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçümler tüm gruplarda tek seansta aynı kişi tarafından yapılmıştır.

3.3.1. Plak İndeksi (PI) (Sillness&Löe, 1964)

Plak indeksi (PI); diş eti ile temas halinde olan dental plak miktarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Periodontal sond diş yüzüne paralel olarak tutulmuştur ve diş eti kenarına yakın bir şekilde diş yüzeyinde gezdirilerek plak miktarı skorlanmıştır.

0 = Diş eti kenarında plak yok.

1 = Gözle görülen plak yoktur; ancak sondalama ile tespit edilebilen ince bir film tabakası halinde plak mevcuttur.

2 = Diş eti cebi ve gingival marjine komşu diş yüzeyinde çıplak gözle görülebilen orta derecede yumuşak plak mevcuttur.

3 = Diş eti cebi ve gingival marjine komşu diş yüzeyinde yoğun ve kalın miktarda plak mevcuttur (Sillness ve Löe, 1964).

3.3.2. Gingival İndeks (GI) (Löe&Sillness,1963)

Gingival indeks (GI), diş etinin enflamasyonunun şiddetini, sondalama ile oluşan kanamayı, diş etinin şeklini ve rengini değerlendirmek için kullanılmıştır. Periodontal

sond dişin uzun aksına dik olarak yerleştirilir ve diş yüzeyinde gezdirilir. Kanama meydana gelmesine ve diş eti yüzey özelliklerine göre skorlama yapılmıştır.

0 = Diş eti sağlıklı, enflamasyon bulguları yok ve sondalamada kanama görülmez.

1 = Hafif enflamasyon mevcuttur. Sondalamada kanama yoktur. Diş etinde hafif renk değişimi ve hafif ödem görülür.

2 = Orta enflamasyon mevcuttur. Sondalamada kanama vardır. Diş etinde kızarıklık ve ödem görülür.

3 = şiddetli enflamasyon mevcuttur. Spontan kanamaya eğilim vardır. Diş eti kırmızı ve ödemlidir (Löe ve Silness, 1963).

3.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Klinik ataçman seviyesi, mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesi ile hesaplanmıştır (Newman ve ark., 2018).

3.3.4. Mobilite Sınıflaması

Klinik uygulamada mobilite, dişin her iki tarafına bir el aleti ile (örneğin bir ayna sapı) kontrollü bir kuvvet uygulanarak tespit edilir (Newman ve ark., 2018). 0-3 arasında bir puan ile değerlendirilir (Grace ve Smales, 1989).

0= Görünür mobilite yok

1= 1 mm'den daha az hareket

2= 1-2 mm arasında hareket

3= 2 mm'yi aşan, bukkolingual ve vertikal hareket (Grace ve Smales, 1989).

3.3.5. Sondalamada Cep Derinliği (CD)

Periodontal sond, cep/sulkus içerisine yerleştirildikten sonra direnç hissedilene kadar ilerletilmiş, direnç ile karşılaşıldığı zaman sondalama derinliği ölçülmüştür (Aguero ve ark., 1995).

3.3.6. Sondalamada Kanama (SK)

Sondalamada kanama semptomu (SK), periodontal sağlık veya hastalığın değerlendirilmesi için klinik indekslerin oluşturulmasında kullanılmıştır (Ainamo ve Bay, 1975; Loe ve Silness, 1963; Mühlemann ve Son, 1971).

Sondalama sonrası kanayan bölgeler SK (+) olarak kabul edilmiştir. Kanamalı bölge sayısı, sondalanan bölge sayısına bölünerek yüzdesi hesaplanmıştır (Ainamo ve Bay, 1975).

3.4. DIŞ ETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI

Diş yüzeylerindeki supragingival plak ve yiyecek artıkları uzaklaştırılmıştır. Diş yüzeyi hava spreyi ile kurutulup ve rulo pamuklarla izole edilmiştir. Her grup için DOS numuneleri grup özelliklerini temsil eden posterior dişlerdeki orta-derin ceplerden (5-8 mm) alınmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilecek dişlerinin çevresinden 3 adet periopaper (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak kağıt şerit yöntemi ile DOS örneği (mezio-bukkal, mid-bukkal ve disto bukkal) toplanmıştır (Dikilitaş ve ark., 2022; Marinho ve ark., 2019). Kâğıt şeritler diş eti sulkusuna nazıkçe yerleştirilerek 30 saniye bekletilmiştir. Tükürük ve kan bulaşan kâğıt şeritler ELISA analizine dahil edilmemiştir. Kâğıt şeritler eppendorf tüplerine yerleştirilerek -20°C derecede biyokimyasal analiz yapılana kadar muhafaza edilmiştir (Gur ve ark., 2022; Marinho ve ark., 2019).

3.5. ELISA ANALİZİ

Bu tez çalışmasında sandviç ELISA analizi kullanılmıştır. Her bir biyobelirteç için birer adet 96 kuyucuklu ELISA kiti kullanılmıştır (SunRed Biotechnology Company).

ELISA analizinden 1 saat önce, numunelerin bulunduğu eppendorf tüpleri -20 °C 'den oda sıcaklığına çıkarılmıştır. Her tüpün içindeki her bir periotapera 100 mikrolitre (μL) olacak şekilde toplam 300 μL Fosfat Tampon Solüsyonu (PBS) eklenmiştir. PBS eklendikten sonra eppendorf tüpler vorteks cihazında bir dakika çalkalanmıştır. ELISA kitleri, üretici firmanın kullanım talimatlarına uygun olarak kullanılmıştır ve DOS numunelerinin ELISA analizi yapılmıştır. Numuneler 450 nm dalga boyundaki optik okuyucuda okutulmuştur (Omar ve ark., 2020). Standart çözeltilerin absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilmiştir ve her bir numunenin, absorbans değerine denk gelen konsantrasyon değeri belirlenmiştir.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda örneklem büyüklüğü GPower 3.1 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Daha önceki araştırmaların ölçümlerinden yararlanılarak %95 güven ($1-\alpha$), %85 test gücü ($1-\beta$), $f=0,44$ (large effect size) etki büyüklüğü ile One Way ANOVA power analizi sonucuna göre 5 grupta toplamda 75 vaka alınması gerekmektedir (Reinhardt ve ark., 1989). Araştırma dışına çıkabilecek olgular bulanabileceği dikkate alınarak grup başına 16 hasta olmak üzere toplam 80 hastanın çalışmaya dahil edilmesine karar verilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Kategorik verilerinin analizinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Diğer veri gruplarından sondlamada kanama, cep derinliği, ataçman seviyesi, IGG1, IGG2, IGG3,

IGG4 verileri normal dağılım gösterdiği için parametrik testlerle; yaş, plak indeksi, gingival indeks ve mobilite verileri normal dağılım göstermediği için nonparametrik testlerle değerlendirilmiştir.

Gruplar arası farklar CD ve AS için ANOVA ve Tamhane's T2 testleri ile; SK, IGG1, IGG2, IGG3 ve IGG4 için ANOVA ve Tukey testleri ile belirlenmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için gruplar arası farkları değerlendirmek için Kruskal Wallis testi; ikili karşılaştırmalar için ise bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Ayrıca yaş ve immünoglobulin alt tipleri arasında korelasyon ilişkisini değerlendirmek için Spearman Korelasyon testi; immunoglobulin alt tiplerinin birbirleriyle olan korelasyon ilişkisini değerlendirmek için Pearson Korelasyon testi uygulanmıştır.

Normal dağılım gösteren verilerin tablolaması yapılırken 'Ortalama $\pm$ SS' değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin tablolaması yapılırken ise 'Median (Minimum-Maksimum)' değerleri kullanılmıştır. Yanılma düzeyi olarak $p=0,05$ değeri belirlenmiş ve bu değere eşit ya da bu değerden küçük sonuçlar için "istatistiksel olarak önemli (anlamlı)" yorumu yapılmıştır. $P=0,001$ değerine eşit ya da bu değerden küçük sonuçlar için ise; "istatistiksel olarak ileri derecede önemli (anlamlı)" yorumu yapılmıştır.

4.BULGULAR VE YORUM

Çalışmanın demografik bulguları Tablo 4.1, Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Yaş ile IgG alt tipleri arasındaki korelasyon Tablo 4.3’te gösterilmiştir. Klinik bulgular Tablo 4.4’te verilmiştir. ELISA analiz verileri Tablo 4.5’te, IgG alt tiplerinin korelasyon analizi verileri ise Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

4.1.DEMOGRAFİK BULGULAR

Tablo 4.1: Gruplara göre cinsiyet dağılımı tablosu

	Grup					Total	p
	Grup S	Grup G	Grup P3B	Grup P3C	Grup P3CD		
Cinsiyet							
Kadın	9 (56,3)	9 (56,3)	11 (68,8)	12 (75)	9 (56,3)	50 (62,5)	0,701*
Erkek	7 (43,8)	7 (43,8)	5 (31,3)	4 (25)	7 (43,8)	30 (37,5)	

*Ki Kare Testi

Veriler N (%) olarak gösterilmiştir.

Hastaların cinsiyetleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($P>0,05$).

Tablo 4.2: Gruplara göre yaş dağılımı tablosu

	Gruplar					Test İst.	p
	Grup S	Grup G	Grup P3B	Grup P3C	Grup P3CD		
Yaş Med. (min- mak)	26,5(25-39) ^c	28,5(25-44) ^{bc}	42,5(29-57) ^a	37(25-55) ^{ab}	47,5(34-60) ^a	41,656	<0,001*
Ortalama± Ss	27,88 ± 3,69	30,44 ± 5,94	41,75 ± 9,04	38 ± 9,53	47,31 ± 7,24		

*Kruskal-Wallis Testi

^{a-d}: Her bir değer için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Hastaların ortalanca yaş değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Grup P3B ile Grup P3CD ve Grup S ile Grup G arasında fark yoktur ($p>0,05$); ancak

Grup P3B ve Grup P3CD ile Grup S ve Grup G arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık vardır ($p < 0,001$). Grup P3C'nin değerleri; hem Grup G'nin, hem de Grup P3B ve Grup P3CD gruplarının değerleri ile benzerdir ($p > 0,05$).

Tablo 4.3: Yaş ile IgG alt tipleri arasındaki korelasyon analizi tablosu

	IGG1		IGG2		IGG3		IGG4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
YAŞ	-0,003	0,976	-0,76	0,505	0,025	0,829	-0,057	0,617

Spearman korelasyon analizi

Yaş ile IgG alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p > 0,05$).

4.2.KLİNİK BULGULAR

Tablo 4.4: Klinik parametrik bulguların gruplara göre dağılım tablosu

	Gruplar					Test İst.	p
	Grup S	Grup G	Grup P3B	Grup P3C	Grup P3CD		
Pİ							
Med.							
(min- mak)	0,1(0-0,3) ^{cb}	0,4(0,21,2) ^b	1,2 (0,4- 2) ^{ab}	2 (1- 2,5) ^a	2 (1- 2,4) ^a	65,403	<0,001 ^x
Ort. ± S.S.	0,09±0,09	0,46 ± 0,33	1,27 ± 0,38	1,89 ± 0,33	1,86 ± 0,33		
Gİ							
Med.							
(min- mak)	0 (0- 0)	0,3 (0,2- 1) ^c	1,4 (0,4- 3) ^b	2,5 (2- 3) ^a	2 (1,4- 2,7) ^{ab}	45,601	<0,001 ^x
Ort. ± S.S.	0 ± 0	0,36 ± 0,22	1,56 ± 0,59	2,4 ± 0,37	2,06 ± 0,35		
CD							
Ort. ± S.S.	1,73±0,1 ^c	1,73 ± 0,37 ^c	4,86 ± 0,54 ^b	5,96 ± 0,59 ^a	5,91 ± 0,91 ^a	338,975	<0,001 ^{yz}
SK							
Ort. ± S.S.	0 ± 0	19,1 ± 6,1 ^d	62,3 ± 5,2 ^c	85,1 ± 7,1 ^b	74,2 ± 6 ^a	356,484	<0,001 ^z
AS							
Ort. ± S.S.	0 ± 0	0 ± 0	4,43 ± 0,36 ^b	5,64 ± 1,33 ^a	5,9 ± 0,81 ^a	25,249	<0,001 ^{yz}
Mobilite							
Med.							
(min- mak)	0 (0- 0)	0 (0- 0)	0,9 (0,2- 1,1) ^b	1 (1- 1,6) ^a	1,1 (1- 1,7) ^a	17,439	<0,001 ^x
Ort. ± S.S.	0 ± 0	0 ± 0	0,78 ± 0,3	1,14 ± 0,21	1,19 ± 0,24		

^xKruskal-Wallis testi, ^yWelch testi, ^zANOVA

^{a-d}: Her bir değer için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Plak indeksi (PI) değerleri karşılaştırıldığında; Grup P3CD ve Grup P3C arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Grup P3B'nin değerleri de diğer gruplar ile benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Grup G'nin değerleri hem Grup S'nin ve hem de Grup P3B'nin değerleri ile benzerdir($p>0,05$). Hem Grup S hem de Grup G, Grup P3C ve Grup P3CD'den istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$).

Gingival indeks (GI) değerleri karşılaştırıldığında; Grup G, Grup P3B, Grup P3C arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$). Ancak Grup P3CD, Grup P3C ve Grup P3B ile benzerdir ($p>0,05$). Grup S'nin ortanca GI değeri 0 olduğu için istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Sondalamada cep derinliği (CD) karşılaştırıldığında; Grup S ve Grup G arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Grup P3C ve Grup P3CD arasında da ortalama CD değerlerinde fark yoktur ($p>0,05$) ve her iki grupta da ortalama CD değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Grup P3B'nin değerleri ise diğer dört grubun değerlerinden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$).

Sondalamada kanama (SK) değerleri Grup G, Grup P3B, Grup P3C ve Grup P3CD arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Grup P3C'de ortalama SK değeri en yüksektir. Grup S'de ise ortalama SK değeri 0 olduğu için istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Ataçman seviyesi (AS), Grup S ve Grup G'de 0'dır, bu nedenle istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Grup P3C ve Grup P3CD arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup P3B'nin AS değeri hem Grup P3C hem de Grup P3CD'den istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$).

Mobilite değerleri Grup S ve Grup G'de 0'dır, bu nedenle istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Grup P3C ve Grup P3CD arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup P3B'nin mobilite değeri hem Grup P3C'den hem de Grup P3CD'den istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$).

4.3.ELISA SONUÇLARI

Tablo 4.5: IgG alt tiplerinin seviyesinin gruplara göre karşılaştırma tablosu

n	Gruplar					Test İst.	P*
	Grup S	Grup G	Grup P3B	Grup P3C	Grup P3CD		
IgG1	99,47 ± 40,31 ^{ca}	62,41 ± 38,34 ^b	58,27 ± 17,84 ^b	81,47 ± 36,06 ^{ab}	97,98 ± 33,87 ^a	5,072	0,001
IgG2	6,08 ± 1,11 ^b	4,82 ± 0,98 ^a	4,88 ± 0,93 ^a	4,67 ± 1,42 ^a	5,75 ± 1,45 ^{ab}	4,416	0,003
IgG3	7,05 ± 2,24	6,1 ± 2,53	5,95 ± 1,77	5,66 ± 2,17	6,04 ± 1,08	1,085	0,37
IgG4	757,11 ± 235,86	738,66 ± 188,7	735,94 ± 136,04	762,26 ± 152,59	705,47 ± 116,05	0,273	0,895

*ANOVA testi

^{a-c}: Her bir değer için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

IgG1'in birimi IU/ml, IgG2'nin birimi mg/ml, IgG3 ve IgG4'ün birimi µg/ml'dir.

IgG1 ortalama değerleri karşılaştırıldığında Grup S, Grup P3C ve Grup P3CD'nin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Grup G ve Grup P3B'nin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayıp; her iki grubun değerleri de Grup S ve Grup P3CD'den istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Grup P3B'de IgG1 en düşükken; Grup S'de en yüksektir.

IgG2 ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Grup G, Grup P3B ve Grup P3C'nin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Grup S'de IgG2 seviyesi en yüksektir ve grup S ile grup G, grup P3B ve grup P3C arasında istatistiksel

olarak ileri derecede anlamlı farklılık vardır ($p=0,01$). Grup P3CD'nin değerleri ise diğer dört grup ile benzerlik göstermektedir ($p>0,05$).

IgG3 seviyesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup S en yüksek ortalama IgG3 seviyesine sahipken; Grup P3C en düşük ortalama değere sahiptir.

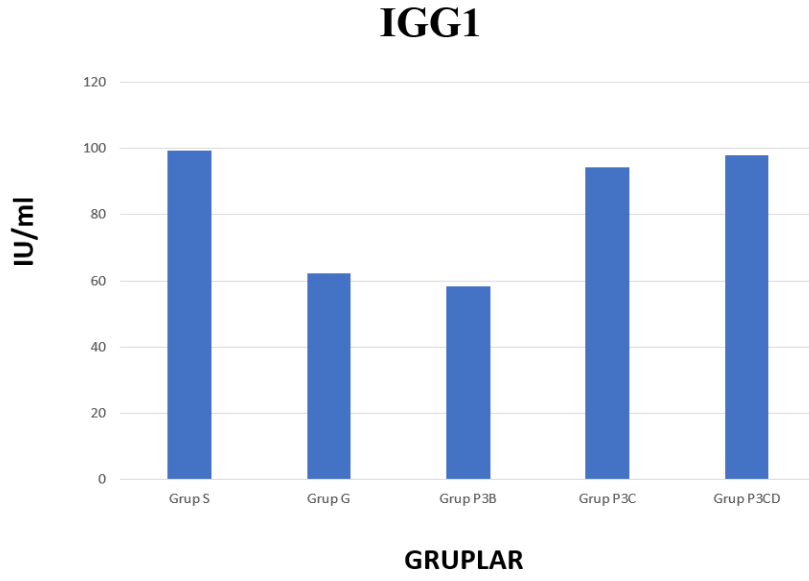
IgG4 seviyesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup P3C en yüksek ortalama IgG4 seviyesine sahipken; Grup P3CD en düşük ortalama değere sahiptir.

Tablo 4.6: IgG alt tiplerinin korelasyon analizi tablosu

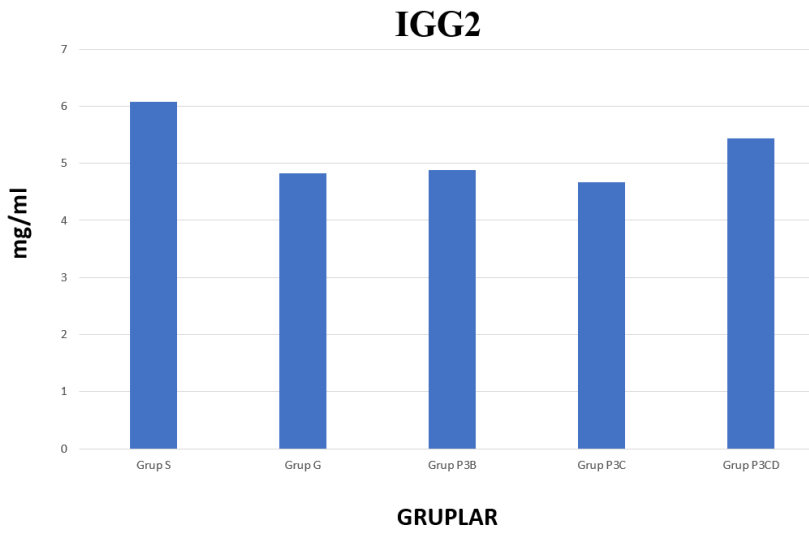
	IGG1		IGG2		IGG3	
	r	p	r	p	r	p
IGG2	0,511	<0,001				
IGG3	0,070	0,538	0,342	0,002		
IGG4	0,299	0,007	0,390	<0,001	0,111	0,329

Pearson korelasyon analizi

IgG1 ile IgG2 arasında pozitif yönlü, orta düzey, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($r=0,511$; $p<0,001$). IgG1 ile IgG4 arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($r=0,299$; $p=0,007$). IgG2 ile IgG3 arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($r=0,342$; $p=0,002$). IgG2 ve IgG4 arasında pozitif yönlü, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($r=0,390$; $p<0,001$).



Şekil 4.1: IgG1 ELISA verilerinin dağılım grafiği



Şekil 4.2: IgG2 ELISA verilerinin dağılım grafiği

Bu uzmanlık tezinde; sağlıklı, gingivitisli, evre III derece B periodontitisli, evre III derece C periodontitisli, diyabetli evre III derece C periodontitisli bireylerden toplanan diş eti oluğu sıvısı örneklerinde IgG alt tipleri olan IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlenmiştir.

Periodontal hastalığın patogeneğinde immün yanıtın hücresel bağışıklık ve humoral bağışıklık olmak üzere her iki bileşeni de rol almaktadır (Figueredo et al., 2019). Hastalığın başlangıcında hücresel bağışıklık rol alırken; hastalık periodontitise doğru ilerledikçe konak yanıtı değişir ve humoral bağışıklık aktif olmaya başlar. İmmünoglobulinler humoral bağışıklığın en önemli bileşenlerinden birisidir ve periodontitiste aktif olarak rol alırlar (Cekici ve ark., 2014; Rathee ve Jain, 2022). Periodontal dokularda periodontal hastalık durumunda baskın olarak bulunan immünoglobulin IgG'dir (Brajović ve ark., 2010; Zouali, 2017). Aynı zamanda periodontitisin ileri klinik evrelerinde DOS'ta da baskın olarak bulunan immünoglobulin alt grubudur (Brajović ve ark., 2010; Gupta, 2013). Tükürük ve serum IgG seviyesi periodontal hastalık durumunda tanı koydurucu bir biyobelirteçtir (Gadekar ve ark., 2018). Periodontal bakteriler de humoral bağışıklığı aktiveştirerek IgG seviyesini etkilemektedir. Özellikle periodontal hastalıktaki baskın patojenlerden biri olan *P. gingivalis*in miktarı IgG seviyesi ile korelasyon göstermektedir (Liljestrand ve ark., 2014). Morozumi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *P.gingivalis* varlığına bağlı olarak artan IgG seviyesinin periodontitisin ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir (Morozumi ve ark., 2016).

Literatürde periodontal sağlık ve hastalık durumlarında serum, tükürük, diş eti biyopsi örneklerinde ve DOS'ta IgG seviyesini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda periodontal hastalıklar Armitage 1999 sınıflamasına ya da 1982 Page ve

Schroder sınıflamasına göre gruplandırılarak yapılmıştır ve 2017’de yayınlanan güncel sınıflamayı yansıtmamaktadır (Anil, 2006; Ishihara ve ark., 2015; Kinane ve ark., 1999; Stefanović ve ark., 2006; Takeuchi ve ark., 2006; Wilton ve ark., 1992). Ancak literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi IgG alt tiplerinin seviyesini sağlıklı, gingivitisli, evre III derece B periodontitisli, evre III derece C periodontitisli, diyabetli evre III derece C periodontitisli olmak üzere geniş bir hasta grubu profilinde, 2017 güncel sınıflamasına göre DOS’ta ELISA ile değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamız bu açıdan özgünlük taşımaktadır.

Waldrop ve arkadaşları (1981) IgG seviyesini, periodontitisli ve sağlıklı bireylerde, serumda, radyal immünodifüzyon yöntemi ile belirlemiştir. IgG’nin ortalama serum seviyesi, periodontitis grubunda, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Waldrop ve ark., 1981). Stefanovic ve arkadaşları (2006) başlangıç periodontitisli, şiddetli periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerden oluşan 3 grup üzerinde yaptıkları çalışmada tükürük ve DOS’ta IgG seviyesini değerlendirmişlerdir. Hem tükürük hem de DOS’taki toplam IgG’nin ortalama seviyesi periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek seviyede bulunmuştur ve enflamasyonun derecesi arttıkça IgG seviyesi de artış göstermiştir (Stefanović ve ark., 2006). Ishihara ve arkadaşları (2015) yaptıkları bir çalışmada ortodontik tedavi planlamasından önce periodontal hastalığın derecesini tespit etmek için periodontal patojenlere karşı serumdaki IgG seviyesini değerlendirmiştir. Periodontal patojenlere karşı serum IgG seviyesinde artış tespit etmişlerdir. Agresif periodontitis ile ilişkilendirilen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*’ın (A.a) B suşu olan A. *Actinomycetemcomitans* Y4’e karşı IgG antikor seviyesi, sağlıklı kontrollere göre 4,85 kat daha yüksek bulunmuştur. Flep operasyonundan sonra IgG seviyesinin azaldığı

bildirilmiştir (Ishihara ve ark., 2015). Hwang ve arkadaşları (2014) yaptıkları bir çalışmada generalize agresif periodontitis (GAP), generalize kronik periodontitis (GKP), lokalize agresif periodontitis (LAP), lokalize kronik periodontitis (LKP) olmak üzere 4 grup üzerinde periodontal patojenlere karşı serum IgG seviyesini değerlendirmiştir. Dört grup arasında *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'a (A.a) karşı serum IgG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. *Campylobacter rectus* (C.r), *Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Treponema denticola* (T.d) türleri için serum IgG seviyeleri GAP'li hastalarda en yüksek tespit edilmiştir ve LKP ve GKP'den istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Ancak LAP ve GAP'daki IgG seviyeleri farklı bulunmamıştır.(Hwang ve ark., 2014). Gadaker ve arkadaşları (2018) sağlıklı ve kronik periodontitisli olmak üzere 2 grup ile yaptıkları bir çalışmada A.a 'ya yönelik serum ve tükürük IgG ve IgA seviyesini değerlendirmiştir. Kontrol grubuna göre periodontitisli bireylerde IgG ve IgA seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Gadaker ve ark., 2018).

Literatürde IgG alt tiplerini (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Farklı antijen türleri, farklı IgG alt tipini uyarmaktadır (Vidarsson ve ark., 2014). IgG1 ve IgG3, kompleman aracılı efektör fonksiyonları uyaran güçlü aktivatörlerdir ve protein antijenlerine yanıtta yer alan baskın alt sınıflardır. IgG2, kompleman aracılı efektör fonksiyonlarının zayıf bir aracısıdır ve polisakarit antijenlerine verilen yanıtta rol oynar. IgG4 ise komplemanı aktive etmede zayıftır ve kronik antijen uyarımı ile ilişkili olan IgG alt tipidir (Engelhart ve ark., 2017). Özellikle IgG2 seviyesindeki değişimlerin periodontal hastalığa eğilimi arttırabileceği düşünülmektedir (Gupta, 2013).

İmmünoglobulin üretim mekanizmasını etkileyen faktörlerden biri de enflamatuvar bir hastalık olan tip II diyabettir (Guo ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda IgG seviyesi tip II diyabet ile ilişkilendirilmiştir (Fiorentino ve ark., 2018). Ayrıca diyabetik hastalar sağlıklı bireylere kıyasla periodontal enfeksiyonlara karşı da daha duyarlıdır (Guo ve ark., 2016). Olayanju ve arkadaşları (2021) yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalardan ve diyabetik olmayan sağlıklı bireylerden uyarılmamış tükürük örnekleri toplayarak IgG ve IgA seviyelerini değerlendirmiştir. Gruplar arasında IgA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır; ancak IgG seviyesi diyabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Olayanju ve ark., 2021). Ardawi ve arkadaşları (1994) ise diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerin serum IgG, IgM ve IgA seviyelerini karşılaştırmıştır. Diyabetik hastalarda IgG ve IgA seviyelerini anlamlı bir şekilde yüksek bulurken; IgM seviyesini anlamlı bir şekilde düşük seviyede bulmuşlardır (Ardawi ve ark., 1994). Awartani ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise HbA1c değeri 9'a eşit ve küçük olan periodontitisli hastaların, HbA1c değeri 9'dan büyük olan periodontitisli hastaların ve diyabeti olmayan periodontitisli hastaların serum IgG, IgA ve IgM seviyeleri karşılaştırılmıştır. HbA1c değeri 9'dan büyük olan periodontitisli hastalarda IgG ve IgA seviyeleri diğer iki gruba göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Awartani, 2010). Anil ve arkadaşları (2006) tip II diyabetli periodontitis, diyabeti olmayan periodontitis ve sağlıklı bireylerden oluşan 3 grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalardan alınan diş eti dokusu örneklerinde IgG, IgM ve IgA seviyelerini araştırmışlardır. Hem diyabetik hem periodontitisli olan grupta, diyabetik olmayan periodontitisli gruba kıyasla daha yüksek IgG ve IgA seviyeleri tespit edilmiştir. Ayrıca periodontitisli hem diyabetik hasta grubu hem de diyabetik olmayan hasta grubu; sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır ve sağlıklı bireylere göre daha

yüksek IgG ve IgA düzeyi göstermişlerdir (Anil, 2006). Anil ve arkadaşları (1990) tarafından yapılan başka bir çalışmada diyabetli periodontitis ve diyabeti olmayan periodontitis hastalarının serum IgG seviyeleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında hem diyabetik hem de diyabetik olmayan periodontitisli hastalarda anlamlı düzeyde yüksek IgG seviyesi gözlenmiştir. IgG'deki yükselme, periodontitisli diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha belirgin bulunmuştur. (Anil ve ark., 1990). Guo ve arkadaşları (2016) ise yaptıkları serum çalışmasında diyabetik hastalarda IgG seviyesini diyabetik olmayan gruba göre daha düşük bulmuştur (Guo ve ark., 2016). Gujjari ve arkadaşları (2022) diyabeti olan ve diyabeti olmayan periodontitisli hastalardan oluşan 2 grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada *P. Gingivalis*'e yönelik IgG seviyesini ELISA yöntemini kullanarak araştırmışlardır. *P. gingivalis*'e karşı IgG seviyesi her iki grupta da istatistiksel anlamlılık olmaksızın eşit olarak tespit edilmiştir. (Gujjari, 2022). Smiga ve arkadaşları (2023) yaptıkları bir çalışmada periodontopatojenler tarafından üretilen hemofer benzeri proteinlerin, konakçının bağışıklık sistemi tarafından tanındığını ve IgG ile reaksiyona girdiğini bildirmiştir. Periodontitisli ve sağlıklı bireylerin hemofer benzeri bir protein olan HmuY'ye karşı olan serum IgG seviyesi karşılaştırılmıştır. Periodontitisli hastaların serumlarında HmuY'ye karşı IgG seviyesi (esas olarak IgG1 alt sınıfı) daha yüksek tespit edilmiştir (Smiga ve ark., 2023).

Bu çalışmada, IgG1 seviyesi en yüksek Grup S'de tespit edilmiştir. Grup G'de Grup S'ye göre daha düşük değerler; Grup P3B'de ise en düşük değerler gözlenmiştir. Aynı zamanda grup S'nin değerleri hem Grup G hem de Grup P3B ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ($p < 0,001$); Grup G ile Grup P3B arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). Grup P3C ve Grup P3CD hem birbiri ile hem de Grup

S ile benzerlik göstermektedir. Grup P3C aynı zamanda Grup G ve GrupP3B ile de benzerlik göstermektedir. Literatür incelendiğinde bu konuda farklı sonuçların olduğu görülmektedir. Mackler ve arkadaşları (1979) çalışmalarında serum IgG1 seviyesinin sağlıklı grupta, gingivitis ve periodontitis hastaları arasında fark göstermediğini bildirmiştir (Mackler ve ark., 1979). Waldrop ve arkadaşları (1981) da sağlıklı ve periodontitisli hastalar arasında serum IgG1 seviyesinde fark olmadığını belirtmiştir (Waldrop ve ark., 1981). Wilton ve arkadaşları (1992) tarafından periodontitis ve sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, gruplar arasında serum IgG1 seviyesinde fark tespit edilmemiştir (Wilton ve ark., 1992).

Literatürde IgG1 seviyesini periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur (Ardila ve Guzmán, 2016; Ebersole ve ark., 2021; Reinhardt ve ark., 1989; Stefanović ve ark., 2006; Takeuchi ve ark., 2006). Ebersole ve arkadaşları (2021) sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli olmak üzere 3 grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada P.gingivalis'e karşı IgG alt tiplerinin seviyesini değerlendirmiştir. Periodontitisli bireylerde sağlıklı ve gingivitisli bireylere oranla IgG1 seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (Ebersole ve ark., 2021). Takeuchi ve arkadaşları (2006) lokalize agresif periodontitis (LAP), generalize agresif periodontitis (GAP), generalize kronik periodontitis (GKP) ve sağlıklı bireylerden oluşan 4 grup üzerinde P. Gingivalis'e yönelik serum IgG alt tiplerinin araştırmışlardır. GAP ve GKP'nin IgG1 seviyesi sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek seviyede bulunmuştur (Takeuchi ve ark., 2006). Reinhardt ve arkadaşları (1989) tarafından aktif periodontitisli, stabil periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir DOS çalışmasında, IgG1 seviyesi aktif periodontitisi olan grupta daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (Reinhardt ve ark., 1989). Bu bulgu bizim çalışmamızdaki yüksek derece

periodontitis gruplarında düşük derece periodontitis grubuna göre daha yüksek IgG1 değerlerinin gözlenmesi ile uyumlu görünmektedir. Ardila ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla *P.gingivalis*'e yönelik serum IgG1 seviyesini istatistiksel olarak daha yüksek seviyede bulmuştur (Ardila ve Guzmán, 2016). Stefanovic ve arkadaşları (2006) da başlangıç periodontitisli, şiddetli periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı olmak üzere 3 grup üzerinde yaptıkları çalışmada DOS'ta IgG alt tiplerinin seviyelerini değerlendirmişlerdir. IgG1 seviyesi başlangıç periodontitiste azalış gösterirken şiddetli periodontitiste artış göstermektedir (Stefanović ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda da düşük derece periodontitis grubunda IgG1 seviyesi düşerken yüksek derece periodontitis grubunda IgG1 seviyesi tekrar artış göstermektedir.

Bu çalışmada Grup P3B ve Grup P3C arasında IgG1 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Literatürde bu sonucu destekleyen çalışmalar mevcuttur (Kinane ve ark., 1999; Takeuchi ve ark., 2006). Takeuchi ve arkadaşları (2006) da *P. Ginvalis*'e karşı farklı periodontitis grupları arasında serum IgG1 seviyesinde fark bulmamıştır (Takeuchi ve ark., 2006). Kinane ve arkadaşları (1999) erişkin periodontitisli ve erken başlangıçlı periodontitis hastalarından topladığı granülasyon dokusu ve diş eti biyopsi örneklerinde IgG1 seviyesinde periodontitis grupları arasında fark bulmamıştır (Kinane ve ark., 1999).

Bu çalışmada Grup S, Grup P3C ve Grup P3CD'de arasında IgG1 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Grup P3CD ise, Grup P3B'den daha yüksek IgG1 seviyesine sahiptir ($p<0,001$). Anil ve arkadaşları (2006) da çalışmalarında diş eti biyopsi örneklerinde bulunan IgG seviyesini diyabetli periodontitis hastalarında daha yüksek seviyede bulmuştur ($p<0,05$) (Anil, 2006). Anil ve arkadaşları (1990)

yaptıkları başka bir çalışmada ise serum örneklerinde bulunan IgG seviyesinde, diyabetli periodontitis ve diyabeti olmayan periodontitis hastaları arasında fark bulmamıştır ($p>0,05$) (Anil ve ark., 1990). Ancak Guo ve arkadaşları (2016) yaptıkları serum çalışmasında diyabetik hastalarda IgG seviyesini diyabetik olmayan gruba göre daha düşük bulmuştur (Guo ve ark., 2016).

Bu çalışmada IgG2 seviyesi en yüksek Grup S’de tespit edilmiştir ve Grup G, Grup P3B ve Grup P3C ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$). Grup G, Grup P3B ve Grup P3C de birbirine benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Literatürde bulgularımızı destekleyen bir çalışma mevcuttur (Mackler ve ark., 1979). Mackler ve arkadaşları (1979) da periodontitis ve gingivitis grupları arasında serum IgG2 seviyesinde fark tespit etmemiştir (Mackler ve ark., 1979).

Grup P3B ve Grup P3C arasında IgG2 seviyesinde fark bulunması da literatürdeki farklı periodontitis grupları arasında IgG2 seviyesinde fark olmadığını gösteren bazı çalışmalar ile uyumludur (Kinane ve ark., 1999; Reinhardt ve ark., 1989; Takeuchi ve ark., 2006). Kinane ve arkadaşları (1999) erişkin periodontitisli ve erken başlangıçlı periodontitis hastalarından topladıkları granülasyon dokusu ve diş eti biyopsi örneklerinde gruplar arasında IgG2 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamıştır (Kinane ve ark., 1999). Reinhardt ve arkadaşları (1989) aktif periodontitis, stabil periodontitis ve sağlıklı gruplardan topladıkları DOS örneklerinde IgG2 seviyesinde gruplar arasında fark tespit etmemiştir (Reinhardt ve ark., 1989). Takeuchi ve arkadaşları (2006) da P. Ginvalis’e karşı GAP, LAP, GKP ve sağlıklı gruplar arasında serum IgG2 seviyesinde fark bulmamıştır (Takeuchi ve ark., 2006).

Bu çalışmada sağlıklı bireylerdeki IgG2 seviyesi diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur; ancak literatürde periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre IgG2 seviyesini daha yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur (Ardila ve Guzmán, 2016; Ebersole ve ark., 2021; Wilton ve ark., 1992). Ebersole ve arkadaşları (2021) *P.gingivalis*'e karşı olan serum IgG2 seviyesini periodontitisli hastalarda sağlıklı ve gingivitisli bireylere göre daha yüksek seviyede bulmuştur (Ebersole ve ark., 2021). Wilton ve arkadaşları (1992) tarafından periodontitis ve sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, periodontitis hastalarının serumunda yüksek IgG2 seviyeleri tespit edilmiştir (Wilton ve ark., 1992). Ardila ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla *P.gingivalis*'e yönelik serum IgG2 seviyesini istatistiksel olarak daha yüksek seviyede bulmuştur (Ardila ve Guzmán, 2016). Bu bulguların hepsi serumdaki IgG2 seviyelerini karşılaştırmaktadır, diş eti oluğu sıvısı değerleri serum değerlerinden farklılık gösterebilir.

Bu çalışmada, Grup P3CD'nin IgG2 seviyesi ise Grup P3B, Grup P3C, Grup G ve Grup S ile benzer değerlere sahiptir ($p>0,05$). Literatürde bu sonucu destekleyen çalışmalar mevcuttur (Fontana ve ark., 1999; Gujjari, 2022). Fontana ve arkadaşları (1999) da çalışmalarında diyabetik ve diyabetik olmayan periodontal hastalıklı gruplar arasında serum IgG alt tipleri arasında istatistiksel olarak fark bulmamıştır (Fontana ve ark., 1999). Gujjari ve arkadaşları (2022) da diyabetli periodontitis ve diyabeti olmayan periodontitis hastalarında *P.gingivalis*'e yönelik serum IgG seviyesinde fark bulmamıştır (Gujjari, 2022).

Bu çalışmada grup P3CD'de IgG1 ve IgG2 seviyeleri grup S ile benzerlik göstermektedir. Bu durum diyabette periodontal hastalığa bağlı artan enflamasyona karşı koruyucu bir yanıt olarak değerlendirilebilir (Anil, 2006; Anil ve ark., 1990). Ayrıca

diyabetik hastalarda IgG1 ve IgG2 seviyesindeki artış, enflamasyona bağlı metabolizmal bir fonksiyon bozukluğu sonucu da olabilir (Asare-Anane ve ark., 2018; Peleg ve ark., 2007).

Bu çalışmada, IgG3 ve IgG4 değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Literatürde de bu sonucu destekleyen benzer çalışmalar mevcuttur (Chung ve ark., 2003; Kinane ve ark., 1999; Mackler ve ark., 1979; Takeuchi ve ark., 2006; Waldrop ve ark., 1981; Wilton ve ark., 1992). Kinane ve arkadaşları (1999) erişkin periodontitisli ve erken başlangıçlı periodontitis hastalarından topladıkları granülasyon dokusu ve diş eti biyopsi örneklerinde gruplar arasında IgG3 ve IgG4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamıştır (Kinane ve ark., 1999). Mackler ve arkadaşları (1979) da periodontitis ve gingivitis grupları arasında serum IgG3 ve IgG4 seviyelerinde fark tespit etmemiştir (Mackler ve ark., 1979). Wilton ve arkadaşları (1992) tarafından periodontitisli hastalar ve sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, gruplar arasında serum IgG3 ve IgG4 seviyelerinde fark tespit edilmemiştir (Wilton ve ark., 1992). Takeuchi ve arkadaşları (2006) da P. Gingivalis'e karşı GAP, LAP, GKP ve sağlıklı gruplar arasında serum IgG3 ve IgG4 seviyelerinde fark bulmamıştır (Takeuchi ve ark., 2006).

IgG4 seviyesini gruplar arasında istatistiksel olarak daha yüksek seviyede bulup; IgG3 seviyesinde fark bulmayan çalışmalar da vardır (Ebersole ve ark., 2021; Reinhardt ve ark., 1989). Ebersole ve arkadaşları (2021) P.gingivalis'e karşı olan serum IgG4 seviyesini periodontitisli hastalarda sağlıklı ve gingivitisli bireylere göre daha yüksek seviyede bulmuştur (Ebersole ve ark., 2021). Reinhardt ve arkadaşları (1989) tarafından yapılan bir çalışmada aktif periodontitisli, stabil periodontitisli ve periodontal olarak

sağlıklı bireylerde DOS'ta IgG4 seviyesi aktif periodontitisi olan grupta daha yüksek tespit edilmiştir (Reinhardt ve ark., 1989).

Zang ve arkadaşları (2021) yaptıkları bir çalışmada evre III derece C periodontitis hastasının serum IgG ve IgG4 seviyesini değerlendirmiştir. Hastanın serum IgG ve IgG4 seviyesi normal aralıktan daha yüksek bulunmuştur. Diş eti biyopsi örneğinde de IgG4 pozitif plazma hücrelerinin infiltrasyonu tespit edilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ve kortizol tedavisinden sonra serolojik testlerde IgG4 seviyesinin normal aralıkta olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2021).

Çalışmamızda aynı zamanda IgG alt tiplerinin birbirleri ile korelasyon ilişkileri değerlendirilmiştir. IgG1 ile IgG2 arasında pozitif yönlü, orta düzeyde; IgG1 ile IgG4 arasında da pozitif yönlü, zayıf düzeyde; IgG2 ile IgG3 arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde; IgG2 ve IgG4 arasında ise pozitif yönlü, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Wilton ve arkadaşları (1993) erişkin periodontitisli hastalardan topladıkları DOS numunelerinde IgG alt tiplerinin birbirleriyle olan korelasyon ilişkisini değerlendirmiştir. Her bir alt tipin konsantrasyonunun diğer alt tiplerle korele olduğunu bildirmişlerdir (Wilton ve ark., 1993).

Bu tez çalışmasında yaş açısından gruplar arası fark tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda bazı IgG alt tiplerinin farklı yaş gruplarında farklı seviyelerde olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Örneğin; Chung ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada 35 yaş üstü sağlıklı kontrollerin IgG2 düzeylerinin, 35 yaş altı sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Chung ve ark., 2003). Fransson ve arkadaşları (1999) genç (20-25 yaş) ve yaşlı (65-80 yaş) periodontal açıdan sağlıklı bireylerden oluşan iki grup üzerinde yaptıkları çalışmada yaşlı bireylerden

alınan DOS örneklerinde genç bireylere kıyasla IgG3 seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Fransson ve ark., 1999). Çalışmamızda bu nedenle yaş ile IgG alt tipleri arasındaki korelasyon ilişkisi de değerlendirilmiştir ve IgG alt tipleri ile yaş arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Asare-Anane ve arkadaşları (2018) da çalışmalarında IgG ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır (Asare-Anane ve ark., 2018). Bu sebeple IgG alt tipleri için gruplar arası görülen fark ya da benzerliklerde gruplar arası yaş farkının etkili olmadığı söylenebilir.

Bu tez çalışmasında DOS örnekleri kullanılmıştır; ancak literatürde IgG ve alt tiplerinin seviyesini değerlendirmek için serum, diş eti biyopsi örneği ve tükürük örneklerini kullanan çalışmalarda mevcuttur (Kinane ve ark., 1999; Stefanović ve ark., 2006; Takeuchi ve ark., 2006). DOS'ta bulunan IgG alt tiplerinin seviyesinin belirlenmesi için sandviç ELISA analizi kullanılmıştır. Sandviç ELISA'nın avantajı, analit tespiti için daha yüksek özgüllüğe sahip olmasıdır. Yakalama antikoru numunedeki spesifik antijeni hareketsiz hale getirir, böylece doğrudan ve dolaylı ELISA'ların aksine numunenin önceden saflaştırılmasına gerek kalmaz. İki antikor tanıma adımı kullanılarak antijen, birincil ve ikincil antikorlar arasında etkili bir şekilde sıkıştırılır. Sandviç ELISA'nın ana dezavantajı, belirli birincil ve ikincil antikorların kullanılması gerekmesidir. Birincil ve ikincil antikorlar, antijen üzerindeki farklı epitoplara bağlanır ve antijen bağlama bölgeleri için rekabeti önlemek amacıyla "eşleşmiş çiftler" olarak birlikte çalışacak şekilde doğrulanmaları gerekir. Sandviç ELISA ayrıca doğrudan ve dolaylı ELISA'lardan daha fazla zaman alır ve daha pahalıdır (Shah ve Maghsoudlou, 2016). Analiz yöntemi olarak ELISA'nın tercih edilmesinin nedenleri; yüksek duyarlılık ve özgüllük sunması, uygulamasının kolay olması, çok sayıda numunenin düşük maliyetle hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamasıdır (Jaria ve ark., 2020).

5.LİMİTASYONLAR

Bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bulgular bu limitasyonlar dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

-Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Hastaların uzun süreli takibi yapılmamıştır.

-Bu çalışma çok merkezli yapılmamıştır, tek merkezde yürütülmüştür.

-Bu çalışmada DOS numuneleri kullanılmıştır. Diş eti biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalar ya da DOS ve serum numunelerinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar periodontal sağlık ve hastalık durumlarındaki IgG alt tiplerinin miktarları ve hücresel yoğunluğu hakkında daha doğru sonuçlar verebilir.

-Bu çalışmada ELISA yöntemi kullanılmıştır. Western Blot ya da immünohistokimya gibi direkt olarak protein seviyesini ölçen analiz yöntemlerinin kullanılması, IgG alt tiplerinin seviyesinin periodontal sağlık ve hastalık durumunda belirlenmesinde daha faydalı olabilir.

-Bu tez çalışması 80 katılımcı ile yürütülmüştür. Örneklem sayısının artırılması periodontal sağlık ve hastalık durumunda IgG alt tiplerinin seviyesinin değerlendirilmesinde daha doğru sonuçların elde edilmesine fayda sağlayacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sağlıktan gingivitise ve gingivitisten evre III derece B periodontitise geçiş olduğunda DOS'ta bulunan IgG1 seviyesinde bir düşüş gerçekleşmektedir. Hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan derece C periodontitis hastalarında ise DOS'ta bulunan IgG1 seviyesi, sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde daha yüksek seyretmektedir.

2. Periodontal olarak sağlıklı bireylerde DOS'ta bulunan IgG2 seviyesi hem gingivitis hem de periodontitis hastalarına göre daha yüksektir.

3. DOS'ta hem IgG1 hem de IgG2 seviyeleri diyabetli periodontitis hastalarında gingivitis ve diğer periodontitis hastalarındaki seviyelere göre daha yüksek; sağlıklı gruba daha yakın değerlerdedir.

4. Periodontal sağlık ve hastalık durumları DOS'taki IgG3 ve IgG4 seviyelerinde fark yaratmamaktadır.

Sonuç olarak periodontal sağlık ve hastalık durumları DOS'ta bulunan IgG1 ve IgG2 seviyelerinde farklılığa sebep olmaktadır; ancak IgG3 ve IgG4 seviyelerinde farklılığa yol açmamaktadır.

Daha fazla örneklem sayısı ve farklı doku örnekleri ile ELISA analizi dışında, westernblot ya da immünohistokimya gibi analiz yöntemlerinin de kullanıldığı, hastaların daha geniş zaman aralığında takip edildiği çalışmalarla periodontal sağlık ve hastalık durumlarındaki IgG alt tiplerinin seviyelerinin nasıl değiştiğine yönelik daha sağlıklı yorumlar yapılabilir.

7.KAYNAKÇA

- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2014). *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Aguero, A., Garnick, J. J., Keagle, J., Steflik, D. E., & Thompson, W. O. (1995). Histological location of a standardized periodontal probe in man. *Journal of periodontology*, 66(3), 184-190.
- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 25(4), 229-235.
- Ainamo, J., & Löe, H. (1966). Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *The Journal of Periodontology*, 37(1), 5-13.
- Alamri, M. M., Antonoglou, G. N., Proctor, G., Balsa-Castro, C., Tomás, I., & Nibali, L. (2023). Biomarkers for diagnosis of stage III, grade C with molar incisor pattern periodontitis in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 27(9), 4929-4955.
- Alhajj, M., Zubair, M., & Farhana, A. (2023). Enzyme linked immunosorbent assay. *StatPearls*.
- Anil, K., Vadakkekuttikal, R. J., Radhakrishnan, C., & Parambath, F. C. (2021). Correlation of periodontal inflamed surface area with glycemic status in controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Clinical Cases*, 9(36), 11300.
- Anil, S. (2006). Immunoglobulin concentration in gingival tissue of type 2 diabetic patients with periodontitis. *Indian Journal of Dental Research*, 17(4), 151.

- Anil, S., Remani, P., Vijayakumar, T., & Hari, S. (1990). Cell-mediated and humoral immune responses in diabetic patients with periodontitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 70(1), 44-48.
- Ardawi, M., Nasrat, H., & Bahnassy, A. (1994). Serum immunoglobulin concentrations in diabetic patients. *Diabetic medicine*, 11(4), 384-387.
- Ardila, C. M., & Guzmán, I. C. (2016). High levels of Porphyromonas gingivalis-induced immunoglobulin G2 are associated with lower high-density lipoprotein levels in chronic periodontitis. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 7(4), 368-375.
- Arzate, H., Zeichner-David, M., & Mercado-Celis, G. (2015). Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *PERIODONTOLOGY 2000*, 67(1), 211-233.
- Asare-Anane, H., Botchey, C. P. K., Ofori, E. K., Boamah, I., Crabbe, S., & Asamoah-Kusi, K. (2018). Altered immunoglobulins (A and G) in Ghanaian patients with type 2 diabetes. *SAGE open medicine*, 6, 2050312118762042.
- Awartani, F. (2010). Serum immunoglobulin levels in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. *J Contemp Dent Pract*, 11(3), 001-008.
- Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., & Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *PERIODONTOLOGY 2000*, 70(1), 53-64.
- Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *PERIODONTOLOGY 2000*, 24(1), 28-55.
- Bosshardt, D. D. (2018). The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *PERIODONTOLOGY 2000*, 76(1), 43-50.

- Bowers, G. M. (1963). A study of the width of attached gingiva. *The Journal of Periodontology*, 34(3), 201-209.
- Brajiović, G., Stefanović, G., Ilić, V., Petrović, S., Stefanović, N., Nikolić-Jakoba, N., & Milošević-Jovčić, N. (2010). Association of fibronectin with hypogalactosylated immunoglobulin G in gingival crevicular fluid in periodontitis. *Journal of periodontology*, 81(10), 1472-1480.
- Catamo, E., Tornese, G., Concas, M. P., Gasparini, P., & Robino, A. (2021). Differences in taste and smell perception between type 2 diabetes mellitus patients and healthy controls. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(1), 193-200.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. In (Vol. 89, pp. S1-S8): Wiley Online Library.
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *PERIODONTOLOGY 2000*, 64(1), 57-80.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., & Goldstein, M. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.

- Chung, H. Y., Lu, H. C., Chen, W. L., Lu, C. T., Yang, Y. H., & Tsai, C. C. (2003). Immunoglobulin G profiles in different forms of periodontitis. *Journal of periodontal research*, 38(5), 471-476.
- De Jong, T., Bakker, A., Everts, V., & Smit, T. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of periodontal research*, 52(6), 965-974.
- de Sousa-Pereira, P., & Woof, J. M. (2019). IgA: structure, function, and developability. *Antibodies*, 8(4), 57.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., & Shulman, G. I. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.
- Demoersman, J., & Pers, J. O. (2022). Update on B Cell Response in Periodontitis. In *Periodontitis: Advances in Experimental Research* (pp. 175-193). Springer.
- Demoersman, J., Pochard, P., Framery, C., Simon, Q., Boisramé, S., Soueidan, A., & Pers, J.-O. (2018). B cell subset distribution is altered in patients with severe periodontitis. *PloS one*, 13(2), e0192986.
- Dikilitaş, A., Karaaslan, F., Evirgen, Ş., & Ertuğrul, A. S. (2022). Gingival crevicular fluid CSF-1 and IL-34 levels in patients with stage III grade C periodontitis and uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 52(6), 455.
- Ebersole, J. L., Hamzeh, R., Nguyen, L., Al-Sabbagh, M., & Dawson III, D. (2021). Variations in IgG antibody subclass responses to oral bacteria: Effects of periodontal disease and modifying factors. *Journal of periodontal research*, 56(5), 863-876.

- Engelhart, S., Glynn, R. J., & Schur, P. H. (2017). Disease associations with isolated elevations of each of the four IgG subclasses. *Seminars in arthritis and rheumatism*,
- Figueredo, C., Lira-Junior, R., & Love, R. (2019). T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3949.
- Fiorentino, T. V., Succurro, E., Arturi, F., Giancotti, A., Peronace, C., Quirino, A., Sesti, F., Andreozzi, F., Hribal, M. L., & Perticone, F. (2018). Serum IgG2 levels are specifically associated with whole-body insulin-mediated glucose disposal in non-diabetic offspring of type 2 diabetic individuals: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 8(1), 13616.
- Fontana, G., Lapolla, A., Sanzari, M., Piva, E., Mussap, M., De Toni, S., Plebani, M., Fusetti, F., & Fedele, D. (1999). An immunological evaluation of type II diabetic patients with periodontal disease. *Journal of Diabetes and its Complications*, 13(1), 23-30.
- Fransson, C., Mooney, J., Kinane, D., & Berglundh, T. (1999). Differences in the inflammatory response in young and old human subjects during the course of experimental gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 26(7), 453-460.
- Gadekar, N. B., Hosmani, J. V., Bhat, K. G., Kotrashetti, V. S., Nayak, R. S., Babji, D. V., Pattanshetty, S. M., Joshi, V. M., & Bansode, R. A. (2018). Detection of antibodies against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in serum and saliva through ELISA in periodontally healthy individuals and individuals with chronic periodontitis. *Microbial pathogenesis*, 125, 438-442.

- Gan, S. D., & Patel, K. R. (2013). Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(9), 1-3.
- García-Hernández, A. L., Muñoz-Saavedra, Á. E., González-Alva, P., Moreno-Fierros, L., Llamosas-Hernández, F. E., Cifuentes-Mendiola, S. E., & Rubio-Infante, N. (2019). Upregulation of proteins of the NLRP3 inflammasome in patients with periodontitis and uncontrolled type 2 diabetes. *Oral Diseases*, 25(2), 596-608.
- Gargiulo, A. W., Wentz, F. M., & Orban, B. (1961). Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *The Journal of Periodontology*, 32(3), 261-267.
- Garnick, J., Keagle, J., Searle, J., King, G., & Thompson, W. (1989). Gingival resistance to probing forces: II. The effect of inflammation and pressure on probe displacement in beagle dog gingivitis. *Journal of periodontology*, 60(9), 498-505.
- Gavin, J. B. (1970). Ultrastructural features of chronic marginal gingivitis. *Journal of periodontal research*, 5(1), 19-29.
- Gottlieb, B. (1933). Active and passive continuous eruption of teeth. *J. Dent. Res.*, 13, 214.
- Grace, A. M., & Smales, F. C. (1989). *Periodontal control: an effective system for diagnosis, selection, control and treatment planning in general practice*. Quintessence Publishing (IL).
- Graves, D. T., Ding, Z., & Yang, Y. (2020). The impact of diabetes on periodontal diseases. *PERIODONTOLOGY 2000*, 82(1), 214-224.
- Grbic, J. T., Lamster, I. B., Fine, J. B., Lam, K. S., Celenti, R. S., Herrera-Abreu, M., & Singer, R. E. (1999). Changes in gingival crevicular fluid levels of

- immunoglobulin A following therapy: association with attachment loss. *Journal of periodontology*, 70(10), 1221-1227.
- Grbic, J. T., Singer, R. E., Jans, H. H., Celenti, R. S., & Lamster, I. B. (1995). Immunoglobulin isotypes in gingival crevicular fluid: possible protective role of IgA. *Journal of periodontology*, 66(1), 55-61.
- Gujjari, S. (2022). Association of Serum IgG Antibody to P. gingivalis and Early Chronic Kidney Disease in Diabetics and Non-Diabetics with Periodontitis. *J Dental Health Oral Res*, 3(2), 1-14.
- Guo, X., Meng, G., Liu, F., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Du, H., Shi, H., Xia, Y., & Liu, X. (2016). Serum levels of immunoglobulins in an adult population and their relationship with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 115, 76-82.
- Gupta, G. (2013). Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator-II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids. *Journal of medicine and life*, 6(1), 7.
- Gur, A. T., Guncu, G. N., Akman, A. C., Pinar, A., Karabulut, E., & Nohutcu, R. M. (2022). Evaluation of GCF IL-17, IL-10, TWEAK, and sclerostin levels after scaling and root planing and adjunctive use of diode laser application in patients with periodontitis. *Journal of periodontology*, 93(8), 1161-1172.
- Hajishengallis, G., Chavakis, T., & Lambris, J. D. (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*, 84(1), 14-34.

- Hamano, H., Tanaka, E., Ishizaka, N., & Kawa, S. (2018). IgG4-related disease-a systemic disease that deserves attention regardless of one's subspecialty. *Internal Medicine*, 57(9), 1201-1207.
- Han, Y., Jin, Y., Miao, Y., Shi, T., & Lin, X. (2018). Improved RANKL production by memory B cells: A way for B cells promote alveolar bone destruction during periodontitis. *International Immunopharmacology*, 64, 232-237.
- Hawley, L., Ziegler, R. J., & Clarke, B. L. (2014). *Microbiology and immunology*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Hwang, A. M., Stoupel, J., Celenti, R., Demmer, R. T., & Papapanou, P. N. (2014). Serum antibody responses to periodontal microbiota in chronic and aggressive periodontitis: a postulate revisited. *Journal of periodontology*, 85(4), 592-600.
- Ishihara, Y., Tomikawa, K., Deguchi, T., Honjo, T., Suzuki, K., Kono, T., Kuboki, T., Kamioka, H., Takashiba, S., & Yamashiro, T. (2015). Interdisciplinary orthodontic treatment for a patient with generalized aggressive periodontitis: Assessment of IgG antibodies to identify type of periodontitis and correct timing of treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 147(6), 766-780.
- Jaria, G., Calisto, V., Otero, M., & Esteves, V. I. (2020). Monitoring pharmaceuticals in the aquatic environment using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)—A practical overview. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412, 3983-4008.
- Jennbacken, K., Ståhlman, S., Grahnmö, L., Wiklund, O., & Fogelstrand, L. (2013). Glucose impairs B-1 cell function in diabetes. *Clinical & Experimental Immunology*, 174(1), 129-138.

- Jhugroo, C., Divakar, D. D., Jhugroo, P., Al-Amri, S. A. S., Alahmari, A. D., Vijaykumar, S., & Parine, N. R. (2019). Characterization of oral mucosa lesions and prevalence of yeasts in diabetic patients: a comparative study. *Microbial pathogenesis*, 126, 363-367.
- Jiang, M., Li, Z., & Zhu, G. (2020). The role of autophagy in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Diseases*, 26(2), 259-269.
- Jitesh, S., Rajasekar, A., & Madhulaxmi, M. (2021). Prevalence of periodontitis in patients with controlled and uncontrolled diabetes mellitus. *Int J Dentistry Oral Sci*, 8(8), 4070-4073.
- Joseph, R., Sasikumar, M., Mammen, J., Joseraj, M., & Radhakrishnan, C. (2017). Nonsurgical periodontal-therapy improves glycosylated hemoglobin levels in pre-diabetic patients with chronic periodontitis. *World Journal of Diabetes*, 8(5), 213.
- Kamisawa, T., Zen, Y., Pillai, S., & Stone, J. H. (2015). IgG4-related disease. *The Lancet*, 385(9976), 1460-1471.
- Kaur, G., Mohindra, K., & Singla, S. (2017). Autoimmunity—Basics and link with periodontal disease. *Autoimmunity reviews*, 16(1), 64-71.
- Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F., & Peterson, M. S. (2020). Structure, function, and therapeutic use of IgM antibodies. *Antibodies*, 9(4), 53.
- Khurshid, Z., Mali, M., Naseem, M., Najeeb, S., & Zafar, M. S. (2017). Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *Dentistry journal*, 5(1), 12.
- Kinane, D., Lappin, D., Koulouri, O., & Buckley, A. (1999). Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clinical & Experimental Immunology*, 115(3), 534-541.

- Kinane, D. F., & Lappin, D. F. (2001). Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(3), 154-160.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-14.
- Kulshrestha, R., Srinivasa, T., & Biswas, J. (2013). Role of immunoglobulin G and A in periodontitis: A review. *J Pure Appl Microbiol*, 7(1), 673-676.
- Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current concepts in the management of periodontitis. *International dental journal*, 71(6), 462-476.
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. John Wiley & Sons.
- Lang, N. P., Schätzle, M. A., & Loe, H. (2009). Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 36, 3-8.
- Li, Y., Ling, J., & Jiang, Q. (2021). Inflammasomes in alveolar bone loss. *Frontiers in immunology*, 12, 691013.
- Liljestrand, J. M., Gursoy, U. K., Hyvärinen, K., Sorsa, T., Suominen, A. L., Könönen, E., & Pussinen, P. J. (2014). Combining salivary pathogen and serum antibody levels improves their diagnostic ability in detection of periodontitis. *Journal of periodontology*, 85(1), 123-131.
- Lindhe, J., & Harald, R. (1975). Experimental gingivitis in young dogs. *European Journal of Oral Sciences*, 83(6), 314-326.
- Lindhe, J., Schroeder, H., Page, R., Münzel-Pedrazzoli, S., & Hugoson, A. (1974). Clinical and stereologic analysis of the course of early gingivitis in dogs. *Journal of periodontal research*, 9(5), 314-330.

- Listgarten, M., & Ellegaard, B. (1973). Experimental gingivitis in the monkey: relationship of leukocyte counts in junctional epithelium, sulcus depth, and connective tissue inflammation scores. *Journal of periodontal research*, 8(4), 199-214.
- Louis, A. G., & Gupta, S. (2014). Primary selective IgM deficiency: an ignored immunodeficiency. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 46, 104-111.
- Louise Hawley, R. J. Z., Benjamin L. Clarke. (2017). *Mikrobiyoloji ve İmmünoloji* (P. D. D. Fındık, Trans.). İstanbul Tıp Kitabevleri. (BRS: Microbiology&Immunology)
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533-551.
- Mackler, B., Frostad, K., Robertson, P., & Levy, B. (1977). Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 12(1), 37-45.
- Mackler, B. F., Schur, P., Waldrop, T., Coker, E., & Rossen, R. (1979). IgG subclasses in human periodontal disease: III. Serum concentrations of IgG subclass immunoglobulins and circulating immune complexes. *Journal of Dental Research*, 58(7), 1701-1704.
- Mammen, J., Vadakkekuttikal, R. J., George, J. M., Kaziarakath, J. A., & Radhakrishnan, C. (2017). Effect of non-surgical periodontal therapy on insulin resistance in patients with type II diabetes mellitus and chronic periodontitis, as assessed by C-peptide and the Homeostasis Assessment Index. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 8(3), e12221.

- Mariano, F. S., Sardi, J. d. C. O., Duque, C., Höfling, J. F., & Gonçalves, R. B. (2010). O papel do sistema imune no desenvolvimento da doença periodontal: uma breve revisão. *Revista Odonto Ciência (Online)*, 25(3), 300-305.
- Marinho, M. C., Pacheco, A. B. F., Costa, G. C., Ortiz, N. D., Zajdenverg, L., & Sansone, C. (2019). Quantitative gingival crevicular fluid proteome in type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Oral Diseases*, 25(2), 588-595.
- Martin, S. J., Burton, D. R., Roitt, I. M., & Delves, P. J. (2016). *Roitt's essential immunology*. John Wiley & Sons.
- Martorano-Fernandes, L., Dornelas-Figueira, L. M., Marcello-Machado, R. M., Silva, R. d. B., Magno, M. B., Maia, L. C., & del Bel Cury, A. A. (2020). Oral candidiasis and denture stomatitis in diabetic patients: Systematic review and meta-analysis. *Brazilian oral research*, 34.
- Merchant, A. T., Vidanapathirana, N., Yi, F., Celuch, O., Zhong, Z., Jin, Q., & Zhang, J. (2022). Association between groups of immunoglobulin G antibodies against periodontal microorganisms and diabetes-related mortality. *Journal of Periodontology*, 93(7), 1083-1092.
- Morozumi, T., Nakagawa, T., Nomura, Y., Sugaya, T., Kawanami, M., Suzuki, F., Takahashi, K., Abe, Y., Sato, S., & Makino-Oi, A. (2016). Salivary pathogen and serum antibody to assess the progression of chronic periodontitis: a 24-mo prospective multicenter cohort study. *Journal of periodontal research*, 51(6), 768-778.
- Muñoz-Carrillo, J. L., Hernández-Reyes, V. E., García-Huerta, O. E., Chávez-Ruvalcaba, F., Chávez-Ruvalcaba, M. I., Chávez-Ruvalcaba, K. M., & Díaz-Alfaro, L.

- (2019). Pathogenesis of periodontal disease. In *Periodontal disease-diagnostic and adjunctive non-surgical considerations*. IntechOpen.
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. (2018). Dental plaque–induced gingival conditions. *Journal of clinical periodontology*, 45, S17-S27.
- Murphy, K. M., & Reiner, S. L. (2002). The lineage decisions of helper T cells. *Nature Reviews Immunology*, 2(12), 933-944.
- Murray, P., Burstein, D., & Winkler, J. (1989). Antibodies to *Bacteroides gingivalis* in patients with treated and untreated periodontal disease. *Journal of periodontology*, 60(2), 96-103.
- Mühlemann, H., & Son, S. (1971). Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica odontologica acta*, 15(2), 107-113.
- Napodano, C., Marino, M., Stefanile, A., Pocino, K., Scatena, R., Gulli, F., Rapaccini, G. L., Delli Noci, S., Capozio, G., & Rigante, D. (2021). Immunological role of IgG subclasses. *Immunological Investigations*, 50(4), 427-444.
- Nazar Majeed, Z., Philip, K., Alabsi, A., Pushparajan, S., & Swaminathan, D. (2016). Identification of gingival crevicular fluid sampling, analytical methods, and oral biomarkers for the diagnosis and monitoring of periodontal diseases: A systematic review. *Disease markers*, 2016.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2018). *Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book: Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Nibali, L., Gkraniyas, N., Mainas, G., & Di Pino, A. (2022). Periodontitis and implant complications in diabetes. *PERIODONTOLOGY 2000*, 90(1), 88-105.

- Nikolajczyk, B., Jagannathan-Bogdan, M., Shin, H., & Gyurko, R. (2011). State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes & Immunity*, 12(4), 239-250.
- Olayanju, O. A., Bamidele, O., Eseile, B. J., Udeh, C., Odok, G. N., Awah, N. E., Mba, I. N., & Abbiyesuku, F. M. (2021). Levels of salivary immunoglobulin a and immunoglobulin G in type 2 diabetic patients. *Nigerian Journal of Medicine*, 30(6), 665-669.
- Oliver-Bell, J., Butcher, J., Malcolm, J., MacLeod, M., Adrados Planell, A., Campbell, L., Nibbs, R., Garside, P., McInnes, I., & Culshaw, S. (2015). Periodontitis in the absence of B cells and specific anti-bacterial antibody. *Molecular oral microbiology*, 30(2), 160-169.
- Omar, S. S., Haddad, M. A., & Parisi, S. (2020). Validation of HPLC and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) techniques for detection and quantification of aflatoxins in different food samples. *Foods*, 9(5), 661.
- Ozmeric, N. (2004). Advances in periodontal disease markers. *Clinica chimica acta*, 343(1-2), 1-16.
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 26(3), 230-242.
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235-249.
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2021). Chronic inflammation. *StatPearls [Internet]*.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., & Graziani, F. (2018). Periodontitis:

- Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
- Payne, W., Page, R. C., Ogilvie, A., & Hall, W. (1975). Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*, 10(2), 51-64.
- Peleg, A. Y., Weeraratna, T., McCarthy, J. S., & Davis, T. M. (2007). Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23(1), 3-13.
- Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British dental journal*, 227(7), 577-584.
- Ramírez, B. A. R., & Ramírez, P. M. R. (2023). Relationship between type 2 diabetes and periodontitis. *Mexican Journal of Medical Research ICSA*, 11(22), 48-53.
- Ranney, R. R. (1993). Classification of periodontal diseases. *PERIODONTOLOGY 2000*, 2(1), 13-25.
- Rathee, M., & Jain, P. (2022). Gingivitis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Reinhardt, R. A., McDonald, T. L., Bolton, R. W., DuBois, L. M., & Kaldahl, W. B. (1989). IgG subclasses in gingival crevicular fluid from active versus stable periodontal sites. *Journal of periodontology*, 60(1), 44-50.
- Reynolds, J. J., & Meikle, M. C. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *PERIODONTOLOGY 2000*, 14(1), 144-157.
- Riis, J. L., Bryce, C. I., Stebbins, J. L., & Granger, D. A. (2020). Salivary total immunoglobulin G as a surrogate marker of oral immune activity in salivary bioscience research. *Brain, behavior, & immunity-health*, 1, 100014.

- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51-60.
- Salvi, G. E., Roccuzzo, A., Imber, J. C., Stähli, A., Klinge, B., & Lang, N. P. (2023). Clinical periodontal diagnosis. *PERIODONTOLOGY 2000*.
- Schroeder, H. (1970). Quantitative parameters of early human gingival inflammation. *Archives of oral biology*, 15(5), 383-IN384.
- Shah, K., & Maghsoudlou, P. (2016). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *British journal of hospital medicine*, 77(7), C98-C101.
- Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016). Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarker insights*, 11, BMI. S38440.
- Silness, J., & Løe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121-135.
- Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R., Hernandez, M., & Gamonal, J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*, 23, 329-355.
- Śmiga, M., Siemińska, K., Trindade, S. C., Gomes-Filho, I. S., Nobre dos Santos, E. K., & Olczak, T. (2023). Hemophore-like proteins produced by periodontopathogens are recognized by the host immune system and react differentially with IgG antibodies. *Journal of Oral Microbiology*, 15(1), 2214455.
- Smith, F. L., & Baumgarth, N. (2019). B-1 cell responses to infections. *Current opinion in immunology*, 57, 23-31.

- Stefanović, G., Marković, D., Ilić, V., Brajović, G., Petrović, S., & Milošević-Jovčić, N. (2006). Hypogalactosylation of salivary and gingival fluid immunoglobulin G in patients with advanced periodontitis. *Journal of periodontology*, 77(11), 1887-1893.
- Subbarao, K. C., Nattuthurai, G. S., Sundararajan, S. K., Sujith, I., Joseph, J., & Syedshah, Y. P. (2019). Gingival crevicular fluid: an overview. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 11(Suppl 2), S135.
- Takeuchi, Y., Aramaki, M., Nagasawa, T., Umeda, M., Oda, S., & Ishikawa, I. (2006). Immunoglobulin G subclass antibody profiles in Porphyromonas gingivalis-associated aggressive and chronic periodontitis patients. *Oral microbiology and immunology*, 21(5), 314-318.
- Taylor, J. J., & Preshaw, P. M. (2016). Gingival crevicular fluid and saliva. *PERIODONTOLOGY 2000*, 70(1), 7-10.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.
- Trentin, M. S., Carli, J. P. d., Ferreira, M. D. C., Gambin, D. J., Silva, S. O. d., & Lisboa, H. R. K. (2018). Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus patients: A cross-sectional study. *Biosci. j.(Online)*, 1114-1123.
- Turvey, S. E., & Broide, D. H. (2010). Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S24-S32.
- Vidarsson, G., Dekkers, G., & Rispen, T. (2014). IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Frontiers in immunology*, 5, 520.

- Waldrop, T. C., Mackler, B. F., & Schur, P. (1981). IgG and IgG Subclasses in Human Periodontosis (Juvenile Periodontitis): Serum Concentrations. *Journal of periodontology*, 52(2), 96-98.
- Wang, M., & Hng, T.-M. (2021). HbA1c: More than just a number. *Australian journal of general practice*, 50(9), 628-632.
- Warren, L. (2008). *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji* (T. Özgünen, Trans.). Güneş Tıp Kitabevleri. (Review of Medical Microbiology and Immunology)
- Weski, O. (1922). Die chromschen marginalen Entzündungen des Alveolar-fortsatzes mit besonderer berucksichtigung der Alveolar pyorrhoe. *Vierteljahrschr. f. Zahnheilk.*, 38, 1.
- Wilton, J., Bampton, J., Hurst, T., Caves, J., & Powell, J. (1993). Interleukin-1 β and IgG subclass concentrations in gingival crevicular fluid from patients with adult periodontitis. *Archives of oral biology*, 38(1), 55-60.
- Wilton, J., Hurst, T., Sterne, J., Caves, J., Tilley, C., & Powell, J. (1992). Elevated levels of the IgG2 subclass in serum from patients with a history of destructive periodontal disease: A case-control study. *Journal of clinical periodontology*, 19(5), 318-321.
- Wu, C.-z., Yuan, Y.-h., Liu, H.-h., Li, S.-s., Zhang, B.-w., Chen, W., An, Z.-j., Chen, S.-y., Wu, Y.-z., & Han, B. (2020). Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, 20, 1-15.
- Xu, X., Sun, H., Wang, Y., Cai, H., Zhang, D., Tan, H., & Li, J. (2020). Fabrication of a multifunctional hydrogel with a robust interface bioinspired by the structure of the dentogingival junction. *Chemical Communications*, 56(25), 3633-3636.

- Yıldırım, D., & Bilgir, E. (2017). Oral bulgu veren sistemik hastalıklar. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(2).
- Zhang, J., Zhao, L., Zhou, J., Dong, W., & Wu, Y. (2021). Immunoglobulin G4-related periodontitis: case report and review of the literature. *BMC Oral Health*, 21(1), 1-12.
- Zouali, M. (2017). The emerging roles of B cells as partners and targets in periodontitis. *Autoimmunity*, 50(1), 61-70.



EK-1



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 83116987 - 771
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 08.12.2022
Toplantı No : 2022/21
Proje No : 22-KAEK-272

08.12.2022

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Gözde IŞIKER KARA

Etik Kurulumuzun 08.12.2022 tarihli toplantısında görüşülen 22-KAEK-272 kayıt numaralı **“Periodontitisli ve Sağlıklı Bireylerde IgG Alt Tiplerinin Araştırılması”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.



Doç.Dr. Muzaffer KATAR
Başkan



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



22.12.2022

Sayı : 83116987 - 815
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 22.12.2022
Toplantı No : 2022/22
Proje No : 22-KAEK-272

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Gözde IŞIKER KARA

19.12.2022 tarihli dilekçeniz 22.12.2022 tarihli etik kurul toplantımızda görüşülmüştür.

Buna göre, yürütücülüğünü yapmış olduğunuz ve 08.12.2022 tarihli toplantımızda görüşülerek uygun bulunan 22-KAEK-272 numaralı “Periodontitisli ve Sağlıklı Bireylerde IgG Alt Tiplerinin Araştırılması” başlıklı çalışmanın, çalışma grubunun 30-45 yaş iken 25-60 olması ve çalışma başlığının ise “Periodontal Sağlık ve Hastalık Durumlarında Diş Eti Oluğu Sıvısında Bulunan IgG Alt Tiplerinin Seviyelerinin Belirlenmesi” olarak değiştirilmesi isteğinizin uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.



Doç.Dr. Muzaffer KATAR
Başkan

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Periodontal hastalıkların mekanizmasını anlamak amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlanan araştırmanın ismi “Periodontal Sağlık ve Hastalık Durumlarında Diş eti Oluğu Sıvısında Bulunan IgG Alt tiplerinin Seviyelerinin Belirlenmesi” dir.

Gingivitis ve Periodontitis tanısı konan ve/veya bunların tedavisi nedeniyle klinik takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, 30-45 yaş aralığında, sistemik bir rahatsızlığı bulunmayan, Periodontitis tanısı konmuş bir birey olmanızdır. Bu araştırma Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi Histoloji Laboratuvarı işbirliği ile gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmada araştırılacak olan IgG insan organizmasında birçok fonksiyonu yerine getiren bir immün sistem elemanıdır. IgG, vücudun immün sisteminin temel bir elemanıdır ve eksikliğinde başta humoral bağışıklık olmak üzere çeşitli organ sistemlerinde bozukluklarının geliştiği bildirilmektedir.

Periodontal hastalıklardaki bakterilere karşı gelişen konak cevabının içeriği DOS ve serum IgG antikoru ile değerlendirilebilir. Özellikle IgG alt gruplarının spesifik özellikleri periodontal açıdan önemlidir. Periodontal hastalık durumunda ve periodontal sağlık durumunda diş eti oluğu sıvısında bulunan IgG alt tiplerinin miktarının araştırılması amacıyla bu çalışma düzenlenmektedir

Çalışma için sizden diş eti oluğu sıvısı örneği alınacaktır.

İnce bir materyal yardımıyla diş eti kenarlarından diş eti oluğu sıvısı örneği alınacaktır. Bunun için ek bir işlem gerekmemektedir.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.

Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.

Araştırmanın adı :
Araştırma sorumlusu :
Tarih :
İmza :

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.

Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlığınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.

Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.

Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemelerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

..... tarafından, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı ve Tıp Fakültesi Histoloji Laboratuvarı işbirliği ile bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde ‘ya numaralı telefonlardan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Araştırmanın adı :
Araştırma sorumlusu :
Tarih :
İmza :

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

08.12.2022

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :
Adres :
Telefon :
İmza :

ÖZ GEÇMİŞ

Adı, Soyadı: Sibel ACEL

Öğrenim Bilgileri: Lise: 2010-2014 İçel Anadolu Lisesi

Lisans: 2015-2020 Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Uzmanlık: 2021-Devam ediyor. Tokat Gaziosmanpaşa

Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi- Periodontoloji Ana Bilim Dalı

İş Deneyimi: 2021-Devam ediyor. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Eserler:

1. SİBEL ACEL, MEHMET MURAT TAŞKAN, HATİCE BALCI YÜCE, GÖZDE İŞİKER KARA, KÜBRA BAŞARAN (2022). Lazer Destekli Kuron Boyu Uzatma ve Dudak Repozisyonu ile Gülüş Dizaynı: Olgu Sunumu. TDB 26. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi 2022. (Bildiri özeti)
2. SİBEL ACEL, MEHMET MURAT TAŞKAN, ÖZKAN KARATAŞ, KÜBRA BAŞARAN (2022). Zirkonyum Restorasyonlu Dişlerde Koronale Pozisyona Flep Tekniği İle Çoklu Kök Yüzeyi Kapatma: Olgu Sunumu. TDB 26. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi 2022. (Bildiri özeti)
3. SİBEL ACEL, GÖZDE İŞİKER KARA, HATİCE BALCI YÜCE, ÖZKAN KARATAŞ, MEHMET MURAT TAŞKAN (2023) Diş Hekimliği Son Sınıf Öğrencilerinde Stres Seviyelerinin Değerlendirilmesi. TDB 27. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi 2023. (Sözlü Sunum)