

**T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTİTİS VE METABOLİK SENDROMUN OKÜLER  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK İNCELENMESİ**

**Dt. Hatice ARSLAN**

**Periodontoloji Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Oğuz KÖSE**

**RİZE  
2023**

**T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTİTİS VE METABOLİK SENDROMUN OKÜLER  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK İNCELENMESİ**

**Dt. Hatice ARSLAN**

**Periodontoloji Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Oğuz KÖSE**

**RİZE  
2023**

## KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalında, Prof. Dr. Oğuz KÖSE danışmanlığında, Araş. Gör. Dt. Hatice ARSLAN tarafından hazırlanan “Periodontitis ve Metabolik Sendromun Oküler Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılmalı Olarak İncelenmesi” adlı bu tez çalışması, 15.05.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Üyeleri

Unvanı, Adı Soyadı

Başkan

: Prof. Dr. Oğuz KÖSE  
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Üye

: Doç. Dr. Mustafa Özay USLU  
(Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi)

Üye

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

## ETİK BEYAN

Periodontoloji Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Periodontitis ve Metabolik Sendromun Oküler Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılmalı Olarak İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tezin içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurullat çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge,değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sınduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığımeserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

15.05.2023

**Hatice ARSLAN**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan, tecrübesiyle mesleğimde ilerlememi sağlayan, çalışma disiplini örnek aldığım kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Oğuz KÖSE'ye,

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini bizlere aktaran değerli hocalarım, Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU ve Öğr. Gör. Semih Alperen BOSTAN'a,

Tezimin laboratuvar çalışmasında bilgi ve emekleriyle katkıda bulunan Prof. Dr. Adnan YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Kerimali AKYILDIZ'a

Bilgi ve tecrübesiyle tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Gökhan ASLAN'a

Mutluluğumuzu da üzüntümüzü de birlikte paylaştığımız, karşımıza çıkan zorlukları birbirimize destek olarak aştığımız, sevgili eş kıdemlime,

Tüm süreci birlikte geçirdiğim, geriye dönüp baktığımda gülerek hatırlayacağım birçok anı biriktirdiğim sevgili asistan arkadaşlarımla ve özveriyle çalışan personelimizin her birine,

Mutluluk sebebim, her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen canım eşime,

Bana her zaman inanan, yapamayacağımı düşündüğümde bile bana inanarak her konuda en büyük destekçim olan, iyi ki onlar benim ailem dediğim, hiçbir zaman emeklerini ödeyemeyeceğimi bildiğim sevgili anneme, hep yanımda olduğunu hissettiğim sevgili babama, gurur duyduğum kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje numarası: TDH-2022-1421 (This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdogan University. Project number: TDH-2022-1421).

Hatice ARSLAN

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|
| KABUL VE ONAY .....                                                            | 1    |
| ETİK BEYAN .....                                                               | I    |
| TEŞEKKÜR .....                                                                 | II   |
| ÖZET .....                                                                     | VIII |
| ABSTRACT.....                                                                  | IX   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                                            | X    |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                          | XIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                           | XIV  |
| 1.GİRİŞ .....                                                                  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                         | 3    |
| 2.1. Periodontal Sağlık .....                                                  | 3    |
| 2.2. Periodontal Hastalık .....                                                | 3    |
| 2.3. Periodontal ve Periimplant Hastalıkların Sınıflandırılması .....          | 4    |
| 2.3.1. Gingival Hastalıklar.....                                               | 5    |
| 2.3.2. Periodontal Hastalıklar .....                                           | 6    |
| 2.4. Periodontitisin Etyopatogenezi .....                                      | 12   |
| 2.4.1. Periodontal Hastalıkta İmmun Yanıtlar.....                              | 14   |
| 2.4.2. Periodontal Hastalıkta Mikrobiyal-Konak Aracılı Doku Yıkım Süreci ..... | 17   |
| 2.5. Sitokinler .....                                                          | 20   |
| 2.5.1. İnterlökin 1 Beta .....                                                 | 21   |
| 2.5.2. İnterlökin- 10 .....                                                    | 22   |
| 2.5.3. Tümör Nekroz Faktörü Alfa .....                                         | 23   |

|                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6. Reaktif Oksijen Türleri ve Antioksidanlar .....                                     | 23        |
| 2.6.1. Periodontal Hastalıkta Nötrofil Kaynaklı Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi ..... | 25        |
| 2.6.2. Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi         | 27        |
| 2.7. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki .....                | 28        |
| 2.8. Metabolik Sendrom.....                                                              | 32        |
| 2.8.1 Prevelansı .....                                                                   | 34        |
| 2.8.2. Patofizyolojisi.....                                                              | 34        |
| 2.8.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Periodontal Hastalık İlişkisi .....              | 35        |
| 2.9. Göz .....                                                                           | 40        |
| 2.9.1. Retina.....                                                                       | 40        |
| 2.9.2. Makula.....                                                                       | 43        |
| 2.9.3. Optik Sinir .....                                                                 | 44        |
| 2.9.4. Retina Sinir Lifi Tabakası .....                                                  | 45        |
| 2.10. Optik Kohorens Tomografi .....                                                     | 45        |
| 2.11. Optik Kohorens Tomografi- Anjiyografi .....                                        | 46        |
| <b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>                                                        | <b>47</b> |
| 3.1. Hasta Seçimi.....                                                                   | 47        |
| 3. 2. Çalışma Grupları .....                                                             | 47        |
| 3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....                                           | 48        |
| 3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri: .....                                        | 50        |
| 3.3. Klinik Periodontal Değerlendirmeler .....                                           | 50        |

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.1. Plak İndeksi .....                                               | 50        |
| 3.3.2. Gingival İndeks .....                                            | 51        |
| 3.3.3. Sondalamada Kanama İndeksi .....                                 | 51        |
| 3.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Kaybı .....       | 51        |
| 3.4. Oküler Parametrelerin Değerlendirilmesi .....                      | 52        |
| 3.4.1. Makula Değerlendirilmesi .....                                   | 52        |
| 3.4.2. Retina Sinir Lifi Değerlendirilmesi .....                        | 52        |
| 3.4.3. Optik Kohorens Tomografi-Anjiyografi .....                       | 53        |
| 3.5. Örneklerin Toplanması.....                                         | 53        |
| 3.5.1. Serum Örneği Alınması .....                                      | 53        |
| 3.6. Biyokimyasal Analizler.....                                        | 55        |
| 3.6.1. Serum Numune Analizi .....                                       | 55        |
| 3.6.2. Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite Ölçümü..... | 57        |
| 3.6.3. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması .....                    | 57        |
| 3.7. İstatistiksel Analiz .....                                         | 57        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                 | <b>59</b> |
| 4.1. Demografik Bulgular .....                                          | 59        |
| 4.2. Klinik Bulgular.....                                               | 60        |
| 4.2.1. Plak İndeksi Verilerinin Değerlendirilmesi .....                 | 60        |
| 4.2.2. Gingival İndeks Verilerinin Değerlendirilmesi .....              | 61        |
| 4.2.3. Sondlamada Kanama İndeksinin Değerlendirilmesi .....             | 62        |
| 4.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliğinin Değerlendirilmesi .....          | 62        |

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.5. Klinik Ataşman Kaybının Değerlendirilmesi .....                                         | 63        |
| 4.3. Biyokimyasal Bulgular.....                                                                | 63        |
| 4.3.1. Serum TNF- $\alpha$ Bulgularının Değerlendirilmesi.....                                 | 64        |
| 4.3.2. Serum IL-1 $\beta$ Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....                                | 65        |
| 4.3.3. Serum IL-10 Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....                                       | 66        |
| 4.3.4. Serum IL-1 $\beta$ / IL-10 Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....                        | 66        |
| 4.3.5. Serum TOS Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....                                         | 67        |
| 4.3.6. Serum TAS Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....                                         | 68        |
| 4.3.7. OSİ Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....                                                | 68        |
| 4.4. Oküler Parametrelerin Değerlendirilmesi .....                                             | 69        |
| 4.4.1. AMT Değerlendirilmesi .....                                                             | 70        |
| 4.4.2. FKT Değerlendirilmesi.....                                                              | 71        |
| 4.4.3. pRSLT Değerlendirilmesi .....                                                           | 72        |
| 4.4.4. FVD Değerlendirilmesi .....                                                             | 73        |
| 4.5. Korelasyonlar .....                                                                       | 74        |
| 4.5.1. Periodontal İndeks Değerleri İle Oküler Parametrelere Ait Korelasyon<br>Bulguları ..... | 74        |
| 4.5.2. Biyokimyasal Parametreler ve Oküler Parametrelere Ait Korelasyon<br>Bulguları .....     | 75        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                                                        | <b>77</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                                               | <b>93</b> |
| <b>KAYNAKÇA.....</b>                                                                           | <b>95</b> |

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>EKLER .....</b>                 | <b>119</b> |
| EK-1 Etik Kurul Onayı .....        | 119        |
| EK-2 Aydınlatılmış Onam Formu..... | 120        |
| EK-3 Özgeçmiş .....                | 123        |



## ÖZET

### Periodontitis ve Metabolik Sendromun Oküler Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, metabolik sendrom ve periodontitisin oküler parametreler üzerine etkilerini klinik ve biyokimyasal belirteçler ile değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** Kesitsel planlanan çalışmaya katılan 80 hasta; sağlıklı (PD-MS-), periodontitis (PD+MS-), MetS’li (PD-MS+) ve periodontitis+MetS (PD+MDS+) olmak üzere uygun gruplara dahil edildi. Plak, gingival ve kanama indeksi, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kaybı; OKT ve OKT-Anjio görüntüleri aynı gün kaydedilip, biyokimyasal değerlendirme için serum elde edildi. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL10, TAS, TOS ve OSI değerlendirildi. OKT ile santral ve ortalama makula kalınlığı, ganglion hücre, subfoveal koroid ve peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı; OKT-A ile foveal vasküler dansite değerlendirildi. One-way ANOVA, Kruskal Wallis, Bonferroni düzeltmesi ve Spearman testi kullanıldı ( $p<0.05$ ).

**Bulgular:** Gruplar arası değerlendirmede PD+MS- ve PD+MS+’de periodontal indekslerin tamamında anlamlı artış gözlemlendi. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL1 $\beta$ /IL-10 ve TOS bütün gruplarda arttı, en belirgin artış PD+MS+’de gerçekleşti. IL-10, kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda azaldı. TAS’ın bütün gruplarda azaldığı, istatistiksel anlamlı azalmanın MetS’li gruplarda gözlemlendiği; OSI’nin bütün gruplarda arttığı, belirgin artışın PS+MS+’de gözlemlendiği tespit edildi. Kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda AMT azaldı. PD+MS+ grubunda FKT’de belirgin azalma gözlemlendi. GCL, MetS’li gruplarda arttı.

**Sonuç:** Bu çalışma periodontitisin tek başına ve MetS ile birlikte retinal dejeneratif değişiklikleri etkileyebileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** inflamasyon, metabolik sendrom, nörodejenerasyon, oksidatif stres, periodontitis

## ABSTRACT

### Comparative Investigation of the Effects of Periodontitis and Metabolic Syndrome on Ocular Parameters

**Objective:** The aim of our study is to evaluate the effects of metabolic syndrome and periodontitis on ocular parameters with clinical and biochemical markers.

**Material and Method:** 80 patients who participated in the cross-sectional study; were included in the appropriate groups as healthy (PD-MS-), periodontitis (PD+MS-), with MetS (PD-MS+), and periodontitis+MetS (PD+MDS+). Plaque, gingival and bleeding index, probable pocket depth and clinical attachment loss; OCT and OCT-Angio images were recorded on the same day and serum was obtained for biochemical evaluation. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL10, TAS, TOS and OSI were evaluated. Central and mean macular thickness, ganglion cell, subfoveal choroid and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness by OCT; Foveal vascular density was evaluated with OCT-A. One-way ANOVA, Kruskal Wallis, Bonferroni correction, and Spearman's test were used ( $p < 0.05$ ).

**Results:** Significant increases were observed in all periodontal indices in PD+MS- and PD+MS+ in the intergroup evaluation. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL1 $\beta$ /IL-10 and TOS increased in all groups, with the most significant increase in PD+MS+. IL-10 was decreased in all groups compared to the control group. TAS decreased in all groups, a statistically significant decrease was observed in groups with MetS; It was determined that OSI increased in all groups, and a significant increase was observed in PS+MS+. AMT was decreased in all groups compared to the control group. A significant decrease in FKT was observed in the PD+MS+ group. GCL increased in groups with MetS.

**Conclusion:** This study shows that periodontitis alone or together with MetS can affect retinal degenerative changes.

**Key words:** inflammation, metabolic syndrome, neurodegeneration, oxidative stress, periodontitis

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| %             | : Yüzde                             |
| ~             | : Yaklaşık                          |
| $\leq$        | : Küçük Eşit                        |
| $\geq$        | : Büyük Eşit                        |
| $\mu\text{L}$ | : Mikrolitre                        |
| AAP           | : Amerikan Periodontoloji Akademisi |
| AGE           | : İleri Glikasyon Ürünleri          |
| AHA           | : Amerikan Kalp Derneği             |
| AMD           | : Yaşa Bağlı Makular Dejenerasyon   |
| AMT           | : Ortalama Makular Kalınlık         |
| ATP           | : Adenozin Tri Fosfat               |
| BÇ            | : Bel Çevresi                       |
| BM            | : Bazal Membran                     |
| cc            | : Santimetre Küp                    |
| CMT           | : Santral Makular Kalınlık          |
| CNV           | : Koroideal Neovaskülerizasyon      |
| CSI           | : Koroidoskleral Arayüz             |
| DC            | : Dendritik Hücre                   |
| DM            | : Diabetes Mellitus                 |
| DNA           | : Deoksiribo Nükleik Asit           |
| DOS           | : Dişeti Oluğu Sıvısı               |
| DR            | : Diyabetik Retinopati              |
| DSÖ           | : Dünya Sağlık Örgütü               |
| EFP           | : Avrupa Periodontoloji Federasyonu |
| ELISA         | : Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| ESM           | : Ekstraselüler Matriks             |
| FVD           | : Foveal Vasküler Dansite           |
| GCL           | : Ganglio Hücre Tabakası            |
| Gİ            | : Gingival İndeks                   |
| HbA1c         | : Glikolize Hemoglobin              |
| HDL           | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein     |

|                |                                                                    |
|----------------|--------------------------------------------------------------------|
| hsCRP          | : Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein                            |
| HT             | : Hipertansiyon                                                    |
| IAS            | : Uluslararası Ateroskleroz Derneği                                |
| IASO           | : Uluslararası Obezite Araştırmaları Derneği                       |
| ICAM-1         | : Doku Adezyon Molekölü                                            |
| IDF            | : Uluslararası Diyabet Federasyonu                                 |
| IFN            | : Interferon                                                       |
| IL-            | : İnterlökin                                                       |
| KAK            | : Klinik Ataşman Kaybı                                             |
| kDa            | : Kilodalton                                                       |
| kg             | : Kilogram                                                         |
| Kİ             | : Kanama İndeksi                                                   |
| KVH            | : Kardiyovasküler Hastalıklar                                      |
| LPS            | : Lipopolisakkarit                                                 |
| m <sup>2</sup> | : Metrekare                                                        |
| MAK            | : Membran Atak Kompleksi                                           |
| MAPK           | : Mitojenle Aktive Protein Kinaz                                   |
| MetS           | : Metabolik Sendrom                                                |
| mg             | : Miligram                                                         |
| MHC            | : Ana Doku Uygunluk Kompleksi                                      |
| mL             | : Mililitre                                                        |
| mmol           | : Milimol                                                          |
| MMP            | : Matriks Metallo Proteinaz                                        |
| NCEP ATP III:  | Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III        |
| NF-kB          | : Nükleer Faktör Kappa B                                           |
| NHANES         | : Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi                                 |
| NHLBI          | : Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü |
| NK             | : Doğal Katil Hücre                                                |
| NO             | : Nitrik Oksit                                                     |
| OKT            | : Optik Kohorens Tomografi                                         |
| OKTA           | : Optik Kohorens Tomografi-Anjiyo                                  |
| OPG            | : Osteoprotegerin                                                  |
| OSİ            | : Oksidatif Stres İndeksi                                          |
| PAMP           | : Patojenle İlişkili Moleküler Modeller                            |

|                  |                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------|
| PGE <sub>2</sub> | : Prostaglandin E <sub>2</sub>                     |
| PI               | : Plak İndeksi                                     |
| PMNL             | : Polimorfonükleer lökosit                         |
| PPR              | : Patojen Tanıyıcı Reseptör                        |
| RA               | : Romatoid Artrit                                  |
| RANK             | : Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör Kappa B        |
| RANKL            | : Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör Kappa B Ligand |
| RCG              | : Retinal Ganglion Hücresi                         |
| ROT              | : Reaktif Oksijen Türleri                          |
| RP               | : Retinitis Pigmentosa                             |
| RPE              | : Retina Pigment Epiteli                           |
| RSLT             | : Retina Sinir Lifi Tabakası                       |
| SCD              | : Sondalanabilir Cep Derinliği                     |
| TAS              | : Total Antioksidan Seviye                         |
| TGF- $\beta$     | : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta                  |
| TIMP             | : Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü         |
| TLR              | : Toll Like Reseptör                               |
| TME              | : Temporomandibular Eklem                          |
| TNF- $\alpha$    | : Tümör Nekroz Faktör Alfa                         |
| TOS              | : Total Oksidan Seviye                             |
| T <sub>reg</sub> | : Regülatuar T Hücreleri                           |
| VKİ              | : Vücut Kitle İndeksi                              |
| WHF              | : Dünya Kalp Federasyonu                           |
| $\alpha$         | : Alfa                                             |
| $\beta$          | : Beta                                             |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1. 2017 Uluslararası Periodontoloji Çalışmayı Periodontal – Periimplant Hastalık ve Durumların Sınıflaması..... | 5  |
| Tablo 2.2. Periodontitis Evreleri.....                                                                                  | 9  |
| Tablo 2.3. Periodontitis Dereceleri .....                                                                               | 10 |
| Tablo 2. 4. Mets ve Periodontal Hastalık İlişkisini Gösteren Çalışmalar.....                                            | 30 |
| Tablo 2.5. MetS Tanı Kriterleri .....                                                                                   | 33 |
| Tablo 4.1. Demografik Veriler .....                                                                                     | 59 |
| Tablo 4.2. Klinik Periodontal İndeks Verileri .....                                                                     | 60 |
| Tablo 4.3. Biyokimyasal Parametreler .....                                                                              | 64 |
| Tablo 4. 4. Oküler Parametreler.....                                                                                    | 70 |
| Tablo 4.5. Klinik Periodontal İndeks Verileri İle Oküler Parametreler Korelasyon .....                                  | 75 |
| Tablosu.....                                                                                                            | 75 |
| Tablo 4.6. Biyokimyasal Parametreler ve Oküler Parametreler Korelasyon Tablosu....                                      | 76 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Periodontal Cepte Meydana Gelen Konak-Patojen Etkileşimleri. ....                                                         | 17 |
| Şekil 2.2. Konağın İnflamatuvar Bağışıklık Tepkisi Sonucu Periodontal Hastalık İlerlemesine Neden Hücresel ve Moleküler Yollar ..... | 19 |
| Şekil 2.3. Kazanılmış ve Doğal Bağışıklığın Periodontal Hastalığa Etkisi .....                                                       | 19 |
| Şekil 2.4. Göz Hastalıkları, Sistemik Hastalıklar ve Periodontal Hastalık İlişkisi .....                                             | 29 |
| Şekil 2.5. Periodontal Hastalık ve Göz Hastalıkları Arasındaki İlişki.....                                                           | 32 |
| Şekil 2.6. İnsülinin Sağlıklı ve Hipertrofik Adipositler Üzerine Etkileri .....                                                      | 38 |
| Şekil 2.7. Obezitenin Bozulmuş Bir Enflamatuvar Süreç Nedeniyle Periodontal Sağlık Üzerine Etkileri.....                             | 39 |
| Şekil 2.8. Periodontitis ve Hipertansiyonda Patogenetik Mekanizmalar.....                                                            | 40 |
| Şekil 2.9. Retina Tabakaları.....                                                                                                    | 43 |
| Şekil 2.10. OKT Görütüsünde Retina Katmanları .....                                                                                  | 44 |
| Şekil 3.1. OKT ile Retinal Ölçümler .....                                                                                            | 52 |
| Şekil 3.2. Santrifüj Cihazı.....                                                                                                     | 54 |
| Şekil 3.3. 20 cc Enjektör, Kelebek Seti ve Sarı Kapaklı Biyokimya Tüpü .....                                                         | 54 |
| Şekil 3.4. – 80 °C Buzdolabı.....                                                                                                    | 55 |
| Şekil 3.4. Pipetleme Aşaması .....                                                                                                   | 56 |
| Şekil 3.5. Yıkama Aşaması.....                                                                                                       | 56 |
| Şekil 3.6. Okuma ve Sonuç Alma.....                                                                                                  | 57 |
| Şekil 4. 1. Plak İndeksi .....                                                                                                       | 61 |
| Şekil 4.2. Gingival İndeks.....                                                                                                      | 61 |
| Şekil 4.3. Kanama İndeksi .....                                                                                                      | 62 |
| Şekil 4.4. Sondlanabilir Cep Derinliği.....                                                                                          | 62 |
| Şekil 4.5. Klinik Ataşman Kaybı Değerleri.....                                                                                       | 63 |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.6. Serum TNF- $\alpha$ Düzeyleri .....       | 65 |
| Şekil 4.7. Serum IL-1 $\beta$ Düzeyleri .....        | 65 |
| Şekil 4.8. Serum IL-10 Düzeyleri .....               | 66 |
| Şekil 4.9. Serum IL-1 $\beta$ / IL-10 Oranları ..... | 67 |
| Şekil 4.10. Serum TOS Düzeyleri .....                | 67 |
| Şekil 4.11. Serum TAS Düzeyleri .....                | 68 |
| Şekil 4.12. Serum OSI Düzeyi .....                   | 69 |
| Şekil 4.13. OKT' de Ölçülen AMT Kalınlığı .....      | 70 |
| Şekil 4.14. OKT' de AMT Kalınlıkları .....           | 71 |
| Şekil 4.15. OKT' de Ölçülen FKT Kalınlığı .....      | 71 |
| Şekil 4.16. OKT' de FKT Kalınlıkları .....           | 72 |
| Şekil 4.17. OKT' de Ölçülen pRSLT Kalınlığı .....    | 72 |
| Şekil 4.18. OKT' de pRSLT Ölçümleri .....            | 73 |
| Şekil 4.19. OKT' de Ölçülen FVD Değeri .....         | 73 |
| Şekil 4.20. OKTA' da FVD Değerleri .....             | 74 |

# 1.GİRİŞ

Periodontitis, dişleri saran periodontal dokuların tamamının inflamasyondur. Patojenlerin direk veya dolaylı olarak immunopatogenik yolları aktive etmesi ile periodontal dokularda harabiyete neden olan kronik, düşük dereceli inflamasyon halidir.<sup>1</sup> Periodontal hastalık dişeti ile sınırlı bir inflamasyon durumu olarak başla da konağın immun cevabının aşırı ya da yetersiz olması, mikrobiyal inflamasyonun sınırlandırılmaması sonucu ataşman ve kemik kaybı ile devam eder. Diabetes mellitus (DM),<sup>2</sup> romatoid artrit (RA),<sup>3</sup> kronik böbrek hastalığı,<sup>4</sup> solunum hastalıkları<sup>5</sup> ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH)<sup>6</sup> gibi çeşitli hastalıklarda periodontal hastalığın kronik, sistemik inflamatuvar yüke katkısı olduğu çalışmalarda<sup>2-6</sup> belirtilmiştir.

Metabolik sendrom (MetS); KVH riskini arttıran, lipit metabolizmasında bozukluk, yüksek kan basıncı, insülin regülasyonunda bozukluk, obezite gibi metabolik bozuklukların bir arada bulunma halidir.<sup>7</sup> MetS'in prevelansı obezite, DM ile korelasyon göstermekte olup, Tip2 DM hastalarının yaklaşık olarak % 85' inde MetS'e rastlanmıştır.<sup>8</sup> MetS' in patofizyolojisinde insülin direnci ve uzun süreli, düşük dereceli inflamasyon önemli bir yere sahiptir. MetS oluşmasında aktive olarak etki gösteren patojenik yollar, MetS tablosu gösteren bireylerdeki tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 1-beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla karşılaşmamıza neden olur.<sup>9</sup> İnsülin direnci ve obezite kaynaklı kronik inflamasyon halinden dolayı artmış sistemik oksidatif yük inflamatuvar kaskadları aktive etmektedir.<sup>10</sup> Periodontal hastalık ve MetS'in birbirlerini etkileyen düşük dereceli inflamasyon hali olduğu literatürde yer edinmiştir.

11,12

Son zamanlarda periodontitis sklerit, iritis, glokom, diyabetik retinopati (DR), üveit, retinitis pigmentosa (RP) ve Sjögren sendromu dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar göz hastalıklarının patogenezinde bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>13</sup>

Benzer şekilde MetS ve bileşenlerinin katarakt, glokom, retinopati gibi oküler patolojiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Artan oksidatif stres ve inflamasyonun nörodejenerasyonda etkisi olduğu gösterilmiştir. Kronik inflamasyon durumu ve giderek artan reaktif oksijen türleri (ROT), apoptoz ve nekroz yoluyla aksonlarda hasar oluşturur. Bunun sonucunda da ganglion hücre ölümü meydana gelir.<sup>14</sup> Ancak klinik bozukluklar fonksiyonel bozulmalardan sonra kendini göstermektedir. Optik kohorens tomografi (OKT); hızlı ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi sunarak retina katmanlarının hızlı ve detaylı bir şekilde incelenerek nörodejenerasyonun erken evrede tespitinde yardımcı olabilir.

Literatürde MetS'in nörodejenerasyondaki etkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Periodontal hastalığın etkisi ise yeni bir ilgi alanı olup bu konuda giderek artan çalışma sayısı mevcuttur. Sunulan kesitsel çalışmada birbirlerinin etkilerini modifiye eden MetS ve periodontal hastalıkta meydana gelen oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokin artışının retina katmanları üzerine etkilerinin OKT ile incelenmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık; klinik olarak belirlenebilir bir inflamasyon durumunun olmaması olarak ifade edilebilir. Bireylerde periodontal hastalığın ilk klinik belirtisi olan sondalamada kanama olmaması, kızarıklık ve ödemin bulunmaması, alveol kemik krestinin mine-sement birleşiminin 1-3 mm apikalinde seyretmesi halinde sağlıklı bir periodonsiyumdaki gingival sağlıktan bahsedilebilir. Ancak 2017 yılında Dünya Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması Çalıştayı'nda periodontal hastalık geçirmesi sebebiyle periodonsiyumun yeniden yapılandığı durumlarda yani azalmış periodonsiyumu olan bireylerde de sondlamada kanama olmaması, kızarıklık ve ödem olmaması durumunda gingival sağlıktan bahsedilebileceği kabul edilmiştir. Klinik olarak tamamen sağlıklı bir dişeti dokusunda histomorfolojik inceleme yapıldığında ise düşük miktarda infiltrantın varlığına rastlanılmıştır.<sup>15,16</sup>

### 2.2. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık; etiyolojisinde mikrobiyal dental plak yapısındaki patojenlerin bulunduğu, duyarlı konakçıda inflamatuvar yanıtın devamlı olması nedeniyle alveolar kemiğin, periodontal ligamentin hasarıyla sonuçlanan, enfeksiyöz bir hastalıktır.<sup>17,18</sup> Periodontal hastalık; başlangıç aşamasında gingivitis olarak adlandırılan ataşman kaybı olmaksızın sondalamada kanama, gingival inflamasyon, eritem ve ödemle karakterize dişeti iltihabı olarak karşımıza çıkar. Hastalığın tedavi edilmemesi durumunda, çevresel etmenlerin, genetik faktörlerin katkısı ile destek dokuların kaybı ve en sonunda da dişin kaybedilmesi ile karşılaşılabilir. Sondalamada kanamanın devam ediyor oluşu enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilir. Bu bölgelerde ataşman kaybı riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>19</sup> Ancak periodontitisin aktif ve pasif dönemlerinin olduğu, ataşman kayıp artışlarının dönemsel olarak görülebileceği akılda tutulmalıdır. Periodontal

hastalık diş kaybına sebep olması nedeniyle çiğneme azalma, estetik problemler, yaşam kalitesinde azalma gibi sorunlara sebep olabilmektedir.<sup>20,21</sup>

2016 yılında yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre şiddetli periodontal hastalık, dünya nüfusunda görülen en yaygın hastalıklardan birisi olarak belirtilmiş ve prevalansının % 20-50 arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> 1990'dan 2010'a kadar olan dönemde, periodontal hastalığın küresel yükünde %57.3' lük bir artış olmuştur.<sup>24</sup> Yaşlanan popülasyondaki büyüme ve yaşlı popülasyonda diş kaybında önemli bir azalma olması, doğal dişlerin ağızda kalma sürelerinin artması nedeniyle periodontal hastalığın küresel prevalansının önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir.<sup>25</sup> Periodontal hastalıktan etkilenme orantısızdır. Her bireyde veya aynı bireyde farklı oral bölgelerde, aynı oranda karşımıza çıkmamaktadır. Yaş arttıkça şiddetinin arttığı, gelir düzeyi ve hastalık şiddeti arasında ters orantı olduğu çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>26,27</sup> Periodontal hastalığın temel etyolojik etkeni mikrobiyal dental plak yapısındaki bakteriler olsa da hastalığın başlaması ve yıkıcı etkilerinin ortaya çıkıp ilerlemesinde tek başına mikroorganizmalar sorumlu tutulamaz. Konağın periodontopatojenlere karşı immun sistem cevabı; hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve klinik görünümün ortaya çıkışında belirleyicidir.<sup>28</sup>

### **2.3. Periodontal ve Periimplant Hastalıkların Sınıflandırılması**

Periodontal hastalıklar günümüze kadar farklı şekillerde sınıflandırılmış olup güncel sınıflama, 2017 Uluslararası Periodontoloji Çalıştay'ında kabul edilmiş sınıflamadır.<sup>29-32</sup> 2017'de kabul edilen sınıflama ile periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi belirlenirken, hastanın periodontitis için yatkınlığının ve/veya prognozunun belirlenmesi de amaçlanmıştır.

Güncel periodontal sınıflamada; periodontal sağlık, dişeti hastalıkları ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç

temel başlık altında toplanır. Periodontitis ise üç alt başlık şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu alt başlıklar; periodontitis, nekrotizan periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis şeklindedir. Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin (AAP) 1999 sınıflamasında yer alan agresif ve kronik periodontitis kaldırılmış olup periodontitis olarak tek başlık altında yer almaktadır. (Tablo2.1) <sup>33</sup> Sondalamada kanama indeksinin kullanılmasıyla hastalığın geçirilip geçirilmediği direkt olarak belirlenemediği için farklı parametrelere ihtiyaç duyulmuş olup, 2017 sınıflamasında derece ve evreleme sistemi ile hastalık geçmişinin belirlenmesi amaçlanmıştır. <sup>33</sup>

**Tablo 2.1.** 2017 Uluslararası Periodontoloji Çalıştay ı Periodontal – Periimplant Hastalık ve Durumların Sınıflaması

| Periodontal Hastalık ve Durumlar                      |                                                |                 |                                                                             |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Periodontal Sağlık,<br>Gingival Sağlık ve<br>Durumlar | Periodontitis                                  |                 | Gelişimsel / Kazanılmış Deformite<br>ve Durumların Periodonsiyuma<br>Etkisi |
| Periodontal Sağlık,<br>Gingival Sağlık                | Nekrotizan Periodontal<br>Hastalıklar          |                 | Sistemik Hastalık veya Durumların<br>Periodonsiyuma Etkisi                  |
| Dental Plak İlişkili<br>Gingivitis                    | Periodontitis                                  |                 | Periodontal Apseler ve Endodontik<br>Periodontal Lezyonlar                  |
| Dental Plak İlişkili<br>Olmayan Gingivitis            | Sistemik Hastalıklar İlişkili<br>Periodontitis |                 | Mukogingival Deformite<br>ve Durumlar                                       |
|                                                       |                                                |                 | Travmatik Okluzal<br>Kuvvetler                                              |
|                                                       |                                                |                 | Dişler ve Çeneler ile<br>İlişkili Faktörler                                 |
| Periimplant Hastalık ve Durumlar                      |                                                |                 |                                                                             |
| Periimplant<br>Sağlığı                                | Periimplant Mukozitis                          | Periimplantitis | Periimplant Yumuşak ve Sert Doku<br>Yetersizlikleri                         |

### 2.3.1. Gingival Hastalıklar

2017 sınıflamasına göre gingival hastalıklar iki başlık altında incelenmektedir:

Dental plak ilişkili gingivitis, dental plak ilişkili olmayan gingival hastalıklar. <sup>16</sup>

Dental plak ilişkili gingivitiste, inflamatuvar durum dişeti ile sınırlıdır. İnflamasyon periodontal ligamente ve alveolar kemiğe uzanmaz. Dişeti marjinde plak birikimi, dişetinde eritem, dişeti oluğu sıvısında artış, sondalamada veya spontan kanama, gingival sulkusta sıcaklık artışı gözlenir. Ataşman ya da kemik kaybının olmaması ve hastalığın dişeti kenarından başlaması ile periodontitisten ayrılır.<sup>34</sup> Sondalamada kanama ve dişeti oluğu sıvısında (DOS) artış gingivitisin en erken iki bulgusudur.<sup>35</sup> Her periodontitisten önce gingivitis gelişimi gözlenmekle beraber her gingivitis olgusu periodontitise dönüşmeyebilir.<sup>36</sup> Gingivitis, reversible bir inflamasyon durumudur ve oral hijyen optimal bir şekilde sağlanarak başarı ile tedavi edilebilir.<sup>37</sup> Gingivitiste gözlemediğimiz inflamasyon, periodontopatojenlerin yoğun olduğu mikrobiyal yükün artması ile alevlenip, azalmasıyla ve plağın ortadan kaldırılmasıyla hafifletilip tedavi edilebilir.<sup>38,39</sup>

Dental plak ilişkili olmayan gingival hastalıklar; mikrobiyal dental plaktaki bakterilerin sebep olmadığı, bununla beraber mikrobiyal dental plak varlığında şiddetinin arttığı gözlemlenen, çoğunlukla geri dönüşümlü olmayan lezyonlardır.<sup>40</sup> Dental plak ilişkili olmayan gingival hastalıklar; genetik-gelişimsel bozukluklar, viral-bakteriyel enfeksiyonlar, reaktif lezyonlar, neoplazmlar, travmatik lezyonlar, gingival pigmentasyon başlıkları altında sınıflandırılmıştır.<sup>41</sup>

### **2.3.2. Periodontal Hastalıklar**

Periodontal hastalık; var olan denge durumunu sağlıktan hastalığa kaydıran mikrobiyal dental plak yapısındaki mikroorganizmaların, duyarlı bir konakta kronik inflamatuvar yanıtı sebep olduğu ve dişleri destekleyen dokuların harabiyeti ile sonuçlanan enfeksiyöz bir hastalık olup lokal, sistemik ve çevresel unsurlarla modifiye edilir.<sup>42,43</sup> Multifaktöriyel bir hastalıktır. Yetişkinlerde sıklıkla görülmesine rağmen çocuklarda ve adolesanlarda da görülebilmektedir.<sup>44</sup> Prevelansı yaşla birlikte artış gösterir.<sup>45</sup>

1999 yılında AAP tarafından kabul edilen sınıflamada “kronik periodontitis” olarak adlandırılan ancak AAP ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından ortaklaşa düzenlenen 2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Koşulları Çalıştayı’nda “periodontitis” olarak tek başlıkta toplanmaktadır.<sup>33</sup> Hastalığın şiddetine, hastalık yönetiminin karmaşıklığına, hastalığın yaygınlığına ve dağılımına göre evreleme (Evre I-IV); hastalığın ilerleme hızına tedaviye yanıtı ve sistemik sağlığın periodontal hastalık üzerindeki etkilerine göre derecelendirme (Derece A-C) sistemi yapılmıştır.<sup>46</sup>

Günümüzde en son kabul edilmiş olan sınıflamaya göre periodontitis; komşuluğu bulunmayan iki veya daha fazla dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) ya da iki veya daha fazla dişte 3 mm’nin üzerinde periodontal cep ile lingual/palatinal ya da bukkal KAK’ın 3mm veya daha fazla olması olarak tanımlanır.<sup>46</sup> KAK ölçümünde periodontal hastalığa bağlı oluşmayan kayıplar (üçüncü molar diş çekimine bağlı ikinci molar dişin distal tarafında klinik ataşman kaybı, travma kaynaklı dişetin apikale göçü, servikal bölgeye doğru ilerlemiş olan diş çürüklerinden kaynaklanan ataşman kaybı, endodontik kaynaklı lezyonların koronal dişeti sınırından drene olması, vertikal kök kırığına bağlı oluşan ataşman kayıpları) dahil edilmez.<sup>46</sup>

Evreleme hafiften şiddetliye doğru 4 basamakta yapılır. Hastalığın hangi evrede olduğunun kararı; sondalanabilir cep derinliği (SCD), kemik kaybının yüzdesi ve defektin şekli, mobilite varlığı, furka bölgelerinin hastalıktan etkilenip etkilenmediği gibi parametreler dikkate alınarak verilir.<sup>32,39,46-48</sup> Periodontal hastalığın şiddeti, interdental KAK’ ın en fazla olduğu bölge, radyolojik olarak belirlenmiş kemik kaybı ve periodontal hastalığa bağlı dişlerin kaybedilmesi ile belirlenir. **(Tablo 2.2.)**

Derecelendirme periodontal hastalığa olan eğilimi göstermek için kullanılır. 5 senelik radyolojik kemik kaybı miktarı temel alınırken, kemik-yaş oranının yüzdesi ikincil bir değerlendirme kriteri olarak kullanılır.<sup>15,16</sup> **(Tablo 2.3.)**

Evre I Periodontitis: Disbiyotik durumun devamlı hale gelmesiyle gingival hastalığın periodontitise dönüşmeye başladığı geçiş evresidir. Sondalama, periodontitis tanısında temel olarak kullanılan bir tekniktir. Erken evrede KAK' ın belirlenmesinde sondalama yetersiz kalabileceğinden dolayı günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte görüntüleme sistemlerinin, biyobelirteçlerin kullanılması hastalığın başlangıç aşamalarında tespit edilmesinde faydalı yöntemler olabilir. Kemik defektinin morfolojisi çoğunlukla horizontaldir.  $SCD \leq 4 \text{ mm}$ , interdental KAK  $\leq 2\text{mm}$ , radyolojik olarak kemik kayıpları koronal üçlünün % 15'ine eşit veya daha az olmalıdır. <sup>46,49</sup>

Evre II Periodontitis: Yerleşik periodontitis fazını tanımlayan, destek dokularda periodontitisin özgün hasarlarının meydana geldiği evredir. Oral hijyenin optimal bir şekilde sağlanması, başlangıç periodontal tedavinin yapılmasıyla hastalığın bu evrede durdurulabileceği düşünülür. Her hastanın kendine özgü konak immun cevabı, hastalığın derecesi de dikkatli bir şekilde değerlendirilerek gerekirse ileri periodontal tedavi uygulamaları da yapılabilir. Kemik defektinin morfolojisi çoğunlukla horizontaldir.  $SCD \leq 5 \text{ mm}$ , interdental KAK  $\leq 4\text{mm}$ , radyolojik olarak kemik kayıpları koronal üçlünün % 15' i ile % 33' ü arasında olmalıdır. Evre I ve II' de periodontal hastalığın sebep olduğu diş kayıpları izlenmemelidir. <sup>46</sup>

**Tablo 2.2.** Periodontitis Evreleri

| Periodontitis Evreleri |                                                           | Evre I                                             | Evre II                                            | Evre III                                   | Evre IV                                       |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Şiddet                 | En fazla kaybın olduğu alandaki interdental ataşman kaybı | 1-2 mm                                             | 3-4 mm                                             | ≥5 mm                                      | ≥5 mm                                         |
|                        | Radyografik Kemik Kaybı                                   | Koronal üçlü ( <%15)                               | Koronal üçlü (%15-33)                              | Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanır | Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanır    |
|                        | Diş Kaybı                                                 | Periodontal sebepli diş kaybı yok                  |                                                    | Periodontal kaynaklı diş kaybı ≤4          | Periodontal kaynaklı diş kaybı ≥5             |
| Komplekslilik Durumu   | Lokal (SCD; sondalanabilir cep derinliği)                 | Max SCD ≤4 mm<br>Genellikle horizontal kemik kaybı | Max SCD ≤5 mm<br>Genellikle horizontal kemik kaybı | Evre II' ye ek olarak;<br>SCD> 6 mm        | Evre III' e ek olarak;<br>TME disfonksiyonu   |
|                        |                                                           |                                                    |                                                    | Vertikal kemik kaybı                       | Sekonder oklüzal travma (mobilité indeksi ≥2) |
|                        |                                                           |                                                    |                                                    | Sınıf II-III furka defekti                 | Ciddi kret defekti                            |
|                        |                                                           |                                                    |                                                    | Orta dereceli kret defekti                 | Azalmış dikey boyut                           |
|                        |                                                           |                                                    |                                                    |                                            | Migrasyon                                     |
|                        |                                                           |                                                    |                                                    | Ağızda kalan diş sayısı 20’den az          |                                               |
| Dağılım                | Lokalize (<%30)                                           |                                                    |                                                    |                                            |                                               |
|                        | Generalize                                                |                                                    |                                                    |                                            |                                               |
|                        | Molar-Keser Dağılımı                                      |                                                    |                                                    |                                            |                                               |

**Tablo 2.3. Periodontitis Dereceleri**

| Periodontitis Dereceleri               |                         |                                                  | Derece A                          | Derece B                                                                                                                          | Derece C          |
|----------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Ana Kriterler                          | Direk Belirteç          | Radyolojik kemik kaybı veya klinik ataşman kaybı | Son 5 yılda kayıp yok             | < 2 mm Son 5 yılda                                                                                                                | ≥2 mm son 5 yılda |
|                                        | İndirek Belirteç        | %Kemik kaybı/ yaş                                | <0,25                             | 0,25-1                                                                                                                            | >1                |
|                                        | Fenotip                 | Biyofilme oranla yavaş hızda yıkım               | Biyofilm miktarı ile uyumlu yıkım | Biyofilme oranla hızlı yıkım Hızlı progreasyon ve/veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller |                   |
| Modifiye Eeden Faktörler               | Risk Faktörleri         | Sigara                                           | -                                 | < 10 sigara/gün                                                                                                                   | ≥ 10 sigara/gün   |
|                                        |                         | Diyabet                                          | -                                 | HbA1c<7                                                                                                                           | HbA1c≥7           |
| Periodontitisin Sistemik Duruma Etkisi | İnflamatuvar Yük Durumu | Hs-CRP                                           | <1 mg/l                           | 1-3 mg/l                                                                                                                          | <3 mg/l           |

Evre III Periodontitis: Bu evrede ciddi ataşman hasarı mevcuttur. Furkasyon tutulumları, alveolar kret defektleri, derin kemik içi defektler hastalığın daha karmaşık hale gelmesine sebep olur. Periodontal sebeplerle diş kaybı hikayesi mevcuttur. İleri periodontal tedavi protokolleri gerektirir. Diş kayıpları olmasına rağmen çiğneme fonksiyonunda bozulma yoktur, rehabilitasyon gerektirmez. Morfolojik olarak vertikal kemik defektleri gözlenir. SCD  $\geq$  6 mm, interdental KAK  $\geq$  5 mm, radyolojik olarak kemik kayıpları orta üçlüyü geçer. Periodontal hastalığın neden olduğu diş kaybı  $\leq$  4 'tür.

46

Evre IV Periodontitis: İleri derecedeki periodontal hasarın diş kaybının yanı sıra çiğneme fonksiyonunun da kaybına neden olması söz konusudur. Kökün apikal kısmına

kadar ulaşan derin periodontal cepler, sekonder okluzal travma mevcuttur. Morfolojik olarak vertikal kemik defektleri gözlenir.  $SCD \geq 6$  mm, interdental KAK  $\geq 5$  mm, radyolojik olarak kemik kayıpları orta üçlüyü geçer. Furkasyon problemleri gözlenebilir. Periodontal hastalığın neden olduğu diş kaybı  $\geq 5$  'tir. Miller sınıflamasına göre Sınıf 2 mobilite değerleri izlenebilir. Dişsiz sahada atrofi, var olan dişlerde patolojik migrasyon sebeplerinden dolayı karmaşık rehabilitasyon prosedürleri içerir. Oral kavitede 20' den daha az miktarda diş varlığı söz konusudur. <sup>46</sup>

Dereceleme, periodontal hastalığın gelişme hızını ve bireyin tedavi sonucuna vereceği cevabın değerlendirilmesini sağlayarak, bireyin ilerideki periodontitis geliştirme riskini tayin eder.

Derece A: Gelişim hızı yavaştır. KAK ve radyolojik kemik kaybı beş seneden daha fazla sürede meydana gelmemiş olmalıdır. % kemik kaybı / yaş  $\leq$  % 0.25 'tir. Mikrobiyal dental plak miktarı fazla olmakla birlikte yıkım miktarı biyofilm miktarı ile orantılı değildir. Bireylerde komorbid olarak DM ve sigara içiciliği gözlenmemektedir. Yüksek hassasiyette C reaktif protein (hsCRP) seviyesi 1 mg/L'den düşüktür. <sup>46</sup>

Derece B: Gelişim hızı orta derecedir. KAK ve radyolojik kemik kaybı beş seneden daha fazla sürede 2 mm olarak izlenir. % kemik kaybı / yaş % 0.25-1.0 aralığındadır. Mikrobiyal dental plak miktarı yıkım miktarı orantılı olarak karşımıza çıkar. Komorbid olarak DM hastalarında hemoglobin A1c (HbA1c) % 7' den azdır. Günde 10 adetten az sigara içiciliği mevcuttur. hsCRP seviyesi 1-3mg/L aralığındadır. <sup>46</sup>

Derece C: Gelişim hızı yüksektir. KAK ve radyolojik kemik kaybı beş seneden daha fazla sürede  $\geq 2$  mm olarak izlenir. % kemik kaybı / yaş  $>$  % 1'dir. Mikrobiyal dental plak birikimine kıyasla yıkımın şiddeti tahmin edilenden daha fazladır. Komorbid olarak DM hastalarında HbA1c % 7' den yüksektir. Günde 10 adetten fazla sigara içiciliği mevcuttur. hsCRP seviyesi 3mg/L den yüksektir. <sup>46</sup>

## 2.4. Periodontitisin Etyopatogenezi

Periodontal hastalığın patogenezinin, yani ortaya nasıl çıktığı ve aşama aşama nasıl geliştiğinin anlaşılması hastalığın yönetilmesi ve tedavi edilmesinde büyük bir öneme sahiptir. Periodontal hastalık; duyarlı bir konakta subgingival mikrobiyal dental plak yapısındaki bakteriler ile immunoinflamatuvar yanıtın karmaşık etkileşiminden başlar ve doku hasarıyla kendini gösterir.<sup>19</sup> Her periodontitis vakası ilk önce dişetinde eritem, ödem gibi inflamatuvar bulguların gözleendiği dişetinde inflamasyonun görülmesiyle başlamakla birlikte her dişeti iltihabının periodontitise ilerleyiş göstermediği bilinmektedir. İnflamatuvar prosesin periodontal ligamente ve alveolar kemiğe ilerleyiş göstermesiyle bu dokularda harabiyet gözlenir. Mikrobiyal topluluğun etkisi dişetindeki inflamatuvar yanıtları başlatması ve sürdürmesi bakımından netlik kazanmıştır. Bununla birlikte, hastalığa yatkınlığın ana belirleyicisi, immün-inflamatuvar yanıtların doğasıdır.<sup>19,50</sup> Periodontal hastalıklarda periodontal cep içerisinde birçok farklı türde mikroorganizma tespit edilebilir. Bu nedenle diğer başka hastalıklarda olduğu gibi hastalık gelişiminden tek bir tür ya da tek bir grup sorumlu tutulamaz. Periodontal sağlıklı bireylerde gram pozitif bakteriler oral florada hakimiyet kuran türlerdir. Hastalık oluşmasıyla gram negatif anaerob türlerin baskınlığı artar. Böylelikle klinik olarak sağlıklı periodonsiyumda hastalık belirtileri olarak ortaya çıkmaya başlar. İlk aşamada gingivitis meydana gelir.<sup>19</sup> Mikroskop incelemesi yapıldığında polimorfonükleer lökositler (PMNL), plazma hücreleri gibi savunma elemanlarının bağ dokuya infiltre oluşu gözlenmektedir. Savunma elemanlarının etkinliği, yıkım enzimlerinin salgılanması sonucunda bağ doku kolajenin bozulmaya başlaması ve birleşim epitelinin proliferasyonu izlenir. Genişlemiş damarlardan sıvı sızıntısı artarak devam eder ve savunma elemanlarının damarlardan migrasyonu daha kolay olur. Böylelikle dişeti dokusunun klinik görünümü olan eritemli, ödemli görünüm karşımıza çıkar. Oral hijyenin sağlanması

ile geri dönüşümlü olan bu süreç tedavi edilebilir.<sup>51</sup> Mikrobiyal dental plağın ortamdaki elemine edilememesi, periodontopatojenlere karşı immün yanıtın şiddetli olması, nötrofil-antikör sisteminin hastalığı sınırlandıramaması ile derin dokulara bakteriler invaze olur. Sürekli inflamasyon durumu, konakçı dokularının yıkımıyla ortaya çıkan protein yan ürünlerinin ortaya çıkmasına ve patojenlerin bu ürünleri kullanarak güçlenmesiyle konak aleyhine gelişen bir döngüye girer.<sup>52-55</sup> Yukarıda da bahsettiğimiz gibi hiçbir patojen tek başına periodontal hastalığa neden olmaz, bunun yerine disbiyozun (mikrobiyal biyofilm dengesizliği) kendisinin patojenik 'birim' olduğu düşünülmektedir.<sup>56</sup> Bu bağlamda mikrobiyal biyofilm ile konak arasındaki dengenin; disbiyoz veya konağın mikrobiyal mevcudiyete karşı aşırı immün reaksiyonu nedeniyle kaybolması sonucu hastalık ortaya çıkar.<sup>57,58</sup> Patojenler inflamasyonu başlatıp daimi hale getirirler fakat doku yıkımının direkt olarak çok az bölümünden sorumludurlar.<sup>59</sup> İmmünoinflamatuvar süreçler koruyucu özellikte olmasına rağmen doku yıkımın çoğundan bu konak cevabının sorumlu olması dikkate alınmalıdır.

Enfeksiyona karşı savunmalar, patojenlerin vücudun hücrelerini ve dokularını istila etmesini önleyen çok çeşitli mekanik, kimyasal ve mikrobiyolojik bariyerleri içerir. Tükürük, DOS ve oral mukozanın keratinize olması oral kavitenin ve periodontal dokuların korunmasından sorumludur. Tükürük, periodontopatojenlere karşı spesifik antijenler için ve bakteriyel topluluğu engellemek için spesifik immünoglobulin A (IgA) antikörleri barındırır.<sup>60,61</sup> Epitelyal dokular, esas olarak patojenlerle ilk karşılaşma bölgesi olduğundan savunmada büyük bir öneme sahiptir. Keratinize yapıya sahip olmak mikrobiyal patojenlere ve ürünlerine karşı dirençli olma konusunda avantaj sağlar.<sup>62,63</sup> DOS, kan kaynaklı savunma ürünlerinin dişeti cebine taşınmasında, dişeti cebinin yıkanmasında önemli göreve sahiptir.<sup>64</sup>

#### 2.4.1. Periodontal Hastalıkta İmmun Yanıtlar

Periodontal sağlık durumundan hastalıklı hale geçişte, fakültatif bakterilerden oluşan simbiyotik bir mikrobiyal topluluğun disbiyotik bir topluluğa doğru modifikasyonu söz konusudur. Bu disbiyoz ortamı inflamatuvar süreçlerin geliştirilmesine neden olan virülans faktörleri açısından zengindir.<sup>65</sup> Bununla birlikte, mikrobiyal topluluktaki değişiklikler veya immün düzenleyici kusurlar nedeniyle konağın bağışıklık tepkisi düzensiz olduğunda, bakteriyel büyümeyi kısıtlamak zordur. Bu nedenle patojenite ortaya çıkar.<sup>66</sup> Hem diş plağı hem de konakçı genetik ve bağışıklık sistemi profillerinde dikkate değer farklılıklar olduğundan <sup>56,67</sup> ve periodontal hastalıkta gözlemlenen doku hasarına yol açan artmış bir inflamatuvar duruma sebep olduğundan, bu dengesizliğin çözülmesi karmaşıktır. <sup>68</sup>

Epitel hücreleri; patojenlere karşı fiziksel bir bariyer görevi görür, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık tepkilerini ortaya çıkarır.<sup>67</sup> Doğal bağışıklık; makrofaj, nötrofil, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve dendritik hücreler (DC'ler) gibi miyeloid hücrelerini içermekle beraber; oral epitel hücreleri, dişeti ve fibroblastlar gibi hematopoetik olmayan hücreler de doğal bağışıklıkta yer almaktadır.<sup>69</sup> Kazanılmış bağışıklık sistemine katılan hücreler B ve T lenfositlerdir. Doğal bağışıklık, DC' ler ya da diğer antijen sunan hücreler yoluyla kazanılmış bağışıklığı aktive ettiğinden, her iki bağışıklık türü birbiriyle ilişkilidir.<sup>70</sup> Doğal bağışıklığın sistemlerinden olan kompleman sistemi, patojenleri opsonize ederek antikorlar ve fagositik hücreler tarafından bu patojenlerin tanınıp yok edilmesinde görev alır. Kompleman sistemine ek olarak, membran atak kompleksi (MAK), belirlenmiş olan patojenlerin parçalanmasını indükler.

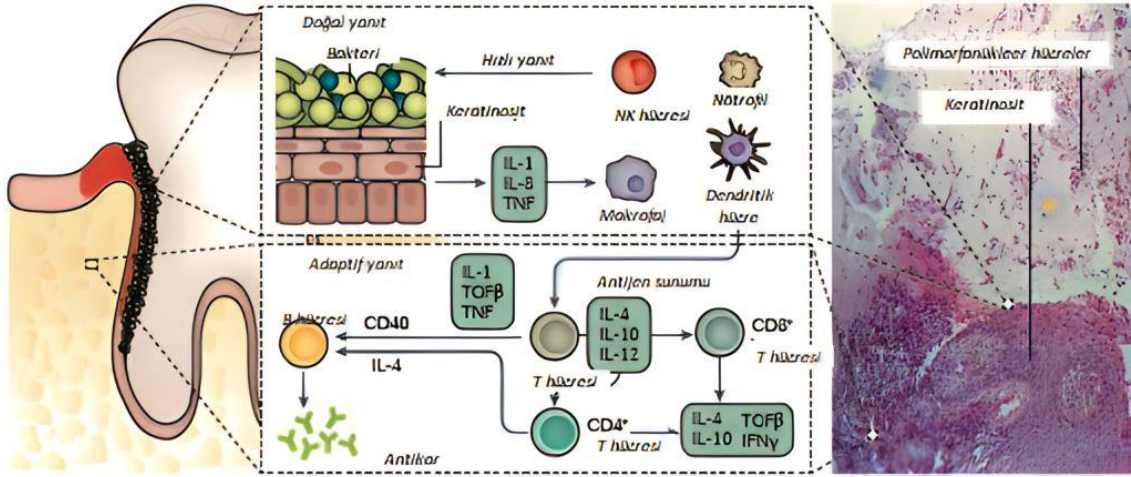
<sup>71</sup> Genetik faktörler sebebiyle, homeostatik ortamın bozulması sonucu bağışıklık hücrelerinin aşırı miktarda uyarılması meydana gelebilir. Bu durum, bağ dokusunun hasar görmesine ve bozulmasına, alveoler kemiğin kaybına yol açmaktadır. <sup>72</sup>

Bağıışıklık yanıtı; gingival epitel hücrelerinden, fibroblastlardan, DC' lerden ve makrofajlardan eksprese edilen patojen tanıyıcı reseptörler (PPR) aracılığıyla patojenle karşılaşıldığı an başlatılır.<sup>73</sup> PPR'ler, mikrobiyal ajanlarda, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak bilinen lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikanlar, bakteriyel deoksi ribonükleik asit (DNA) ve lipoproteinler gibi patojende yüksek oranda korunmuş bölgeleri tanımaktadır.<sup>74</sup> Bakteriyel ajanların tanınıp konak hücrelerinden ayırımının yapılmasında Toll-like reseptörleri (TLR) görevlidir.<sup>75</sup> TLR' ler PAMP' leri tanıdığında, mitojenle aktive olan protein kinaz kaskadı (MAPK), transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanarak immün hücreler aktive edilir. Bu durum, nötrofiller gibi yerleşik olmayan lökositlerin enfeksiyon bölgesine gelmesini sağlayan spesifik sitokinlerin ve kemokinlerin üretimine yol açar.<sup>76</sup> Nötrofiller, salınan kemokine ilk yanıtı veren ve periodontal inflamasyon bölgesine göç eden bir tür lökositir. Uzun ömürlü değildirler. Periodontal inflamasyon sahasında fazlaca birikirler. Nötrofillerin aşırı birikmesi ve toplu bir şekilde ölmesi, periodontitiste sağlıklı dokunun bozulmasının önde gelen nedenlerinden biridir.<sup>77</sup>

Aktive edilmiş mast hücrelerinden nitrik oksit (NO), metalloproteinazlar (MMP) ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler salınır. NK hücreleri, DC' lerin olgunlaşıp TNF-  $\alpha$  ve interlekin-2 (IL-2) üretilmesi konusunda etki göstererek kazanılmış bağışıklık yanıtta da dolaylı olarak görev alır.<sup>78</sup> NK hücreleri oral patojene bağlandıktan sonra, periodontitisin patogeneğinde yer alan bir sitokin olan TNF- $\alpha$ ' yı salgırlar.<sup>79</sup> Nötrofillerin, inflamasyonun ilk aşamasında bölgeye hareketinden sonra inflamatuvar sürecin sınırlandırılmayıp devam etmesi durumunda fagositoz yeteneğı olan makrofajlar sahaya gelmeye başlar. Klasik fenotip makrofaj (M1); bakteriyel yıkımı kolaylaştırır, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ' nın ekspresyonu ve inflamasyonun teşvik edilmesi ile karakterize edilir. Makrofajlar, sitokinlerle [IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dönüştürücü büyüme faktör beta (TGF- $\beta$ )],

prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)] ile birlikte MMP' leri salgıladıklarında periodontal bağ dokusu hasarını ve kemik rezorpsiyonunu desteklerler.<sup>80</sup>

DC' ler mikrobiyal antijenleri tanıyarak T ve B lenfositlere sunmak amacıyla lenf düğümlerine ilerlerler. Bu süreçte DC' ler olgunlaşarak CD4+ T hücrelerine antijen sundukları ana doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II moleküllerini eksprese eder. TLR' de sunulan antijen tipi, lenfositlere istilacı patojen hakkında bilgi sağlar, böylece uygun bir etkili yanıtla enfeksiyonu durdururlar.<sup>81</sup> Mikrobiyal patojenle tekrar karşılaşıldığında daha hızlı bağışıklık yanıtı verebilmek amacıyla CD4+ ve CD8+ T hücreleri oluşturulur.<sup>82</sup> Oluşan CD4+ T hücreler, bağışıklık tepkisini güçlendirir ve salgıladıkları sitokinlerin tipine göre IL-2 ve interferon-gama (IFN-gama) üreten Th<sub>1</sub> hücreleri ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 üreten Th<sub>2</sub> hücreleri olarak 2 alt gruba ayrılır. Her iki tipin de TNF- $\alpha$  ürettiğini belirtmek önemlidir.<sup>83</sup> CD8+T hücrelerinin alveoler kemiğin homeostazını etkilediği ve osteoklastogenezi azaltarak ve lokal immün yanıtı modüle ederek koruduğu açıklığa kavuşturulmuştur.<sup>84</sup> Başka bir alt küme olan düzenleyici T (Treg) hücrelerinin temel işlevleri, sitokinlerin salınmasını, T hücrelerinin aşırı çoğalmasını ve doğuştan gelen yanıtı baskılayarak aşırı inflamasyonu ve doku hasarını engellemektir.<sup>85</sup>



**Şekil 2.1.** Periodontal Cekte Meydana Gelen Konak-Patojen Etkileşimleri.<sup>86</sup> Periodontal cepte bakteriyel uyarılarla nötrofil infiltrasyonu ve dendritik hücrelerin antijen sunumu sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt konak-patojen etkileşimlerini içerir. Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökinler (IL), interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ve dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF $\beta$ ) gibi sitokinlere ek olarak antikorlar da ortamda bulunmaktadır. Histolojik ek için ölçek  $\times 100$  büyütmedir. NK; doğal katil hücresi

Th<sub>1</sub>'lerin temel görevi immün yanıtı düzenlemek olup, B lenfositleri ve plazma hücrelerini de baskılar. Th<sub>2</sub>'ler humoral bağışıklıkta yer alırlar. İnflamasyonun baskılanmasında görevli olup; IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerini aracılığıyla B lenfositleri uyarırlar.<sup>82,87</sup> B lenfositler, patojenlerin ortamdaki uzaklaşması için spesifik antikor üretimini sağlasa da doku harabiyetini arttıran proinflamatuvar sitokinlerin salınımından sorumludur. MMP'yi eksprese ederek periodontal dokunun bozulmasına katkıda bulunur.<sup>88</sup> İlerleyen periodontal hastalıkta B hücreleri ve plazma hücreleri ortamda hakim olup, periodontal cep oluşumu ve hastalığın aktif fazının devam etmesiyle ilişkilidir.<sup>19</sup>

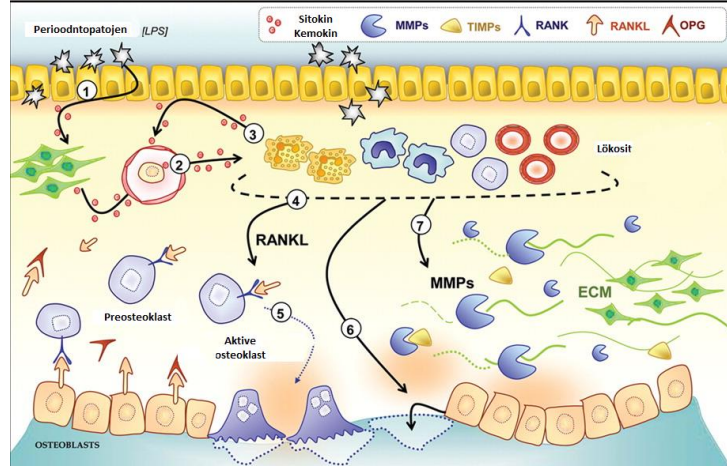
#### 2.4.2. Periodontal Hastalıkta Mikrobiyal-Konak Aracılı Doku Yıkım Süreci

Hastalığın başlaması için mikrobiyal yük gerekli olsa da konak cevabı, periodontal doku yıkımı için birincil itici güçtür.<sup>89,90</sup> Periodontal patojenler, bağışıklık yanıtından kaçarken inflamasyonu devam ettirebilmek için konakçı genleri ve/veya proteinleri doğrudan manipüle ederek ve immün düzenleyici yanıtları içeren dolaylı

mekanizmalar yoluyla bağışıklık yanıtından kaçabilme yetenekleri geliştirmişlerdir. <sup>91</sup> Oral mikrobiyom ve konakçı immün yanıtı arasındaki homeostatik dengenin bozulmasıyla disbiyoz hali devam ederek periodontitisin zararlı etkileri döngüsel olarak karşımıza çıkar. <sup>92</sup> Sonuç olarak patojenlere karşı kalıcı konak inflamatuvar immün yanıtı, birleşim epitelinin apikale göçünü takip eden alveolar kemik ve periodontal ligamentin yıkımı sonucu periodontal dokuların kaybına sebep olur. <sup>68,93,94</sup>

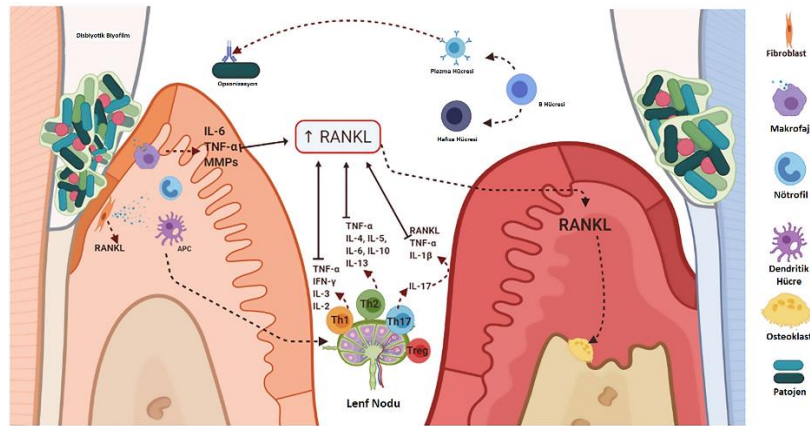
Nötrofiller, immunitenin ilk safhasında olan hücreler olup kollagenaz gibi yıkım enzimleriyle fibroblastlar, keratinositler gibi çok sayıda hücrede harabiyet meydana getirir. Ayrıca tip 1 kolajen deksüksiyonuna neden olan MMP-8, MMP-9 üretiminde görev alırlar. <sup>95,96</sup> MMP' ler ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi ile ilgili olup dengeyi korumak için MMP doku inhibitörü (TIMP) olarak adlandırılan endojen protein ile birlikte bulunur. <sup>97,98</sup> Hastalıklı periodontal dokularda dengesiz MMP/TIMP oranları gözlemlenmiş olup periodontal hastalık ile ilişkili yumuşak ve mineralize doku yıkımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. <sup>98-100</sup> Buna uygun olarak, MMP/TIMP sisteminin bozulması (yani, daha düşük TIMP seviyeleri ve/veya daha yüksek MMP seviyeleri) osteolitik hastalıkların patogeneğinde yer alır. <sup>101</sup>

Periodonsiyumda makrofajlar, oral patojenlere ve bunlarla ilişkili kemoatraktan sinyallere hızlıca yanıt verir. Makrofajlar, çoklu antimikrobiyal stratejiler sergileyerek sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanması yoluyla inflamatuvar yanıtı çoğaltabilir ya da ortadan kaldırabilir. <sup>102,103</sup> Fagositoz yoluyla inflamasyon nedeniyle veya travma sonrası oluşan hasarlı dokuyu ya da normal denge içerisinde apoptoz yoluyla meydana gelmiş olan hücresel artıkları ortadan kaldırır. <sup>104</sup>



**Şekil 2.2.** Konağın İnflamatuvar Bağışıklık Tepkisi Sonucu Periodontal Hastalık İlerlemesine Neden Hüresel ve Moleküler Yollar <sup>105</sup>

Artmış bakteri istilası durumunda makrofajlar immun yanıtı uyarıcı şekilde aktive olarak proinflamatuvar ( $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ) sitokinleri salgırlarlar.<sup>106</sup> Ayrıca inflamasyonun çözülmesi esnasında inflamatuvar yanıtı azaltır ve doku onarımını destekler. Makrofajlar, arginaz ve antiinflamatuvar sitokin  $IL-10$  üretimi yoluyla inflamasyonu giderir ve büyüme faktörlerinin üretimi yoluyla hasarlı dokuların iyileşmesini destekler.<sup>107,108</sup> Makrofajın anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar aktiviteleri genel olarak bir M1 (pro-inflamatuvar) ve M2 (anti-inflamatuvar) makrofaj fenotipleri spektrumu boyunca tanımlanmıştır. Makrofajlardan salınan  $PGE_2$ , osteoklastları uyararak alveolar kemik harabiyetine neden olur.<sup>109</sup>



**Şekil 2.3.** Kazanılmış ve Doğal Bağışıklığın Periodontal Hastalığa Etkisi <sup>110</sup>

Periodontitiste görülen alveolar kemik kaybı sürecinin anlamlandırılmasında özellikle TNF reseptör ailesinin üç üyesi ön plana çıkmaktadır; nükleer faktör kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), reseptör aktivatörü RANK, ligandı RANKL ve RANKL'ı inhibe eden osteoprotegerin (OPG)' dir.<sup>111</sup> Çoğunlukla osteoblastlarca üretilen, görevi osteoklastogenezisi inhibe etmek olan OPG, çözünebilir yapıda olup RANKL için tuzak reseptördür. Denge halinde bulunan OPG-RANKL oranı RANKL lehine bozulduğunda osteoklast öncüllerinin zarından eksprese edilen reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri olgun osteoklastlara dönüştürür. TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı RANKL etkilerini arttırmaktadır.<sup>112</sup> Bu nedenle alveolar kemik kaybı, RANK ekspresyonuna, artan RANKL seviyelerine veya çözünür OPG reseptöründeki azalmaya bağlıdır.<sup>113</sup> Periodontitisli hastaların yüksek RANKL seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>114</sup>

## 2.5. Sitokinler

Sitokinler, spesifik hücrelerin belirli reseptörlerine bağlanarak hücre içi değişiklikleri başlatan, ~5–20 kilodalton (kDa) boyutlarındaki partiküller olarak tanımlanabilir. Sitokinler, işlevlerini düşük konsantrasyonlarda gösterirler, ancak bu moleküllerin seviyeleri değiştirildiğinde patolojilerin ortaya çıkmasına neden olabilirler.<sup>115</sup> Sitokinler, patojenlere karşı ilk yanıtın oluşumunda etkili olan, hem homeostazın hem de inflamatuvar süreçlerin anahtar modülatörleridir.<sup>68</sup> Sitokinler, belirli hücreler tarafından üretilir ve diğer birçok hücrenin davranışını etkiler (Pleiotropic).<sup>116</sup> Sitokinler, kemotaksisi destekleyen kemokinleri, beyaz kan hücreleri arasındaki iletişimi düzenleyen interlökinleri, doğuştan gelen bağışıklığı düzenleyen IFN, proinflamatuvar aktiviteye sahip lenfokinleri ve TNF'yi içerir.<sup>117</sup> İnflamasyon esnasında görevli olan hücrelerin yanı sıra periodontal ligmant hücreleri tarafından da salınır.<sup>118</sup> Sitokinler; osteoblastların, fibroblastların proliferasyonunu etkileyerek periodontal hastalığın

inflammatuar sürecinin başlamasında ve düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. <sup>119</sup>

Proinflammatuar ve antiinflammatuar olarak iki başlık altında sınıflandırılabilir:

-Proinflammatuar sitokinler TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12

-Antiinflammatuar sitokinler TGF- $\beta$ , IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-11 <sup>120</sup>

Periodontal hastalıkta inflamasyonu şiddetlendiren ya da sınırlayan birçok sitokin bulunmasına rağmen, çalışmada yer alan IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-10 sitokinleri ayrıca incelenmiştir.

### 2.5.1. İnterlökin 1 Beta

IL-1 ailesi (IL-1F) hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık cevaplarında bulunur. İnflamasyon ve kanser ile ilişkili olduğu bilinen sitokinlerdendir. <sup>121</sup> Doğal inflammatuar cevaplarda mediatördürler ve hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar işlev görürler. <sup>43</sup> IL-1F, inflammatuar ve immünolojik hastalıkların gen ekspresyonlarını uyardığı için proinflammatuar sitokin kabul edilir.

IL-1F; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-18 ve IL-33 de dahil olmak üzere geniş sitokin grubuna sahiptir. <sup>122</sup>

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  agonist etkiye sahipken, IL-1Ra ise reseptöre bağlanarak antagonist etkilidir. <sup>123</sup> Lökositik pirojen ismiyle de adlandırılan IL-1 $\beta$  inflamasyonda önemli bir sitokin olmasının yanında doğal immun yanıt için de kilit bir sitokindir. <sup>124</sup> IL-1 $\beta$ ;

-PGE<sub>2</sub> gibi vazodilatasyona neden olan maddelerin ekspresyonunu artırır.

- Endotel hücrelerinden hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunu artırır.

- Kemotaktik sitokin olan IL-8 ekspresyonunu sağlar. Bu sayede etkilenen alanlara nötrofil göçünü hızlandırır.

TNF- $\alpha$  ve IL-1 osteoklast farklılaşmasını stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu artırır. IL-1 preosteoklastları etkileyip RANKL salınımını artırarak TNF- $\alpha$ 'nın rezorptif

etkisini de artırmış olur. Bu yüzden periodontitis patogeneğinde önemli bir yere sahiptir.<sup>119</sup>

IL-1 $\beta$ ; kazanılmış bağışıklıkta antijen sunumunun uyarılmasında, IL-6 salınımında yer alır.<sup>125,126</sup> IL-1 $\beta$ ; keratinositlerin, fibroblastların çoğalmasını sağlamakla beraber fibroblastlardan tip 1 kollajen, hyaluronik asit, fibronektin ve PGE<sub>2</sub> sentezini arttırması sebebiyle de sağlıklı periodonsiyum homeostazında önemli yere sahiptir.<sup>127</sup> IL-1 $\beta$  periodontal hastalığa sahip bireylerde 7-12 kat artan seviyelerdedir. Periodontal hastalığın tedavisiyle birlikte seviyelerinin azalması, periodontitisin patogeneğinde yer alan bir sitokin olduğunu açıkça göstermektedir.<sup>128</sup>

### **2.5.2. İnterlökin- 10**

Sitokin sentez inhibitörü olarak da bilinen, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10; T hücreleri, monositler, keratinositler ve uyarılmış B hücreleri tarafından eksprese edilir. Epitelyal bütünlüğü ve homeostazı koruyabilmek için gereklidir.<sup>129</sup> IL-10 sitokin ailesi, çoklu pleiotropik etkilere ve immünosüpresif özelliklere sahiptir.<sup>130,131</sup> İnflamasyon sırasında epitel hücrelerinden salınıp patojen hasarını sınırlandırabilmek için doku epitelinde konak cevabını başlatabilirler. Ek olarak doku iyileşmesini kolaylaştırabilmektedirler.<sup>132</sup> IL-10; TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuvar etkili sitokinleri baskılar. IL-10, MMP inhibitörlerini aktive ederek MMP üretimini azaltmak yoluyla doku yıkımını engeller.<sup>133</sup> Bağ dokusu harabiyetinin eşlik ettiği hastalıkların IL-10'un antiinflamatuvar etkisiyle yavaşlatılabileceği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur.<sup>134</sup> Bağ doku ve sert doku yıkımı ile ilerleyen periodontitiste IL-10; kollejenaz aktivitesini engelleyerek, osteoklastik aktiviteyi ve proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak koruyucu bir sitokin olarak yer almaktadır.<sup>135</sup>

### 2.5.3. Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TNF- $\alpha$ , önemli bir inflamatuvar sitokindir ve IL-1 $\beta$  ile ortak etkilere sahiptir. İmmun yanıtta nötrofil infiltrasyonunu artırır ve MMP ekspresyonunu aktive eder. Osteoklastların proliferasyonunu uyarır ve fibroblastlarda apoptozu indükleyerek doku tamir kapasitesini azaltır. TNF- $\alpha$ 'nın proinflamatuvar etkileri, selektinlerin ekspresyonu için endotel hücrelerinin uyarılmasını, makrofajlardan IL-1 $\beta$  salgılanmasını, makrofajlar ve dişeti fibroblastları tarafından PGE<sub>2</sub>'nin indüklenmesini içerir.<sup>136</sup> TNF- $\alpha$ 'nın DOS seviyeleri, dişeti iltihabı geliştikçe artar ve periodontitisli bireylerde daha yüksek seviyeler bulunur.<sup>124,137</sup> IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak inflamatuvar durumun uzamasına neden olur. Gram-negatif anaerob bakterilerin hücre duvarında yer alan LPS konağın inflamatuvar yanıtlarını uyararak sert doku ve yumuşak doku harabiyetiyle de ilişkili olan litik enzimlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin artışına neden olur.<sup>138,139</sup> Periodontal doku fibroblastlarından, osteoblastlardan RANKL salınımını arttırarak osteoklastik aktivite artışı sonucu kemik yıkımını tetikler. Periodontal hastalığa sahip olan bireylerde yıkım süresince TNF- $\alpha$  miktarının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>140-142</sup>

### 2.6. Reaktif Oksijen Türleri ve Antioksidanlar

Reaktif oksijen türleri (ROT) moleküler oksijenden meydana gelen kimyasal moleküllerdir. ROT, oksijensiz radikaller ve oksijen radikali üretiminde yer alan diğer radikal olmayan oksijen türevleri olarak da tanımlanmaktadır.<sup>143</sup> Aerobik organizmalarda oksijen kullanımı esastır ve bu organizmalarda hemen hemen tüm hücrelerin oksijen metabolizması sonucu ROT farklı kaynaklardan türetilir. Canlılarda ROT oluşumundan sorumlu en önemli hücreler; fibroblast, osteoklast gibi bağ dokusu hücreleri ve fagositik konak savunma hücreleridir.<sup>95</sup> ROT; hücreler arası sinyallerde, genlerin düzenlenmesinde ve antimikrobiyal savunmada önemli bir yere sahiptir, ancak aşırı salınımı, değişmemiş

veya azalmış antioksidan kapasite ile birlikte artan oksidan yüküne yol açarak, etkilenen dokularda oksidatif strese neden olur. Daha sonra patolojik değişikliklere ve sonuç olarak konakçı dokuların tahribatına yol açar.<sup>144,145</sup> Hücre içi olarak, ROT hücresel biyomoleküllere ve hücre zarlarına zarar verir.<sup>146,147</sup> PMNL’de mitokondriyal solunum patlamasının son ürünleri olan serbest radikaller, esas olarak lipid peroksidasyonu yoluyla etki gösterir ancak protein ve DNA hasarı yoluyla da etki gösterebilir.<sup>148-150</sup>

Serbest radikaller, dış orbitalinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır.<sup>151,152</sup> Serbest radikaller; KVVH, kanser, immun cevabın azalması, yaşlanma, oküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok olayın patofizyolojik mekanizmasında yer almaktadır.<sup>153</sup> Ancak düşük yoğunlukta; enfeksiyona karşı savunma mekanizmasında, kanser hücrelerinin öldürülmesinde, ksenebiyotiklerin detoksifikasyonunda, mitokondride adenozin trifosfat (ATP) üretiminde, hücre büyümesi gibi fizyolojik mekanizmalarda yer almaktadır.<sup>153</sup> Hücrenin radikalle başa çıkmak için önleyici ve onarıcı araçlara (antioksidanlar) sahip olması nedeniyle, fizyolojik koşullar altında herhangi bir reaktif oksijen veya nitrojen türünün yüksek konsantrasyonlarının bile oksidatif hasara yol açmadığı varsayılmıştır.

Antioksidanlar; serbest radikallerin vücutta aşırı miktarda oluşmasını engellemek, serbest radikallerden kaynaklanan hasarı engellemek, zararlı oksidasyon reaksiyonlarının oluşmasını geciktirmek ve detoksifikasyonu sağlamakla görevli savunma moleküllerinin genel tanımıdır.<sup>95,154</sup> Antioksidanlar, işlev tarzlarına göre iki kategoride sınıflandırılabilir: Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi enzimatik aktiviteye sahip antioksidanlar ve askorbik asit, karotenoidler, ürik asit,  $\alpha$ -tokoferol, indirgenmiş glutatyon ve polifenoller gibi temizleyici veya zincir parçalayıcı antioksidanlar.<sup>95</sup> Antioksidanlar; serbest halde bulunan oksijen radikallerini bağlayarak ya da daha az zarar verici bir moleküle dönüştürerek, serbest radikallerin

inaktive olmasını ya da fonksiyonlarının bozulmasını sağlar. Bu sayede antioksidan moleküller oksidatif stres gelişimini önler.<sup>155,156</sup>

Oksidatif stres, genellikle serbest radikallerin üretimi ile antioksidan mekanizmaların dengesizliği olarak tanımlanır.<sup>157</sup> Nükleik asit, lipit, protein, karbonhidrat gibi hücre yapı taşları olan moleküllerin hasarına neden olur.<sup>158</sup> Oksidatif stres sonucu görülen oksidatif hasar, genellikle çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları ve yaşlanma süreçleriyle ilişkilendirilmiştir.<sup>159</sup>

### **2.6.1. Periodontal Hastalıkta Nötrofil Kaynaklı Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi**

PMNL; degranülasyon, kemotaksis, fagositoz, netosis ve ROT salınması dahil olmak üzere birkaç benzersiz savunma mekanizması yoluyla hareket ederek periodontal sağlıkta ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminde ilk yanıt veren hücreler olarak önemli bir rol oynar. “Hiperaktifleştirilmiş” PMNL fenotipi, ROT ve proteazların aşırı üretimi ile karakterize edilir ve PMNL’nin bu özel fenotipine daha yüksek seviyelerde sahip hasta alt grubunu periodontitis gelişimine karşı daha duyarlı hale getirir.<sup>160-163</sup> Nötrofiller, patojenler tarafından uyarıldıktan sonra, fagositoz sırasında NADPH oksidaz tarafından katalize edilen “solunum patlaması” adı verilen metabolik yolla  $O_2^{\bullet-}$  üretirler.<sup>95</sup>  $O_2^{\bullet-}$ , hücre dışı ortama salınabilir ve daha sonra hidrojen peroksit , hipokloröz asit , hidroksil radikali ( $OH^{\bullet}$ ) gibi farklı radikal ve radikal olmayan türevlere dönüştürülebilir. Periodontitis hastalarının periferik kan nötrofillerine odaklanan çok sayıda çalışma ve sağlıklı bireylerden alınan nötrofillere kıyasla ROT üretme aktivitelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>164-169</sup> Antimikrobiyal bir kapasitede hareket eden ROT, fizyolojik bir durumda istilacı patojenik mikroorganizmaları öldürmeye yardımcı olabilir. Ancak aşırı aktive edildiğinde konakçı hücreler için sitotoksik hale gelebilir.<sup>170</sup> Bu durum,

proinflatuar mekanizmaları ve daha da önemlisi osteoklastogenezi tetikleyen oksidatif bir dengesizliğe yol açar. Böylelikle periodontitisli hastalarda gözlenen kemik yıkımının meydana gelmesine neden olur.<sup>171-173</sup>

Periodontal hastalıkta hücre dışı bağ dokusuna doğrudan zarar vererek ataşman kaybı meydana gelmesinden, aşırı ROT üretimi sorumludur.<sup>146,174-176</sup> ROT'lardan etkilenen fibroblastlar tarafından üretilen azalmış kollajen seviyeleri ve bağışıklık tepkisi sırasında enfeksiyon bölgesine aşırı seviyelerde salınan çeşitli MMP'ler de bağ dokusu ve kemik matriksinin bozulmasını artırır.<sup>177-179</sup> Artan MMP düzeylerini takiben, MMP'ler ve TIMP arasındaki dengesizlik doku yıkımında önemli bir rol oynar. Bütün bu olaylar, kronik inflammatuar hastalıkları karakterize eden mineral ve organik matrikslerin sürekli bozulmasına yol açar.<sup>180</sup> Periodontitisli hastalarda hiperreaktif periferik PMNL'den artan miktarlarda sitokin seviyelerinin (IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ) salındığını göstermiştir.<sup>181</sup> Aşırı ROT seviyeleriyle mücadele etmek için, süperoksit dismutazlar, katalazlar ve glutatyon peroksidazlar gibi antioksidan enzimler; oksidatif durumu dengelemek, yeniden oluşturmak ve doku yıkımını önlemek amacıyla oral kaviteye salınır.<sup>182,183</sup> Enzimatik antioksidanların yanı sıra, endojen albümin ve ürik asit de redoks durumunun korunmasında temel rol oynar.<sup>184</sup>

Periodontitisli hastalarda önemli ölçüde azalmış (%54 oranında) antioksidan kapasitesi mevcuttur.<sup>150</sup> Serbest radikallerin fazlalığı ve azalan konak antioksidan durumu, kronik periodontitisin patogenezinde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynar.<sup>161,185,186</sup> Bu dengesizlik, oksidatif stres gelişimine zemin hazırlayan ve Tip 2 DM, sigara, obezite ve RA gibi oral belirtilerle ilişki gösteren diğer inflammatuar durumların ve davranışların oluşmasına kadar ciddi sonuçlara neden olabilir.

## 2.6.2. Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi

Serbest radikaller ve diğer reaktif hücrelerin hücre içi yaşam süresi çok kısa oksidatif stresi aktivitesini ölçmek için kullanılan biyobelirteçler; lipit peroksidasyon, protein / aminoasit oksidasyonu, karbonhidrat hasarı, DNA hasarı, total antioksidan kapasite (TAS) ve total oksidan kapasite (TOS)' dir. <sup>95</sup>

Serbest radikaller ile koruyucu antioksidan sistem arasındaki denge bozulduğunda, bu duruma sebep olan moleküllerin miktarları Erel <sup>187</sup> tarafından geliştirilen ve ilgili moleküllerin total miktarlarını bir bütün halinde ölçmeye olanak sağlayan, tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle hesaplanabilmektedir. TAS, oksidatif stres varlığında vücuttaki antioksidanların kapasitesini gösteren biyokimyasal bir parametredir.<sup>188</sup> Çeşitli vücut sıvılarında birçok farklı antioksidanlar bulunmaktadır. Vücuttaki bütün moleküller birbirleri ile etkileşim halindedir. Bir patolojiye sebep olan molekül için spesifik bir antioksidanın değerlendirilmesi sonuçların yetersiz olmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle bütün TAS değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verecek ayrıca tek tek farklı moleküllerin ölçülmesine nazaran ekonomik olarak avantajlıdır.<sup>161</sup>

Periodontitis ile ilişkili TAS; cinsiyet, sigara kullanımı, gebelik ve sistemik hastalıklar gibi sistemik durumlardan etkilenebilmektedir.<sup>189-192</sup>

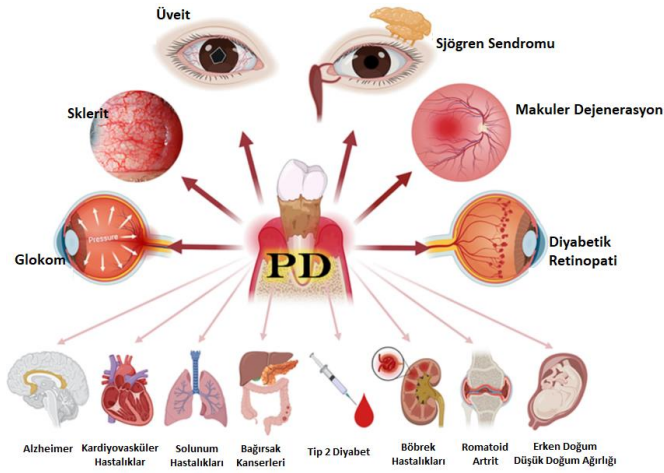
TOS, asidik ortamda çeşitli oksidan türlerinin varlığında demir iyonunun ferrik iyonuna oksidasyonuna dayanan bir yöntemle hesaplanabilmektedir.<sup>187</sup> TOS ölçümü açığa çıkan serbest radikallerin yarattığı tahribat sonucunda oluşan hasarın belirlenmesini sağlar. Bu değerlendirme yöntemi oksidatif stres ölçümünde oldukça önemli ve güncel bir yöntemdir.<sup>193,194</sup> TOS/TAS olarak hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) adı verilen başka bir parametre de antioksidan dengesi ile oksidatif stresin seviyesini göstermektedir.<sup>187</sup> Çalışmalar periodontitisin DOS, tükürük ve serumda daha yüksek TOS

ve OSİ değeri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. <sup>187,195,196</sup> TOS ve OSİ, artan lokal ve sistemik oksidatif stres ile kötüleşen periodontal durum arasındaki ilişkiyi gösterebilir.

## **2.7. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki**

Periodontal hastalık, kısmen disbiyotik mikrobiyom ile duyarlı konakçı inflamatuvar yanıtı arasındaki güçlendirilmiş etkileşimler sebebiyle meydana gelen mikrobiyal kaynaklı kronik inflamatuvar hastalıkların bir örneğidir. Şiddetli periodontitis dünyadaki en yaygın altıncı durum olarak karşımıza çıkar ve yetişkin nüfusun yaklaşık %10'unu etkiler. <sup>197,198</sup> Epidemiyolojik olarak KVH, Tip 2 DM, obezite, RA, osteoporoz, solunum yolu enfeksiyonları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Alzheimer hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve bazı kanser türleri gibi en az 43 sistemik hastalık ile periodontitis arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur. <sup>199-206</sup> Periodontitis ile ilişkili sistemik inflamasyonun, direkt periodontal mikroorganizmaların hematojen yolla translokasyonundan ve /veya inflamatuvar sitokinlerin periodontal dokulardan dolaşıma yayılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. <sup>200,207</sup> Periodontitis ile ilişkili sistemik inflamasyon ayrıca kemik iliğindeki hematopoetik progenitor hücrelerin uyumsuz bir şekilde oluşmasına neden olabilir, bu durumda myeloid hücreler artan inflamatuvar yanıtı olgun miyeloid hücreler olarak oluşurlar ve aşırı şekilde üretilirler (trained-miyelopoez). Sonuç olarak bu durum periodontitise eşlik edebilen birden fazla sistemik hastalık oluşmasına sebep olabilir. <sup>208,209</sup>

Sistemik hastalıklar ile periodontitis arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur. Sistemik hastalıklar da periodontal dokuları etkileyebilir. Tip 2 DM olduğu gibi, yüksek kan glikozunun periodontal dokular üzerindeki inflamatuvar yükü artırması sonucu periodontal mikrobiyomda disbiyoz meydana gelmesi ile periodontitis şiddetlenir. <sup>203,210,211</sup>



**Şekil 2.4.** Göz Hastalıkları, Sistemik Hastalıklar ve Periodontal Hastalık İlişkisi <sup>13</sup>

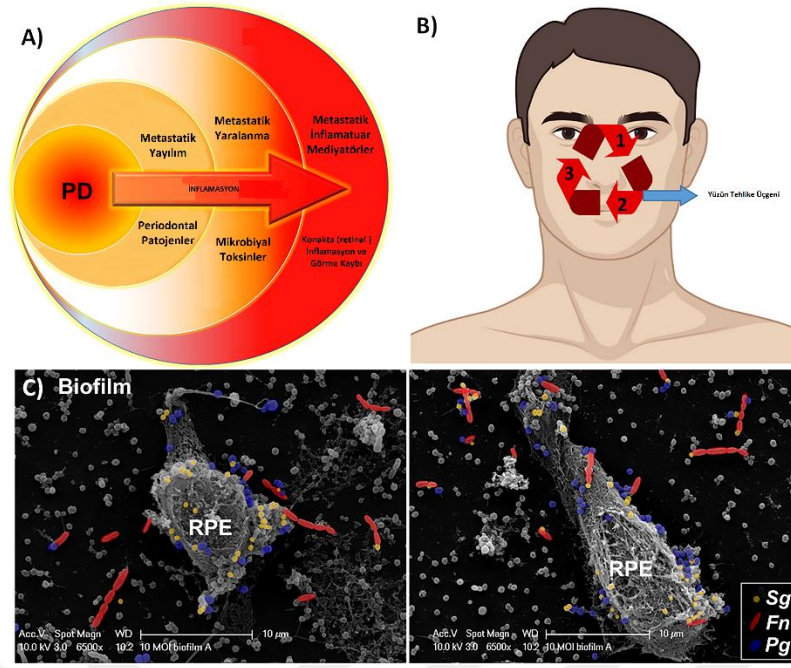
Periodontal patojenler ağız dışı dokularda doğrudan patojenik etkilere sahip olabilir ve böylece akciğer enfeksiyonlarında, endotel disfonksiyonunda, bağırsak disbiyozunda ve kanser gelişimine neden olan mekanizmalarda yer alabilir. <sup>212-216</sup> Bakteriye LPS' nin kan dolaşımına translokasyonu, artmış kardiyometabolik bozukluk riski ile ilişkili endotoksemiye neden olur. Kardiyometabolik bozukluk; KVVH, obezite, insülin direnci, Tip 2 DM, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, MetS ve dislipidemiye içermektedir. <sup>212</sup>

MetS, vücutta çeşitli bozuklukların bütünü olarak ifade edilmekte olup, bir bireydeki MetS bileşenlerinin şiddeti ile periodontitis şiddeti arasında korelasyon mevcuttur. <sup>217,218</sup> Periodontal dokularda sağlıklı olma hali mevcut olsa bile MetS bileşenlerinin varlığı periodontal dokuların antioksidan kapasitesini azaltıp immun yanıtı değiştirebilir. <sup>219</sup> Literatürde birçok çalışmada MetS ve periodontitisin ilişkisi gösterilmiştir. **Tablo (2.4.)** <sup>218,220-225</sup>

**Tablo 2. 4.** Mets ve Periodontal Hastalık İlişkisini Gösteren Çalışmalar

| <u>Adachi ve ark.<sup>220</sup></u>                         | <u>Tegelberg ve ark.<sup>225</sup></u>                                     | <u>Sakurai ve ark.<sup>224</sup></u>                                                                                                    | <u>Nascimen- ve ark.<sup>223</sup></u>                                                                                                                                | <u>Kaye ve ark.<sup>(362)</sup></u>                                 | <u>Iwasaki ve ark.<sup>218</sup></u>                                       | <u>Bullon ve ark.<sup>226</sup></u>                         | <u>Morita ve ark.<sup>222</sup></u>                               | <i>Araştırmacı</i>                 |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1                                                           | 15                                                                         | 2                                                                                                                                       | 8 or 16                                                                                                                                                               | 33                                                                  | 3                                                                          | 3                                                           | 4                                                                 | <i>Süre (yıl)</i>                  |
| ≥35                                                         |                                                                            | ≥30                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                                                     | ≥70                                                                        | 20 - 44                                                     | 20 - 56                                                           | <i>Yaş (yıl)</i>                   |
| 136                                                         | 1964                                                                       | 390                                                                                                                                     | 539                                                                                                                                                                   | 760                                                                 | 125                                                                        | 188                                                         | 1023                                                              | <i>Örnek Sayısı</i>                |
| WC, TG, HDL, BP ve FPG                                      | WC, TG, HDL, BP ve FPG                                                     | TG, HDL, BP, FPG ve WC                                                                                                                  | FPG, HDL, TG, WC ve BP                                                                                                                                                | FPG, BP, TG, WC ve HDL                                              | Abd obezite, BP, TG, HDL ve FPG                                            | Gebelik, Kilo, VKİ, BP, HbA1c, CRP, FPG, TG, TC, LDL ve HDL | BP, TG, HDL, TC, FPG ve VKİ                                       | <i>MetS Parametreleri</i>          |
| CPI                                                         | PD ve ABL                                                                  | CPI                                                                                                                                     | BOP, PD, CAL                                                                                                                                                          | PD, CAL, ABL, Mobilite                                              | CAL                                                                        |                                                             | PD (CPI)                                                          | <i>Periodontitis Parametreleri</i> |
| Periodontitis ile MetS gelişimi arasında ilişki bulunamadı. | MetS, maruziyete bağlı bir şekilde periodontitis ile ilişkilendirilmiştir. | Daha fazla MetS bileşenlerini olanların prevalansı, ilerleyici periodontiti olanlarda, olmayan / iyileşmiş olanlara göre daha yüksekti. | Hastalıkların gizli değişkenlerine bakıldığında MetS ve periodontitis arasında pozitif ilişki vardır. Ancak ayrı değişkenler olarak incelendiğinde ilişki saptanmadı. | MetS periodontitis gelişmesinde veya kötüleşmesinde rol oynayabilir | MetS, yaşlı Japon bireylerde periodontitis için bir risk faktörü olabilir. | Periodontitis ve MetS arasında bir ilişki bulunmuştur.      | Periodontitis, MetS bileşenleri ile pozitif ilişkilendirilmiştir. | <i>Sonuçlar</i>                    |

Bakterilerin yayılımını takiben oral patojenler veya çözünebilir ürünleri dolaşımdaki antikorlarla reaksiyon vererek makromolekül kompleksleri meydana getirir. Rosenow'un "toksik-enfektif teorisine" göre, bu immünokompleksler, sinovyal eklem, göz koroidi, böbrek ve cilt gibi uzak vücut bölgelerinde akut ve kronik inflamatuvar yanıtlara katkıda bulunur.<sup>227,228</sup> Bu durum; Behçet sendromu, üveit, kronik ürtiker ve Crohn hastalığı gibi oküler inflamatuvar hastalıklarda bildirilmiştir.<sup>229,230</sup> Yine makulayı ve fotoreseptör-retinal pigment epitel kompleksini etkileyen geç başlangıçlı, asemptomatik, ilerleyici bir göz hastalığı olan yaşa bağlı makular dejenerasyon (AMD) patofizyolojisinde retinada proinflamatuvar sitokinlerin ve düşük dereceli inflamasyonun olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>231-233</sup> Yüzün tehlike üçgeni olarak adlandırılan bölge oral patojenlerin neden olduğu düşük dereceli devamlı inflamasyonun gözler gibi hassas sahalara yayılımında etkili olabilir. Yine daha önce bahsedildiği gibi oral patojenlerin, oluşan immunkomplekslerin de ülser periodontal epitel yoluyla kan dolaşımına katılımı ve göz gibi uzak organlara yayılımı söz konusu olabilir. Retinada bağışıklık tepkilerinde görev alan retina pigment epitel hücre (RPE) tabakası bariyer fonksiyonun bozulmasına, koroideal neovaskülarizasyona (CNV) yol açan inflamatuvar olayların başladığı bir tabakadır. AMD, DR, RP gibi nörodejeneratif hastalıklar için ana hedeftir.<sup>234,235</sup> Yapılan çalışmalarda disbiyotik oral patojenlerin seviyelerinin yüksek olması durumunda RPE hücrelerinin işgal edebildiği dejenerasyona sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>236</sup>



**Şekil 2.5.** Periodontal Hastalık ve Göz Hastalıkları Arasındaki İlişki. <sup>13</sup>

A: Ülseri dişeti epitelinden mikroorganizmalar ve ürünlerinin yayılımı sonucu homeostazın bozulması, sistemik inflamasyonun tetiklenmesi, görmenin etkilemesi B: Yüzün tehlike üçgenini oluşturan burun, ağız ve göz C: Elektron mikroskopisinde *Streptococcus gordonii* (Sg), *Fusobacterium nucleatum* (Fn) ve *Porphyromonas gingivalis* (Pg)'nin RPE hücrelerinde varlığı

## 2.8. Metabolik Sendrom

Bireyin aterosklerotik KHV, insülin direnci ve DM geliştirme riskini ve serebrovasküler hastalıklar gibi vasküler ve nörolojik komplikasyonları arttıran disregülasyonların birikimidir. <sup>7,237</sup> İhmal edildiğinde MetS, KHV riskini büyük oranda arttırmaktadır. Tek başına bir hastalık olmamakla beraber artmış riske sahip bireylerde tüm risk elemanlarını tek kümede toplayan antite olarak karşımıza çıkmaktadır. 1988' de Reaven, 'Sendrom X' olarak MetS' i obeziteyi tanı kriterlerine eklemeyen tanımlamasına rağmen hastalığın klinik önemini gözler önüne sermiştir. <sup>238</sup> Günümüzde MetS, bireyde aynı anda artmış DM oluşma olasılığı, artmış KHV olasılığı, artan protrombik ve proinflamatuvar faktörler şeklinde sıralanan sağlık problemlerinin bütünü şeklinde tanımlanır. <sup>239</sup>

**Tablo 2.5. MetS Tanı Kriterleri**

|                                                |                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DSÖ<br/>1999<sup>240</sup></b>              | Aşağıdakilerden en az biri:                                                                                                                           |
|                                                | İnsülin direnci veya glukoz > 6,1 mmol/L (110 mg/dl),                                                                                                 |
|                                                | 2 saatlik glukoz > 7,8 mmol (140 mg/dl) (gerekli)                                                                                                     |
|                                                | Aşağıdakilerden en az ikisi:                                                                                                                          |
|                                                | • Hipertansiyon<br>kan basıncının 140/90 mmHg.'den fazla olması veya antihipertansif kullanımı                                                        |
|                                                | • Dislipidemi<br>(trigliserid düzeyinin 150 mg/dl.'den yüksek olması veya HDL düzeyi erkeklerde 35 mg/dl.'den, kadınlarda 39 mg/dl.'den düşük olması) |
|                                                | • Abdominal obezite VKİ değerinin 30 kg/m <sup>2</sup> fazla olması veya bel/kalça oranı erkeklerde 0.90'dan, kadınlarda 0.85'den yüksek olması       |
|                                                |                                                                                                                                                       |
| <b>NCEP<br/>ATP III<br/>2005<sup>241</sup></b> | Aşağıdaki kriterlerden en az üçü:                                                                                                                     |
|                                                | • Abdominal obezite (bel çevresinin erkeklerde 102 cm.'den, kadınlarda 88 cm.'den fazla olması)                                                       |
|                                                | • Hipertrigliseridemi 150 mg/dl.'den yüksek olması)                                                                                                   |
|                                                | • Düşük HDL (erkeklerde 40 mg/dl.'den, kadınlarda 50 mg/dl.'den düşük olması)                                                                         |
|                                                | • Hipertansiyon (kan basıncı 30/85 mmHg'den yüksek olması)                                                                                            |
|                                                | • Hiperglisemi (açlık kan şekerinin 100 mg/dl'den yüksek olması)                                                                                      |
|                                                |                                                                                                                                                       |
|                                                |                                                                                                                                                       |
| <b>IDF<br/>2006<sup>239</sup></b>              | Bel > 94 cm (erkekler) veya > 80 cm (kadınlar) ile birlikte aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının varlığı:                                         |
|                                                | 5,6 mmol/L'den (100 mg/dl) yüksek kan şekeri veya teşhis edilmiş diyabet                                                                              |
|                                                | HDL kolesterol erkeklerde < 1,0 mmol/L (40 mg/dl), kadınlarda < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) veya düşük HDL-C için ilaç tedavisi                             |
|                                                | Kan trigliseritleri > 1,7 mmol/L (150 mg/dl) veya yüksek trigliseritler için ilaç tedavisi                                                            |
|                                                | Kan basıncı > 130/85 mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi                                                                                       |
|                                                |                                                                                                                                                       |
|                                                |                                                                                                                                                       |
|                                                |                                                                                                                                                       |

Tanı kriterlerinin çeşitli şekillerde kullanılarak sınıflamaların yapılması bilimsel çalışmalarda zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle Uluslararası Diyabet Federasyon (IDF)

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) , Amerikan Kalp Derneği (AHA), Dünya Kalp Federasyonu (WHF), Uluslararası Ateroskleroz Derneği (IAS), Uluslararası Obezite Araştırmaları Derneği Uluslararası (IASO) 2019 yılında ortak MetS tanısı raporu yayınladılar. Bu raporda, MetS klinik tanısında kullanılacak özgün risk faktörlerinin yüksek kan basıncı, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol), yüksek açlık glukozu ve santral obezite olmasına karar verildi. Bu beş risk faktöründen hiçbirinin mecburi olmadığı, MetS tanısı için en az üç risk faktörünün varlığının yeterli olduğu konusunda anlaşmaya varıldı.<sup>8</sup>

### **2.8.1 Prevelansı**

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES), vücut kitle indeksine göre normal kiloya sahip olanlarda yaklaşık %5, fazla kilolu bireylerde %22 ve obez bireyler arasında %60 gibi değişen oranlarda MetS prevelansına dikkat çekmektedir. NHANES'e göre, obez bireylerde MetS görülme oranları vücut kitle indeksine göre kilosu normal olan bireylere göre 12 kat artmıştır.<sup>241,242</sup> Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre Amerika Birleşik Devletleri, 1980- 2012 yılları arasında MetS prevalansında %35' lik bir artış yaşamıştır.<sup>243</sup> MetS insidansı, obezite ve Tip 2 DM insidansı ile paralellik gösterir. IDF' ye göre, 2015 itibariyle diyabetin %8.8 olan küresel prevalansının 2040 yılına kadar %10.4' e yükseleceği beklenmektedir.<sup>244</sup> MetS, DM'den yaklaşık üç kat daha yaygın olduğundan, küresel prevalansın dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri olduğu tahmin edilebilir.<sup>245</sup>

### **2.8.2. Patofizyolojisi**

MetS'in patofizyolojisi, karmaşık süreçleri içermekle birlikte netlik kazanmamıştır. Bileşenlerinin ayrı ayrı patolojik olaylar mı ya da tüm bileşenlerin ortak patofizyolojik mekanizmayı paylaşması yoluyla aynı patolojik bozuluktan mı oluştuğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bireyin genetik özellikleri, çevresel faktörler

ve aktivite düzeyi ile ilişkili yaşam tarzı MetS gelişiminde temel bir role sahiptir.<sup>246</sup> Yapılan çalışmalarda visseral adipozitenin MetS' in inflamatuvar yolaklarının birçoğunun uyarılmasına sebep olduğu gözlemlendiğinden obezite, MetS' in gelişim nedenlerinden biri olarak kabul edilebilir.<sup>247,248</sup> Prediyabet yani insülin direnci, kronik inflamasyon varlığı ve dislipidemi patofizyolojik mekanizmada önemli bir yere sahiptir.

### **2.8.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Periodontal Hastalık İlişkisi**

#### **2.8.3.1. Diyabet ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki**

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre DM, yüksek kan şekerinin kronik olması sebebiyle kardiyovasküler sistemin, gözlerin, böbreklerin ve sinirlerin hasar gördüğü metabolik bozukluktur.<sup>249</sup> DM hastalarının %90'ından fazlası, pancreas  $\beta$ -hücreleri tarafından yetersiz insülin salgılanması, doku insülin direnci ile karşımıza çıkan Tip 2 DM' dir. Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %85'inde ayrıca MetS bulunmakta olduğu belirtilmiştir.<sup>8</sup>

Pankreas  $\beta$  hücrelerinden artmış kan glikozuna cevap olarak peptit yapılı hormon olan insülin salgınır. Anabolik ve katabolik etkilere sahiptir. Katabolik etkilerini lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Adipoz dokuda insülin direnci meydana geldiğinde insülin aracılı lipoliz inhibisyonunda bozulma meydana gelir. Kana karışmış olan serbest yağ asitleri miktarının artışı insülinin diğer organlardaki yolaklarını da olumsuz etkiler. Böylelikle kısır bir döngü meydana gelir ve insülin direnci daha da artar.<sup>250,251</sup> Sonuçta normal kan glikoz miktarını koruyabilmek için hiperinsülinemik bir durum meydana gelir. Sürekli yüksek glikoz seviyeleri,  $\beta$ -hücrelerinde yanlış katlanmış insülin oluşumuna ve ROT üretiminin artmasına yol açar.<sup>252</sup>

DM' de meydana gelen komplikasyonlar çoğunlukla inflamatuvar durumun artmış olması ile ilişkilidir. Mikrovasküler komplikasyonlar NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-6, Th<sub>1</sub>/ Th<sub>2</sub> oranı artışı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>253,254</sup> DM' de kronik bir şekilde yüksek glikoz düzeyleri ve

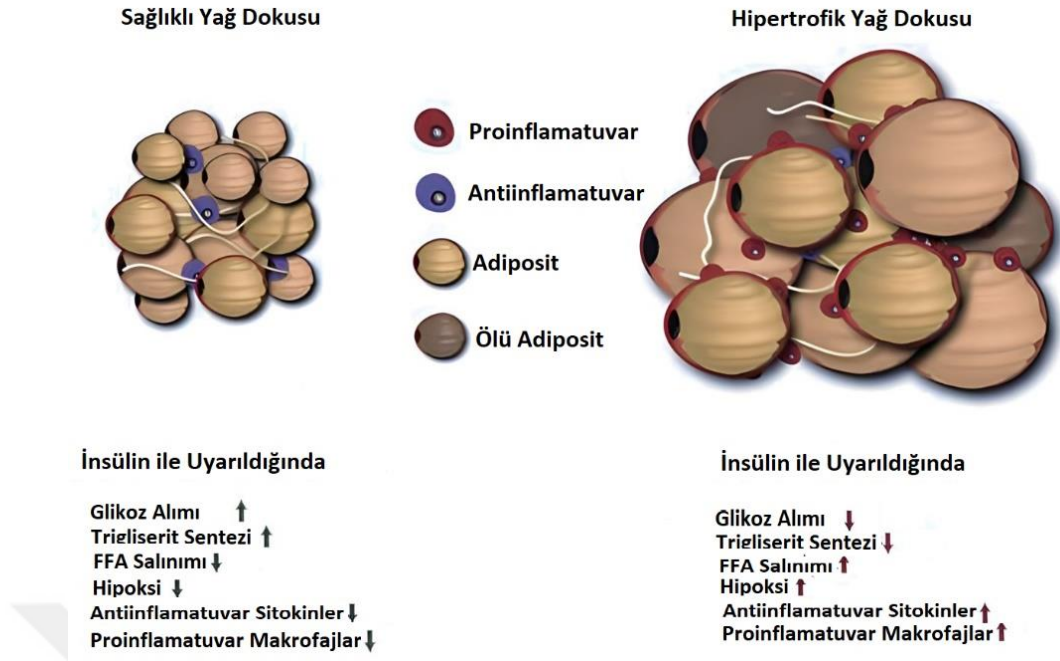
artmış ROT üretimi gibi durumlar sitokin ekspresyonunu artırır ve artan vasküler geçirgenliğe, inflamatuvar mediatörlerin göçünün kolaylaşmasına neden olur.<sup>255,256</sup> İleri glikasyon ürünleri (AGE), böbrek, retina, gingiva ve kemik dahil olmak üzere dokularda birikir.<sup>257</sup> Diyabetik retinopati diyabetin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Artmış olan inflamatuvar durum MMP' lerin daha fazla üretilip aktive edilmesine ve fibroblast, osteoblast, keratinosit gibi tamir süreçlerinde görev alan hücrelerin apoptozunu artırması yoluyla periodonsiyumda bağ doku ve sert doku yıkımının artmasına yol açar.<sup>258-260</sup> IL-4, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin baskılanması, proinflamatuvar sitokin artışı, antioksidan kapasitenin azalması ROT üretiminin artması ve lipid peroksidasyonun artması periodontal inflamasyonun şiddetinin artmasına neden olmaktadır.<sup>261-264</sup> Gingival fibroblastlarda AGE' ler NF- $\kappa$ B' yi indükleyerek IL-6 ve TNF- $\alpha$  artışına sebep olur.<sup>265</sup> Artmış glikoz düzeyinin sebep olduğu kemokin salınımının daha fazla olması sonucu nötrofil uyarımı ve ROT üretimi artar. Bununla birlikte nötrofillerin yapıları bozulmuş olduğundan fagositoz yetenekleri azalmış olup periodonsiyuma daha fazla zarar vermektedirler.<sup>257,266</sup> DM hastalarının artan periodontal inflamasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Oral patojenlerin sistemik dolaşıma katılmasıyla sistemik inflamasyonun meydana gelmesinin insülin direncini arttırdığı düşünülmektedir.<sup>267</sup>

### **2.8.3.2. Obezite ve Periodontal Hastalık İlişkisi**

Obezite; multifaktöriyel, hormonal-metabolik aktiviteye sahip adipoz dokunun işlev bozukluğuna sebep olacak şekilde fazla miktarlarda birikimidir.<sup>268</sup> Kronik bir rahatsızlık olup engellenebilir ölümlerin başında gelmektedir.<sup>269</sup> DSÖ, 2023 yılındaki güncel obezite atlasında, küresel ölçekte fazla kilolu ve obez sayısının 2020'de % 38 seviyelerinde olan oranın 2035'te %50' nin üzerine çıkacağına yönelik tahminlerini yayınlamıştır.<sup>270</sup> Günümüz koşullarında hareketsiz yaşamın, sağlıksız beslenmenin artması ile birlikte obezite probleminin insidansının da giderek artması beklenmektedir.

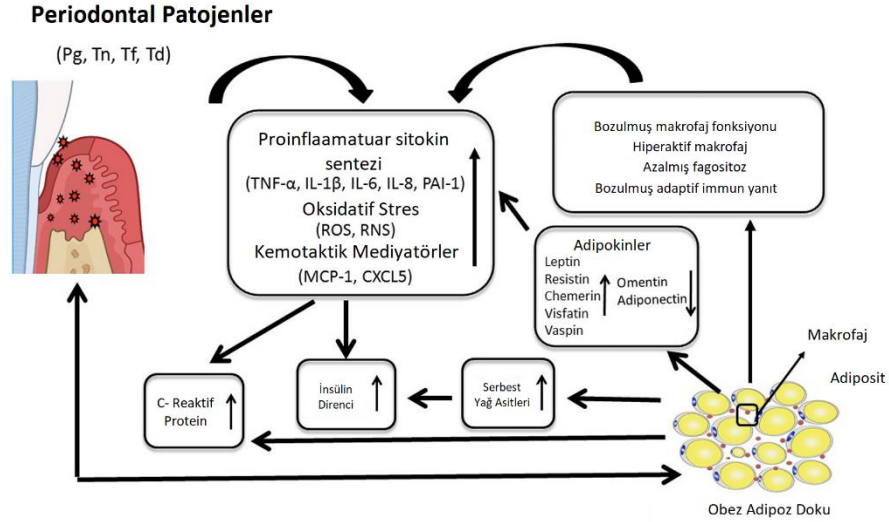
Obezite tanısı birçok farklı yöntem ile konulabilmesine rağmen sıklıkla, uygulaması kolay olan vücut kitle indeksi (VKİ) tercih edilir. VKİ, kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının metre (m) cinsinden boy uzunluğunun karesine oranı ile hesaplanır. ( $VKİ = \text{kg/m}^2$ ) Fazla kilo VKİ; 25,0-29,9  $\text{kg/m}^2$  , obezite  $VKİ \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  olarak kabul edilir. <sup>271-273</sup> Visseral yağ dokunun karaciğer metabolizmasını, insülin ve glukoneogenez aktivitesini düzenlemesi sebebiyle vücut yağ dağılımının, bel çevresi ve bel-kalça oranı ile tespiti VKİ' den kullanışlı bir yöntemdir. <sup>274-276</sup>

Obezite; hipertansiyon, Tip 2 DM, ateroskleroz ve KVH gibi çeşitli komorbiditelerin gelişiminde rol alabilen, kronik, metabolik bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. <sup>272</sup> Obezite ile artan adiposit boyutları arasında direkt korelasyon mevcuttur. Vücut ağırlığı, bireyin ideal ağırlığının %170' ini aşarsa adiposit boyutu 2 katına çıkar ve fonksiyonları farklılaşır. <sup>277</sup> Obezite halinin sınırlandırılmaması ile birlikte hipertrofik hale gelmiş olan adipositlerin apoptoz, fibrozis gibi durumlara maruz kalması sonucu dokuların metabolik işlevleri bozulur ki bu durum da inflamasyonu tetiklemektedir. <sup>277-279</sup> İnflamasyon ile birlikte makrofaj infiltrasyonu artarak proinflamatuvar sitokinler, TNF- $\alpha$ , ROT üretimi, B hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller ve nötrofillerin de birikmesiyle MetS veya Tip 2 DM oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir. <sup>277-279</sup> Visseral yağlanmanın; insülin duyarlılığının, <sup>278</sup> yüksek kan basıncının <sup>280</sup> ve dislipideminin <sup>281</sup> bağımsız bir belirteci olduğu düşünülebilir.



**Şekil 2.6.** İnsülinin Sağlıklı ve Hipertrofik Adipositler Üzerine Etkileri <sup>282</sup>

İmmunomodülatör moleküller salgıyan, karmaşık bir endokrin organ olarak görev yapan adipositler, sitokin salınımı ve makrofajların aktivitesini arttıran adipokinler salgırlar. Obezitede artan inflamatuvar uyarılar, azalmış antiinflamatuvar cevap ve uzun süreli gözlenen, düşük dereceli inflamasyon dengesizliğe yol açar ve hiperinflamatuvar yanıt gözlenir. <sup>283</sup> Düşük dereceli, kronik, inflamatuvar bir hastalık olan periodontitis riski geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak obez olan bireylerde 2-3 kat artmış olarak gözlenir. <sup>284,285</sup> VKİ, bel-kalça oranı ile KAK, SCD ve Kİ gibi periodontal parametreler arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. <sup>286</sup>

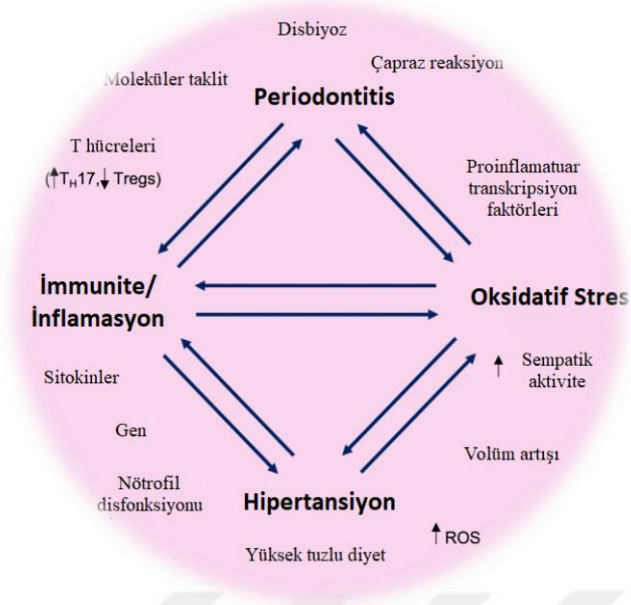


**Şekil 2.7.** Obezitenin Bozulmuş Bir Enflamatuar Süreç Nedeniyle Periodontal Sağlık Üzerine Etkileri <sup>287</sup> Periodontal hastalık varlığında obeziteye bağlı olarak bozulmuş olan immün yanıtlar bireyi patojenlere ve ürünlerine karşı daha duyarlı hale getirebilir.

### 2.8.3.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT); KVH'ye bağlı ölümlere sebebiyet veren, küresel ölçekte her sene 7.5 milyon bireyin ölüm nedeni olan bir hastalıktır. İnsülin direnci, obezite, sempatik sinir sisteminin uyarılması sodyum iyonun tutulmasında kan basıncının artmasında baskın olan mekanizmalardır. <sup>288</sup> Güncel çalışmalarda T hücrelerinin HT gelişmesinde anahtar rolü olduğu, proinflamatuar sitokin üretimini arttığı, bu durumun kan basıncında artışa sebep olduğu gösterilmiştir. <sup>289,290</sup>

Periodontitis ve HT; ilerleyen yaş, sigara, aşırı kilo/obezite, DM, düşük sosyoekonomik durum gibi ortak risk faktörlerine sahiptir. <sup>291-293</sup> Periodontal hastalıktaki inflammatuar durum ve artmış oksidatif stres vasküler değişiklikler yaratarak, vasküler dirence ve kan basıncının artışına neden olur. <sup>294</sup>



**Şekil 2.8.** Periodontitis ve Hipertansiyonda Patogenetik Mekanizmalar <sup>291</sup>

## 2.9. Göz

### 2.9.1. Retina

Retina; nöroektodermden gelişen, ince, şeffaf, göz küresinin en iç tabakasını oluşturan ışığa en fazla duyarlı, nöral ve duyuşal katmandır. <sup>295</sup> Dışta choroidea, içte corpus vitreum'un hyaloid membranı bulunmaktadır. Optik diskte üçüncü kranial sinir olan optik sinir ile devam eder. <sup>296,297</sup> Coroid ve siliyer cisim arasındaki bağlantı alanı olan, çizgi şeklinde retinanın uç uzantısına ora serrata denir. Ora serratada nöronal dokular sona erer. Retina, optik sinirin başladığı yerde 0.4 mm kalınlığında olup periferde doğru incelerek, ora serratada 0.14 mm kalınlığa ulaşır. <sup>295</sup> Foveada retina incedir ve kalınlığı 0.2 mm'dir. Sinir lifi tabakası diskin kenarına doğru artar ve optik sinir olmak üzere diskin içine devam eden tek retinal yapıdır. Nöronal retina, iç ve dış pleksiform tabakalardaki aksonlar ve dendritler arasındaki sinaptik bağlantılarla birbirine bağlanan bitişik mikroskobik tabakalardan oluşur. <sup>298</sup> İçten dışa doğru retina katmanları;

#### 1. İç sınırlayıcı membran

2. Sinir lifi tabakası
3. Gangliyon hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış sınırlayıcı membran
9. Fotoreseptör hücre tabakası
10. Retina pigment epiteli

#### **2.9.1.1. İç Sınırlayıcı Membran**

Müller hücreleri, retina iskelesi oluşturmak için özelleşmiş glial hücreler gibi davranırlar ve iç sınırlayıcı membranı oluştururlar.<sup>295</sup> İç sınırlayıcı membran, retinanın bütün yüzeyini kaplayarak retinadan choroide doğru sıvı difüzyonunda görev alır.<sup>299,300</sup>

#### **2.9.1.2. Sinir Lifi Tabakası**

Bu tabaka ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşan myelinsiz liflerden oluşmuştur. Ganglion hücrelerinin aksonları retinanın iç kısmında optik siniri oluşturur. Optik sinir sclerayı geçerken myelin kılıfla kaplanır. Bu tabaka optik diskin üst temporal ve alt temporal kısımlarında en kalındır. Ora serrataya doğru incelerek devam eder.<sup>299,301,302</sup>

#### **2.9.1.3. Ganglion Hücre Tabakası**

Tek katlı ganglion hücre çekirdekleri ve gövdeleri tarafından oluşturulur. Yalnızca makulada çok katlıdır. Fovealaya doğru azalarak kaybolur.<sup>299,303-305</sup>

#### **2.9.1.4. İç Pleksiform Tabaka**

Bipolar ve amakrin hücrelerin aksonları, ganglion hücrelerinin dendritlerine bağlanarak iç pleksiform tabakayı oluştururlar.<sup>301-303</sup>

#### **2.9.1.5. İç Nükleer Tabaka**

Bipolar, amakrin ve horizontal hücrelerin çekirdekleri ve müller hücreleri bulunur. Müller hücre çekirdekleri merkeze yerleşiktir. Retinanın destek hücresi olarak görev yaparlar ve tüm katmanlarda bulunurlar.<sup>301-303,306</sup>

#### **2.9.1.6. Dış Pleksiform Tabaka**

Koni ve rodların aksonları ile bipolar hücre dendritleri arasında bağlantılar meydana gelir. Amakrin, horizontal hücre uzantıları yer almaktadır. Makulada en kalındır.<sup>301-303,306,307</sup>

#### **2.9.1.7. Dış Nükleer Tabaka**

Koni ve rodların çekirdeklerini ve gövdelerini içerir. Rodların çekirdekleri küçük ve yuvarlaktır. Koyu renkte boyanır. Koni hücrelerinin çekirdekleri kalındır ve daha açık renkte boyanır.<sup>299,302,308,309</sup>

#### **2.9.1.8. Dış Sınırlayıcı Membran**

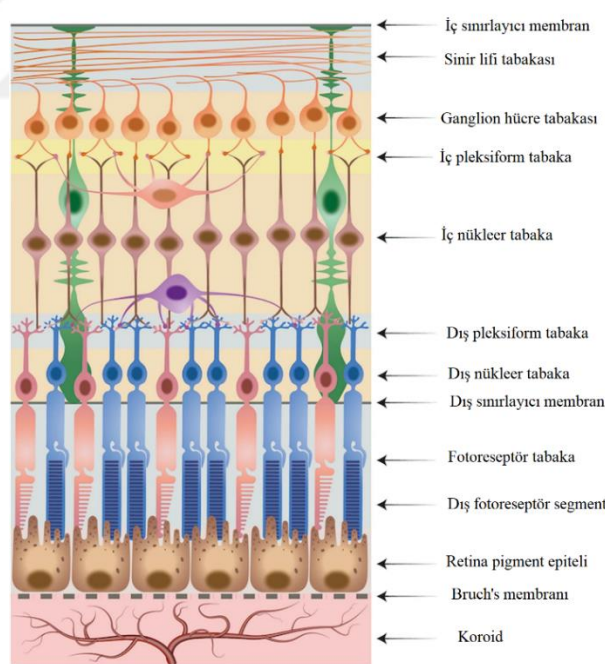
İç ve dış segmentleri fotoreseptör çekirdeklerinden ayıran, müller hücreleri ile koni ve rodlar arasında meydana gelen zonula adherens bağlantılarından oluşan bir tabaka olup, gerçek membran oluşumundan bahsedilemez.<sup>303,307-309</sup> Optik diskten başlayıp ora serrata bölgesinde RPE ile birleşerek devam eder.<sup>305</sup>

#### **2.9.1.9. Fotoreseptör Hücre Tabakası**

Koni ve rodların çevresel uzantılarından oluşur. Bu hücrelerin gövdeleri görme yollarının 1. nöronudur. Fotoreseptörler tarafından algılanan görünür ışığın, elektiriksel enerjiye çevrilmesi ve optik sinir tarafından görme merkezine ulaştırılması ile görme sağlanır.<sup>299,301,309</sup> Rodlar alaca karanlıkta görmeyi sağlarlar ve fovea merkezinde yer almazlar. Rodopsin içerirler. Koni hücreleri ise aydınlıkta renkli görmeden sorumlu olup foveada yoğun olarak bulunurlar. İodopsin türevlerini içerirler. Retinada yaklaşık olarak 120-125 milyon rod, 7 milyon kadar koni hücresi bulunur.<sup>299,303,309,310</sup>

### 2.9.1.10. Retina Pigment Epiteli

Tek sıra küboideal şekilli hücre içeren, dış kısımda Bruch membranı iç kısımda fotoreseptör uzantılarıyla devam eden en dış katmandır.<sup>301,302</sup> RPE, ışık hasarını engelleyen, nöral yapıları koruyan melanin ve lipofuksin gibi pigment maddelerinden zengindir. Bu pigment maddeleri doğumdan önce oluşur ve sonrasında sentezlenemez. Görme olayı, yüksek seviyelerde ROT açığa çıkaran fizyolojik fotooksidasyon durumudur.<sup>311</sup> Oksidatif hasara karşı nöral yapıları koruyabilmek için RPE hücreleri antioksidanlar açısından zengindir.<sup>312,313</sup> Işığın absorbe ederek geri yansımayı engellerler. Büyüklükleri yaşa ve bulundukları yere göre değişiklik gösterebilir.<sup>297,303</sup> Yaşlanma ile birlikte bütün epitel hücreleri kısalıp genişler. Fotoreseptör hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılarlar.<sup>295</sup> Fagositozda görev alırlar. Retinanın oksidatif hasardan korunmasında rol alırlar.<sup>305</sup>

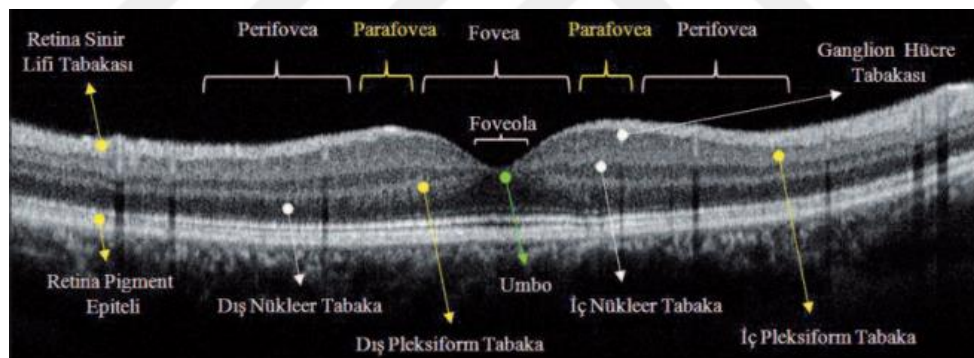


Şekil 2.9. Retina Tabakaları <sup>314</sup>

### 2.9.2. Makula

Makula lutea; retinanın posterior iç tarafında optik axisin geçtiği, temporal damar arklarının içinde kalan 5-6 mm çapındaki, ksantofil (sarı renkli pigment) içeren alandır.

Foveola: Fovea centralis'in merkezinde 0.4 mm den küçük çaplı bölgeye denir. Bu alanda en ince ayrıntıların algılanabilmesi mümkündür. Gangliyon hücre katmanı içermemektedir.<sup>316</sup>



**Şekil 2.10.** OKT Görütüsünde Retina Katmanları <sup>315</sup>

### 2.9.3. Optik Sinir

Optik sinir, optik diskten başlayarak kiazma opticum'da sonlanır. Gangliyon hücrelerinden çıkan milyonlarca akson tarafından oluşturulur. Göz içi, orbita içi, kanal içi ve kafa içi olmak üzere 4 kısımda incelenebilir. Optik disk, optik sinirin başlangıcı olup sinirin ön kısmına denk gelen yerdir. Diskin vertikal çapı 1.8-1.95 mm horizontal çapı ise 1.7-1.8 mm aralığındadır.<sup>317</sup>

#### **2.9.4. Retina Sinir Lifi Tabakası**

En içteki retinal sinir tabakası olan retinal sinir lifi tabakası (RSLT), çoğunluğu lateral genikülat çekirdek ile bağlantı kuran ganglion hücre aksonlarını içerir. Lamina cribrosa'ya kadar miyelin içermezler. Bu nedenle bu tabakanın kalınlığının ölçülmesi, merkezi sinir sistemi nörodejenerasyonunun değerlendirilmesi için değerli bilgiler sağlar.<sup>318</sup> RSLT kalınlığı, OKT ile ölçüldüğünde üst kısımda 124 mikron ve alt kısımda 126 mikron olup bu bölgelerde en kalın, temporal bölgede 69 mikron ve nazal bölgede ise 81 mikron inceliğindedir.<sup>319</sup> RSLT periferde gidildikçe incelmeye gösterir. RSLT kalınlığı yaşa bağlı olarak incelmektedir.<sup>305</sup>

#### **2.10. Optik Kohorens Tomografi**

1991 yılında Huang ve ark. tarafından tanıtılan OKT optik sinir başının, retina hastalıklarının in vivo görüntülenebilmesine olanak sağlaması, görüntüleme yönteminin kolaylığı, teşhis koymada avantaj sağlaması sayesinde hızlıca kullanımı yaygınlaştı.<sup>320,321</sup> Son yıllarda OKT, vitreoretinal görüntüleme, maküla ödeminin görüntülenmesi, retina kalınlığının incelenmesi, RSLT kalınlığı ve optik sinir başı ölçümlerinin yapılması ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Temassız bir şekilde retinanın bütün katmanlarının anatomik ve patolojik durumlarının görüntülenebilmesini sağlar.<sup>320</sup>

OKT, ultrasonografi görüntülemesine benzemektedir. Ses dalgası yerine ışığın yansıtılma özelliğini kullanarak kesitsel ve yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilir. Noninvaziv bir yöntem olup eş zamanlı görüntüleme sunar.<sup>321</sup> “Time Domain” zaman alanlı TD-OKT ve spektral alan (SD)-OKT olmak üzere iki ana OKT yöntemi bulunmaktadır.<sup>322</sup>

Tekrarlanabilmesi, görselleştirme kalitesinin yüksek oluşu, hızlı görüntüleme sağlaması gibi avantajları nedeniyle SD-OKT daha yaygın kullanım alanı bulmuştur.<sup>323</sup> SD yöntemleri spektrofotometre tabanlı (SB) veya ayarlanabilir lazer swept-source (SS) kullanılarak iki farklı formatta uygulanabilir.<sup>324</sup> Ayarlanabilir salınımına sahip olan swept

lazer SS-OKT' nin çalışma mekanizmasında yer almaktadır. SS-OKT derin katmanlarda güç kaybının diğer OKT teknolojilerinden daha az olması sebebiyle en iç katmanların görüntülenebilmesine olanak sağlamaktadır.<sup>325</sup>

### **2.11. Optik Kohorens Tomografi- Anjiyografi**

OKT Anjiyografisi (OKTA), kan akımına bağlı oluşan gürültüye duyarlıdır. İlk kez Makita ve ark. tarafından dizayn edilmiştir.<sup>326</sup> Makulanın etkilendiği retinal damar tıkanıklıkları, iskemik durumlar, optik sinirin etkilendiği göz tansiyonu gibi hastalıklarda noninvaziv oluşu, çözünürlüğünün fazla olması ve hızlı sonuç veriyor olması sebebiyle tercih edilmektedir. OKTA; mikroanevrizmalar, foveal avasküler bölgenin genişlemesi, kapiller non-perfüzyon gibi vasküler anormallikleri değerlendirmek için kullanışlı bir yöntemdir.<sup>327</sup>

### **3. MATERİYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Cerrahi Bilimler Göz Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran, çalışma hakkında detaylı bilgilendirilen ve çalışmayı kabul edip bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (EK-1) imzalayan, çalışmaya dahil edilme\* ve edilmeme\*\* kriterlerine göre seçilmiş 80 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara çalışmanın herhangi bir aşamasında ayrılma haklarına sahip oldukları bilgisi verilmiştir. Çalışmanın klinik aşamaları ve örneklem temin işlemleri, RTEÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'nde, biyokimyasal analizler ise RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. Çalışma Grupları**

1. Grup: Sistemik Sağlıklı + Periodontal Sağlıklı: Sistemik ve periodontal sağlıklı 20 birey
2. Grup: Sistemik Sağlıklı + Periodontitis (PD): Sistemik olarak sağlık bireylerden ve 2017 Dünya Periodontal Ve Periimplant Hastalık Sınıflaması'na göre evre3/ 4 periodontitis tanısı olan 20 birey
3. Grup: Metabolik sendrom (MetS) + Peridontal Sağlıklı: IDF-2006 MetS tanı kriterlerine göre MetS tanısı olan ve periodontal sağlıklı 20 birey
4. Grup: Metabolik sendrom (MetS) + Periodontitis (PD): IDF-2006 MetS tanı kriterlerine göre MetS tanısı olan ve 2017 Dünya Periodontal ve Periimplant Hastalık Sınıflaması'na göre evre 3/ 4 periodontitis tanısı olan 20 birey

### 3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün son yayınladığı rapora göre genç kategorisindeki yaş grubu (18-65 yaş) kadın ve erkek bireyler<sup>328</sup>
- Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)-2006, MetS Tanı Kriterlerine göre<sup>239</sup> metabolik sendrom tanısı almış bireyler.

IDF MetS tanı kriterleri:

- ✓ Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm) ve

Aşağıda belirtilen parametrelerden en az ikisinin bulunması:

- ✓ Trigliserid  $\geq 150$  mg/dl veya yüksek trigliserid seviyesinden dolayı tedavi alan
- ✓ HDL: erkekte  $< 40$  mg/dl, kadında  $< 50$  mg/dl veya kolesterol düzenleyici tedavi gören
- ✓ Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanan
- ✓ Açlık kan glukozu  $\geq 100$  mg/dl veya Tip 2 DM tanısı alan ve ilaç kullanan

IDF, NHLB, AHA, WHF, IAS ve IASO 2009 yılı ortak bir raporunda beş risk faktöründen hiçbirinin zaruri olmadığı, MetS tanısı için en az üç risk faktörünün varlığının yeterli olduğu beyan edilmiştir.<sup>8</sup> Bu bağlamda çalışmamızda standardizasyon sağlanabilmesi amacıyla çalışma grupları oluşturulurken MetS tanı kriterleri olarak Tip 2 DM, HT ve BÇ kullanıldı. BÇ hastalar normal ekspirasyon pozisyonundayken iliak kemiğin en üst kısmı ile son kosta kemiğin en alt marjini arasındaki alanın ortasının horizontal planda bir mezura ile ölçülmesi yolu ile belirlendi. MetS grupları oluşturulurken daha önceden Tip 2 DM ve HT tanısı almış olan bireyler seçildi.

- 2017 Dünya Periodontal ve Peri-implant Haslalık ve Durum Sınıflama Çalıştayı'nda belirlenen kriterleri Tonetti ve arkadaşlarının açıkladığı şekliyle, evre (stage) 3 veya 4 olan periodontitisli bireyler çalışmaya dahil edildi. <sup>46</sup>

Periodontitis Tanı Kriteri:

### **Stage (evre) 3:**

-Kaybın en fazla olduğu alanda interdental ataşman kaybı 5mm' ye eşit veya daha fazla olabilir.

- Radyografik kemik kaybı orta üçlü veya daha öteye uzanır.
- Periodontitis kaynaklı diş kaybı en fazla 4 tane olabilir.
- Sondalanabilir cep derinliği en fazla 6 mm veya daha fazla olabilir.
- Dikey kemik kaybı 3 mm veya daha fazla olabilir.
- Sınıf 2 veya 3 furkasyon defekti görülebilir.
- Dişsiz alanlarda orta derecede kemik kaybı izlenebilir.

### **Stage (evre) 4:**

-Kaybın en fazla olduğu alanda interdental KAK  $\geq 5$  mm olması,

-Radyografik kemik kaybının orta üçlüyü aşmış olması,

-Periodontitis kaynaklı diş kaybı  $\geq 5$  tane olması,

-Çiğneme fonksiyonunda bozukluk, sekonder okluzal travma olan dişlerin bulunması (Miller mobilite sınıflamasına göre sınıf 2'den fazla olan dişler), alveol kemiğinde ciddi atrofi, dişlerde patolojik migrasyon varlığından dolayı protetik rehabilitasyonun detaylı planlama gerektirmesi,

- Ağız içinde kalan diş sayısının  $< 20$  tane olması,

Periodontitis hastaları bu kriterlere göre evrelendi.

### 3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- ✓ Herhangi bir otoimmün hastalık, osteoporotik hastalık veya kanser hastalığı varlığı
- ✓ İmmunsupresif, oral kontraseptif, bifosfanat ilaç kullanan hastalar
- ✓ Hamile ve emziren hastalar
- ✓ Vitroretinal, optik sinir veya koroid vasküler hastalıkları
- ✓ Katarakt, glokom, makular dejenerasyon, üveit, Behçet, sklerit gibi akut ve kronik göz hastalığına sahip olan hastalar
- ✓ Refraktif veya introoküler cerrahi geçiren hastalar
- ✓ Aktif enfeksiyöz hastalık varlığı (akut hepatit, tüberküloz, AIDS)
- ✓ Periodontal dokuları etkileyen kronik ilaç kullanımı (siklosporin A, Fenitoin)
- ✓ Antioksidan takviyesi alımı
- ✓ Periodontal ölçümleri ve göz ölçümlerini etkileyebilecek ilaç kullanımı

### 3.3. Klinik Periodontal Değerlendirmeler

Hastaların anamnez bilgileri sorgulanıp kaydedildi. Hastaların klinik periodontal değerlendirmeleri Williams periodontal sondu ile gerçekleştirildi. İndeks ölçümleri tek bir kişi (H.A) tarafından gerçekleştirildi.

#### 3.3.1. Plak İndeksi

Dişler üzerindeki plak varlığı ve yoğunluğu Löe ve Sillness plak indeksine göre skorlandı. Dişler hafif hava sıkılarak kurutulup izole edildi. Her dişin altı bölgesinden (meziobukkal, distobukkal, mezial, distal, oral, vestibül) olmak üzere dişeti kenarından sond ile ölçüm yapılarak plak indeksi (Pİ) kaydedildi.<sup>329</sup>

1: Diş yüzeyi ve dişeti bölgesinde bakteri plağı yok, 2: Çıplak gözle farkedilen, dişeti kenarı ve diş yüzeyi bölgesinde orta dereceli plak varlığı, 3: Diş yüzeyi ve dişeti bölgesinde yoğun plak birikimi

### 3.3.2. Gingival İndeks

Löe-Sillness gingival indeksine göre skorlama yapıldı. Periodontal sond dişeti kenarından dişlerin uzun eksenine paralel olacak gingival sulkusa yerleştirilip, dişlerin altı bölgesinden ölçüm yapılarak ve dişetin yüzey özelliklerine göre uygun değer verildi. <sup>(8)</sup> Bulunan değer diş sayısına bölünüp tüm ağız için gingival indeks (Gİ) tespiti yapıldı.

0: Dişeti sağlıklıdır, 1: Dişetinde hafif derece iltihap, renk değişikliği ve ödem mevcuttur, sondalamada kanama yoktur 2: Dişetinde orta derece iltihap mevcuttur. Dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır 3: Dişetinde şiddetli iltihap vardır. Dişetinde ödem ve ülserasyonlar mevcuttur ve kendiliğinden başlayan kanama eğilimindedir.

### 3. 3.3. Sondalamada Kanama İndeksi

Ainamo ve Bay değerlendirme kriterlerine göre <sup>330</sup> diş yüzeyleri altı bölgede incelendi. Dişeti cebi içinde hafifçe dolaşarak yapılan sondlama sonrası 10 saniye içinde kanama olan bölgeler pozitif (+), olmayan bölgeler ise negatif (-) olarak kaydedildi. Daha sonra kanama olan bölgelerin tüm diş yüzeylerine oranı yüzde olarak hesaplanarak kanama indeksi (Kİ) belirlendi.

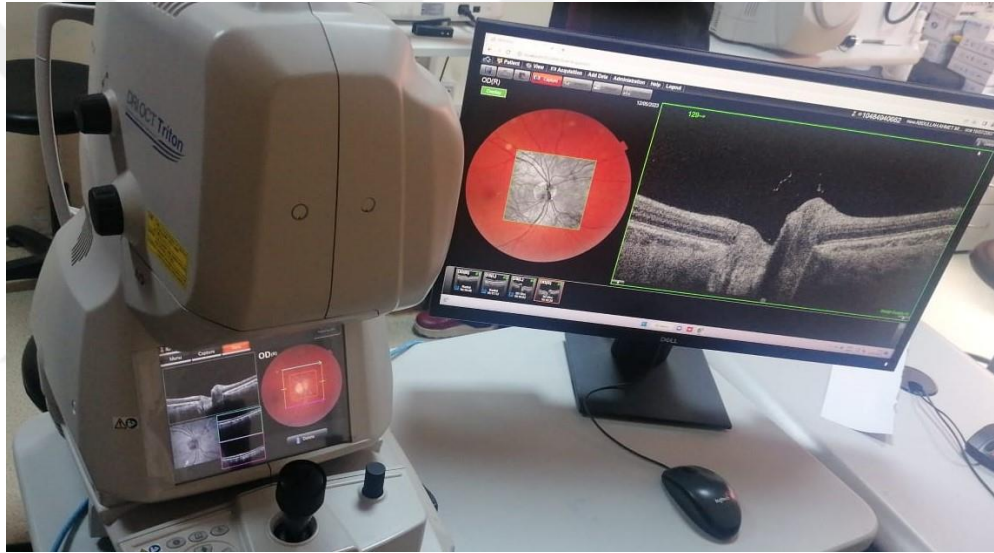
### 3. 3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Kaybı

Marjinal dişeti kenarı ve sondalanabilen cep tabanı arasındaki mesafe tüm dişlerin altı yüzeyinden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere) milimetrik (mm) olarak ölçüldü. Kaydedilen değerlerin toplamı toplam bölge sayısına bölünerek o birey için ortalama sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman kaybı (KAK) hesaplandı.<sup>331</sup>

### 3.4. Oküler Parametrelerin Değerlendirilmesi

#### 3.4.1. Makula Değerlendirilmesi

Retina görüntülerini elde etmek için swept-source (SS) teknolojisine sahip optik koherens tomografi (SS-OCT) (Triton plus; Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) ile birlikte non-invaziv OKT anjiyografi teknolojisi (SS-OCT Angio™) kullanıldı. Tüm ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı (G.A) ve yalnızca sinyal gücü indeksi ortalama üzeri sınıflandırılan görüntüler çalışmaya dahil edildi. Hareket artefaktlarına sahip görüntüler analizden çıkarıldı.



Şekil 3.1. OKT ile Retinal Ölçümler

#### 3.4.2. Retina Sinir Lifi Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılar, bir optik disk taraması (6 mm x 6 mm, 512 A-taraması×256 B-taraması) kullanılarak SS- OKT (DRI OKT Triton; Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) ile incelendi. Peripapiller RSLT (pRSLT) kalınlığı, optik disk üzerinde ortalanmış 3.4 mm çapında bir daireden elde edildi. 4 kadranda ve 12 saat-saatte RSLT kalınlıkları, sistemin yerleşik otomatik segmentasyon algoritması kullanılarak elde edilip analiz için kaydedildi. Tüm deneklere aynı gün OKT ve OKTA taraması yapıldı.

### **3.4.3. Optik Kohorens Tomografi-Anjiyografi**

Damar yoğunluğu, eritrosit hareketinin tespit edildiği küpü sınırlayan mm<sup>2</sup> cinsinden ölçülen yüzeyi ifade eder. SS-OKT Angio™ görüntüleri, 320 x 320 çözünürlükte, biri foveada ve diğeri optik diskte ortalanmış 6 x 6 mm'lik bir küp kullanılarak elde edildi. Yüzey alanı (SA), SS-OKT Angio (DRI OKT Triton; Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) kullanılarak ölçüldü. Makular alanın büyük damarlar da dahil olmak üzere yüzeysel vasküler pleksuslara (SVP) (SVP-FAZ) otomatik olarak segmentasyonundan sonra cihazın yazılımı ile damar yoğunluğu değerleri, iç limitan membrandan iç pleksiform tabakaya kadar hesaplandı.

## **3.5. Örneklerin Toplanması**

### **3.5.1. Serum Örneği Alınması**

Her hastanın sol kol antekubital fossa bölgesinden hasta oturur pozisyonda iken kelebek seti ile sarı kapaklı jelli vakumlu kan alma tüplerinde yaklaşık olarak 16 cc alınan venöz kan santrifüj öncesi pıhtılaşmanın tamamlanması için oda sıcaklığında 30 dakika kadar bekletildi.<sup>332</sup> 3000xg 15 dakika santrifüj cihazı (Elektro-mag M 4812, İstanbul, TÜRKİYE) kullanılarak sentrifuj edildi. Elde edilen serum ependorf tüplerine bölünerek -80°C'de (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) biyokimyasal analiz gününe kadar saklandı.



Şekil 3.2. Santrifüj Cihazı



Şekil 3.3. 20 cc Enjektör, Kelebek Seti ve Sarı Kapaklı Biyokimya Tüpü



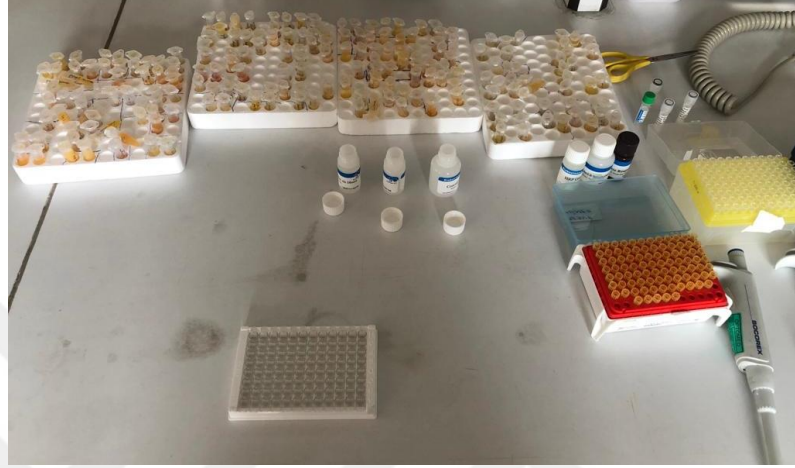
**Şekil 3.4. – 80 °C Buzdolabı**

### **3.6. Biyokimyasal Analizler**

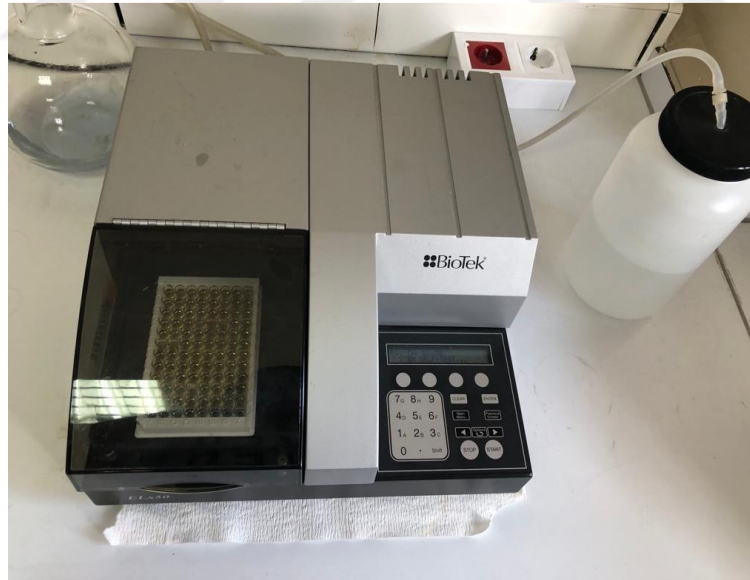
#### **3.6.1. Serum Numune Analizi**

Serum örnekleri analiz edileceği zamana kadar RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesinde -80°C buzdolabında muhafaza edildi. Biyokimyasal analiz için 24 saat öncesinde örnekler -80°C ‘ den çıkarılarak kademeli bir şekilde ( ilk önce – 20 °C, ardından + 4 °C) çözölmeye bırakıldı. Analiz gününde oda sıcaklığına (18-25 °C) çıkarılarak homojen preparatlar elde edebilmek amacıyla vortekslendi. IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeylerinin ölçümü için ticari insan spesifik ELİSA kitleri (Elabscience® Houston, Teksas 77079) kullanılarak RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında ölçüm yapıldı. Toplanan numuneler analiz öncesinde oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Üç belirteç için de analizler ELİSA yöntemi kullanılarak yapıldı. Kuyucuklara eklenen 100  $\mu$ l standart örnekler 37°C’de 90 dakika boyunca inkübe edildi. Sonrasında sıvı kısım çıkarılarak her kuyuya biyotinlenmiş 100  $\mu$ l antikor belirleme çalışma solüsyonu eklenerek 37°C’de 60

dakika daha inkübe edildi. Plaka 3 kez aspire edildi ve yıkandı. Daha sonra 100 µl HPR (Streptavidin- Horseraddish Peroxidase) konjuge çalışma solüyonu eklenerek 37°C’de 15 dakika daha inkübe edildi. Son olarak 50 µl durdurucu solüsyon eklenmesinin ardından 450 nm’de plaka okunup sonuçlar hesaplandı.



**Şekil 3.4. Pipetleme Aşaması**



**Şekil 3.5. Yıkama Aşaması**



**Şekil 3.6.** Okuma ve Sonuç Alma

### **3.6.2. Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite Ölçümü**

Serum TAS, TOS düzeyleri ölçümü için Rel Assay marka kitler kullanıldı. Kit prosederüne göre; 9 µl numune veya standart pipetlendi. Ardından 150 µl reaktif 1 çözeltisi pipetlenerek karışımı sağlandı. 30 saniye sonra 660 nm'de okutulup birinci absorbans değerler kaydedildi. Ardından 22.5 µl reaktif 2 çözeltisi ekletilip karışımı sağlandı. 5 dakika sonra 660 nm'de okutulup ikinci absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar hesaplanarak µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Equiv. /L cinsinden ifade edildi.

### **3.6.3. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması**

Oksidatif stres indeksi (OSİ), oksidatif stres derecesini gösteren bir indikatördür. TOS ve TAS değerleri Erel ve ark. tarafından geliştirilen Rel Assay kitleri ile ölçüldü.  $OSI = [(TOS, \mu\text{mol/l}) / (TAS, \text{mmol Trolox equivalent/ l}) \times 100]$  şeklinde formüle edilerek oksidatif stres indeksi hesaplandı.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizlerde ‘Windows için SPSS 23.0’ programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık, basıklık değerleri, Shapiro Wilk testi ve histogram grafiklerinin incelenmesiyle kontrol edilmiştir. Normallik varsayımının

karşılandığı bağımsız üç ve daha fazla grubun ortalamaları arasındaki farkı incelenmesi için One-Way ANOVA testi; normal dağılım varsayımı karşılanmadığı durumda ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılımı göz önünde bulundurularak ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerler olarak raporlanmıştır. Anlamlılık değerlerine çoklu testler için post-hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Tüm veriler açısından ve her bir grup için korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirilmiştir.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamız 44 (%55) 'ü kadın, 36 (%45)' erkek olmak üzere toplam 80 hasta ile yapıldı. Katılımcıların yaşları 28 - 58 arasında değişmektedir. Grupların demografik verileri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmamızda kaydedilen yaş, BÇ, VKİ' de gruplar arası anlamlılık düzeylerine bakıldığında BÇ ve VKİ'de PD+MS- ve kontrol gruba kıyasla MetS içeren PD-MS+ ve PD+MS+ gruplarında anlamlı düzeyde farklılık bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.1. Demografik Veriler**

|                    |              | PD- MS-<br>(kontrol)  | PD+ MS-               | PD- MS+               | PD+ MS+               | <i>p</i><br><i>değeri</i> |
|--------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
|                    |              | n (%);<br>ortalama±SS | n (%);<br>ortalama±SS | n (%);<br>ortalama±SS | n (%);<br>ortalama±SS |                           |
| <b>Cinsiyet</b>    | <b>Kadın</b> | 9 (45)                | 9 (45)                | 15 (75)               | 11 (55)               | 0.183                     |
|                    | <b>Erkek</b> | 11 (55)               | 11 (55)               | 5 (25)                | 9 (45)                |                           |
| <b>Yaş</b>         |              | 43±7                  | 43±9                  | 45±6                  | 45±5                  | 0.502                     |
| <b>Bel çevresi</b> |              | 77±11                 | 82±8                  | 93±5 *†               | 95±5 *†               | <0.001                    |
| <b>VKİ</b>         |              | 21.4±3                | 21.5±1.4              | 27.7±1.4 *†           | 30.4±3.8 *†           | <0.001                    |

p değerleri, One-way ANOVA veya Kruskal-Wallis analizlerinden elde edilmiştir.

n; kişi sayısı, SS; standart sapma \* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

## 4.2. Klinik Bulgular

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz periodontal verilerin gruplar arası dağılımı

Tablo 4.2.' deki gibidir.

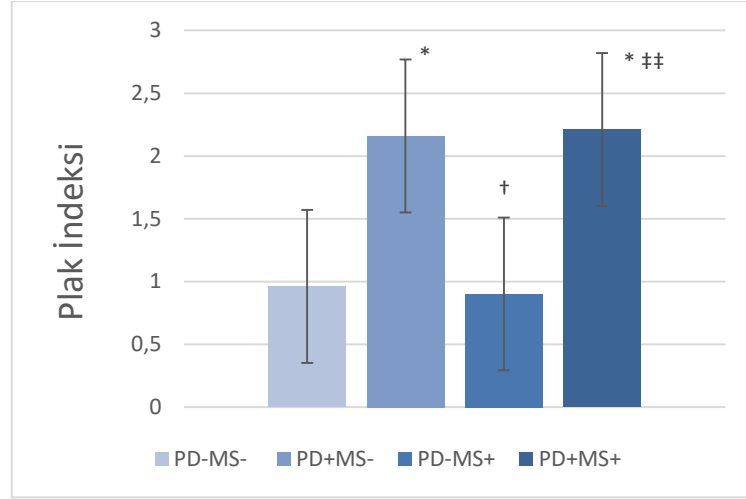
**Tablo 4.2.** Klinik Periodontal İndeks Verileri

|                     | PD- MS-<br>(kontrol) | PD+ MS-     | PD- MS+     | PD+ MS+        | <i>p</i><br><i>değeri</i> |
|---------------------|----------------------|-------------|-------------|----------------|---------------------------|
|                     | Ortalama±SS          | Ortalama±SS | Ortalama±SS | Ortalama±SS    |                           |
| <b>Pİ</b>           | 0.96±0.61            | 2.16±0.69 * | 0.95±0.49 † | 2.21±0.63 * ‡  | <0.001                    |
| <b>Gİ</b>           | 0.2±0.3              | 2.01±0.6 *  | 0.32 ±0.4 † | 2.39 ±0.4 * ‡  | <0.001                    |
| <b>Kİ<br/>(%)</b>   | 4 ± 3                | 78 ±0.18 *  | 5 ±0.03 †   | 78 ±0.16* ‡    | <0.001                    |
| <b>SCD<br/>(mm)</b> | 1.02±0.2             | 3.22 ±0.6 * | 1.05 ±0.3 † | 3.56 ±0.86 * ‡ | <0.001                    |
| <b>KAK<br/>(mm)</b> | 1.02 ±0.2            | 3.54±0.6 *  | 1.11±0.35 † | 3.53 ±0.98 * ‡ | <0.001                    |

p değerleri, One-way ANOVA veya Kruskal-Wallis analizlerinden elde edilmiştir. Min-max; minimum-maksimum \* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

### 4.2.1. Plak İndeksi Verilerinin Değerlendirilmesi

Pİ verilerinde kontrol grubuna ve MetS grubuna kıyasla PD+MS- ve PD+MS+ gruplarındaki artış anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu ile MetS grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi.

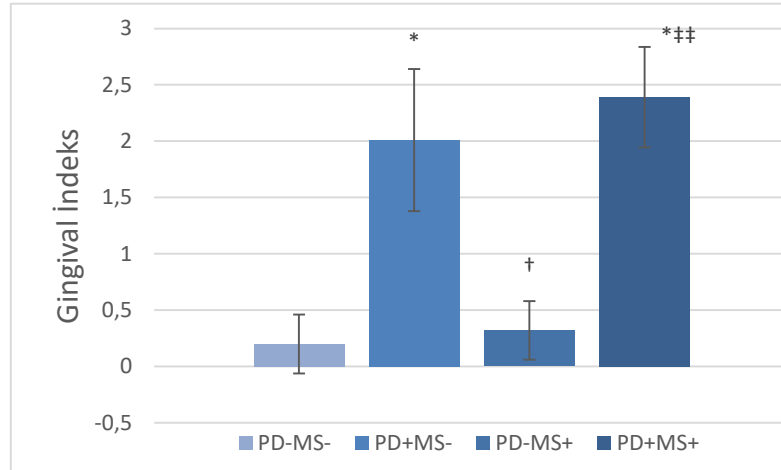


**Şekil 4. 1. Plak İndeksi**

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ## Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.2.2. Gingival İndeks Verilerinin Değerlendirilmesi

Gİ verilerinde Pİ'ye benzer şekilde kontrol MetS grubuna kıyasla PD+MS- ve PD+MS+ gruplarında anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Ancak PD-MS+ grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlemlenmedi ( $p>0.05$ ).

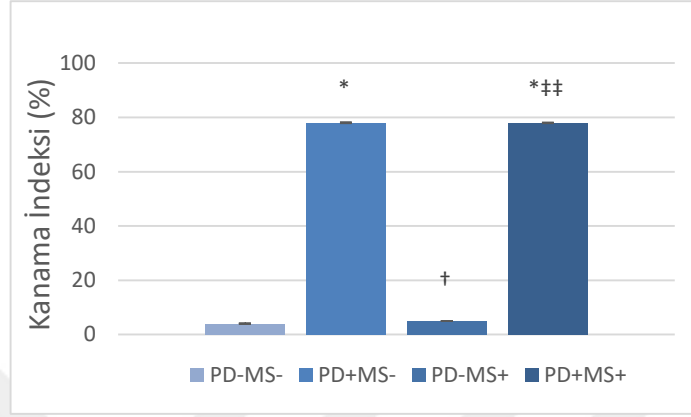


**Şekil 4.2. Gingival İndeks**

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ## Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.2.3. Sondlamada Kanama İndeksinin Değerlendirilmesi

Gruplar arası değerlendirmede kontrol grubuna ve PD- MS+ grubuna kıyasla PD+MS+ ve PD+MS- gruplarında Kİ anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

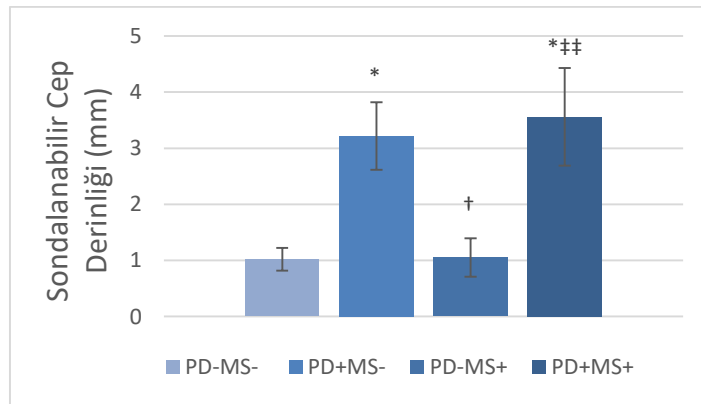


Şekil 4.3. Kanama İndeksi

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı †† Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliğinin Değerlendirilmesi

SCD gruplar arası değerlendirilmelerde kontrol grubuyla PD-MS+ grubu arasında anlamlı farklılık bulunamazken, PD+MS- ve PD+MS+ gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. MetS grubuna kıyasla PD+MS- ve PD+MS+ grubundaki artışlar istatistiksel anlamlı tespit edildi ( $p<0.05$ ).

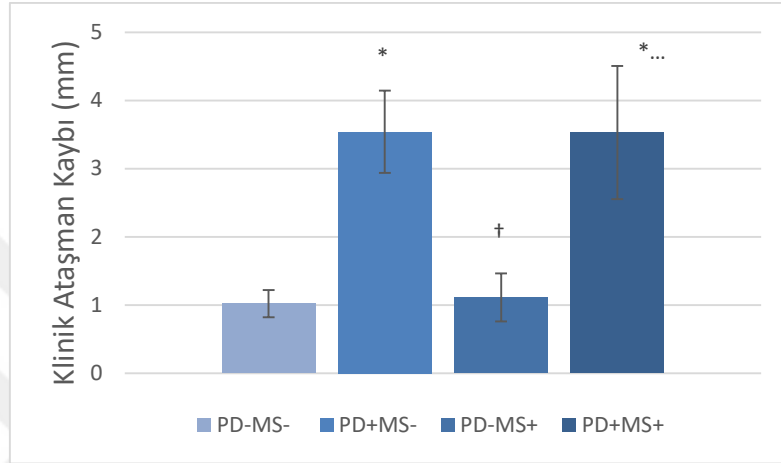


Şekil 4.4. Sondalanabilir Cep Derinliği

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı †† Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.2.5. Klinik Ataşman Kaybının Değerlendirilmesi

KAK değerlerinde periodontitisin dahil olduğu PD+ MS- ve PD+MS+ gruplarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunurken, periodontal sağlıklı olan gruplardaki farklılık anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.5. Klinik Ataşman Kaybı Değerleri

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinin gruplar arası dağılımı Tablo 4.3.' te sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** Biyokimyasal Parametreler

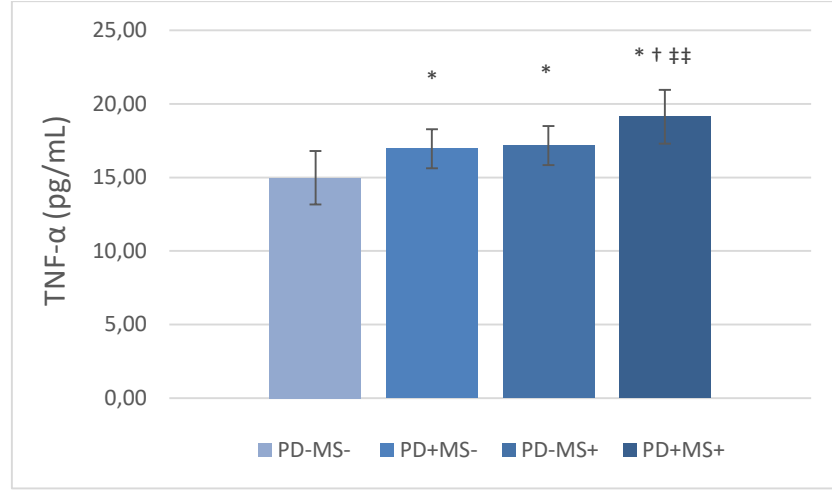
|                                               | PD- MS-<br>(kontrol) | PD+ MS-     | PD- MS+                   | PD+ MS+                    | p değeri |
|-----------------------------------------------|----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|----------|
|                                               | Ortalama±SS          | Ortalama±SS | Ortalama±SS               | Ortalama±SS                |          |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b><br>(pg/mL)     | 14.98±1.82           | 16.95±1.32* | 17.17±1.33*               | 19.13±1.87* <sup>†‡‡</sup> | <0.001   |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b><br>(pg/mL)      | 17.07±1.13           | 19.87±2.28* | 20.26±2.49*               | 24.24±3.34* <sup>†‡‡</sup> | <0.001   |
| <b>IL-10</b><br>(pg/mL)                       | 9.44±0.95            | 8.27±1.08*  | 8.14±1.62*                | 7.34±1.74*                 | <0.001   |
| <b>IL-1<math>\beta</math>/ IL-10</b>          | 1.83±0.26            | 2.47±0.63*  | 2.62±0.75*                | 3.54±1.14* <sup>†‡‡</sup>  | <0.001   |
| <b>TAS (<math>\mu</math>mol<br/>H2O2Eq/L)</b> | 7±1                  | 6.74±1.5    | 5.36±1.22* <sup>†</sup>   | 4.76±1.12* <sup>†</sup>    | <0.001   |
| <b>TOS (<math>\mu</math>mol<br/>H2O2Eq/L)</b> | 19.24±2.27           | 23.19±1.95* | 26.04±2.18* <sup>†</sup>  | 28.3±2.14* <sup>†‡‡</sup>  | <0.001   |
| <b>OSİ</b>                                    | 2.72 ± 0.5           | 3.53 ± 1.1  | 5.33 ± 1.37* <sup>†</sup> | 5.88 ± 2.22* <sup>†</sup>  | <0.001   |

p değerleri, Oneway ANOVA veya Kruskal-Wallis analizlerinden elde edilmiştir.

TNF- $\alpha$ ; Tümör Nekroz Faktör-alfa, IL-1 $\beta$ ; İnterlökin- 1 beta, IL-10; İnterlökin 10, TAS; Total Antioksidan Kapasite; TOS; Total Oksidan Kapasite, OSİ; Oksidatif Stres İndeksi \* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3.1. Serum TNF- $\alpha$ Bulgularının Değerlendirilmesi

Serum sıvısında TNF-  $\alpha$  seviyeleri, gruplar arası değerlendirmelerde kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda artmış olup anlamlı farklılık gösterirken, PD+MS- grubu ile PD-MS+ grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

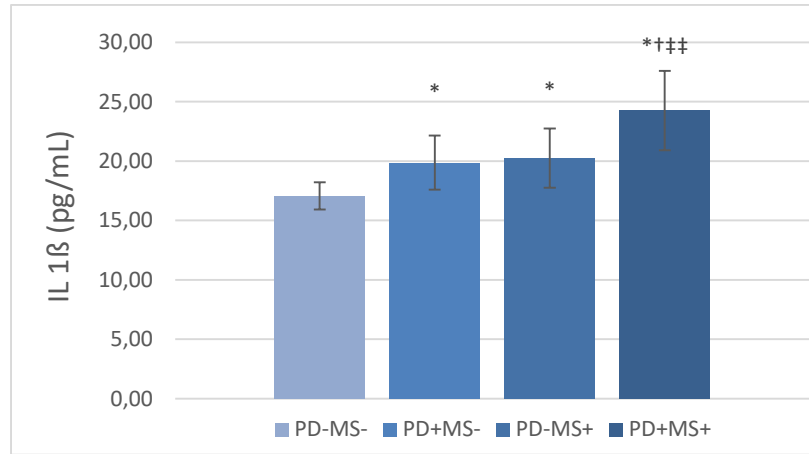


**Şekil 4.6.** Serum TNF-α Düzeyleri

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3.2. Serum IL-1β Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum sıvısı IL-1β'nın gruplar arası değerlendirmelerinde kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda IL-1β düzeyleri artmış olup anlamlı farklılık gözlenirken, TNF-α'da gözleendiği gibi PD+MS- grubu ile PD-MS+ grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

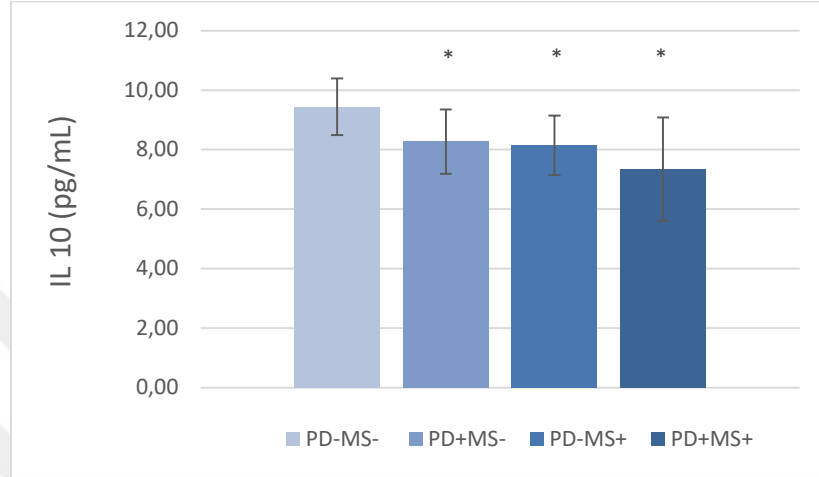


**Şekil 4.7.** Serum IL-1β Düzeyleri

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3.3. Serum IL-10 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum sıvısı IL-10'nun gruplar arası değerlendirmelerinde kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda IL-10 düzeyleri azalmış olup anlamlı farklılık gözlenirken, diğer gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

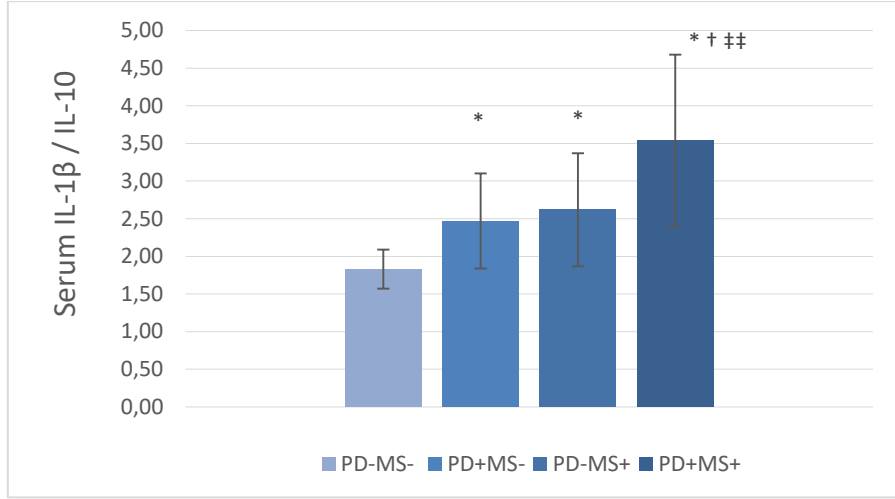


Şekil 4.8. Serum IL-10 Düzeyleri

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3.4. Serum IL-1 $\beta$ / IL-10 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Proinflamatuvar sitokin olan IL-1  $\beta$ 'nın, önemli antiinflamatuvar sitokin IL-10'a oranının gruplar arası değerlendirmesinde kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda IL-1 $\beta$  / IL-10 oranı istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş olup, PD+MS- ile PD-MS+ arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. PD+MS+ ile PD+MS- ve PD-MS+ grupları arasındaki kıyaslamada ise gözlenen artış anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

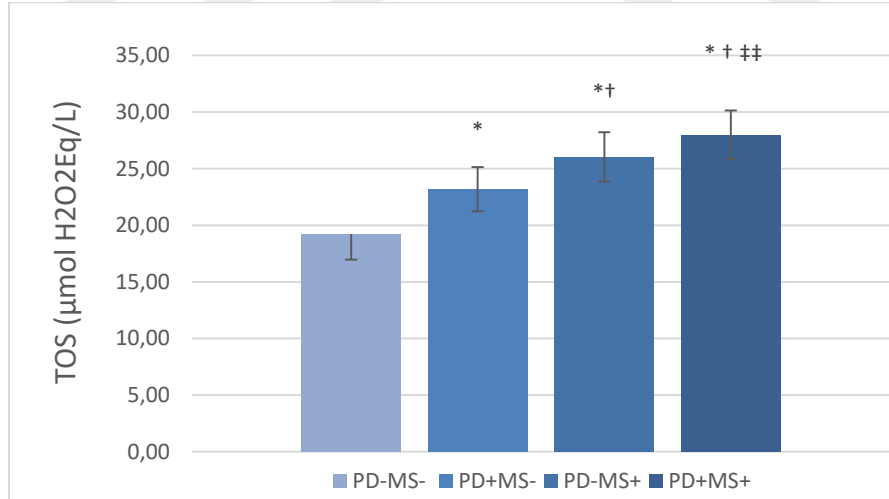


**Şekil 4.9. Serum IL-1β / IL-10 Oranları**

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3.5. Serum TOS Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum TOS seviyesinin incelenmesinde kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda ve gruplar arası kıyaslamalarda anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

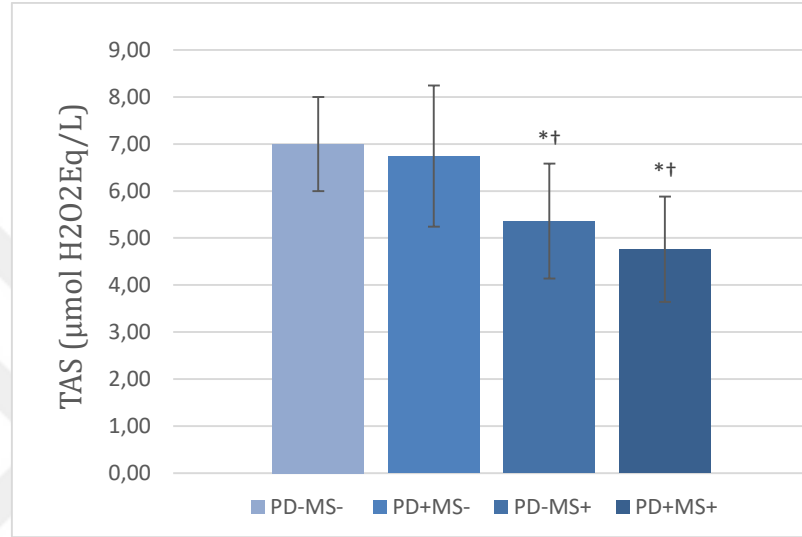


**Şekil 4.10. Serum TOS Düzeyleri**

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3.6. Serum TAS Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum TAS oranının incelenmesinde kontrol grubu ile PD+ MS- grubu arasında ve PD-MS+ ile PD+MS+ grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, kontrol grubuna ve periodontitis grubuna kıyasla MetS içeren gruplarda anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

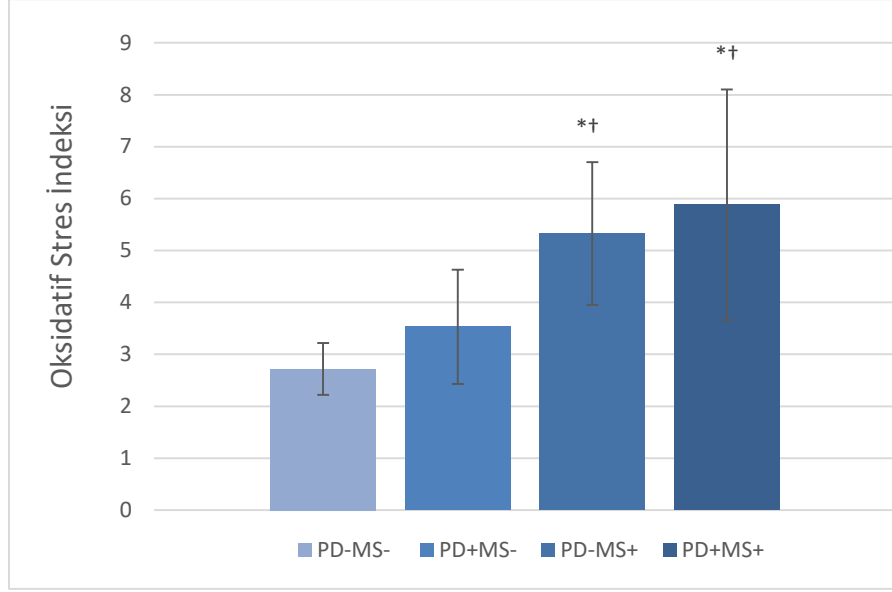


Şekil 4.11. Serum TAS Düzeyleri

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.3.7. OSI Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda  $[(TOS, \mu\text{mol/l}) / (TAS, \text{mmol Trolox equivalent/l}) \times 100]$  olarak hesaplanan OSI' nin değerlendirilmesinde TAS düzeylerine benzer şekilde, kontrol grubu ile PD+MS- grubu arasında ve PD-MS+ ile PD+MS+ grubu arasında anlamlılık bulunmazken, MetS içeren gruplardaki artış istatistiksel anlamlıydı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.12. Serum OSİ Düzeyi**

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.4. Oküler Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda OKT ve OKT-Angio ile değerlendirilen makular, retina ve vasküler değerlendirmeler Tablo 4.4.' te sunulmuştur. Sağ göz ve sol gözün ortalama değeri alınmıştır. AMT ve FKT' de istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

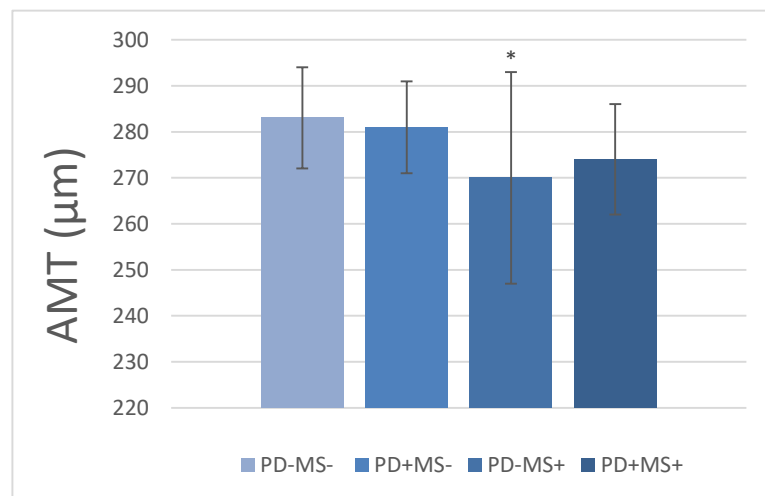
**Tablo 4. 4. Oküler Parametreler**

|              | PD- MS-<br>(kontrol) | PD+ MS-     | PD- MS+     | PD+ MS+     | <i>p</i><br><i>değeri</i> |
|--------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|
|              | Ortalama±SS          | Ortalama±SS | Ortalama±SS | Ortalama±SS |                           |
| <b>CMT</b>   | 256±27.11            | 242 ± 18.31 | 251± 35     | 250 ± 28.45 | 0,097                     |
| <b>AMT</b>   | 283±11               | 281±10      | 270±23 *    | 274±12      | 0,026                     |
| <b>FKT</b>   | 290±59               | 255±83      | 231±58 *    | 228±61 *    | 0,014                     |
| <b>GCL</b>   | 19±6                 | 16±7        | 22±9        | 21±13       | 0,149                     |
| <b>pRSLT</b> | 108±7                | 112±13      | 107±10      | 102±16      | 0,073                     |
| <b>FVD</b>   | 23±4                 | 19±5        | 19±5        | 20±6        | 0,118                     |

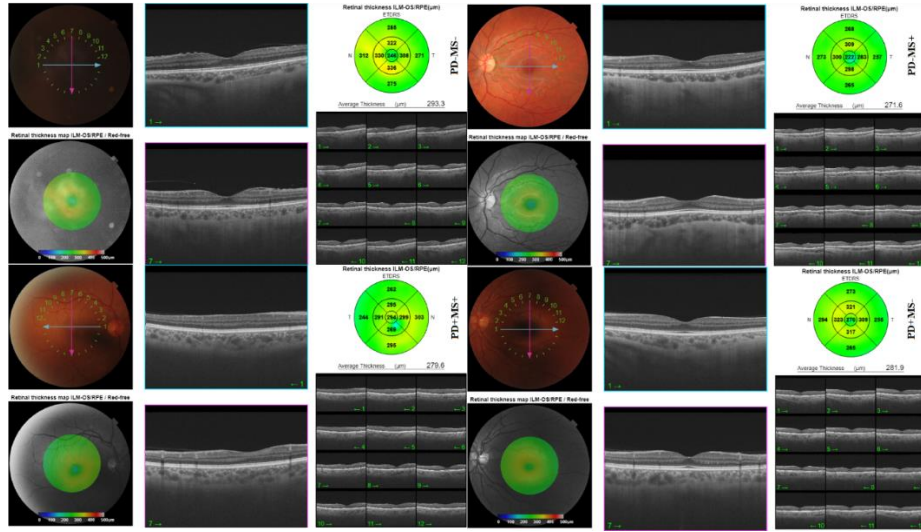
p değerleri, Oneway ANOVA veya Kruskal-Wallis analizlerinden elde edilmiştir. CMT; santral makula kalınlığı, AMT; ortalama makula kalınlığı, FKT; fovea altı koroid kalınlığı GCL; ganglion hücre tabakası kalınlığı, pRSLT; peripapiller retinal sinir lifi tabakası, FVD; foveal vasküler dansite  
 \* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı § Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### 4.4.1. AMT Değerlendirilmesi

Çalışmamızda SS-OKT cihazı ile yapılan ölçümde AMT değeri kontrol grubuna göre bütün gruplarda azalmış olup, kontrol grubu ile PD-MS+ grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**Şekil 4.13. OKT' de Ölçülen AMT Kalınlığı**

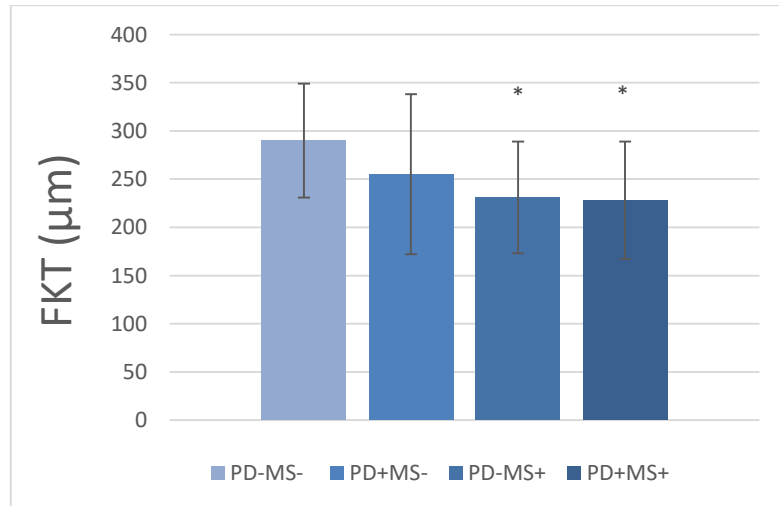
\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı § Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.



Şekil 4.14. OKT’de AMT Kalınlıkları

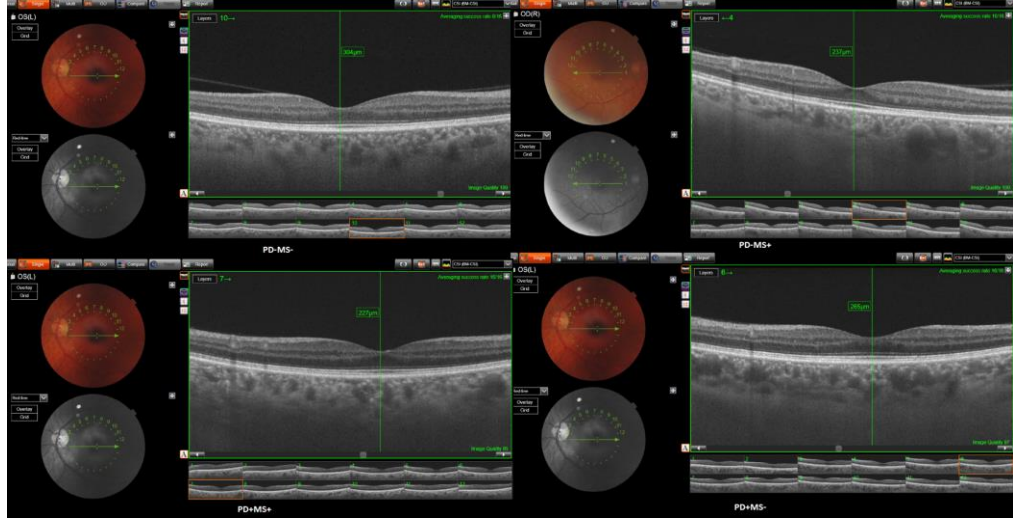
#### 4.4.2. FKT Değerlendirilmesi

Çalışmamızda ölçülen FKT değerinin gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubuna kıyasla PD-MS+ ve PD+MS+ gruplarında azalma gözlenmiştir. PD+MS- grubunda da bir azalma gözlenmiş olsa da bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p < 0,05$ ).



Şekil 4.15. OKT’ de Ölçülen FKT Kalınlığı

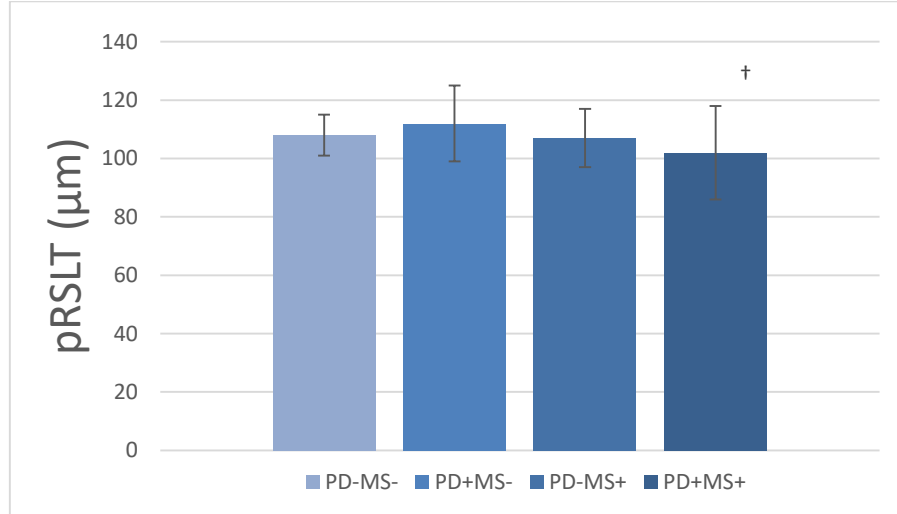
\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.



Şekil 4.16. OKT’ de FKT Kalınlıkları

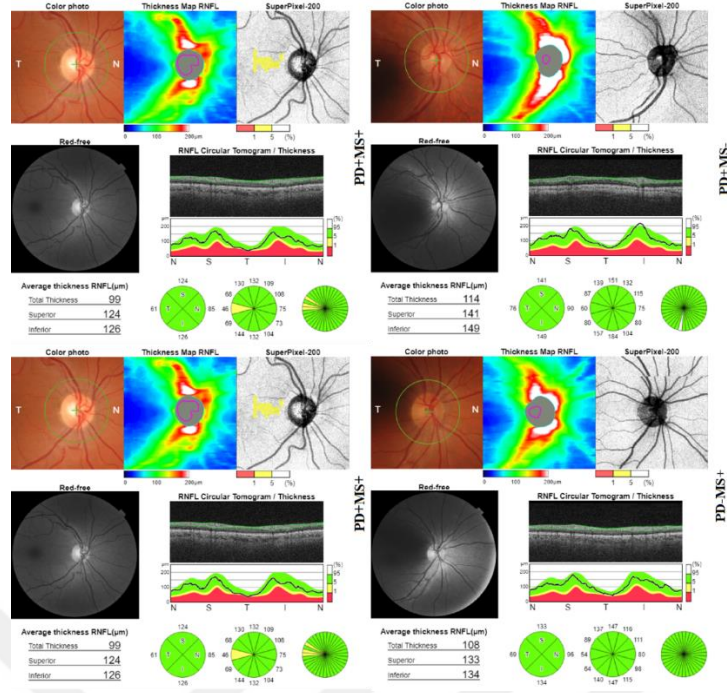
#### 4.4.3. pRSLT Değerlendirilmesi

Çalışmamızda OKT ile ölçüm yapılan pRSLT kıyaslamasında kontrol grubuna kıyasla PD+MS- grubunda artış, diğer gruplarda azalma gözlenmiştir. PD+MS- ile PD+MS+ grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.17. OKT’ de Ölçülen pRSLT Kalınlığı

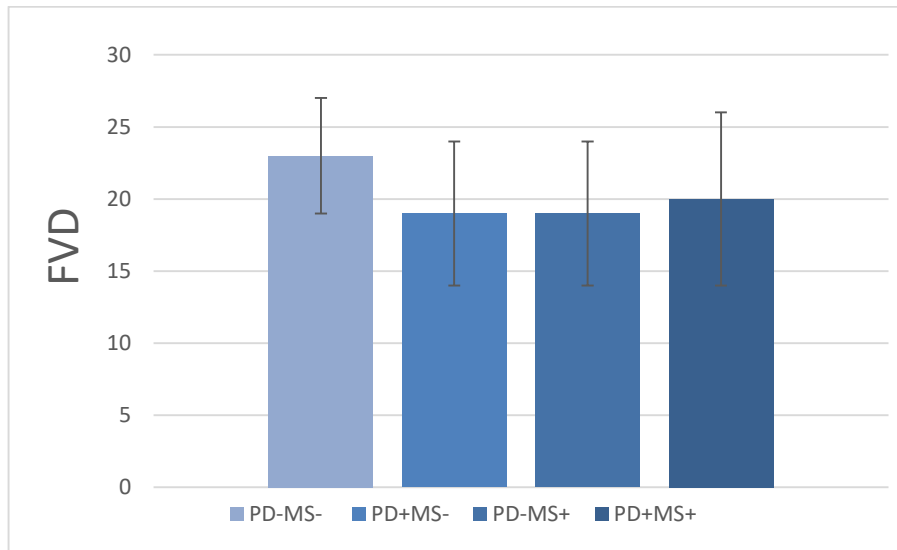
\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.



Şekil 4.18. OKT’de pRSLT Ölçümleri

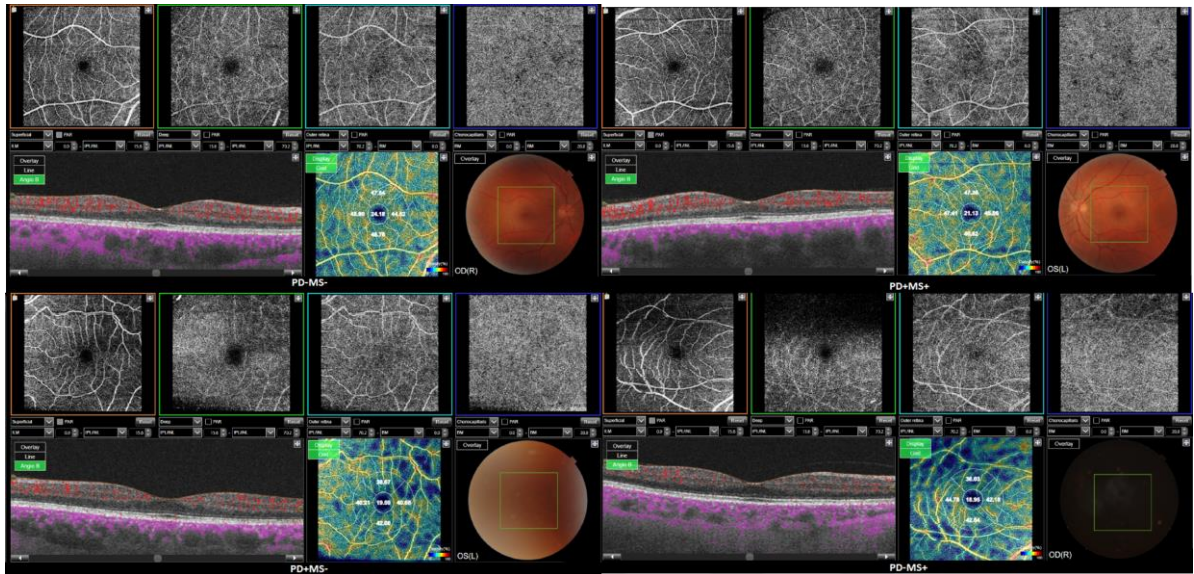
#### 4.4.4. FVD Değerlendirilmesi

SS-OKT Angio ile yapılan foveal damar yoğunluğu ölçümlerinde kontrol grubuna göre diğer gruplarda azalma gözlenmiş olsa da gruplar arası değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.19. OKT’ de Ölçülen FVD Değeri

\* Gruplar arası kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı † Gruplar arası PD+MS- grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ‡ Gruplar arası PD-MS+ grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.



**Şekil 4.20. OKTA' da FVD Değerleri**

#### 4.5. Korelasyonlar

Tüm verilerin korelasyon analizleri Spearmen korelasyon testi ile gerçekleştirildi.  
p<0.05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.5.1. Periodontal İndeks Değerleri İle Oküler Parametrelere Ait Korelasyon

## Bulguları

Gruplar arası değerlendirmelerde periodontal indeks verileri ile genel olrak negatif korelasyon tespit edilmiş olsa da istatistiksel anlamlılık CMT ve Gİ, Kİ ve FKT arasında bulunmaktadır. CMT ve Gİ arasında çok zayıf, FKT ile Kİ arasında zayıf negatif yönlü ilişki tespit edildi.

**Tablo 4.5.** Klinik Periodontal İndeks Verileri İle Oküler Parametreler Korelasyon Tablosu

| Periodontal İndeksler |   | CMT     | AMT    | FKT     | GCL    | pRSLT  | FVD    |
|-----------------------|---|---------|--------|---------|--------|--------|--------|
| Pİ                    | r | -0.085  | 0.026  | -0.168  | -0.203 | -0.032 | 0.003  |
|                       | p | 0.454   | 0.818  | 0.136   | 0.071  | 0.777  | 0.976  |
| Gİ                    | r | -0.244  | -0.088 | -0.213  | -0.151 | -0.101 | -0.147 |
|                       | p | 0.029 * | 0.439  | 0.058   | 0.180  | 0.372  | 0.192  |
| Kİ%                   | r | -0.099  | -0.062 | -0.287  | -0.167 | -0.138 | -0.085 |
|                       | p | 0.381   | 0.587  | 0.010 * | 0.139  | 0.224  | 0.452  |
| SCD                   | r | -0.192  | -0.070 | -0.164  | -0.173 | -0.134 | -0.085 |
|                       | p | 0.088   | 0.538  | 0.146   | 0.124  | 0.234  | 0.454  |
| KAK                   | r | -0.219  | -0.104 | -0.158  | -0.199 | -0.118 | -0.106 |
|                       | p | 0.051   | 0.360  | 0.161   | 0.077  | 0.298  | 0.347  |

\* p<0.05

#### 4.5.2. Biyokimyasal Parametreler ve Oküler Parametrelere Ait Korelasyon Bulguları

Gruplar arası değerlendirmelerde serum TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ /IL-10, TOS ve OSİ değerleri ile FKT arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon tespit edildi. TAS değerinin FKT ile pozitif yönlü zayıf, IL-10 ‘un ise pozitif yönlü çok zayıf ilişki gösterdiği tespit edildi.

**Tablo 4.6.** Biyokimyasal Parametreler ve Oküler Parametreler Korelasyon Tablosu

| Biyokimyasal belirteç   |          | CMT    | AMT    | FKT    | GCL    | pRSLT  |
|-------------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| TNF-a (pg/mL)           | <i>r</i> | -0.042 | -0.007 | -0.225 | -0.151 | -0.091 |
|                         | <i>p</i> | 0.713  | 0.954  | 0.045* | 0.182  | 0.424  |
| IL 1beta (pg/mL)        | <i>r</i> | 0.001  | -0.040 | -0.251 | -0.086 | -0.043 |
|                         | <i>p</i> | 0.992  | 0.723  | 0.025* | 0.447  | 0.704  |
| IL 10 (pg/mL)           | <i>r</i> | 0.071  | -0.028 | 0.187  | 0.209  | -0.019 |
|                         | <i>p</i> | 0.534  | 0.805  | 0.097  | 0.063  | 0.866  |
| IL 1 beta/ IL 10        | <i>r</i> | -0.037 | -0.003 | -0.230 | -0.143 | 0.009  |
|                         | <i>p</i> | 0.743  | 0.982  | 0.040* | 0.204  | 0.934  |
| TAS (μmol H2O2Equiv./L) | <i>r</i> | -0.060 | 0.094  | 0.349  | -0.075 | 0.032  |
|                         | <i>p</i> | 0.597  | 0.406  | 0.002* | 0.508  | 0.780  |
| TOS (μmol H2O2Equiv./L) | <i>r</i> | -0.046 | -0.180 | -0.357 | 0.012  | -0.192 |
|                         | <i>p</i> | 0.687  | 0.111  | 0.001* | 0.916  | 0.088  |
| OSİ                     | <i>r</i> | 0.006  | -0.133 | -0.404 | 0.033  | -0.095 |
|                         | <i>p</i> | 0.955  | 0.241  | 0.000* | 0.773  | 0.403  |

\*  $p < 0.05$

## 5. TARTIŞMA

Kesitsel olarak gerçekleştirilen çalışmamızda dünya genelinde prevalansı yüksek, uzun süreli, düşük dereceli ve sistemik inflamasyona sebep olan periodontal hastalık ve MetS'in oküler parametreler üzerine etkileri değerlendirilmiştir. MetS'in oküler parametreler üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma<sup>318,333-336</sup> literatürde yer edinse de, periodontitisin oküler hastalıklarla olan ilişkisinin incelenmesi yeni bir ilgi alanı olup çalışma sayısı<sup>13,233,236,337,338</sup> kısıtlıdır. Bilgilerimize göre çalışmamız, MetS ve periodontitisin birlikte oküler parametreler üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışma olmasının yanında, değerlendirmelerde OKT cihazının kullanılmış olması yönüyle de değerli bir yere sahiptir.

Periodontal hastalık, dişleri saran biyolojik yapıların tamamının inflamasyondur. Patojenlerin, direkt veya dolaylı olarak immunopatogenik yolları aktive etmesi ile periodontal dokularda harabiyete neden olan kronik, düşük dereceli inflamasyon halidir.<sup>1</sup> Dişeti ile sınırlı bir inflamasyon durumu olarak başlasa da konağın immun cevabının aşırı ya da yetersiz olması, mikrobiyal inflamasyonun sınırlandırılmaması nedeniyle ataşman ve kemik kaybı ile devam eder. Hastalığın başlaması için mikrobiyal yük gerekli olsa da biyofilm ile konak cevabı arasındaki dinamik etkileşimler ve çevresel faktörler hastalığın prognozunu belirler.<sup>199,339-341</sup> Garlet ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada mikrobiyal biyofilm içerisindeki patojenler ile immun yanıt arasındaki dengede herhangi bir bozukluğun inflamatuvar reaksiyonların başlamasına neden olduğunu göstermiştir.<sup>342</sup> Arjunan ve ark. yaptıkları çalışmada, önceki çalışmaları<sup>94,342</sup> destekler nitelikte, disbiyoz halinin inflamasyonu başlattığı sonucuna ulaşmıştır.<sup>13</sup>

Literatürdeki çalışmalar evre 3-4 periodontitis ile 43 sistemik bozukluk arasında ilişki olduğuna dair sonuçlar ortaya koymuştur.<sup>204-206,343</sup> DM<sup>2</sup>, RA<sup>3</sup>, kronik böbrek hastalığı<sup>4</sup>, solunum hastalıkları<sup>5</sup> ve KVH<sup>6</sup> gibi çeşitli hastalıklarda periodontal hastalığın

kronik, sistemik, inflamatuvar yüke katkısı olduğu çalışmalarda<sup>2-6</sup> belirtilmiştir. KVH riskini arttıran, lipit metabolizmasında bozukluk, yüksek kan basıncı, insülin regülasyonunda bozukluk, obezite gibi metabolik bozuklukların bütünü olan MetS; prevelansı giderek artan, dikkate alınması gereken bir antitedir. Hastalığın prevelansının tanımlanmaya başladığı günden günümüze kadar artması patogenetik mekanizmalarının anlaşılma gerekliliğini de beraberinde getirmiştir. Literatürdeki kanıtlara göre hücrel hasar temelinde gelişen MetS'in biyolojik süreçlerinde obezite ve insülin direnci sonucu artan inflamatuvar durum ve ROT'ların sebep olduğu oksidatif hasar yer almaktadır.<sup>344-346</sup> Karmaşık metabolik bozuklukların bütünü olan MetS' de, adipoz doku disfonksiyonunun da etkisi ile inflamatuvar kaskadların aktive olması sonucu TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı rapor edilmiştir.<sup>9,10</sup>

Literatürde değerli yere sahip olan, periodontitis ve MetS ilişkisinin varlığını ve mekanizmasını değerlendiren çalışmalar;<sup>11,12,347</sup> patolojik mekanizmaları benzer olan, çevresel ve genetik etmenlerle etkisi değişebilen ve düşük dereceli inflamasyona neden olan her iki hastalığın birbirlerini modifiye ettiğini destekler niteliktedir. Literatürün aksine Timonen ve ark.'nın<sup>348</sup> yaptıkları çalışmada ve bazı çalışmalarda<sup>220,223,349</sup> iki hastalık arasında güçlü ilişki olmadığını belirtmiş olsa da Tablo 2.4.' de MetS ve periodontal hastalık ilişkisini doğrulayan çalışmalardan bazıları<sup>220,222-226,350</sup> özetlenmiştir. Farklı şekillerde oluşturulmuş olan periodontitis modellerini kullanan hayvan çalışmalarında da aşırı yağlı diyet sonucu gelişen MetS' in veya obezitenin, periodontitise bağlı şiddetli kemik kaybına sebebiyet verdiği gösterilmiştir.<sup>351-353</sup> Periodontal tutulum ne kadar şiddetli ise lokal ve sistemik proinflamatuvar mediatörlerin o kadar fazla olduğu, immun cevabın aşırı aktive olarak KVH gibi yaşamı olumsuz etkileyen sistemik hastalıklara sebebiyet verdiği savunulmaktadır.<sup>354</sup> Bu veriler MetS ve periodontal hastalığın birlikte ele alınmasının bireyin sistemik sağlığının idamesi

açısından önemli olduğunu göstermekte olup, MetS tedavisinde ve risk değerlendirmesinde periodontitisin varlığına ve tedavisine odaklanılması gerektiği konusunda ileri çalışmalar için ışık tutmaktadır.

Çalışmamıza IDF tanı kriterlerinden <sup>239</sup> MetS kriteri olarak B kadınlar için  $\geq 80$  cm erkekler için  $\geq 94$  cm olan, Tip 2 DM tanısı olan ve ilaç kullanan ve HT tanısı almış olan ve ilaç kullanan; 2017 periodontal ve periimplant hastalık sınıflamasına göre evre (stage) 3/4 periodontitis hastaları dahil edilmiştir.<sup>32</sup>

Periodontitiste biyofilm varlığı ve enfeksiyon ile ilişkisini gösteren klinik veri elde edebileceğimiz Pİ ve Gİ, hastalığın ilk ve en önemli bulgularından olan sondalamada kanamanın değerlendirilebilmesini sağlayan Kİ, hastalığın klinik evrenmesini sağlayan SCD ve KAK alışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerdendir. Çalışmamızda periodontitis içeren gruplarda beklenildiği üzere periodontal indeks veriler artmış olarak tespit edildi. Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAK lmlerinin hepsi, periodontitisli gruplarda sağlıklı gruba göre pozitif yönlü, anlamlı, çok yüksek düzey ilişki göstermekte olup sonuçlarımız önceki çalışmalarla <sup>355-358</sup> paralellik göstermektedir. Periodontitis grubuna kıyasla Pİ, Gİ ve SCD lmleri MetS içeren PD+MS+ grubunda hafifçe fazladır ancak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Santrifüj yoluyla kolaylıkla elde ettiğimiz, hastalık belirteçleri olarak olduğa önemli olan serum sıvısından, periodontal hastalıkta ve MetS’de dolaşıma geçen sitokinleri<sup>359,360</sup> tespit edebilmek amacıyla yararlandık.

Lökositik pirojen ismiyle de adlandırılan IL-1 $\beta$  inflamasyonda önemli bir sitokin olmasının yanında doğal immun yanıt için de kilit bir sitokindir.<sup>124</sup> IL-1 $\beta$ , periodontitislielerde 7-12 kat artan seviyelerdedir, bunun yanı sıra TNF-  $\alpha$ ’nın rezorptif etkisini de artırmaktadır.<sup>119</sup> Bu sitokin düzeylerindeki periodontal tedaviyi takiben tespit edilen belirgin azalmalar periodontitis patogenezindeki kilit rollerini açıkça

göstermektedir. <sup>128</sup> TNF- $\alpha$ , immun yanıtta nötrofil infiltrasyonunu artırır ve MMP ekspresyonunu aktive eder. IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarak inflamatuvar durumun uzamasına neden olur. <sup>138,139</sup>

Obeziteyi ve periodontitis ile çift yönlü ilişkisi olduğu kabul edilen DM ‘yi <sup>361</sup> barındıran MetS’ in daha önce bahsedildiği üzere TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi inflamasyonu başlatan kaskadlarda görevli molekülleri arttırması, antioksidan kapasitenin aşılması sonucu oksidatif yük artışına neden olması yönüyle periodontitisten tamamen bağımsız bir antite olmadığı yorumu yapılabilmektedir. <sup>359,362</sup> Virto ve ark. <sup>363</sup> tarafından yapılan deneysel çalışmada obezite ile ilişkili olarak periodontitisin; sistemik inflamatuvar yükü birbirlerinin etkilerini şiddetlendirerek arttırabileceği ve sonunda MetS’e neden olabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda, obezite kaynaklı proinflamatuvar sitokin ve adipokin ekspresyonun artması ve antiinflamatuvar mediatörlerin azalmış salınımına bağlı olarak düşük dereceli, sistemik inflamatuvar bir durum meydana geldiği açıkça gösterilmiştir. <sup>364-367</sup> Zuza ve ark. obezlerde cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, klinik parametreler yanı sıra IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar mediatör düzeylerinde de sağlıklı gruba benzer şekilde belirgin düşüşler tespit etmişlerdir. <sup>367</sup> Bütün bunlardan yola çıkılarak benzer immunolojik mekanizmalar temelinde gelişen her iki hastalığın da sistemik inflamasyona katkıları göz ardı edilmemelidir. <sup>366,368-370</sup>

Çalışmamızda periodontal kaynaklı sistemik inflamatuvar durum önceki pek çok çalışmaya benzer şekilde <sup>350,371</sup> serum TNF- $\alpha$  <sup>372</sup>, IL-1 $\beta$  <sup>373</sup> ve IL-10 <sup>350</sup> düzeyleri ile değerlendirildi. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeylerinde beklenildiği üzere kontrol grubumuza kıyasla bütün gruplarda belirgin artış gözlemsek de inflamatuvar yükün en fazla olduğu PD+MS+ grubunda en fazla artışı kaydettik. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyini periodontitisli göre MetS’lilerde artmış olarak tespit etmiş olsak da, bu artış istatistiksel anlamlı değildi.

Ancak PD-MS+ ile PD+MS+ grubunu karşılaştırdığımızda TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyini istatistiksel anlamlı artmış tespit ettik. Bu bağlamda periodontitisin ve MetS'in birliktelik halinin daha şiddetli yanıtı neden olarak inflamatuvar belirteçler üzerine ciddi etki gösterdiği yorumu yapılabilmektedir. Çalışmamızla uyumlu olacak şekilde Chauhan ve ark.<sup>350</sup> MetS ve periodontal hastalığa sahip hastalarla gerçekleştirdikleri 4 gruplu kesitsel bir çalışmada, serum ve tükürük TNF- $\alpha$  düzeylerini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıkları bütün gruplarda anlamlı derece artmış olarak bulmuşlardır. He ve ark.<sup>374</sup> MetS' li hastaların tükürük IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, TNF- $\alpha$ ' yı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı artmış, IL-1 $\beta$  düzeyinde artış olmasına rağmen anlamlı artış bulamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, Chauhan ve ark.<sup>350</sup> yaptıklarıyla çalışmayla uyumlu olacak şekilde PD+MS- PD-MS+ VE PD+MS+ gruplarındaki serum TNF- $\alpha$  artışı ile Kİ paralellik gösterdi. TNF- $\alpha$  periodontitis grubunda Pİ, Gİ, Kİ, SCD ile çok yüksek düzeyde, KAK ile yüksek düzeyde ilişki göstermiştir. Yine He ve ark.<sup>374</sup> yaptıkları çalışmada tükürük TNF- $\alpha$  seviyeleri Kİ ile ilişkili bulunmuştur. TNF- $\alpha$ 'nın vazodilatör mediatörlerin sentezinde artışa neden olması<sup>136</sup> sonucu damar geçirgenliğini arttırması, Kİ ile arasındaki pozitif korelasyonun sebebi olabilir. MetS bileşenlerinden olan HT'nin periodontitis ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada araştırmacılar, SCD ölçümlerini DOS TNF- $\alpha$  düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumu periodontal hastalıkta cep derinleştikçe baskın hale gelen gram (-) anaerob bakterilerin trombus oluşumunu arttırması nedeniyle HT ile ilişkili şeklinde yorumlamışlardır.<sup>375-378</sup>

Epitelyal bütünlüğün ve homeostazın korunmasında önemi olan IL-10; antiinflamatuvar etkili sitokinlerdendir. Periodontitis gibi bağ dokusunda harabiyet gelişimi gözlenen hastalıkların, IL-10'un antiinflamatuvar etkisinden faydalanılarak ilerlemelerinin yavaşlatılabileceği gösterilmiştir.<sup>134</sup> Çalışmamızda önceki araştırmanın<sup>379</sup>

gösterdiği üzere MetS’de de azalmış veya yetersiz kalan antiinflamatuvar kapasite ile birlikte azalması beklenen IL-10 seviyelerini inceledik. Chauhan ve ark.<sup>350</sup> MetS ve periodontitisin serum ve tükürük parametreleri üzerine etkisini inceledikleri çalışmada IL-10 düzeyinin, kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda anlamlı şekilde düşük olduğunu, kontrol grubu ve yalnızca periodontitis içeren grup arasında anlamlı bir azalma gözlenmediğini belirtmişlerdir. Ancak periodontitis grubuna kıyasla PD+MS+ grubunda anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda önceki çalışmalarla<sup>380,381</sup> uyumlu olacak şekilde serum IL-10 seviyesinin kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda azalmış olarak tespit ettik. IL-10 seviyelerini Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAK ile negatif korelasyon göstermiş olarak tespit ettik. Sinatora ve ark.<sup>382</sup> gerçekleştirdikleri bir çalışmada MetS’ li bireylerde IL-10/IL-6 oranını değerlendirmiş olup çalışmamızın aksine azalmasını beklediğimiz IL-10’ nun vücutta gelişen sistemik inflamasyona karşı denge sağlamak amacıyla artmış seviyelerini<sup>383</sup> tespit etmişlerdir.

IL-1 $\beta$ / IL-10 oranı, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar durumlardan etkilenen ve nihai inflamatuvar stresi gösteren bir parametredir.<sup>384</sup> Çalışmamızda IL-1 $\beta$ /IL-10 oranı incelendiğinde, her iki hastalığın da TLR aktivasyonunu değiştirerek farklılaşmış bağışıklık yanıtlarına sebep olması<sup>385,386</sup> sonucu artmış inflamatuvar stresi en belirgin olarak PD+MS+ grubunda tespit ettik. Gorska ve ark.<sup>387</sup> 50 kişi gerçekleştirdikleri klinik çalışmalarında periodontal doku biyopsi örneklerinde IL-1 $\beta$ /IL-10 oranını değerlendirdiklerinde kontrol grubuna kıyasla periodontitisli grupta ciddi artış belirtmişlerdir. Bu oranı periodontal sağlığı belirlemek için hassas bir sıvı olan DOS’ da değerlendiren diğer çalışmalarda da<sup>384,388-390</sup> periodontitise bağlı bir artış gösterilmiştir. Sert ve ark.<sup>391</sup> ise anlamlı farklılığa rastlamadıklarını belirtmişlerdir.

MetS ve periodontitisin patolojisinde ve MetS’ in karakteristik belirtilerinde oksidatif stresin payı olduğu desteklenen bir mekanizmadır.<sup>174,176,252,346</sup> ROT; hücreler

arası sinyal yollarında, genlerin işleyişlerinin kontrolünde ve patojenlere karşı savunmada önemli bir yere sahip olmasına rağmen, düzensiz salınımına neden olabilecek faktörler sonucu, değişmemiş veya azalmış antioksidan kapasite ile birlikte artan oksidan yüküne yol açarak, etkilenen dokularda oksidatif strese neden olan önemli moleküllerdir. Oksidatif harabiyet sonucu patolojik değişikliklere ve sonuç olarak konakçı dokuların tahribatına yol açar.<sup>144,145</sup> Periodontal hastalıkta direkt oksidatif stres mekanizmasıyla, indirekt olarak da gen transkripsiyon faktörlerinin etkisi sonucu hem lokal hem de sistemik oksidatif harabiyet meydana gelir. NF-kB aktive edilerek, inflamatuvar mediatör kaskadı ve obezitede de gözlemlediğimiz hızlı hücrel yaşlanma tetiklenir.<sup>95,392</sup> Artmış ROT aktivitesine ek olarak periodontitisteki önemli ölçüde azalmış (%54 oranında) antioksidan kapasite gösterilmiştir.<sup>150</sup> MetS, periodonsiyumda antioksidan dengeyi değiştirerek immun cevabı olumsuz yönde etkiler. Periodontitisin sebep olduğu insülin direnci, MetS gelişimine neden olabilir. Periodontal hastalık ile iç içe geçmiş patofizyolojik yollara sahip MetS'in de oksidatif stres ile olan ilişkisi literatürde gösterilmiştir.<sup>393</sup>

Oksidatif stres, MetS bileşenlerinden DM ve obezitenin periodontitis ile olan ilişkisini açıklamada uygun bir patolojik mekanizma olabilir. Obeziteye neden olan aşırı kalori alımı sonucu aşırı miktarda ROT üretilir.<sup>394</sup> Ek olarak boyutu artmış ve fonksiyonu bozulmuş olan adipoz dokudan adipositokin salınımı ve proinflamatuvar mediatörlerin salınımı antioksidan-oksidan sistem arasındaki hassas olan dengeyi bozar. Oksidatif stres meydana gelmesi insülin direnci gelişimine sebep olur.<sup>395</sup> Bu bağlamda MetS'in obeziteye ek olarak oksidatif stres temelinde KVH gelişimine, periodontal hastalık gibi komorbid hastalıklara sebep olduğu düşüncesi güçlenmektedir. Çalışmalarda MetS'li bireylerde sistemik oksidatif stres düzeyi kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca vitamin C,  $\alpha$ - tokoferol seviyeleri ve süperoksit dismutaz

etkinliğinde azalma gösterilmiştir.<sup>396,397</sup> Literatürde yer edinen bir çalışmada evre 3/4 periodontitis ile artmış sistemik oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitede arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>186</sup>

Çalışmamızda oksidan ve antioksidan kapasiteyi ölçen sırasıyla TOS ve TAS'ı değerlendirdiğimizde; TOS' u kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda artmış bulduk. Beklediğimiz üzere PD+MS+ grubu aşırı ROT üretiminin gözleendiği her iki kronik inflamatuvar hastalığı da<sup>398</sup> barındırdığından dolayı en fazla artış gösterdi. TAS ise kontrol grubumuza kıyasla en fazla düşüşü PD+MS+ grubunda gösterdi. Çalışmamızın sonuçları ve önceki çalışmaların<sup>186,191,399</sup> sonuçları göstermektedir ki MetS ve periodontitis hastalarında, oksidatif stres biyobelirteçleri serum sıvısında artmaktadır. Torumtay ve ark. cerrahisiz periodontal tedavinin MetS'li bireylerde serum ve tükürük TAS, TOS üzerine etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada, çalışmamızda bulduğumuz kontrol grubuna göre PD-MS+ grubunda azalmış olan TAS'ı, sonuçlarımızdan farklı şekilde başlangıç serum TAS seviyelerini MetS'li grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. Tükürük TOS düzeyleri başlangıçta MetS' li bireylerde kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Serum TOS seviyeleri arasında 3. ve 6. ayda değişim gözlenmemiştir.<sup>400</sup> Demircan ve ark.<sup>401</sup> yaptıkları çalışmada oksidatif stres belirteçlerinden olan serum malondialdehit düzeyini MetS' li bireylerde artmış olarak bulmuşlardır. Yine literatürdeki başka bir çalışmada<sup>402</sup> periodontitisin oksidatif stresi attırdığı yorumunu yapabileceğimiz, periodontal hastalığın tedavi edilmesinden sonra TOS seviyelerinin düştüğü, antioksidan moleküllerin arttığı gösterilmiştir.

OSİ, vücuttaki sistemik oksidan durumu gösteren bir parametredir. TOS' un TAS' a oranı ile elde ettiğimiz bu değer, bireyin oksidatif strese verdiği cevabı ve oksidatif hasarın derecesini değerlendirebilmemiz için değerli bilgiler sunar. Bu çalışmada sağlıklı gruba kıyasla bütün gruplarda OSİ belirgin bir şekilde artmış olarak bulundu. Kontrol

grubu ile periodontitis grubu arasındaki farklılık anlamlı değildi. Ayrıca MetS'li grupların karşılaştırılmasında da anlamlılığa rastlanmadı. En fazla artış; aşırı ROT üretimi, azalmış olan antioksidan kapasite sonucu oksidan yükün artmış olduğu PD+MS+ grubunda gözlemlendi. Bu durumun muhtemel nedeni antioksidan kapasitenin aşılmasıdır.<sup>379</sup> Torumtay ve ark. MetS'li ve periodontitisli bireylerde yaptıkları çalışmada serum OSI seviyesinin cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 3. ve 6. ayda değişmediğini, tükürük OSI seviyesinin ise azaldığını bulmuşlardır.<sup>400</sup> Periodontal hastalığın DOS, tükürük ve serumda daha yüksek OSI değeri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar<sup>187,195,196,403</sup> mevcuttur. Çalışmamızda OSI düzeyleri ile Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAK arasında pozitif korelasyon gözlemledik. Bu sonuçlarımız klinik periodontal indeksler ile OSI'nin pozitif korelasyonundan dolayı OSI'yi biyobelirteç olarak öneren Baltacıoğlu ve ark.'nın<sup>403</sup> çalışmaları ile uyumludur.

Oksidatif stres ve düşük dereceli inflamasyon; MetS, periodontitis, obezite gibi sistemik sağlığı etkileyen durumların ve hastalıkların patolojisinde yer almasının yanı sıra yüksek göz içi basınç<sup>404</sup>, katarakt<sup>405</sup>, retinopati<sup>406</sup>, makular dejenerasyon<sup>407</sup> gibi oküler hastalıkların patofizyolojik mekanizmasında da yer edinmektedir. Bu bağlamda metabolik aktivitesi yüksek, ROT üretiminin çok fazla olduğu oküler tabakalar ile sistemik oksidan yük artışına neden olan MetS ve periodontitisin bu tabakalar üzerine etkilerinin araştırılması gerekliliği dikkatimizi çekmiştir. Fonksiyonel bozukluklardan önce yapısal bozukluklar meydana geldiğinden<sup>359</sup> dolayı erken aşamada dejenerasyonu tespit edebilmek amacıyla yüksek çözünürlüklü sonuçlar veren SS-OKT cihazını çalışmamızda tercih ettik.

Yüksek metabolik aktiviteye sahip makulayı değerlendirdiğimizde, kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda AMT'de incelmeye olsa da MetS'li gruptaki azalmayı istatistiksel anlamlı olarak tespit ettik. Bütün grupları değerlendirdiğimizde ise

beklediğimiz üzere AMT ile TOS ve IL-1 $\beta$ /IL-10 arasında negatif korelasyon tespit ettik, ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi. Kontrol grubuna kıyasla düşüş gözlemlenmiş olsak da AMT değeri PD+MS+ grubunda beklenilenin aksine MetS grubundan daha yüksekti. Bu sonuçların PD+MS+ grubumuzda VKİ değerleri daha yüksek olduğundan dolayı ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Panon ve ark.<sup>408</sup> bu görüşümüzü destekler şekilde obezlerde makula kalınlığında artış bulduklarını belirtmişlerdir. Doğan ve ark.<sup>409</sup> obez ve sağlıklı olmak üzere 96 hasta üzerinde SD-OKT ile makula kalınlıklarını değerlendirdikleri ve Baran ve ark.<sup>410</sup> ise 61 obez hastanın santral makula kalınlıklarını inceledikleri çalışmalarda sağlıklı gruba kıyasla obezlerde bir fark bulamamışlardır. Polat ve ark.<sup>336</sup> 121 bireyle ile MetS'in retinal dejenerasyon üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, kontrol grubuna göre MetS içeren gruplarda santral makula kalınlığında azalma tespit etmişlerdir. OKT 'de makuler ödem saptanmamasına rağmen fotoreseptör katmanlarındaki hücrelerin inflamasyona cevap olarak şişmesi sonucu tabakalarda kalınlaşma, <sup>411,412</sup> inflamasyonun devamı halinde iskemi sonucu atrofi ile tabakaların incelmeye gözlenmektedir.<sup>413</sup> Çalışma sonuçlarındaki farklılığın sebebi katılımcıların inflamasyona maruz kalma sürelerindeki değişiklik olabilir. Bu bağlamda PD+MS+ grubunda serum TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  /IL-10 oranlarının MetS grubundan daha yüksek olması inflamasyona bağlı hücresel şişme olabileceğini destekler nitelikte görünmektedir.

Makulanın oksidatif hasara duyarlı olması nedeniyle gerçekleşen dejeneratif hastalıkların oksidatif stres<sup>414</sup> ve inflamasyonla<sup>415,416</sup> ilişkili olabileceği çalışmalarda rapor edilmiştir. Sistemik oksidatif stresin makulada dejenerasyona katkı sağlayabileceğini gösteren önceki çalışmalar ışığında <sup>417-419</sup> çalışma bulgularımıza göre periodontitis ve MetS' de artan TOS değerlerinin makulaya etkisi olabileceği düşünülmektedir. Periodontal hastalık ile ilişkili olan DM'nin komplikasyonlarından olan

DR’de ve makula ödeminde okular sıvılarında artmış IL-1 $\beta$  seviyesi gösterilmiştir.<sup>420-422</sup> Çalışmalar körlük sebeplerinden olan AMD’ de yine sistemik inflamasyon ve artmış ROT aktivitesinin varlığına dair kanıtlar sunmuştur.<sup>423,424</sup> Çalışmamızda periodontal inflamasyonun klinik göstergelerinden olan, IL-1 $\beta$  seviyesi ile orta düzeyde ilişki gösteren Gİ’yi CMT ile negatif korele bulduk. Bu bağlamda bulgularımız sonucu periodontitise bağlı artmış OSİ ve inflamasyon değerlerinin makula üzerine etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Periodontal indeks değerlerini karşılaştırabileceğimiz bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda çalışmamız periodontal indekslerin makular kalınlık ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olması yönüyle özgündür.

Miyelinsiz yapıları nedeniyle nörodejenerasyon değerlendirilmesinde önemli olan RSLT <sup>333</sup>, çalışmamızda değerlendirdiğimiz başka bir parametredir. Ortalama pRSLT kalınlığını değerlendirdiğimizde kontrol grubuna kıyasla MetS içeren gruplarda azalma gözlemlese de, her iki inflamatuvar hastalığı da barındıran PD+MS+ grubunda en fazla incelmeyi gözlemledik. Çalışma bulgularımızla uyumlu şekilde New ve ark. MetS’ li bireylerde yaptıkları çalışmalarında kontrol grubuna kıyasla peripapiller RSLT (pRSLT) kalınlığının dikkate değer şekilde azalmış olduğunu rapor etmişlerdir. <sup>334</sup> Polat ve ark. <sup>336</sup> 121 bireyi dahil ettikleri çok güncel çalışmalarında MetS ve kontrol grubu arasında pRSLT açısından anlamlı farklılık bulamadıklarını belirtmişlerdir. OKT cihazı kullanılarak RSLT’nin değerlendirildiği çalışmalarda diyabetik komplikasyonlara sahip kişilerde incelmeye gösterilmiştir. <sup>318,425-427</sup> Çalışma bulgularımızda kontrol grubuna kıyasla beklenilenin aksine periodontitis grubumuzda pRSLT kalınlığında kontrol grubuna kıyasla artış kaydettik. Bu durumun muhtemel sebebi periodontitise bağlı düşük dereceli inflamasyon halinin, ekstrasvasküler sıvı artışına neden olarak optik sinirde staza neden olması<sup>428</sup> ve staza bağlı düşük derecede kalınlık artışı gözlenmesi olabilir.

Fotoreseptör retinal hücrelerde apoptoz sonucu meydana gelen nörodejenerasyon nedeni olarak inflamasyon kaskadları olası mekanizma olarak gösterilmektedir.<sup>416</sup> Çeşitli çalışmalarda makrofajların aktivitesi sonucu proinflamatuvar sitokinlerin salınımının apoptoza neden olduğu gösterilmiştir.<sup>415,429</sup> Çalışma bulgularımızın sonucu olarak, kontrol grubuna kıyasla periodontitis ve MetS' li grubumuzdaki incelmanın muhtemel sebeplerinden birisi olarak artmış IL-1 $\beta$  seviyelerini gösterebiliriz. Bulgularımızı destekler şekilde, önceki pek çok çalışmada<sup>430-433</sup> IL-1 $\beta$ ' nin retinal dejenerasyondaki önemli rolü ortaya konulmuştur. Mikroglial hücreler oksidatif strese özellikle hassas olabilir. RP' de meydana gelen nörolojik hasarda oksidatif stresin de payı olduğu gösterilmiştir.<sup>434</sup> Vingolo ve ark.<sup>435</sup> RP' li bireylerde artan ROS aktivitesini değerlendirmiş olup fotoreseptör hücre hasarı ile ROS seviyelerini ilişkili tespit etmişlerdir. Bu bağlamda PD-MS+ ve PD+MS+ gruplarındaki azalmış pRSLT kalınlığının, artan TOS ve OSI seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ek olarak, MetS' li periodontitis hastalarında sadece periodontitisliyle kıyasla TNF- $\alpha$  düzeyi ve IL-1 $\beta$ /IL-10 oranında tespit edilen belirgin artış, apoptotik mekanizmaları tetikleyerek pRSLT 'de meydana gelen incelmeye katkı sağlayan bir diğer mekanizma olabilir. AMD, DR ve RP'nin de dahil olduğu birçok inflamatuvar göz hastalığında tespit edilen artmış TNF- $\alpha$  düzeyleri bulgumuzu destekler niteliktedir.<sup>436-439</sup>

Bazı inflamatuvar sitokinlerin kan-beyin bariyerinden geçerek nörolojik hasara sebep olabileceği, MetS' in beyin hücrelerinde mitokondri fonksiyonunu bozduğu ve bu sebeple nöronal hasar gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir.<sup>440</sup> Görme mekanizmasında ganglion hücreleri 2. nöron olarak görev alırlar. Dolayısıyla ganglion hücrelerindeki harabiyet görme kalitesini etkilemektedir. Çalışmamızda GCL ölçüm değerlerini, internal limitan membran ve iç pleksiform/iç nükleer tabakalar arasındaki mesafenin cihazın otomatik yazılımıyla ölçülmesi sonucu elde ettik. Foveal GCL

kalınlığını kontrol grubuna kıyasla MetS içeren gruplarda artmış, periodontitis grubunda ise azalmış olarak bulduk. MetS' li grupta bulduğumuz artış Panon ve ark.<sup>408</sup> yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumludur. Artan oksidatif stresin ve inflamatuvar mediatörlerin ganglion hücrelerinde hasara sebep olarak GCL tabakasında azalmaya sebep olması beklendiğinden dolayı<sup>14</sup> bulgumuz literatürle çelişmektedir. Levin ve ark. ganglion hücrelerinin yaralanmadan sonra canlılıklarını birkaç gün daha sürdürebildiğini öne sürmüştür.<sup>441</sup> Ayrıca hipoksiye bağlı hücre yaralanmasının ilk aşamalarında hücresel şişme meydana gelir. Gözlemlediğimiz bu artış bu mekanizmalardan kaynaklanıyor olabilir.<sup>442</sup> 121 birey üzerinde makula katmanlarının değerlendirildiği güncel bir çalışmada<sup>336</sup> MetS' li bireylerde makuler GCL kalınlığında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Koçak ve ark.<sup>443</sup> tarafından yapılan, MetS' in komplikasyonlarının açığa çıkmasında büyük önemi olan obezitenin değerlendirildiği bir çalışmada, diğer çalışmalar<sup>333,409,444</sup> gibi GCL kalınlığında azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır. MetS bileşenlerinden olup, nörodejenerasyonla ilişkilendirilen obezitenin pRSLT, santral makula kalınlığı ve retinal ganglion hücre (RGC) kalınlığı üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada<sup>409</sup> pRSLT ve RGC kalınlıklarının obez grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde azaldığı, santral makula kalınlığındaki azalmanın ise anlamlılık düzeyine ulaşmadığı belirtilmiştir. Farklılıkların sebebi olarak yukarıda da bahsettiğimiz üzere inflamasyona maruz kalma süresi, MetS grubunun obezite barındırıyor olması sebebiyle değişmiş inflamasyon yanıtı<sup>445</sup> olabileceğini düşünmekteyiz.

Oksidatif stres doku yapısında ve işlevinde değişikliklere, artmış vasküler geçirgenliğe, mikrovasküler anormalliklere ve neovaskülarizasyona yol açabilir.<sup>446-448</sup> Koroideal tabaka, vasküler tabakadır ve gözün kan akımının % 85'i bu tabakadan karşılanır.<sup>449</sup> RPE'nin bazal membranı (BM) ve koroidoskleral arayüz (CSI) arasındaki

mesafe cihazın otomatik yazılımıyla ölçülerek fovea altı koroid kalınlığını (FKT) incelediğimizde, sağlıklı gruba kıyasla bütün gruplarda belirgin bir düşüş tespit ettik. İstatiksel olarak anlamlı azalmayı kontrol grubuna kıyasla MetS içeren gruplarda gözlemledik. Beklendiği üzere en fazla incelme yine PD+MS+ grubunda görülmüştür. Bu durumun muhtemel nedeninin MetS ve periodontitis içeren gruplarda artan TOS ve OSİ değerleri olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma bulgularımızla uyumlu şekilde AMD<sup>419</sup> ve DR'de<sup>450,451</sup> de artan seviyeleri gösterilen oksidatif stres ve TOS düzeyleri bulgumuzu desteklemektedir. Ayrıca glial hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, hiperglisemi, aşırı ROT aktivitesi sonucu kan-retina bariyerinin bozulması ve kan damarlarının daralmasına bağlı iskemi meydana gelmektedir.<sup>452</sup> Çalışmalarda<sup>408,409,453</sup> obezite sonucu artan TNF- $\alpha$  seviyeleri ve ROT aktivitesi gösteren bireylerde koroid kalınlığı azalmış olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda gözlemlediğimiz TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  artışı ve azalan koroid kalınlığı, proinflamatuvar mediatörlerin dolaylı olarak sebep olduğu iskemiye bağlı koroid tabakasının incelmeye neden olan diğer bir mekanizma olabilir. DM<sup>454</sup> ve HT'li<sup>455</sup> obez hastalarda, çalışmamızla uyumlu olacak şekilde, koroideal kalınlıkta azalma bildirilmiştir. Koroideal kalınlık ile incelediğimiz inflamatuvar sitokin düzeyleri, TOS ve OSİ arasındaki anlamlı negatif korelasyon, kan-retina bariyerini geçen proinflamatuvar sitokinler<sup>336</sup> ve oksidatif stresin koroid kalınlığına etkisini düşündürmektedir. Ayrıca değerlendirdiğimiz FKT'nin Kİ ile de negatif korelasyon göstermesi periodontitisin meydana getirdiği ülsere cep epitelinden salınan sitokinlerin kan yoluyla koroid tabakasını etkilemesi, endotel hasarına sebep olması nedeniyle bu tabakada vasküler değişikliklere neden olduğunu düşünmekteyiz.

Bunun yanı sıra, çalışmamızda MetS ve periodontitisin vazodilatör ajanların seviyesini etkilemesi, proinflamatuvar mediatörlerin salınımı, yukarıda da bahsedildiği üzere ROT üretimi ile retinanın damar yapısına etkisini olabileceğinden dolayı SS-OKT-

Angio ile incelediğimiz FVD değerinde, kontrol grubuna kıyasla diğer gruplarda azalma olsa da istatistiksel anlamlı sonuç bulamadık. Yapılan çalışmalarda obez bireylerin, vazodilatör ve vazokonstriktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu azalmış retinal arteriollere sahip olduğu bulunmuştur. Bozulmuş olan kan akımı, endotel hasarı koroid tabakanın hasar görmesine ve kalınlığının değişmesine sebep olur.<sup>456</sup> AMD’de OKT-A bulgularına göre, azalmış kan akımına bağlı damarsal yoğunlukta azalma meydana gelmektedir.<sup>457</sup> Arrigo ve ark.<sup>458</sup> yapmış oldukları çalışmada makuler dejenerasyon durumunda CNV gelişmesi ile FVD’ nin azaldığı gösterilmiştir. Bu bağlamda bulgularımızı değerlendirdiğimizde periodontitis ve metabolik bozukluk sonucu artan OSİ ve TNF- $\alpha$  değerlerinin damar çapını etkileyerek beslenmeyi bozduğu ve damar yoğunluğunda azalma meydana getirdiğini düşünmekteyiz. Destekler şekilde, ElShazly ve ark.<sup>459</sup> düşük dereceli inflamasyon sistemik inflamasyonla karakterize obezitede VKİ’deki düşüş ile makular vasküler dansitede artış arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir.

Kesitsel dizaynli bu kapsamlı çalışmanın bazı önemli limitasyonları mevcuttur. DM ve obezite nörolojik hasarda risk faktörleridir.<sup>460</sup> Bireylerin sürekli inflamasyon hali olan bu hastalıklara maruz kalma süreleri nörodejenerasyonda etkili olabilir, çalışmamızda hastaların kronik hastalığa maruziyet süreleri dahil edilmemiştir. Bireysel değişkenleri dahil etmeyip MetS’ in kümülatif etkisini değerlendirdik. RSLT kalınlığında 50 yaşından itibaren incelmeye gözlenmektedir. Her ne kadar daha genç bireyleri çalışmamıza dahil etsek de çalışmanın katılımcıların bazıları 50 yaşın üzerindedir. Bu durum RSLT’ de gözlenen incelmeyi etkilemiş olabilir. MetS tanısı alan bireyler halihazırda DM için ilaç kullanan bireylerdir. Çalışmalarda metformin, insülin ve düşük doz statin kullanımının nörodejenerasyonu önleyebileceği gösterilmiştir.<sup>461,462</sup> Anlamlı sonuç bulunamayan parametreler ilaç kullanımından etkilenmiş olabilir. OKT-Angio

noninvaziv olarak vasküler alanları detaylı görüntülemeye imkan tanısa da radyolojik florosein boya kullanılmadığından sızıntı alanlarını göstermez. Projeksiyon artefaktları vasküler dansitenin yorumlanmasını güçleştirebilir.

Mikrobiyal dental plak ile immun cevap arasındaki dengenin disbiyotik hale gelmesi ve metabolik bozukluklar sonucu oluşan düşük dereceli inflamasyonun; inflamatuvar yolaklarla, anjiyojenik mekanizmalarla ve oksidatif stresin artması yoluyla okular patolojilerin gelişmesine zemin hazırladığını, var olan patolojik durumun şiddetlenmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu bağlantının varlığı ve hangi mekanizmalarla ilişkili olduğu aydınlatılması gereken konular arasında olup, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu kesitsel çalışmada;

1. Gruplar arası değerlendirmede kontrol grubuna kıyasla periodontitis içeren gruplarda klinik periodontal indeklerin tamamında (Pİ, Gİ, SCD ve KAK) anlamlı bir artış olduğu,
2. Gruplar arası biyokimyasal değerlendirmelerde serum inflamatuvar belirteçlerinden olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve nihai inflamasyonu gösteren IL-1 $\beta$ /IL-10 oranının kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda arttığı, en belirgin artışın beklenildiği üzere PD+MS+ grubunda gerçekleştiği,
3. Gruplar arası değerlendirmede serum IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda azaldığı,
4. Gruplar arası değerlendirmede oksidatif stres göstergelerinden olan TOS' un kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda artış gösterdiği, en belirgin artışın ise PD+MS+ grubunda gözleendiği; antiinflamatuvar kapasiteyi yansıtan TAS' ın ise kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda azaldığı, istatistiksel anlamlı azalmanın ise MetS içeren gruplarda gözleendiği,
5. Gruplar arası değerlendirmelerde OSI oranının kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda artış gösterdiği, en belirgin artışın PS+MS+ grubunda gözleendiği,
6. Gruplar arası değerlendirmelerde retina katmanları incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda AMT ve FKT kalınlığının azaldığı, MetS ile birlikte periodontitisin bulunmasının FKT tabakasında belirgin incelemeye sebep olduğu, pRSLT kalınlığına etkisinin ise hafif düzeyde olduğu,
7. Gruplar arası değerlendirmede CMT kalınlığının kontrol grubuna kıyasla hem MetS'li hem de periodontitisli bireylerde azaldığı, ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı,

8. Gruplar arası değerlendirmede kontrol grubuna kıyasla GCL tabakasında MetS içeren gruplarda beklenilenin aksine artış, periodontitisli grupta ise azalma gözlendiği,
9. Gruplar arası değerlendirmede FVD değerinin kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda azaldığı sonuçları gösterilmiştir.

nceki araştırmaları <sup>252,400</sup> destekler şekilde MetS' e sahip periodontitisli bireylerde inflamasyonun ve oksidatif stresin arttığı görüldü. MetS' e bağlı retinanın bazı katmanlarındaki incelmenin periodontitis varlığında arttığı tespit edildi. Periodontal hastalığın dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri ve oksidan yükü arttırması sebebiyle yüksek metabolik aktiviteye sahip makulaya etki ederek nörodejenerasyonu etkilediğini düşünmekteyiz. Daha ileri çalışmalar, lokal etkinin ötesinde birçok sistemik hastalık ile etkileşim halinde olan periodontal hastalığın nörodejenerasyonla da olan ilişkisini ortaya koyabilir.

## KAYNAKÇA

1. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000*. Feb 2020;82(1):257-267.
2. Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. *J Periodontal Res*. Feb 2009;44(1):43-51.
3. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*. Apr 2000;27(4):267-272.
4. Cengiz MI, Sümer P, Cengiz S, Yavuz U. The effect of the duration of the dialysis in hemodialysis patients on dental and periodontal findings. *Oral Dis*. Jul 2009;15(5):336-341.
5. Sabharwal A, Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA. Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontol 2000*. Oct 2018;78(1):212-226.
6. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Periodontol*. Apr 2013;84(4 Suppl):S85-s105.
7. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright©2022, StatPearls Publishing LLC. ; 2022.
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. Oct 20 2009;120(16):1640-1645.
9. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jun 1 2003;23(6):1042-1047.
10. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. Dec 14 2006;444(7121):860-867.
11. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*. Nov 2005;76(11 Suppl):2075-2084.
12. Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J*. Apr 2017;67(2):67-77.
13. Arjunan P. Eye on the Enigmatic Link: Dysbiotic Oral Pathogens in Ocular Diseases; The Flip Side. *Int Rev Immunol*. 2021;40(6):409-432.
14. Kortuem K, Geiger LK, Levin LA. Differential susceptibility of retinal ganglion cells to reactive oxygen species. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 2000;41(10):3176-3182.
15. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S9-S16.
16. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S74-S84.
17. Wolff L, Dahlen G, Aepli D. Bacteria as Risk Markers for Periodontitis. *J Periodontol*. May 1994;65 Suppl 5S:498-510.
18. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocana-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontal Res*. Feb 2005;40(1):36-42.

19. Michael Newman H, Takei. Fermin Carranza, Perry Klokkevold. Periodontal Disease Pathogenesis. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*. 13 ed: ELSEVIER; 2018.
20. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. May 2017;44(5):456-462.
21. Reynolds I, Duane B. Periodontal disease has an impact on patients' quality of life. *Evid Based Dent*. Mar 23 2018;19(1):14-15.
22. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. Sep 16 2017;390(10100):1211-1259.
23. Sanz M. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease. Vol 12: Oxford University Press; 2010:B2-B2.
24. Jin LJ, Lamster IB, Greenspan JS, Pitts NB, Scully C, Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Dis*. Oct 2016;22(7):609-619.
25. Tonetti MS, Bottenberg P, Conrads G, et al. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. Mar 2017;44 Suppl 18:S135-S144.
26. Borrell LN, Beck JD, Heiss G. Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the Dental Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Public Health*. Feb 2006;96(2):332-339.
27. Borrell LN, Crawford ND. Socioeconomic position indicators and periodontitis: examining the evidence. *Periodontol 2000*. Feb 2012;58(1):69-83.
28. ALPAN AL. Systemic Drug Administration with Non-surgical Periodontal Therapy. *Türkiye Klinikleri*. 2019:21-28.
29. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S313-S318.
30. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S68-S77.
31. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S237-S248.
32. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S162-S170.
33. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S1-S8.
34. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*. Dec 1999;4(1):7-19.

35. Huang S, Li Z, He T, et al. Microbiota-based Signature of Gingivitis Treatments: A Randomized Study. *Sci Rep*. Apr 20 2016;6:24705.
36. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol*. May 1986;13(5):345-359.
37. Sheiham A. Impact of dental treatment on the incidence of dental caries in children and adults. *Community Dent Oral Epidemiol*. Feb 1997;25(1):104-112.
38. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S17-S27.
39. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S46-S73.
40. Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI. The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. Apr 2015;42(4):356-362.
41. Holmstrup P, Plemmons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S28-S43.
42. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. Dec 1999;4(1):1-6.
43. Newman M.G. KPR, Carranza F.A. Chronic periodontitis. *Carranza's Clinical Periodontology* 2006:494-499.
44. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. Dec 1999;4(1):32-38.
45. Lindhe J RR, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, Löe H, Schoor R Consensus report: chronic periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999(4):38.
46. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S159-S172.
47. Needleman I, Garcia R, Gkranias N, et al. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S112-S129.
48. Harsh Parikh CA, Hiral Parikh, Shilpa Duseja. Critical Evaluation of the 2017 Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions – An Update *International Journal of Dentistry Research* 2020;5(2):104-109.
49. Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2010;2:79-91.
50. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*. May 1986;13(5):431-445.
51. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:9-21.
52. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. Apr 2018;97(4):371-380.
53. Herrero ER, Fernandes S, Verspecht T, et al. Dysbiotic Biofilms Deregulate the Periodontal Inflammatory Response. *J Dent Res*. May 2018;97(5):547-555.
54. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*. Dec 2014;29(6):248-257.
55. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000*. 2006;40:50-76.
56. Feres M, Teles F, Teles R, Figueiredo LC, Faveri M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. *Periodontol 2000*. Oct 2016;72(1):30-53.
57. Kinane DF, Demuth DR, Gorr SU, Hajishengallis GN, Martin MH. Human variability in innate immunity. *Periodontol 2000*. 2007;45:14-34.

58. Kinane DF, Hajishengallis G. Polymicrobial infections, biofilms, and beyond. *J Clin Periodontol*. May 2009;36(5):404-405.
59. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*. Jun 1997;14:33-53.
60. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000*. 2009;50:52-64.
61. Lamont RJ, Jenkinson HF. Subgingival colonization by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol*. Dec 2000;15(6):341-349.
62. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000*. Oct 2000;24:28-55.
63. Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontol 2000*. Feb 1997;13:91-120.
64. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003;31:32-42.
65. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J*. May 2013;7(5):1016-1025.
66. Borilova Linhartova P, Danek Z, Deissova T, et al. Interleukin Gene Variability and Periodontal Bacteria in Patients with Generalized Aggressive Form of Periodontitis. *Int J Mol Sci*. Jul 2 2020;21(13).
67. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Front Oral Biol*. 2012;15:41-55.
68. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. Aug 2008;79(8 Suppl):1585-1591.
69. Liu J, Du X, Chen J, Hu L, Chen L. The induction expression of human beta-defensins in gingival epithelial cells and fibroblasts. *Arch Oral Biol*. Oct 2013;58(10):1415-1421.
70. Guo Z, Zhang M, Tang H, Cao X. Fas signal links innate and adaptive immunity by promoting dendritic-cell secretion of CC and CXC chemokines. *Blood*. Sep 15 2005;106(6):2033-2041.
71. Grande MA, Belstrom D, Damgaard C, et al. Complement split product C3c in saliva as biomarker for periodontitis and response to periodontal treatment. *J Periodontal Res*. Jan 2021;56(1):27-33.
72. Hajishengallis G, Kajikawa T, Hajishengallis E, et al. Complement-Dependent Mechanisms and Interventions in Periodontal Disease. *Front Immunol*. 2019;10:406.
73. Li JP, Chen Y, Ng CH, et al. Differential expression of Toll-like receptor 4 in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontal Res*. Dec 2014;49(6):845-854.
74. Ghaderi H, Kiany F, Razmkhah M, et al. mRNA expression of pattern recognition receptors and their signaling mediators in healthy and diseased gingival tissues. *J Indian Soc Periodontol*. Mar 2014;18(2):150-154.
75. Rietschel ET, Brade H. Bacterial endotoxins. *Sci Am*. Aug 1992;267(2):54-61.
76. Lewkowicz N, Mycko MP, Przygodzka P, et al. Induction of human IL-10-producing neutrophils by LPS-stimulated Treg cells and IL-10. *Mucosal Immunol*. Mar 2016;9(2):364-378.
77. Nicu EA, Rijkschroeff P, Wartewig E, Nazmi K, Loos BG. Characterization of oral polymorphonuclear neutrophils in periodontitis patients: a case-control study. *BMC Oral Health*. Aug 24 2018;18(1):149.
78. Kramer B, Kebschull M, Nowak M, et al. Role of the NK cell-activating receptor CRACC in periodontitis. *Infect Immun*. Mar 2013;81(3):690-696.

79. Wang Y, Zhang W, Xu L, Jin JO. Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide Induced Proliferation and Activation of Natural Killer Cells in Vivo. *Molecules*. Aug 19 2016;21(8).
80. Yang J, Zhu Y, Duan D, et al. Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis. *Arch Oral Biol*. Dec 2018;96:234-242.
81. Pasare C, Medzhitov R. Toll-dependent control mechanisms of CD4 T cell activation. *Immunity*. Nov 2004;21(5):733-741.
82. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*. Jun 1997;14:216-248.
83. Becerra-Ruiz JS, Guerrero-Velazquez C, Martinez-Esquivias F, Martinez-Perez LA, Guzman-Flores JM. Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. *Oral Dis*. Sep 2022;28(6):1441-1447.
84. Han YK, Jin Y, Miao YB, Shi T, Lin XP. CD8(+) Foxp3(+) T Cells Affect Alveolar Bone Homeostasis via Modulating Tregs/Th17 During Induced Periodontitis: an Adoptive Transfer Experiment. *Inflammation*. Oct 2018;41(5):1791-1803.
85. Wang L, Wang J, Jin Y, Gao H, Lin X. Oral administration of all-trans retinoic acid suppresses experimental periodontitis by modulating the Th17/Treg imbalance. *J Periodontol*. May 2014;85(5):740-750.
86. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. Jun 22 2017;3:17038.
87. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145-173.
88. Liu S. Release of Antibodies and Cytokines from B Cells. *Methods Mol Biol*. 2018;1868:201-207.
89. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000*. Oct 2015;69(1):255-273.
90. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*. Oct 2017;75(1):116-151.
91. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. Nov 2009;9(11):799-809.
92. Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, et al. A dysbiotic microbiome triggers T(H)17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci Transl Med*. Oct 17 2018;10(463).
93. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*. Jun 1997;14:144-157.
94. Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000*. Feb 2010;52(1):163-206.
95. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43:160-232.
96. Smalley JW. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res*. Jul 1994;8(2):320-328.
97. Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjaderhane L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand*. Feb 2007;65(1):1-13.
98. Verstappen J, Von den Hoff JW. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): their biological functions and involvement in oral disease. *J Dent Res*. Dec 2006;85(12):1074-1084.
99. Goncalves LD, Oliveira G, Hurtado PA, et al. Expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflamed gingival biopsies. *J Periodontal Res*. Oct 2008;43(5):570-577.

100. Garlet GP, Martins W, Jr., Fonseca BA, Ferreira BR, Silva JS. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. Aug 2004;31(8):671-679.
101. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci*. May 1 2006;11:1696-1701.
102. Huang CB, Alimova Y, Ebersole JL. Macrophage polarization in response to oral commensals and pathogens. *Pathog Dis*. Apr 2016;74(3).
103. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. Dec 2005;5(12):953-964.
104. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. *Int J Mol Sci*. Dec 29 2017;19(1).
105. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. Dec 2010;89(12):1349-1363.
106. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. Apr 25 2013;496(7446):445-455.
107. Rath M, Muller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. *Front Immunol*. 2014;5:532.
108. Biswas SK, Chittechath M, Shalova IN, Lim JY. Macrophage polarization and plasticity in health and disease. *Immunol Res*. Sep 2012;53(1-3):11-24.
109. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. Jun 1997;14:54-78.
110. Becerra-Ruiz JS, Guerrero-Velázquez C, Martínez-Esquivias F, Martínez-Pérez LA, Guzmán-Flores JM. Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. *Oral Dis*. Sep 2022;28(6):1441-1447.
111. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. Aug 2008;79(8 Suppl):1569-1576.
112. AlQranei MS, Chellaiah MA. Osteoclastogenesis in periodontal diseases: Possible mediators and mechanisms. *J Oral Biosci*. Jun 2020;62(2):123-130.
113. Gibertoni F, Sommer MEL, Esquisatto MAM, et al. Evolution of Periodontal Disease: Immune Response and RANK/RANKL/OPG System. *Braz Dent J*. Nov-Dec 2017;28(6):679-687.
114. Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, et al. TNF-alpha Directly Enhances Osteocyte RANKL Expression and Promotes Osteoclast Formation. *Front Immunol*. 2019;10:2925.
115. Sanchez-Hernandez PE, Zamora-Perez AL, Fuentes-Lerma M, Robles-Gomez C, Mariaud-Schmidt RP, Guerrero-Velazquez C. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis. *Oral Dis*. Jul 2011;17(5):522-529.
116. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:503754.
117. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:434010.
118. Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000*. 2006;40:29-49.
119. Ramadan DE, Hariyani N, Indrawati R, Ridwan RD, Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *Eur J Dent*. Jul 2020;14(3):483-495.
120. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol*. Jan 2003;74(1):103-110.

121. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*. Apr 16 2019;50(4):778-795.
122. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*. Mar 2011;38 Suppl 11:60-84.
123. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. Mar 15 1996;87(6):2095-2147.
124. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. Mar 2003;74(3):391-401.
125. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1beta is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci*. Jan 2 2020;12(1):2.
126. Oduncuoglu BF, Alaaddinoglu EE, Colak T, Akdur A, Haberal M. Effects of Renal Transplantation and Hemodialysis on Patient's General Health Perception and Oral Health-Related Quality of Life: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Transplant Proc*. Apr 2020;52(3):785-792.
127. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostack L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol*. Aug 1991;18(7):548-554.
128. Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, et al. Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol*. Apr 2010;37(4):324-333.
129. Cicek Ari V, Ilarslan YD, Erman B, et al. Statins and IL-1beta, IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation*. Aug 2016;39(4):1547-1557.
130. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*. May 1 2008;180(9):5771-5777.
131. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol*. May 2008;121(5):1108-1111.
132. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109.
133. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest*. Nov 1995;96(5):2304-2310.
134. Walmsley M, Katsikis PD, Abney E, et al. Interleukin-10 inhibition of the progression of established collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. Mar 1996;39(3):495-503.
135. O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev*. Jun 2008;223:114-131.
136. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*. May 1991;26(3 Pt 2):230-242.
137. Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res*. Jul 1993;28(4):241-247.
138. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol 2000*. Feb 2018;76(1):85-96.
139. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. Mar 2011;38 Suppl 11:44-48.

140. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* Jan 1 1998;160(1):403-409.
141. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF- $\alpha$  on Bone Homeostasis. *Front Immunol.* 2014;5:48.
142. Nguyen L, Dewhirst FE, Hauschka PV, Stashenko P. Interleukin-1 beta stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine Cytokine Res.* Apr 1991;10(1-2):15-21.
143. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* Dec 5 2014;224:164-175.
144. Almerich-Silla JM, Montiel-Company JM, Pastor S, Serrano F, Puig-Silla M, Dasi F. Oxidative Stress Parameters in Saliva and Its Association with Periodontal Disease and Types of Bacteria. *Dis Markers.* 2015;2015:653537.
145. Buczek P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol.* Feb 2015;66(1):3-9.
146. Johnstone AM, Koh A, Goldberg MB, Glogauer M. A hyperactive neutrophil phenotype in patients with refractory periodontitis. *J Periodontol.* Sep 2007;78(9):1788-1794.
147. Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc).* Jun 2005;70(6):619-628.
148. Konopka T, Krol K, Kopec W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* Nov-Dec 2007;55(6):417-422.
149. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med.* Apr 1 2009;46(7):914-921.
150. Banasova L, Kamodyova N, Jansakova K, et al. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig.* Mar 2015;19(2):201-207.
151. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* Sep 30 1991;91(3c):2s-13s.
152. Halliwell B, Gutteridge JM. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Mol Aspects Med.* 1985;8(2):89-193.
153. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
154. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* Jun 2008;4(2):89-96.
155. Niki E. Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;498:186-199.
156. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 1990;186:1-85.
157. Kopani M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biro C. Oxidative stress and electron spin resonance. *Clin Chim Acta.* Feb 2006;364(1-2):61-66.
158. Canakçi CF, Çiçek Y, Canakçi V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc).* Jun 2005;70(6):619-628.
159. Sánchez-Siles M, Lucas-Azorin J, Salazar-Sánchez N, Carbonell-Meseguer L, Camacho-Alonso F. Salivary Concentration of Oxidative Stress Biomarkers in a Group of Patients with Peri-Implantitis: A Transversal Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* Oct 2016;18(5):1015-1022.

160. Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y, et al. Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. *J Periodontol*. May 2018;89(5):586-595.
161. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*. Feb 2007;34(2):103-110.
162. Correa MG, Pires PR, Ribeiro FV, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res*. Apr 2017;52(2):201-209.
163. Dias IH, Matthews JB, Chapple IL, Wright HJ, Dunston CR, Griffiths HR. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro-inflammatory cytokines. *J Clin Periodontol*. Jan 2011;38(1):1-7.
164. White P, Cooper P, Milward M, Chapple I. Differential activation of neutrophil extracellular traps by specific periodontal bacteria. *Free Radic Biol Med*. Oct 2014;75 Suppl 1:S53.
165. Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. Aug 2016;43(8):652-658.
166. Gustafsson A, Asman B. Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after Fc delta-receptor stimulation. *J Clin Periodontol*. Jan 1996;23(1):38-44.
167. Gustafsson A, Ito H, Asman B, Bergström K. Hyper-reactive mononuclear cells and neutrophils in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. Feb 2006;33(2):126-129.
168. Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergström KG, Asman BE. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. *J Periodontol*. Feb 2003;74(2):219-224.
169. Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergström K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation. *J Clin Periodontol*. May 1998;25(5):394-398.
170. Tothova L, Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front Physiol*. 2017;8:1055.
171. Baltacioglu E, Yuva P, Aydin G, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol*. Oct 2014;85(10):1432-1441.
172. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. Mar 2012;39(3):239-248.
173. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S1.
174. Lakschevitz FS, Aboodi GM, Glogauer M. Oral neutrophil transcriptome changes result in a pro-survival phenotype in periodontal diseases. *PLoS One*. 2013;8(7):e68983.
175. Aboodi GM, Goldberg MB, Glogauer M. Refractory periodontitis population characterized by a hyperactive oral neutrophil phenotype. *J Periodontol*. May 2011;82(5):726-733.
176. Wruck CJ, Fragoulis A, Gurzynski A, et al. Role of oxidative stress in rheumatoid arthritis: insights from the Nrf2-knockout mice. *Ann Rheum Dis*. May 2011;70(5):844-850.
177. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res*. May 2013;92(5):399-408.

178. Guan SM, Shu L, Fu SM, Liu B, Xu XL, Wu JZ. Prevotella intermedia upregulates MMP-1 and MMP-8 expression in human periodontal ligament cells. *FEMS Microbiol Lett.* Oct 2009;299(2):214-222.
179. Reynolds JJ. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Dis.* Mar 1996;2(1):70-76.
180. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:615486.
181. Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. *Innate Immun.* Oct 2015;21(7):714-725.
182. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res.* Feb 2014;49(1):129-136.
183. Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radic Biol Med.* Aug 2015;85:95-104.
184. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis.* May 2000;6(3):138-151.
185. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev.* May 2012;70(5):257-265.
186. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res.* Nov 2010;89(11):1241-1246.
187. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* Dec 2005;38(12):1103-1111.
188. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* Jun 2006;33(6):385-392.
189. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R. Evaluation of Salivary and Serum Antioxidant and Oxidative Stress Statuses in Patients with Chronic Periodontitis: A Case-Control Study. *Front Physiol.* 2017;8:189.
190. Bakhtiari S, Azimi S, Mehdipour M, Amini S, Elmi Z, Namazi Z. Effect of Cigarette Smoke on Salivary Total Antioxidant Capacity. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* Fall 2015;9(4):281-284.
191. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol.* Jul 2004;31(7):515-521.
192. Buduneli N, Kardeşler L, Işık H, et al. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol.* Mar 2006;33(3):159-164.
193. Aycicek A, Varma M, Ahmet K, Abdurrahim K, Erel O. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.* May 2011;170(5):645-651.
194. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Mar 2004;286(3):R431-444.
195. Akalin FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* Jul 2007;34(7):558-565.
196. Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, et al. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol.* Feb 2014;85(2):317-326.
197. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* Nov 2014;93(11):1045-1053.

198. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. Mar 2017;44 Suppl 18:S94-s105.
199. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. Jan 2015;15(1):30-44.
200. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*. Jun 2020;83(1):90-106.
201. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight*. Oct 5 2017;2(19).
202. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. Oct 2017;13(10):606-620.
203. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. Jun 2020;83(1):7-13.
204. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol 2000*. Oct 2016;72(1):153-175.
205. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000*. Jun 2013;62(1):271-286.
206. Bartold PM. Oral health and systemic health - the great disconnect. *Aust Dent J*. Dec 2012;57(4):403.
207. Teles R, Wang CY. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis*. Jul 2011;17(5):450-461.
208. Chavakis T, Mitroulis I, Hajishengallis G. Hematopoietic progenitor cells as integrative hubs for adaptation to and fine-tuning of inflammation. *Nat Immunol*. Jul 2019;20(7):802-811.
209. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. Nov 10 2018;392(10159):1789-1858.
210. Teles F, Wang Y, Hajishengallis G, Hasturk H, Marchesan JT. Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. *Periodontol 2000*. Feb 2021;85(1):126-160.
211. Xiao E, Mattos M, Vieira GHA, et al. Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host Microbe*. Jul 12 2017;22(1):120-128.e124.
212. Hajishengallis G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. *Periodontol 2000*. Jun 2022;89(1):9-18.
213. Farrugia C, Stafford GP, Potempa J, et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Febs j*. Mar 2021;288(5):1479-1495.
214. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. Aug 14 2013;14(2):195-206.
215. Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*. Feb 17 2015;42(2):344-355.
216. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell*. Jul 23 2020;182(2):447-462.e414.
217. Pham T. The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients. *Int J Dent Hyg*. Nov 2018;16(4):484-491.

218. Iwasaki M, Sato M, Minagawa K, Manz MC, Yoshihara A, Miyazaki H. Longitudinal relationship between metabolic syndrome and periodontal disease among Japanese adults aged  $\geq 70$  years: the Niigata Study. *J Periodontol*. Apr 2015;86(4):491-498.
219. Pirih FQ, Monajemzadeh S, Singh N, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontol 2000*. Oct 2021;87(1):50-75.
220. Adachi N, Kobayashi Y. One-year follow-up study on associations between dental caries, periodontitis, and metabolic syndrome. *J Oral Sci*. 2020;62(1):52-56.
221. Kaye EK, Chen N, Cabral HJ, Vokonas P, Garcia RI. Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. *J Dent Res*. Jul 2016;95(7):822-828.
222. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. Apr 2010;81(4):512-519.
223. Nascimento GG, Leite FRM, Peres KG, Demarco FF, Corrêa MB, Peres MA. Metabolic syndrome and periodontitis: A structural equation modeling approach. *J Periodontol*. Jun 2019;90(6):655-662.
224. Sakurai SI, Yamada SI, Karasawa I, Sakurai A, Kurita H. A longitudinal study on the relationship between dental health and metabolic syndrome in Japan. *J Periodontol*. Jul 2019;90(7):728-746.
225. Tegelberg P, Tervonen T, Knuuttila M, et al. Long-term metabolic syndrome is associated with periodontal pockets and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol*. Aug 2019;46(8):799-808.
226. Bullon P, Jaramillo R, Santos-Garcia R, et al. Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *J Periodontol*. Feb 2014;85(2):e1-8.
227. Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. Oral inflammatory process and general health. Part 2: How does the periapical inflammatory process compromise general health? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Jan 2011;15(1):35-51.
228. Rosenow EC. Studies on elective localization focal infection with special reference to oral sepsis'. *Journal of Dental Research*. 1919;1(3):205-267.
229. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect*. Jul 2000;2(8):897-906.
230. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. Oct 2000;13(4):547-558.
231. Lin P. Importance of the intestinal microbiota in ocular inflammatory diseases: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. Apr 2019;47(3):418-422.
232. Hernández-Zimbrón LF, Zamora-Alvarado R, Ochoa-De la Paz L, et al. Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8374647.
233. Arjunan P, Swaminathan R. Do Oral Pathogens Inhabit the Eye and Play a Role in Ocular Diseases? *J Clin Med*. May 23 2022;11(10).
234. Inana G, Murat C, An W, Yao X, Harris IR, Cao J. RPE phagocytic function declines in age-related macular degeneration and is rescued by human umbilical tissue derived cells. *J Transl Med*. Mar 13 2018;16(1):63.
235. Devine L, Lightman SL, Greenwood J. Role of LFA-1, ICAM-1, VLA-4 and VCAM-1 in lymphocyte migration across retinal pigment epithelial monolayers in vitro. *Immunology*. Jul 1996;88(3):456-462.
236. Arjunan P, Swaminathan R, Yuan J, et al. Invasion of Human Retinal Pigment Epithelial Cells by *Porphyromonas gingivalis* leading to Vacuolar/Cytosolic localization and Autophagy dysfunction In-Vitro. *Sci Rep*. May 4 2020;10(1):7468.
237. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment. *Ejifcc*. Mar 2017;28(1):25-42.

238. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. Dec 1988;37(12):1595-1607.
239. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. May 2006;23(5):469-480.
240. Organization WH. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*: World health organization;1999.
241. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. May 16 2001;285(19):2486-2497.
242. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. Jan-Feb 2018;36(1):14-20.
243. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis*. Mar 16 2017;14:E24.
244. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. Jun 2017;128:40-50.
245. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. Feb 26 2018;20(2):12.
246. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. Sep 2018;12(5):783-789.
247. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab Syndr Relat Disord*. Jun 2019;17(5):296-302.
248. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):629-639.
249. Organization WH. Classification of diabetes mellitus. 2019.
250. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. Jun 1999;48(6):1270-1274.
251. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. Jun 2002;32 Suppl 3:14-23.
252. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res*. Jun 2009;88(6):503-518.
253. Zhang Q, Fang W, Ma L, Wang ZD, Yang YM, Lu YQ. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. Apr 2018;97(15):e0415.
254. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- $\alpha$ , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. Feb 2014;51(1):123-131.
255. Zheng J, Chen S, Albiero ML, et al. Diabetes Activates Periodontal Ligament Fibroblasts via NF- $\kappa$ B In Vivo. *J Dent Res*. May 2018;97(5):580-588.
256. Lim JC, Ko KI, Mattos M, et al. TNF $\alpha$  contributes to diabetes impaired angiogenesis in fracture healing. *Bone*. Jun 2017;99:26-38.

257. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol* 2000. Feb 2020;82(1):214-224.
258. Sarkar PD, Choudhury AB. Relationships between serum osteocalcin levels versus blood glucose, insulin resistance and markers of systemic inflammation in central Indian type 2 diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Jun 2013;17(12):1631-1635.
259. Pacios S, Kang J, Galicia J, et al. Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation. *Faseb j*. Apr 2012;26(4):1423-1430.
260. Pacios S, Andrianakaja O, Kang J, et al. Bacterial infection increases periodontal bone loss in diabetic rats through enhanced apoptosis. *Am J Pathol*. Dec 2013;183(6):1928-1935.
261. Patil VS, Patil VP, Gokhale N, Acharya A, Kangokar P. Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetes Mellitus: Oxidative Stress as a Common Factor in Periodontal Tissue Injury. *J Clin Diagn Res*. Apr 2016;10(4):Bc12-16.
262. Wang M, Chen F, Wang J, Zeng Z, Yang Q, Shao S. Th17 and Treg lymphocytes in obesity and Type 2 diabetic patients. *Clin Immunol*. Dec 2018;197:77-85.
263. Graves DT, Naguib G, Lu H, Leone C, Hsue H, Krall E. Inflammation is more persistent in type 1 diabetic mice. *J Dent Res*. Apr 2005;84(4):324-328.
264. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*. Jul 11 2011;13:e23.
265. Nonaka K, Kajiura Y, Bando M, et al. Advanced glycation end-products increase IL-6 and ICAM-1 expression via RAGE, MAPK and NF- $\kappa$ B pathways in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. Jun 2018;53(3):334-344.
266. Shetty N, Thomas B, Ramesh A. Comparison of neutrophil functions in diabetic and healthy subjects with chronic generalized periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. May 2008;12(2):41-44.
267. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol*. Apr 2013;84(4 Suppl):S135-152.
268. Suvan JE, Finer N, D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity. *Periodontol* 2000. Oct 2018;78(1):98-128.
269. Amar S, Leeman S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to obesity. *Mol Oral Microbiol*. Oct 2013;28(5):331-341.
270. Federation WO. World Obesity Atlas 2023; <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>. Accessed 09.05.2023.
271. Jagannathachary S, Kamaraj D. Obesity and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. Apr 2010;14(2):96-100.
272. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res*. May 2007;86(5):400-409.
273. Dahiya P, Kamal R, Gupta R. Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. *Indian J Endocrinol Metab*. Jan 2012;16(1):88-93.
274. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. Dec 2000;21(6):697-738.
275. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. Mar 1 1994;73(7):460-468.
276. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. Oct 1 2005;366(9492):1197-1209.
277. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. Apr 2014;63(4):250-259.
278. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. Dec 2007;56(12):2910-2918.

279. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* Nov 2005;46(11):2347-2355.
280. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic Syndrome, Obesity, and Mortality: Impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care.* 2005;28(2):391-397.
281. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes care.* 2011;34(1):210-215.
282. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* Aug 30 2020;21(17).
283. Akman PT, Fentoğlu O, Yılmaz G, Arpak N. Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol.* Aug 2012;83(8):1057-1062.
284. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res.* Jul 2001;80(7):1631-1636.
285. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol.* Oct 2005;76(10):1721-1728.
286. da Silva FG, Pola NM, Casarin M, Silva CFE, Muniz F. Association between clinical measures of gingival inflammation and obesity in adults: systematic review and meta-analyses. *Clin Oral Investig.* Jul 2021;25(7):4281-4298.
287. Pamuk F, Kantarci A. Inflammation as a link between periodontal disease and obesity. *Periodontol 2000.* Oct 2022;90(1):186-196.
288. Kotsis V, Jordan J, Micic D, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens.* Jul 2018;36(7):1427-1440.
289. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* Oct 1 2007;204(10):2449-2460.
290. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension.* Feb 2011;57(2):132-140.
291. Del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera E, et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* Aug 2020;27(4):281-289.
292. Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger J. The relationship of education to blood pressure: findings on 40,000 employed Chicagoans. *Circulation.* Dec 1976;54(6):987-992.
293. Arboleda S, Vargas M, Losada S, Pinto A. Review of obesity and periodontitis: an epidemiological view. *Br Dent J.* Aug 2019;227(3):235-239.
294. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension.* Nov 2014;64(5):924-928.
295. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:7-17.
296. Snell RS. *Clinical anatomy for Medical Students.* Third ed: Little Brown; 1986.
297. Williams PL WR, Dyson M, Bannister LH. . *Gray's Anatomy.* Thirty-Seventh ed: Churchill Livingstone; 1989.
298. K. Bailey Freund MD DSM, William F. Mieler MD , Lawrence A. Yannuzzi MD. *The Retinal Atlas.* Second ed: Elsevier; 2016.

299. Douglas EK RL, Allen CE. *Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy*. Eighteenth ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1984.
300. Wojciech Pawlina MHR. *Histology A Text and Atlas. With correlated cell and molecular biology* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2006.
301. Fiore MD. *Atlas of Human Histology*. Fourth ed. Philadelphia Lea&Febiger; 2001.
302. Gökmen F. *Sistematik Anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi; 2003.
303. Tekelioğlu M. *Özel Histoloji: İnce Yapı ve Gelişme*. Ankara Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları; 2002.
304. Elhan AKA. *Anatomi*. Third ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.
305. Recep ÖF. *Göz anatomisi*. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2016.
306. Margalit E, Sadda SR. Retinal and optic nerve diseases. *Artif Organs*. Nov 2003;27(11):963-974.
307. YA APA. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.
308. J.S. SAaL. *Human Histology*. Third ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
309. Paker Ş. *Histoloji*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 1993.
310. Sancak B. CM. *Fonksiyonel Anatomi: Baş-Boyun ve İç Organlar*. Ankara: Metu Press; 1999.
311. Yang S, Zhou J, Li D. Functions and Diseases of the Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol*. 2021;12:727870.
312. Chong CM, Zheng W. Artemisinin protects human retinal pigment epithelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative damage through activation of ERK/CREB signaling. *Redox Biol*. Oct 2016;9:50-56.
313. Chen M, Wang J, Yang Y, et al. Redox-dependent regulation of end-binding protein 1 activity by glutathionylation. *Sci China Life Sci*. Apr 2021;64(4):575-583.
314. Ferrara M, Lugano G, Sandinha MT, Kearns VR, Geraghty B, Steel DHW. Biomechanical properties of retina and choroid: a comprehensive review of techniques and translational relevance. *Eye (Lond)*. Jul 2021;35(7):1818-1832.
315. YALÇINBAYIR Ö. Makula Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2013;6(1):4.
316. JJ. K. Klinik Oftalmoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011: 594-646.
317. Smith MF, Doyle JW. Clinical examination of glaucoma. *Ophthalmology. St Louis, Mo*. 2004;1431-1434.
318. Zarei R, Anvari P, Eslami Y, et al. Retinal nerve fibre layer thickness is reduced in metabolic syndrome. *Diabet Med*. Aug 2017;34(8):1061-1066.
319. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. May 1995;119(5):627-636.
320. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical Coherence Tomography of the Human Retina. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113(3):325-332.
321. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *science*. 1991;254(5035):1178-1181.
322. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. Jan 2008;27(1):45-88.
323. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch Ophthalmol*. May 1981;99(5):837-839.
324. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res*. Jan 2007;26(1):57-77.
325. Lim LS, Cheung G, Lee SY. Comparison of spectral domain and swept-source optical coherence tomography in pathological myopia. *Eye (Lond)*. Apr 2014;28(4):488-491.
326. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Opt Express*. Aug 21 2006;14(17):7821-7840.

327. Garcia-Martin E, Tello A, Vilades E, et al. Diagnostic Ability and Capacity of Optical Coherence Tomography-Angiography to Detect Retinal and Vascular Changes in Patients with Fibromyalgia. *J Ophthalmol.* 2022;2022:3946017.
328. Organization WH. *World report on ageing and health*: World Health Organization; 2015.
329. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology.* 1967;38(6):610-616.
330. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* Dec 1975;25(4):229-235.
331. Lin CY, Chen F, Hariri A, et al. Photoacoustic Imaging for Noninvasive Periodontal Probing Depth Measurements. *J Dent Res.* Jan 2018;97(1):23-30.
332. GP44-A4 C. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline.* Fourth ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
333. Karaca C, Karaca Z. Beyond Hyperglycemia, Evidence for Retinal Neurodegeneration in Metabolic Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Mar 1 2018;59(3):1360-1367.
334. New SH, Leow SN, Vasudevan SK, Idris IB, Tang SF, Din NM. Relationship between anthropometric and biochemical changes of metabolic syndrome with retinal nerve fiber layer and macular thickness. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246830.
335. Poh S, Mohamed Abdul RB, Lamoureux EL, Wong TY, Sabanayagam C. Metabolic syndrome and eye diseases. *Diabetes Res Clin Pract.* Mar 2016;113:86-100.
336. Polat E, Celik E, Togac M, Sahin A. Retinal neurodegeneration in metabolic syndrome: a spectral optical coherence tomography study. *Int J Ophthalmol.* 2023;16(2):224-232.
337. Carrion J, Scisci E, Miles B, et al. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J Immunol.* Sep 15 2012;189(6):3178-3187.
338. HR V, Natesh S, Patil SR. Association between diabetic retinopathy and chronic periodontitis—A cross-sectional study. *Medical Sciences.* 2018;6(4):104.
339. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000.* Jun 2013;62(1):203-217.
340. Larsen T, Fiehn NE. Dental biofilm infections - an update. *Apmis.* Apr 2017;125(4):376-384.
341. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol.* Dec 1999;4(1):54-64.
342. Garlet GP, Cardoso CR, Campanelli AP, et al. The essential role of IFN-gamma in the control of lethal *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in mice. *Microbes Infect.* Apr 2008;10(5):489-496.
343. Slots J. Update on general health risk of periodontal disease. *Int Dent J.* 2003;53 Suppl 3:200-207.
344. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* Nov 2004;15(11):2792-2800.
345. Wen J, Yang J, Shi Y, et al. Comparisons of different metabolic syndrome definitions and associations with coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a rural Chinese population. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126832.
346. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* May 2004;24(5):816-823.

347. Janket SJ, Javaheri H, Ackerson LK, Ayilavarapu S, Meurman JH. Oral Infections, Metabolic Inflammation, Genetics, and Cardiometabolic Diseases. *J Dent Res.* Sep 2015;94(9 Suppl):119s-127s.
348. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. *J Dent Res.* Oct 2010;89(10):1068-1073.
349. Muskopf ML, Daut LD, Weidlich P, Gerchman F, Gross JL, Oppermann RV. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clin Oral Investig.* Mar 2017;21(2):675-683.
350. Chauhan A, Yadav SS, Dwivedi P, Lal N, Usman K, Khattri S. Correlation of Serum and Salivary Cytokines Level With Clinical Parameters in Metabolic Syndrome With Periodontitis. *J Clin Lab Anal.* Sep 2016;30(5):649-655.
351. Li Y, Lu Z, Zhang X, et al. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res.* Feb 2015;94(2):362-370.
352. Jin J, Machado ER, Yu H, et al. Simvastatin inhibits LPS-induced alveolar bone loss during metabolic syndrome. *J Dent Res.* Mar 2014;93(3):294-299.
353. Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisahab Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 18 2007;104(51):20466-20471.
354. Zardawi F, Gul S, Abdulkareem A, Sha A, Yates J. Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases: revisited. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021;7:625579.
355. Teughels W, Dhondt R, Dekeyser C, Quirynen M. Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* Jun 2014;65(1):107-133.
356. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:92-102; discussion 160-102.
357. De Wet LM, Slot DE, Van der Weijden GA. Supportive periodontal treatment: Pocket depth changes and tooth loss. *Int J Dent Hyg.* May 2018;16(2):210-218.
358. Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol.* Nov 2008;79(11):2048-2053.
359. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010;2010.
360. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* Nov 5 2019;11(3):30.
361. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* Jul 11 2020;20(1):204.
362. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens).* Sep 2018;17(3):299-313.
363. Virto L, Cano P, Jiménez-Ortega V, et al. Obesity and periodontitis: An experimental study to evaluate periodontal and systemic effects of comorbidity. *J Periodontol.* Feb 2018;89(2):176-185.
364. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr.* Aug 2012;51(5):513-528.
365. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* Jan 2013;33(1):2-13.
366. Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol.* May 2013;84(5):624-633.

367. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto AL, et al. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol*. May 2011;82(5):676-682.
368. Gonçalves TE, Zimmermann GS, Figueiredo LC, et al. Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol*. May 2015;42(5):431-439.
369. Thanakun S, Pornprasertsuk-Damrongsri S, Izumi Y. Increased oral inflammation, leukocytes, and leptin, and lower adiponectin in overweight or obesity. *Oral Dis*. Oct 2017;23(7):956-965.
370. Boyapati R, Chintalapani S, Ramiseti A, Salavathi SS, Ramachandran R. Evaluation of Serum Leptin and Adiponectin in Obese Individuals with Chronic Periodontitis. *Contemp Clin Dent*. Sep 2018;9(Suppl 2):S210-s214.
371. Han DH, Shin HS, Kim MS, Paek D, Kim HD. Group of serum inflammatory markers and periodontitis-metabolic syndrome coexistence in Koreans. *J Periodontol*. May 2012;83(5):612-620.
372. Khosravi R, Ka K, Huang T, et al. Tumor necrosis factor-  $\alpha$  and interleukin-6: potential interorgan inflammatory mediators contributing to destructive periodontal disease in obesity or metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:728987.
373. Li P, He L, Chen ZB, Luan QX. Biomarkers in Metabolic Syndrome Patients with Chronic Periodontitis. *Chin J Dent Res*. 2020;23(3):191-197.
374. He L, Li P, Sha YQ, Chen ZB, Luan QX, Wang XY. [Levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  in saliva of metabolic syndrome patients]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. May 2010;45(5):269-273.
375. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, et al. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension*. Mar 2003;41(3):488-492.
376. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek D, Kim HD. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwha-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol*. Jul 2010;37(7):609-616.
377. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol*. Jul 2006;77(7):1173-1178.
378. Kâ K, Rousseau MC, Tran SD, Henderson M, Nicolau B. Association between metabolic syndrome and gingival inflammation in obese children. *Int J Dent Hyg*. Aug 2018;16(3):397-403.
379. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*. Jun 2020;83(1):125-153.
380. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000*. Jun 1997;14:112-143.
381. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. Feb 2007;75(2):235-240.
382. Sinatora RV, Chagas EFB, Mattera FOP, et al. Relationship of Inflammatory Markers and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *Metabolites*. Jan 13 2022;12(1).
383. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J*. Aug 2007;71(8):1234-1238.

384. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Oğus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* Jan 2013;84(1):84-93.
385. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* Aug 2001;2(8):675-680.
386. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* May 2010;11(5):373-384.
387. Górská R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* Dec 2003;30(12):1046-1052.
388. Teles RP, Gursky LC, Faveri M, et al. Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* Apr 2010;37(4):313-323.
389. de Lima Oliveira AP, de Faveri M, Gursky LC, et al. Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J Clin Periodontol.* Mar 2012;39(3):295-302.
390. Cicek Ari V, Ilarslan YD, Erman B, et al. Statins and IL-1 $\beta$ , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation.* Aug 2016;39(4):1547-1557.
391. Sert T, Kırzioğlu FY, Fentoğlu O, Aylak F, Mungan T. Serum placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2 levels in periodontal disease, and adverse pregnancy outcomes. *J Periodontol.* Dec 2011;82(12):1735-1748.
392. Amir J, Waite M, Tobler J, et al. The role of hyperglycemia in mechanisms of exacerbated inflammatory responses within the oral cavity. *Cell Immunol.* 2011;272(1):45-52.
393. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* Oct 1 2020;1866(10):165838.
394. Maddux BA, See W, Lawrence JC, Jr., Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes.* Feb 2001;50(2):404-410.
395. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes.* Jan 2003;52(1):1-8.
396. Armutcu F, Ataymen M, Atmaca H, Gurel A. Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(6):785-790.
397. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes.* Jan 2001;50(1):159-165.
398. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* Sep 25 2012;9(1):88.
399. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol.* Jan 2004;31(1):25-29.
400. Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontal Res.* Aug 2016;51(4):489-498.

401. Demircan N, Gurel A, Armutcu F, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H. The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit.* Feb 2008;14(2):Cr97-101.
402. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* Mar 2010;55(1):70-78.
403. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol.* Oct 2014;85(10):1432-1441.
404. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom.* Jan-Mar 2018;11(1):3-9.
405. Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, Cheng CM, Wu WC, Chen HC. The Pathomechanism, Antioxidant Biomarkers, and Treatment of Oxidative Stress-Related Eye Diseases. *Int J Mol Sci.* Jan 23 2022;23(3).
406. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* Oct 2020;37:101799.
407. Kaarniranta K, Uusitalo H, Blasiak J, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* Nov 2020;79:100858.
408. Panon N, Luangsawang K, Rugaber C, et al. Correlation between body mass index and ocular parameters. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:763-769.
409. Dogan B, Kazim Erol M, Dogan U, et al. The retinal nerve fiber layer, choroidal thickness, and central macular thickness in morbid obesity: an evaluation using spectral-domain optical coherence tomography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Mar 2016;20(5):886-891.
410. Baran RT, Baran SO, Toraman NF, Filiz S, Demirbilek H. Evaluation of intraocular pressure and retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell, central macular thickness, and choroidal thickness using optical coherence tomography in obese children and healthy controls. *Niger J Clin Pract.* Apr 2019;22(4):539-545.
411. Luty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol.* Sep 1997;151(3):707-714.
412. Brito PN, Rosas VM, Coentrão LM, et al. Evaluation of visual acuity, macular status, and subfoveal choroidal thickness changes after cataract surgery in eyes with diabetic retinopathy. *Retina.* Feb 2015;35(2):294-302.
413. Ackermann P, Brachert M, Albrecht P, et al. Alterations of the outer retina in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy detected using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol.* Jul 2017;45(5):496-508.
414. Khandhadia S, Lotery A. Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology. *Expert Rev Mol Med.* Oct 20 2010;12:e34.
415. Sene A, Apte RS. Inflammation-Induced Photoreceptor Cell Death. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1074:203-208.
416. Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, Hollander DA. Inflammation in retinal disease. *Int J Inflam.* 2013;2013:724648.
417. Ramazan ZK, Sarı İ, Yıldırım BG, et al. Evaluation of oxidative stress, 3-Nitrotyrosine, and HMGB-1 levels in patients with wet type Age-Related Macular Degeneration. *J Med Biochem.* Jul 29 2022;41(3):275-281.
418. Uğurlu N, Aşık MD, Yülek F, Neselioglu S, Cagil N. Oxidative stress and anti-oxidative defence in patients with age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* Apr 2013;38(4):497-502.

419. Elbay A, Ozer OF, Akkan JCU, et al. Comparison of serum thiol-disulphide homeostasis and total antioxidant-oxidant levels between exudative age-related macular degeneration patients and healthy subjects. *Int Ophthalmol*. Oct 2017;37(5):1095-1101.
420. Lim SW, Bandala-Sanchez E, Kolic M, et al. The Influence of Intravitreal Ranibizumab on Inflammation-associated Cytokine Concentrations in Eyes With Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 1 2018;59(13):5382-5390.
421. Mao C, Yan H. Roles of elevated intravitreal IL-1 $\beta$  and IL-10 levels in proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. Jun 2014;62(6):699-701.
422. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. May 2012;37(5):416-420.
423. Tan W, Zou J, Yoshida S, Jiang B, Zhou Y. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Biol Sci*. 2020;16(15):2989-3001.
424. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels. *Int J Mol Sci*. Jan 28 2021;22(3).
425. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, et al. Retinal tissue thickness in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Exp Optom*. Jan 2016;99(1):78-83.
426. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, et al. Retinal thickness profile of individuals with diabetes. *Ophthalmic Physiol Opt*. Mar 2016;36(2):158-166.
427. Srinivasan S, Pritchard N, Vagenas D, et al. Retinal Tissue Thickness is Reduced in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Curr Eye Res*. Oct 2016;41(10):1359-1366.
428. Kozak M, Kapińska K, Pawlicka A, Wójtowicz A, Pawlicka I. Optic nerve disc veins inflammation (papillophlebitis) - case report. *Folia Med Cracov*. 2018;58(2):67-76.
429. Arroba AI, Campos-Caro A, Aguilar-Diosdado M, Valverde Á M. IGF-1, Inflammation and Retinal Degeneration: A Close Network. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:203.
430. Kaur G, Singh NK. The Role of Inflammation in Retinal Neurodegeneration and Degenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. Dec 30 2021;23(1).
431. Altmann C, Schmidt MHH. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. Jan 1 2018;19(1).
432. Eandi CM, Charles Messance H, Augustin S, et al. Subretinal mononuclear phagocytes induce cone segment loss via IL-1 $\beta$ . *Elife*. Jul 20 2016;5.
433. Gora IM, Ciechanowska A, Ladyzynski P. NLRP3 Inflammasome at the Interface of Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Type 2 Diabetes. *Cells*. Feb 3 2021;10(2).
434. Gallenga CE, Lonardi M, Pacetti S, et al. Molecular Mechanisms Related to Oxidative Stress in Retinitis Pigmentosa. *Antioxidants (Basel)*. May 26 2021;10(6).
435. Vingolo EM, Casillo L, Contento L, Toja F, Florido A. Retinitis Pigmentosa (RP): The Role of Oxidative Stress in the Degenerative Process Progression. *Biomedicines*. Mar 2 2022;10(3).
436. Okita A, Murakami Y, Shimokawa S, et al. Changes of Serum Inflammatory Molecules and Their Relationships with Visual Function in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 1 2020;61(11):30.
437. Kocabora MS, Telli ME, Fazil K, et al. Serum and Aqueous Concentrations of Inflammatory Markers in Diabetic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. Oct 2016;24(5):549-554.
438. Saxena S, Khanna VK, Pant AB, Meyer CH, Singh VK. Elevated tumor necrosis factor in serum is associated with increased retinal ischemia in proliferative eales' disease. *Pathobiology*. 2011;78(5):261-265.
439. Fernández-Vega B, Fernández-Vega Á, Rangel CM, et al. Blockade of Tumor Necrosis Factor-Alpha: A Role for Adalimumab in Neovascular Age-Related

- Macular Degeneration Refractory to Anti-Angiogenesis Therapy? *Case Rep Ophthalmol.* Jan-Apr 2016;7(1):154-162.
440. Jha SK, Jha NK, Kumar D, Ambasta RK, Kumar P. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in Neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* May 2017;1863(5):1132-1146.
  441. Levin LA, Clark JA, Johns LK. Effect of lipid peroxidation inhibition on retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Dec 1996;37(13):2744-2749.
  442. Karti O, Nalbantoglu O, Abali S, Tunc S, Ozkan B. The assessment of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell layer changes in obese children: a cross-sectional study using optical coherence tomography. *Int Ophthalmol.* Aug 2017;37(4):1031-1038.
  443. Koçak N, Arslan N, Karti O, et al. Evaluation of the intraocular pressure in obese adolescents. *Minerva Pediatr.* Oct 2015;67(5):413-418.
  444. Pacheco-Cervera J, Codoñer-Franch P, Simó-Jordá R, Pons-Vázquez S, Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD. Reduced retinal nerve fibre layer thickness in children with severe obesity. *Pediatr Obes.* Dec 2015;10(6):448-453.
  445. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* Mar 26 2021;135(6):731-752.
  446. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* Sep-Oct 2000;45(2):115-134.
  447. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007;2007:43603.
  448. Sadowska-Bartosz I, Bartosz G, Grune T, Sereikaite J. Role of Oxidative, Nitrative, and Chlorinative Protein Modifications in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:3267898.
  449. Bulus AD, Can ME, Baytaroglu A, Can GD, Cakmak HB, Andiran N. Choroidal Thickness in Childhood Obesity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* Jan 1 2017;48(1):10-17.
  450. Fahmy R, Almutairi NM, Al-Muammar MN, Bhat RS, Moubayed N, El-Ansary A. Controlled diabetes amends oxidative stress as mechanism related to severity of diabetic retinopathy. *Sci Rep.* Sep 3 2021;11(1):17670.
  451. Beyazyıldız E, Cankaya AB, Ergan E, et al. Changes of total antioxidant capacity and total oxidant status of aqueous humor in diabetes patients and correlations with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(4):531-536.
  452. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* Jan 1 2004;350(1):48-58.
  453. Teberik K, Eski MT, Doğan S, Pehlivan M, Kaya M. Ocular abnormalities in morbid obesity. *Arq Bras Oftalmol.* Jan-Feb 2019;82(1):6-11.
  454. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jul 15 2011;52(8):5311-5316.
  455. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol.* Mar-Apr 2016;26(2):152-157.
  456. Chan VTT, Sun Z, Tang S, et al. Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* Apr 2019;126(4):497-510.

457. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5.
458. Arrigo A, Aragona E, Capone L, et al. Advanced Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Age-related Macular Degeneration Complicated by Onset of Unilateral Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. Nov 2018;195:233-242.
459. ElShazly M, Salama M, Elessawy K. Changes in the Macular Vascular Density After Bariatric Surgery Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:3131-3137.
460. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. May 2017;1863(5):1037-1045.
461. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, Mereu L, Senior P. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Discov Med*. Dec 2013;16(90):277-286.
462. Fernández-Navarro J, Aldea P, de Hoz R, et al. Neuroprotective Effects of Low-Dose Statins in the Retinal Ultrastructure of Hypercholesterolemic Rabbits. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154800.

## EKLER

### EK-1 Etik Kurul Onayı



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



Sayı : E-40465587-050.01.04-479  
Konu : Etik Kurul

20.09.2022

Sayın Doç. Dr. Oğuz KÖSE

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Periodontitis ve Metabolik Sendromun Oküler Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılmalı Olarak İncelenmesi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 15.09.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2022/157 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR

Başkan

*Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.*  
*Belge Doğrulama Kodu : 4ddc6d5c052d* *Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>*

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

Bilgi için : BURAK HANKAYA  
Bilgisayar İşletmeni



## EK-2 Aydınlatılmış Onam Formu



### RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

**Araştırmanın Adı:** Periodontitis ve Metabolik Sendromun Oküler Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılmalı Olarak İncelenmesi

#### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!**

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

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

Bu çalışmada dişeti hastalığının, diyabet(şeker), hipertansiyon(yüksek tansiyon), obezitenin(aşırı kilolu olma) birlikte bulunduğu bireylerde ve sistemik, dental sağlıklı bireylerde görme sinirinin, görme merkezinin değerlendirilmesini amaçladık.

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- 18-65 yaş arasında olmak
- Aşağıda belirtilen parametrelerden en az üç tanesinin bulunması:
  - ✓ Bel çevresi: erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm
  - ✓ Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg (yüksek tansiyon hastası) veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
  - ✓ Açlık kan glukozu (şeker)  $\geq 100$  mg/dl veya Tip 2 Diyabet (şeker hastalığı) tanısı almış olmak
- Diş hekimi tarafından dişeti hastalığının varlığının tespiti

- Herhangi bir otoimmün hastalık, osteoporotik hastalık veya kanser hastalığı olmaması
- İmmunsupresif (bağışıklık baskılayıcı), oral kontraseptif, bifosfonat ilaç kullanmıyor olmak
- Hamile olmamak
- İntrooküler (göz içi) cerrahi geçirmemiş olmak
- Aktif enfeksiyöz hastalık (akut hepatit, tüberküloz, AIDS) olmaması
- Periodontal dokuları etkileyen kronik ilaç kullanımı(siklosporin A, Fenitoin) olmaması
- Son 6 ay içinde antioksidan takviyesi almamış olmak
- Görme engelli olmamak
- Katarakt, glokom, makular dejenerasyon, üveit, Behçet, sklerit gibi akut ve kronik göz hastalığına sahip olmamak

Optik kohorens tomografi ile görme sinirinizin, göz tabakalarınızın muayenesi ve ölçümleri yapıldıktan sonra dental muayene için ayrılmış bir odada dişeti ve ağız sağlığı muayeneniz gerçekleştirilecektir. Periodontal sonda ile girişimsel olmayan ve anestezi gerektirmeyen bir şekilde periodontal ölçümlerinizi yapılacaktır. Çalışmada kullanılmak üzere aynı seans kan örneği alınacaktır.

Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymalı, diş hekiminin sorularına hiçbir tesir altında kalmadan doğru yanıt vermeli, araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz. Toplam gönüllü sayısı 100 kişi olarak planlanmıştır. Bir defaya mahsus olmak üzere örneklem temini katılımınız için yeterlidir.

Bu çalışma ile dişeti hastalığının ve metabolik sendrom olarak ifade edilen şeker hastalığı, yüksek tansiyon ve obezitenin (aşırı kilo) birlikte bulunduğu durumun sürekli bir iltihap hali olmasından dolayı göz üzerine olumsuz etkilerinin erken aşamada tespiti ile göz sağlığının ve sistemik sağlığın korunması hedeflenmektedir.

Rutin muayene işlemleri olduğundan ve herhangi girişimsel işlem yapılmayacağından dolayı herhangi bir risk söz konusu değildir. Araştırmada herhangi bir ilaç, yiyecek ve içecek etkileşimine neden olabilecek bir durum söz konusu değildir.

Uygulanan araştırma şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır. İstedığınız zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı

tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

Araştırmada herhangi bir yaralanma ile sonuçlanabilecek girişimsel bir işlem planlanmamaktadır. Bu bağlamda, tazminat gerektirecek herhangi bir durum öngörülmemektedir.

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir. Size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır. Çalışmamız üniversite bünyesinde gerçekleştirildiğinden Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi çalışmamızı destekleyen kurumdur.

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

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

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

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

**Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.**

### EK-3 Özgeçmiş

|                            |                                                                                                          |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kişisel Bilgiler</b>    |                                                                                                          |
| <b>Adı Soyadı</b>          | : Hatice ARSLAN                                                                                          |
| <b>Eğitim</b>              |                                                                                                          |
| <b>Lise</b>                | : Kırıkkale Anadolu Lisesi (2009-2013)                                                                   |
| <b>Lisans</b>              | : Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2013-2018)                                             |
| <b>Uzmanlık</b>            | : Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,<br>Periodontoloji Anabilim Dalı (2020-2023) |
| <b>Yabancı Dil Bilgisi</b> |                                                                                                          |
| İngilizce                  |                                                                                                          |