

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİSİZ PERİODONTAL
TEDAVİNİN APELİN VE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Gözde Nur AYDOĞAN

Periodontoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hatice YEMENOĞLU

RİZE

2025

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİSİZ PERİODONTAL

TEDAVİNİN APELİN VE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİ

ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Gözde Nur AYDOĞAN

Periodontoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hatice YEMENOĞLU

RİZE

2025

KABUL ve ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalında, Doç. Dr. Hatice YEMENOĞLU danışmanlığında, Gözde Nur AYDOĞAN tarafından hazırlanan Periodontitisli Bireylerde Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Apelin ve Oksidatif Stres Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi adlı bu tez çalışması, 30.06.2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri Ünvanı, Adı Soyadı

İmza

Başkan: Prof. Dr. Oğuz KÖSE

(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Meltem ZİHNİ KORKMAZ

(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Hatice YEMENOĞLU

(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

ETİK BEYAN

Periodontoloji Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim ‘‘Periodontitisli Bireylerde Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Apelin ve Oksidatif Stres Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi’’ başlıklı tezi, bilimsel araştırma ve etik kurallarına tam bir bağlılık içerisinde, tarafımda özgün olarak hazırlanmıştır.

Bu çalışma kapsamında yararlandığım tüm kaynaklar, Enstitünüzün Tez Yazım Kılavuzu’na uygun biçimde açıkça belirtilmiş, alıntılar gerektiği şekilde kaynakça ile desteklenmiştir. Kaynağı belirtilmeyen bilgiler, özgün araştırma yöntemleriyle şahsım tarafından elde edilmiş ve bilimsel ilkelere uygun biçimde tezde sunulmuştur. Üçüncü şahıslara ait herhangi bir bilgi veya bulgu, tarafıma aitmiş gibi sunulmamış gerek akademik gerekse etik açıdan en yüksek hassasiyet gösterilmiştir. İnternet dâhil tüm bilgi ve veriler, uygun atıflarla desteklenmiş; kaynak gösterilmeksizin hiçbir içerik kullanılmamıştır.

İlerleyen süreçte çalışmamla ilgili olarak bilimsel etik ihlali ya da intihal iddialarının gündeme gelmesi durumunda, doğabilecek tüm akademik, idari ve hukuki sorumluluğun yalnızca bana ait olduğunu; Üniversiteniz ve akademik kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulamayacağını kendi hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

10/07/2025

Gözde Nur AYDOĞAN

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin apelin ve oksidatif stres düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile tasarlandı.

Her aşamada bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, bilimsel yaklaşımı ve rehberliğiyle bana ilham kaynağı olan saygıdeğer danışmanım **Doç. Dr. Hatice Yemenoğlu**'na, kıymetli katkılarından dolayı en derin şükranlarımı sunarım.

Mesleki gelişimime yön veren, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan asla çekinmeyen, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli hocalarım **Prof. Dr. Oğuz Köse, Doç. Dr. Meltem Zihni Korkmaz** ve **Dr. Öğr. Üyesi Semih Alperen Bostan**'a, içten minnet ve saygılarımı sunuyorum.

Tezimin laboratuvar çalışmalarında bilgi ve deneyimleriyle katkı sağlayan, değerli vakitlerini benimle paylaşan **Prof. Dr. Adnan Yılmaz** ve **Öğr. Gör. Dr. Sibel Mataracı Karakaş**'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu sürecin en zorlu anlarında dahi yanımda olan, destekleriyle güç bulduğum sevgili eşkıdemli Arştıma Görevlisi arkadaşlarıma,

Aynı çatıyı paylaştığım, uyum içinde çalıştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma ve bölüm personeline teşekkür ederim.

Ve en büyük teşekkür; her daim yanımda olan, sabırları, sevgileri ve fedakârlıklarıyla bana güç veren, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan canım aileme... Varlığınız en kıymetli dayanağım oldu.

İyi ki varsınız.

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: TSA-2025-1927 (This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdoğan University. Project Number: TSA-2025-1927)

Gözde Nur AYDOĞAN

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Hastalıklar	3
2.1.1.Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	4
2.1.1.1.Gingival ve Periodontal Sağlık	5
2.1.1.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis.....	7
2.1.1.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar	9
2.1.1.4. Periodontitis	9
2.1.2. Periodontitis Patogenezi	20
2.2. Oksidatif Stres Belirteçleri.....	26
2.2.1. ROT'un Oluşturduğu Periodontal Doku Hasarı	27
2.2.2.Antioksidanlar.....	28
2.2.3. Toplam Antioksidan Seviye, Toplam Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi 30	
2.2.3.1. Toplam Antioksidan Seviye (TAS)	30
2.2.3.2. Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	31
2.3.Adipokinler	32
2.3.1. Apelin.....	33
2.3.1.1.Apelin 13.....	34
2.3.1.2.Apelin-36	35
2.4. Diş eti Oluğu Sıvısı (DOS)	37
2.4.1.DOS Toplama Yöntemleri.....	38
2.4.1.1. Gingival Yıkama Yöntemi	38
2.4.1.2. Kapiller Tüp/Mikropipet Yöntemi	39
2.4.1.3. Emici Kâğıt Şerit Yöntemi.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	41
3.1. Hasta Seçimi	41
3.2.Çalışma Protokolü.....	42
3.3.Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi	42
3.3.1.Sondalanan Cep Derinliği (SCD)	43
3.3.2. Klinik Ataçman Kaybı (KAK).....	43
3.3.3. Plak İndeksi (Pİ) (Silness & Löe, 1964)	44
3.3.4. Gingival İndeks (Gİ) (Löe & Silness, 1963).....	44
3.3.5. Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ).....	45
3.4.Biyokimyasal Değerlendirme	45
3.4.1.DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	46
3.4.2. Biyokimyasal Analizler.....	47
3.4.2.1. Apelin-13 ve Apelin-36 Düzeylerinin Belirlenmesi	49
3.5.Verilerin İstatistiksel Analizi.....	56
4. BULGULAR.....	58
4.1. Demografik Bulgular	58
4.2. Klinik Bulgular	58
4.2.1.Plak İndeksi Değerlerinin Analizi	58

4.2.2. Gingival İndeks Değerlerinin Analizi	60
4.2.3. Sondalamada Kanama İndeksi Değerlerinin Analizi	62
4.2.4. Sondalanan Cep Derinliği Değerlerinin Analizi	63
4.2.5. Klinik Ataçman Kaybı Değerlerinin Analizi	65
4.2.6. DOS Hacmi Verilerinin Değerlendirilmesi	66
4.3. Biyokimyasal Bulgular	68
4.3.1. TOS Değerlerinin Analizi.....	68
4.3.2. TAS Değerlerinin Analizi	69
4.3.3. OSİ Değerlerinin Analizi	71
4.3.4. Apelin-13 Değerlerinin Analizi.....	72
4.3.5. Apelin-36 Değerlerinin Analizi.....	74
4.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyon Analizleri	75
4.4.1. T0'daki Korelasyon Analizleri.....	75
4.4.2. T1'deki Korelasyon Analizleri.....	76
4.4.3. T3'teki Korelasyon Analizleri.....	78
4.4.4. T6'daki Korelasyon Analizleri.....	80
5. TARTIŞMA	83
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	100
KAYNAKLAR.....	102
EKLER	116
EK-1. Özgeçmiş.....	116
EK-2. Etik Kurul Onay Formu	117
EK-3. Dekanlık Onayı	118
EK-4. İntihal Beyan Formu	119

ÖZET

Periodontitisli Bireylerde Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Apelin ve Oksidatif Stres Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sistemik olarak sağlıklı bireylerde farklı evrelerdeki periodontitis olgularında DOS Apelin-13, Apelin-36, TAS, TOS ve OSİ düzeylerini ve cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası bu biyokimyasal parametrelerdeki değişimi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Evre 1–2 (G1, n=31) ve Evre 3–4 (G2, n=30) periodontitis tanısı almış toplam 61 birey dahil edildi. Katılımcılardan T0 (CPT öncesi), T1 (CPT sonrası 1. Ay), T3 (CPT sonrası 3. Ay) ve T6 (CPT sonrası 6. Ay) zaman noktalarında biyokimyasal analizler için DOS örnekleri toplandı ve klinik periodontal parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Bulgular: DOS Apelin-13 değerleri G2’de G1’e göre daha yüksekti ve her iki grupta da CPT sonrası azalma gözlemlendi ($p<0,01$). Her iki grupta da Apelin-36 düzeylerinde CPT sonrası artış vardı ve T0’da G1’in Apelin-36 düzeyi G2’den anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$). TAS değerleri G1’de G2’den daha yüksekti ve G1’de zamana bağlı anlamlı bir azalma, G2’de anlamlı bir artış görüldü ($p<0,01$). TOS değerleri açısından gruplar arasında belirgin farklar gözlemlenmedi ($p>0,05$). G2’de TOS değerleri zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken ($p>0,05$), G1’de belirgin bir artış meydana geldi ($p<0,01$). OSİ değerlerinin G2’de G1’den belirgin yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,01$) ve G2’de OSİ değerleri zamanla belirgin bir azalma gösterdi ($p<0,01$). Apelin-13, TOS ve OSİ ile klinik parametreler arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi ($p<0,01$). Apelin-36 ve TAS ile klinik parametreler arasında negatif korelasyonlar tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Apelin-13 ve apelin-36’nın periodontal hastalık patogenezinde rol oynayabileceği, apelin-13’ün proinflamatuvar, apelin-36’nın antiinflamatuvar etki gösterebildiği ve bu belirteçlerin periodontal sağlık durumunun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Apelin-13, apelin-36, cerrahisiz periodontal tedavi, DOS, oksidatif stres, periodontitis

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Non-Surgical Periodontal Therapy on Apelin and Oxidative Stress Levels in Individuals with Periodontitis

Aim: The aim of this study was to investigate the levels of Apelin-13, Apelin-36, TAS, TOS, and OSI in GFC samples from systemically healthy individuals with different stages of periodontitis, as well as to evaluate the changes in these biochemical parameters following non-surgical periodontal therapy (NSPT).

Material and Method: A total of 61 individuals diagnosed with Stage 1–2 periodontitis (G1, n=31) and Stage 3–4 periodontitis (G2, n=30) were included in the study. DOS samples were collected and clinical periodontal parameters were recorded at four time points: baseline (T0, before NSPT), 1 month (T1), 3 months (T3), and 6 months (T6) after NSPT.

Results: GFC Apelin-13 levels were significantly higher in G2 compared to G1, and a decrease was observed in both groups following NSPT ($p<0,01$). Apelin-36 levels increased after NSPT in both groups, and baseline levels of Apelin-36 were significantly higher in G1 than in G2 ($p<0,01$). TAS levels were higher in G1 than in G2, with a significant time-dependent decrease in G1 and a significant increase in G2 ($p<0,01$). No significant differences in TOS levels were found between the groups ($p>0,05$). While TOS levels in G2 did not show significant changes over time ($p>0,05$), a significant increase was observed in G1 ($p<0,01$). OSI levels were significantly higher in G2 compared to G1 ($p<0,01$), and OSI levels showed a significant time-dependent decrease in G2 ($p<0,01$). Positive correlations were found between Apelin-13, TOS, OSI, and clinical periodontal parameters ($p<0,01$), while negative correlations were observed between Apelin-36, TAS, and clinical parameters ($p<0,05$).

Conclusion: These findings suggest that Apelin-13 and Apelin-36 may play a role in the pathogenesis of periodontal disease. Apelin-13 may have pro-inflammatory, while Apelin-36 may exhibit anti-inflammatory effects, indicating that these biomarkers could potentially be used in the assessment of periodontal health status.

Keywords: Apelin-13, Apelin-36, GCF, Non-surgical Periodontal Treatment, Oxidative Stress, Periodontitis

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$\geq$	: Büyük eşittir
$>$	: Büyüktür
T0	: Cerrahisiz periodontal tedavi öncesi
T1	: Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. ay
T3	: Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ay
T6	: Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 6. ay
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DM	: Diabetes Mellitus
DOS	: Diş eti oluşu sıvısı
ELISA	: Enzime bağlı immünosorban yöntem
=	: Eşittir
G1	: Evre 1-2 periodontitis grubu
G2	: Evre 3-4 periodontitis grubu
Gİ	: Gingival indeks
GPx	: Glutatyon peroksidaz
HbA1c	: Hemogloblin A1c
OH	: Hidroksil radikali
IL	: İnterlökin
Kİ	: Kanama indeksi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
KAK	: Klinik ataçman kaybı
$\leq$	: Küçük eşittir
$<$	: Küçüktür
MDA	:Malondialdehit

MMP	: Matriks metalloproteinaz
mg	: Miligram
MSS	: Mine sement sınırı
µL	: Mikrolitre
RANK	: Nükleer faktör kappa B
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
OPG	: Osteoprotegerin
PRR	: Pattern Recognition Receptors
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PGE2	: Prostaglandin E2
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Sondalanan cep derinliği
SPH	: Spesifik plak hipotezi
SOD	: Süperoksit dismutaz
TLR	: Toll-like reseptör
TAS	: Total antioksidan seviye
TOS	: Total oksidan seviye
TNF-α	: Tümör nekroz faktör
HsCRP	: Yüksek duyarlılık C reaktif protein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması 2017.....	5
Tablo 2.2. Klinik periodontal sağlığın belirleyicileri	7
Tablo 2.3. Plakla ilişkili periodontal hastalıklar için periodontal sağlığın sonuçları	8
Tablo 2.4. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis Sınıflandırılması ve Etkileyen Faktörler	8
Tablo 2.5. Periodontal Hastalık Formları ³⁴	11
Tablo 2.6. Periodontitisin Evreleri	12
Tablo 2.7. Periodontitis Dereceleri.....	15
Tablo 3.1. Biyokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve markaları	48
Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar, kitler ve markaları	48
Tablo 4.1. Demografik Veriler.....	58
Tablo 4.2. Pİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları	59
Tablo 4.3. Gİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	61
Tablo 4.4. SKİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	62
Tablo 4.5. SCD değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları	64
Tablo 4.6. KAK değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	65
Tablo 4.7. DOS hacmi değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları	66
Tablo 4.8. TOS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	68
Tablo 4.9. TAS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	70
Tablo 4.10. OSİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	71

Tablo 4.11. Apelin-13 değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları	73
Tablo 4.12. Apelin-36 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin sonuçları	74
Tablo 4.13. T0'daki korelasyon analizi sonuçları	75
Tablo 4.14. T1'deki korelasyon analizi sonuçları	77
Tablo 4.15. T3'teki korelasyon analizi sonuçları	79
Tablo 4.16. T6'daki korelasyon analizi sonuçları	81



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD).....	43
Şekil 3.2. Kâğıt şeritler ve kâğıt şeritler yardımıyla DOS toplanması	46
Şekil 3.3. 200 µL fosfat tamponlu ependorf tüp ve Periotron 8010 cihazı.....	47
Şekil 3.4. Yatay karıştırıcıda standartların homojen hale getirilmesi	50
Şekil 3.5. Standartların hazırlanması	50
Şekil 3.6. Kit ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi.....	51
Şekil 3.7. Standartların ve numunelerin pipetlenmesi, biotinlenmiş teste spesifik antikor	51
Şekil 3.8. HRP eklenmesi aşaması	51
Şekil 3.9. ELISA BioTek EL×50 otomatik yıkayıcı ile yıkama aşaması	52
Şekil 3.10. Substrat A ve substrat B ekleme aşaması	52
Şekil 3.11. Stop solüsyon ekleme aşaması (renk maviden sarıya döner)	53
Şekil 3.12. Thermo Scientific, Multiskan GO cihazında mikropiplanın okunması, standart grafiklerin çizimi ve sonuçların hesaplanması.....	53
Şekil 3.13. Apelin-13 standart grafiği.....	54
Şekil 3.14. Apelin-36 standart grafiği.....	54
Şekil 4.1. Pİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerini gösteren analiz sonuçları	60
Şekil 4.2. Gİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları..	61
Şekil 4.3. SKİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	63
Şekil 4.4. SCD değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	64
Şekil 4.5. KAS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	66

Şekil 4.6. DOS hacmi değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları.....	67
Şekil 4.7. TOS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	69
Şekil 4.8. TAS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçlar	70
Şekil 4.9. OSİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları	72
Şekil 4.10. Apelin-13 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları.....	73
Şekil 4.11. Apelin-36 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları.....	75

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen destek dokuların enfeksiyöz ve inflamatuvar yıkımıyla karakterize kronik kompleks hastalıklardır. Gingivitis ile başlayan süreç, bağ dokusu ve alveolar kemikte geri dönüşsüz kayıplara neden olabilen periodontitise ilerleyebilir. Hastalığın temel etiyolojisi dental plak mikroorganizmalarına dayansa da konak savunma mekanizmasının aşırı veya yetersiz tepkileri, hastalık şiddeti üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır.¹

Son yıllarda yapılan araştırmalar, periodontal hastalıkların yalnızca lokal enfeksiyonlar olmadığını; sistemik biyobelirteçlerle de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu kapsamda oksidatif stres kavramı ön plana çıkmıştır. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması durumudur ve periodontal dokularda hücrel hasara, kollajen yıkımına ve kemik rezorpsiyonuna neden olabilir.² Oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) gibi parametreler, periodontal durumun sistemik etkileriyle birlikte ele alınmasını sağlamaktadır.³ Bunlara ek olarak, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde rol alan yeni biyomoleküller araştırılmakta ve bu bağlamda Apelin isimli peptid dikkat çekmektedir. 1998 yılında tanımlanan Apelin, APJ reseptörüne bağlanarak çeşitli biyolojik süreçlerde görev alır.⁴ Özellikle Apelin-13 ve Apelin-36 izomerlerinin kardiyovasküler sistem, sıvı dengesi, inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁵ Ancak Apelin'in periodontal hastalıklardaki rolü henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada, sistemik hastalığı olmayan bireylerde, farklı şiddet derecelerine sahip periodontitis gruplarında, diş eti oluğu sıvısında (DOS) Apelin-13, Apelin-36, TOS, TAS ve OSİ düzeylerinin biyokimyasal olarak analiz edilmesi ve bu parametrelerin klinik

periodontal indekslerle olan ilişkilerinin değeriendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen bulgular, Apelin'in periodontal inflamasyon ve doku yıkımı üzerindeki etkisini ortaya koyarak, periodontal hastalıkların biyokimyasal değeriendirilmesine katkı sağlamayı hedeflemektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum; sement, periodontal ligament (PDL), alveolar kemik ve diş eti dokusu olmak üzere dört bileşenden oluşur.⁶ Başlıca görevleri arasında diş yapısını desteklemek, dişin alveoler kemiğe tutunmasını sağlamak ve onu oral mikrofloraya karşı korumak yer alır. Periodonsiyumun yapısını ve histolojisini anlamak; yara iyileşmesi, onu etkileyen ilaçlar ve çevresel faktörler, periodontal hastalıklar ve genel sağlık risk faktörlerinin tartışılması açısından klinik olarak önem arz eder.⁶

Periodontal hastalıkların histopatolojisi başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş lezyon olmak üzere 4 aşamadan oluşur. Başlangıç lezyonu plak birikimini takiben 2-4 gün içerisinde oluşur ve DOS artışı meydana gelir. Erken lezyon ise plak birikiminden 4-7 gün sonra başlar ve diş etinde kızarıklık karakteristik bulgusudur. Yerleşmiş lezyonda sulkus epitelini cep epiteline dönmüştür ve hafif manipülasyonda dahi kanama gözlenir. İlerlemiş lezyon ise gingival fibril ve kemik kaybı ile karakterizedir.⁷ Gingivitis, periodonsiyumun hasarına karşı verilen ilk tepkidir. Diş etinin, mikrobiyal plak birikmesinden kaynaklanan iltihaplanmasıdır. Genellikle ilerleyici değildir ve geri dönüştürülebilir. Ancak yeterli ağız hijyeni sağlanamayıp tedavi edilmediğinde diğer periodontal dokulara da ilerleyerek periodontitise neden olur.⁸

Periodontitis, periodonsiyumun çene kemiğine kadar uzanan ve geri dönüşü olmayan iltihaplanmasıdır. Periodontitisin en belirgin klinik özellikleri; klinik ataçman düzeyinde ve alveolar kemik seviyesinde azalma, diş eti bölgesinde iltihap ve periodontal cep oluşumudur. Ayrıca, diş eti çekilmesi veya diş eti büyümesi, sondalamayı takiben ya da spontan diş eti kanaması, dişlerde mobilite artışı, migrasyon ve/veya diş kaybı meydana gelebilir.⁹ Periodontitis, görülme sıklığının yüksek olması, diş kaybına sebep

olması, çiğneme fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemesinin yanı sıra estetik sorunlara da yol açması sebebiyle önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilir.¹⁰ Yetişkinlerde diş kaybının en sık nedeni olmakla birlikte metabolik sendrom, Diabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi sistemik durumlarla ilişki içerisinde. ¹¹ Duyarlı bir konak için periodontitis şiddetini, daha çok bazı özel patojenler ve bu patojenlere karşı konağın verdiği immün yanıt arasındaki etkileşim belirler. Aynı zamanda genetik, sistemik ve sigara içme gibi çevresel faktörlere de bağlıdır.¹² Etiyolojisinde ise mikrobiyal patojenler (*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*), risk faktörleri (sigara, diabet), taşkın restorasyonlar, açık interproksimal kontak alanları, okluzal travma, mukogingival deformiteler ve anatomik faktörler gibi multifaktöriyel sebepler vardır.^{13, 14}

2.1.1.Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

1999 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflandırması¹⁵ son 17 yılda klinik uygulamaların yanında bilimsel araştırmalarda da sıklıkla kullanılsa da önemli bazı eksikliklere sahipti. Bu sınıflama, kategoriler arasındaki örtüşmeler, patobiyolojiye dayalı belirgin ayrımların eksikliği, tanısal belirsizlikler ve uygulamada karşılaşılan zorluklar gibi sorunlarla karşı karşıyaydı. Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu, 2017 yılında düzenledikleri Dünya Çalıştayı'nda, mevcut sınıflama sistemini gözden geçirip yeni verilerle güncel bir sınıflandırma geliştirmeyi amaçladılar. Bu yeni sınıflama, periodontal hastalıkların etiyolojisi, patogenezi ve epidemiyolojisinde son yıllarda edinilen bilgileri dikkate alarak, hastalıkların daha net tanımlanmasını sağlamaktadır. Bu güncel sistem, klinik pratiği iyileştirmeyi ve tanısal doğruluğu artırmayı hedeflemektedir.¹⁶ (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması 2017¹⁶

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

2.1.1.1. Gingival ve Periodontal Sağlık

Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlığın yokluğu değil, tam bir fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bu tanımına göre, periodontal sağlık, bir bireyin oral periodontal dokularının normal şekilde işlev görmesini ve geçirilmiş hastalıklarına bağlı herhangi bir rahatsızlık (zihinsel veya fiziksel) hissetmemesini sağlayan, periodontal inflamasyondan arınmış bir durum olarak tanımlanır. Mutlak periodontal sağlık ise, periodonsiyumda anatomik değişikliklerin olmamasının yanında histolojik olarak da periodontal inflamasyonun yokluğu durumudur. Ancak, mutlak periodontal sağlığın mümkün olmadığı kabul gördüğünden klinik olarak sağlıklı terimi, periodonsiyum üzerinde klinik periodontal inflamasyonun yokluğu şeklinde tanımlanabilir.¹⁷

Periodontal sağlığın, periodonsiyumun normal ataşman ve kemik seviyesine veya azalmış desteğe sahip olmasına ve değiştirici faktörleri ve göreceli tedavi sonuçlarını kontrol etme yeteneğine bağlı olarak 4 seviyesi olduğu düşünülür:

1) Mutlak periodontal sağlık, normal desteğe sahip bir periodonsiyumda klinik inflamasyonun olmadığı; ataşman veya kemik kaybının görülmediği durum olarak tanımlanır. Klinikte gözlenemez.

2) Klinik periodontal sağlık, normal bir periodonsiyumda, diş destek dokularında belirgin inflamasyonun bulunmaması veya yalnızca çok düşük seviyelerde inflamasyonun olmasıyla tanımlanır (Tablo 2.2.).

3) Azalmış bir periodonsiyumda periodontal hastalık stabilitesi

4) Azalmış bir periodonsiyumda periodontal hastalık remisyonu/kontrolü

Periodontal hastalık stabilitesi ve remisyonu/kontrolü, hastanın terapötik yanıtı ve modifiye edilebilir faktörlerin yönetilme düzeyi göz önünde bulundurularak değerlendirilir. Stabilit , kontrol edilebilir risk faktörlerinin yönetilmesiyle birlikte minimal inflamasyon ve ideal tedavi cevabı ile tanımlanır; bu da periodontitis tedavisinde önemli bir hedeftir. Predispozan faktörlerin tamamen kontrol edilmesi zor olan hastalarda, remisyon veya kontrol daha ulaşılabilir bir hedef olabilir. Bu durumda, remisyon/kontrol, inflamasyonda kayda değer bir azalma, diğer klinik parametrelerde bazı iyileşmeler ve hastalık ilerlemesinin durması ile karakterize edilir. İdeal olarak, periodontal stabiliteye ulaşmak, tedavinin ana amacı olmalıdır. Bu, inflamasyon ve enfeksiyonun kontrol altına alınması, predispozan faktörlerin azaltılması ve hastalığı etkileyebilecek faktörlerin yönetilmesiyle elde edilebilir. Remisyon ve kontrol, açıkça belirlenmiş bir hedef olmasına rağmen, mevcut araştırmalar doğrultusunda, düşük hastalık aktivitesinin, özellikle uzun süreli hastalık durumlarında, kabul edilebilir bir alternatif tedavi hedefi olabileceği söylenebilir.

Tablo 2.2. Klinik periodontal sađlđın belirleyicileri¹⁷

Klinik Periodontal Sađlđın Mikrobiyolojik Belirleyicileri
1-Supragingival plak kompozisyonu
2-Subgingival biyofilm kompozisyonu
Klinik Periodontal Sađlđın Konak Belirleyicileri
1.Yerel yatkınlık faktörleri
1.1. Periodontal cepler
1.2. Diş restorasyonları
1.3. Kök anatomisi
1.4. Diş pozisyonu ve çapraşıklık
2. Sistemik değiştirici faktörler
2.1. Konak bağışıklık fonksiyonu
2.3. Sistemik sağlık
2.3. Genetik
Klinik Periodontal Sađlđın Çevresel Belirleyicileri
1.Sigara içmek
2.İlaçlar
3.Beslenme
4.Stres

2.1.1.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis

Plak kaynaklı gingivitis, diş eti kenarında ve apikalinde bulunan bakteriyel plak birikiminden kaynaklanan diş eti dokularının inflamatuvar yanıtıdır.¹⁸ Tek başına diş kaybına neden olmaz ancak tedavi edilmediği durumlarda periodontitise neden olabilir.¹⁹ Her yaşıta görülebilir ve periodontal hastalđın en yaygın formu olarak kabul edilir.²⁰ Başlangıç seviyesinde gingivitisin ilk bulguları klinik olarak tespit edilemeyebilir, bu nedenle fizyolojik ve patolojik inflamasyonu tanımlamak bazı tartışmalara yol açar. Ancak plak kaynaklı gingivitis hastalđının daha yerleşik formlarına doğru ilerledikçe klinik belirti ve semptomlar belirgin hale gelir. Plak kaynaklı gingivitis diş eti kenarında başlar ve durdurulmadıkça gingival üniteye yayılabilir. Hastalarda diş fırçalama sırasında kanama, tükürükte kan, diş etlerinde şişlik ve kızarıklık, yerleşmiş formlarda ise ağız kokusu gibi belirtiler görülebilir ve genellikle ağrısızdır.²¹

Tablo 2.3. Plakla ilişkili periodontal hastalıklar için periodontal sağlığın sonuçları²²

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

Tablo 2.4. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis Sınıflandırılması ve Etkileyen Faktörler²³

A) Sadece bakteriyel dental plakla ilişkili gingivitis
B) Plak kaynaklı gingivitisi potansiyel etkileyen faktörler
1) Sistemik durumlar
a) Seks steroid hormonları
1) Ergenlik
2) Menstrual siklus
3) Gebelik
4) Oral doğum kontrol ilaçları
b) Hiperglisemi
c) Lösemi
d) Sigara
e) Yetersiz beslenme
2) Plak birikimini artıran oral faktörler
a) Belirgin subgingival restorasyon kenarları
b) Hiposalivasyon
C) İlaça bağlı diş eti büyümeleri

2.1.1.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar

İnsan diş eti ve diğer oral dokular, bazı durumlarda sistemik bir durumun veya tıbbi bir bozukluğun belirtileri olabilen, plak kaynaklı olmayan birkaç patolojik lezyon gösterebilir. Bu lezyonlar doğrudan plaktan kaynaklanmasa da klinik seyirleri plak birikimi ve buna bağlı olarak oluşan diş eti iltihabından etkilenebilir.²⁴⁻²⁶

2.1.1.4. Periodontitis

Periodontitis, klinik ataçman kaybı, radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı, diş eti kanaması ve periodontal cep oluşumu bulgularıyla ortaya çıkan; diş destekleyen periodontal dokuların ileri yıkımıyla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır.^{12,}
²⁷ Bozulmuş biyolojik ortamla birlikte inflamatuvar medyatörlerin fazla üretimi, periodontal dokuların hasar görmesine ve diş desteğinin azalması sonucunda diş kaybına neden olabilir.^{9, 28, 29} Hem lokal hem de sistemik etiyolojik faktörlerden etkilenir. Periodontitis, ağız boşluğuyla ilişkili en yaygın hastalıklardan biridir. Hastalığın tedavi edilmesi önemlidir çünkü sadece diş kaybına yol açmakla kalmaz, aynı zamanda hastanın genel sağlığını da etkiler.³⁰ Periodontal hastalığa neden olan birincil etken, ağız dokusundaki karışık bakteriyel kolonizasyondur.³¹ Gelişimsel oluklar, diş taşları, dental plak, taşkın restorasyonlar, kısa gövde gibi anatomik özellikler, servikal mine çıkıntıları, sistemik faktörler, genetik faktörler, sigara içme ve stres gibi faktörler de periodontal hastalıkların yayılımını ve gelişimini hızlandırır.^{32, 33}

2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayının Hazırladığı Periodontal Hastalıkların ve Durumların Sınıflamasına göre 3 farklı periodontitis formu tanımlanmıştır.¹⁶

- Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
- Sistemik Hastalıklarının Göstergesi Olan Periodontitis
- Periodontitis

Yeni periodontal hastalık sınıflandırmasına göre bir hastaya aşağıdaki durumlarda periodontitis tanısı konulabilir:³⁴

* İki veya daha fazla komşu olmayan dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) tespit edilmesi veya

* İki veya daha fazla dişte fasiyal veya lingual/palatinal yüzeyde 3 mm veya daha fazla KAK ve 3 mm'den daha fazla sondalanan cep derinliği (SCD) tespit edilmesi.

Gözlenen KAK periodontal olmayan nedenlere bağlı ise bu kapsamda kabul edilmez.

Bunlar;

* Travmatik kaynaklı dişeti çekilmesi

* Mine-Sement Sınırı (MSS) veya MSS'nin apikaline uzanan diş çürükleri

* 3. molar dişlerin malpozisyonuna/çekimine bağlı olarak 2. molar dişlerin distalinde KAK varlığı

* Marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon

* Dikey kök kırığının oluşmasıdır.

Tablo 2.5. Periodontal Hastalık Formları³⁴

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

2017 sınıflandırma sistemi hem biyolojik hem de klinik araştırmalardan elde edilen bilgilerdeki ilerlemeleri karşılamak amacıyla geliştirilmiştir. Yeni sınıflandırma, periodontitisi bir evreleme ve derecelendirme sistemi kullanarak karakterize etmektedir. Periodontal sağlık, diş eti sağlığı ve diş eti hastalıkları sağlam ve azalmış periodonsiyum üzerinde ilk kez net bir şekilde tanımlanmıştır.³⁵ “Agresif periodontitis” teriminin yerini almak üzere bir evreleme ve derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. Periodontitis,

hastalığın şiddetine göre dört evre (I, II, III ve IV) ve hastalığa yatkınlığı ayırt etmek için üç derece (A, B ve C) olarak yeniden sınıflandırılmıştır.³⁴

Tablo 2.6. Periodontitisin Evreleri³⁴

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

Evre I Periodontitis

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki geçiş aşamasıdır ve KAK gözlenmeye başlar. Evre I periodontitisin oluşma nedeni, diş eti enfeksiyonunun ve dental plak disbiyozunun devam etmesine verilen yanıttır. Periodontitis teşhisi için yapılan ve altın standart olarak kabul edilen periodontal sondalama, erken KAK'ı belirlemede doğru sonuçlar vermeyebilir. Evre I periodontitisin erken tespitini kolaylaştırmak için tükürük biyobelirteçlerinin ve/veya yeni görüntüleme teknolojilerinin değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Nispeten erken bir yaşta görülen minimal KAK, bu hastalarda hastalığın başlangıcına karşı daha yüksek bir duyarlılığın göstergesidir. En fazla kaybın görüldüğü alanda interdental KAK 1-2 mm düzeyindedir. Periodontal nedenlere bağlı herhangi bir diş kaybı söz konusu değildir. Koronal üçlüde radyografik kemik kaybı %15'ten azdır. Maksimum SCD ≤ 4 mm'dir ve genelde kemik kaybı horizontaldir.^{34, 36, 37}

Evre II Periodontitis

Evre II Periodontitis, yerleşik periodontitisi temsil eder. En fazla kaybın görüldüğü alanda interdental KAK 3-4 mm düzeyindedir. Koronal üçlüde radyolojik kemik kaybı %15-30 arasındadır. Maksimum SCD ≤ 5 mm'dir. Bu evrede de periodontitis kaynaklı diş kaybı yoktur. Genellikle kemik kaybı horizontaldir.^{34, 36, 37}

Evre III Periodontitis

Evre III' te, periodontal ataçmanda ciddi hasar oluşmuştur ve tedavi edilmediğinde diş kaybına yol açabilir. En fazla kaybın görüldüğü alanda interdental KAK ≥ 5 mm düzeylerindedir ve kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan radyografik kemik yıkımı vardır. Periodontitis nedeniyle kaybedilen diş sayısı ≤ 4 'tür. SCD ≥ 6 mm ve vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm'dir. Bunlara ek olarak Sınıf 2 ya da 3 furkasyon tutulumu,

orta seviye kret defekti vardır. Çiğneme fonksiyonu henüz etkilenmemiştir. Bu aşamada karmaşık tedavilere ihtiyaç yoktur.^{34, 36, 37}

Evre IV Periodontitis

Bu aşamada, periodontitis periodontal destek dokulara ciddi derecede hasar vermiştir. Tedavi edilmediğinde diş kaybı riski oldukça artar ve çiğneme fonksiyonu olumsuz olarak etkilenir. En fazla kaybın görüldüğü alandaki interdental KAK ≥ 5 mm düzeylerindedir. Kökün orta veya apikal bölgesine kadar ilerleyen radyolojik kemik kaybı ve periodontitis nedeniyle ≥ 5 diş kaybı görülür. Evre III'e ek olarak, ileri derecede mobilite, belirgin kret defekti, kapanış daralması (bite collapse), dişlerin dışa açılması (flaring), dişlerin kayması (drifting) ve 20'den az dişin (10 karşıt çift) kalması gibi durumlar gözlemlenir.^{34, 36, 37}

Bazı durumlarda periodontitis teşhisi konulmuş bireylerde, tanı anındaki evreye bakılmaksızın hastalığın farklı hızlarda ilerlediği gözlenir. Ayrıca standart tedaviye verilen yanıt da değişecektir. Periodontitis derecelendirmesi, hastalığı sınıflarken ilerleme hızının da göz önünde bulundurulmasını sağlar. Derece, ilerleme kanıtına dayalı olarak belirlendikten sonra, risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak değiştirilebilir. Kontrol altında olmayan diabetes varlığı ya da sigara kullanımı sınıflamada hastalığın derecesini yukarı kaydırabilir.³⁴

Tablo 2.7. Periodontitis Dereceleri³⁴

Periodontitisin Derecesi			Derece A Yavaş hızda ilerleme	Derece B Orta hızda ilerleme	Derece C Hızlı ilerleme
	Direkt ilerlemenin kanıtı	Longitudinal veri (Radyografik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı)	5 yıldan fazla sürede kayıp yok	<2 mm 5 yıldan fazla sürede	≥2 mm 5 yıldan fazla sürede
		%kemik kaybı/yaş	<0,25	0,25-1	>1
Primer Kriter	İndirekt ilerlemenin kanıtı	Fenotip	Biyofilm miktarına göre düşük seviyede yıkım	Biyofilm ile uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım: Hızlı ilerleme ve/veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller (örn. Molar/kesici paterni, standart tedaviye beklenen yanıtın olmaması)
Dereceyi modifiye ediciler	Risk Faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diabet	Normoglisemik / diyabet yok	HbA1c<7	HbA1c ≥7
Periodontitisin sistemik etki riski	İnflamatuvar yük	Yüksek hassasiyetli C Reaktif protein (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	Klinik ataçman kaybı/kemik kaybının göstergeleri	Tükürük, DOS, serum	?	?	?

Periodontitis Derece A

Hastalık genellikle yavaş bir hızda seyreder. 5 yıl ve daha uzun bir sürede, radyografik olarak kemik kaybı veya KAK gözlenmez. Bu hastalar genellikle sigara içmeyen ve diyabet geçmişi bulunmayan bireylerdir. Alveolar kemik kaybının yaşa oranı 0,25'ten daha düşüktür. Dental plak birikimiyle ilişkili olarak yıkım seviyesi düşük seviyelerdedir. Yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) seviyesi ise 1 mg/L'nin altındadır.

Periodontitis Derece B

Hastalığın ilerleme hızı orta düzeydedir. 5 yıldan daha uzun sürede, radyografik olarak kemik kaybı veya KAK 2 mm'den daha azdır. Hastalar günde <10 sigara tüketir. Alveolar kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0,25-1 arasında değişir. Dental plak birikimiyle orantılı bir şekilde yıkım gözlemlenir. hsCRP seviyesi ise 1-3 mg/L arasında bulunur. Diyabet hastalarında hemogloblin A1c (HbA1c) değeri %7'nin altındadır.

Periodontitis Derece C

Hastalığın hızlı ilerlediği periodontitis türüdür. 5 yıldan daha uzun bir sürede, 2 mm'den daha fazla radyografik kemik kaybı veya KAK vardır. Alveolar kemik kaybının yaşa oranı 1'in üzerindedir. Mevcut biyofilmle karşılaştırıldığında, daha fazla yıkım meydana gelir. Klinik olarak, hızlı ilerlemeyi ve/veya erken başlangıçlı hastalığı işaret eden bir tablo gözlemlenir. Hastalar günde ≥ 10 sigara içer. Diyabetli hastalarda HbA1c değeri %7 veya daha yüksektir. Ayrıca, hsCRP seviyesi 3 mg/L'nin üzerindedir.³⁴

Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olarak Periodontitis

Periodontitisin birçok sistemik hastalığı etkilediği veya sistemik hastalıkların periodontitisin şiddetlenmesine neden olduğu bilinmektedir.³⁸ Öncelikle yapılan kontrollerde belli risk faktörlerinin hem periodontal hastalığa sahip olan kişilerde hem de bazı sistemik hastalıklarda ortak olduğu görülmektedir. Sigara, stres, yaş, ırk, cinsiyet gibi faktörler bu iki hastalık formunun oluşumunda etkili olabilmektedir.³⁹

Albandar ve ark.⁴⁰'nın yaptığı gruplamaya göre periodontal destek dokuları etkileyebilecek sistemik hastalıklar ve durumlar aşağıdaki gibi listenebilir;

1) Periodontitisin seyrini etkileyen hastalıklar:

a. Nadir hastalıklar: Bu hastalıklar, periodontitisin başlangıç aşamalarında belirgin bir rol oynayarak hastalığın daha erken ve şiddetli bir şekilde gelişmesine neden olabilir. Öne çıkan nadir hastalıklar arasında:

Papillon Lefevre Sendromu: Genetik bir bozukluk olup, diş etlerinin hızlı bozulmasına ve erken yaşta ciddi periodontitis gelişmesine yol açabilir.

Lökosit adezyon eksikliği: Bağışıklık sisteminin düzgün çalışmaması nedeniyle bakterilerle mücadele edilmesi zorlaşır, bu da periodontitisin şiddetini artırabilir.

Hipofosfatazi: Fosfataz enziminin eksikliği, diş ve periodontal dokuların zayıflamasına ve ciddi periodontal problemlerinin ortaya çıkmasına yol açabilir.

b. Yaygın hastalıklar ve durumlar: Bu hastalıklar, periodontitisin ortaya

çıkışı ve şiddeti üzerinde etkili olabilir, ancak etkilerinin boyutu kişiden kişiye farklılık gösterir.

Diyabet: Yüksek kan şekeri seviyeleri, bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açarak diş etlerinin daha kolay iltihaplanmasına neden olabilir, böylece periodontitisin ilerlemesi hızlanabilir. Ayrıca, diyabetli bireylerde iyileşme süreci genellikle daha yavaş olur.

2) Mikrobiyal dental plağın sebep olduğu inflamasyon yanıtından bağımsız

olarak periodontal dokuları etkileyen nadir durumlar:

Skvamöz hücreli karsinom: Periodontal dokularda tahribata yol açabilen ve periodontitisin klinik belirtileriyle karışabilen bir kanser türüdür.

Langerhans hücreli histiyositoz: Periodontal dokularda yıkıma yol açabilir ve periodontitisin klinik görünümünü taklit edebilir.⁴¹

Risk Faktörleri

Sigara

Günümüzde periodontitis, etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörler gibi birçok etkenin rol aldığı multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanır. Sigara ile periodontal yıkım arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalara göre sigara içmeyenlerde daha çok sondalamada kanama görülürken, sigara içenlerde ataçman kaybı ve cep derinliği daha fazla bulunmuştur.⁴²⁻⁴⁴ Sigara içildiğinde ağız içi oksidatif potansiyelin azalması dolayısıyla anaerobik bakterilerin sayısında artış gözlenir. Sigara içen ve içmeyenlerde subgingival bölgedeki bakteri kolonizasyonunu değerlendiren çalışmalara göre sigara içen bireylerde subgingival bölgedeki Tannerella

forsythia, Parvimonas, Fusobacterium, Camphylobacter rectus, Bacteroides, Treponema denticola⁴⁵ ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans, P. gingivalis, Tannerella forsythia, Escherichia coli, Candida albicans oranları yüksek bulunmuştur.⁴⁶ Sigara içmenin periodontitis üzerindeki etkisi, çeşitli klinik araştırmalarla ortaya konmuştur. Yaş, ırk ve eğitim seviyesi gibi faktörler kontrol altına alındığında, sigara içen bireylerde periodontitis gelişme olasılığının sigara içmeyenlere göre 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca, daha fazla sigara içenlerde kemik yıkımı daha hızlı ilerlemektedir.⁴⁷⁻
⁴⁹ Bu da sigaranın periodontitisin ilerleyişini ciddi şekilde hızlandırdığına işaret etmektedir.

Ayrıca, sigara içen bireylerde genetik faktörlerin, periodontal hastalıkların şiddetini artırabileceği ve bu hastalıkların daha hızlı gelişmesine zemin hazırlayabileceği rapor edilmiştir. Bu durum, genetik faktörlerin ve sigara kullanımının birlikte daha büyük bir risk oluşturduğunu göstermektedir.^{50, 51}

Diyabet

DM, periodontal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir ve periodontitis prevalansı ve şiddetinde belirgin bir artışla ilişkilendirilir.⁵² Güncel çalışmalar, kronik hiperglisemi ile periodontitis şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.^{53, 54} Çalışmalar, periodontal iltihabın, hipergliseminin başlamasında ve sürekliliğinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Periodontal enfeksiyonlar, vücuttaki genel enflamasyon yanıtını artırarak, diyabetli bireylerde daha kötü bir kan şekeri kontrolü ile bağlantılıdır. Yani, periodontal hastalıklar, glisemik kontrolün kötüleşmesine katkı sağlayabilir.⁵⁵ DM'li ve periodontitisli hastalarda görülebilen en önemli immünolojik bozuklukların başında lökosit kemotaksisinde azalmalar ve fagositoz bozukluklarının olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Ayrıca lökositlerin

mikroorganizmaları hücre içi öldürme (intracellular killing) yetenekleri de zayıflamıştır.⁵⁷ Kan şekerinin yüksek olmasına bağlı olarak IgG ve IgA'nın⁵⁸ glikozillenmesi de söz konusudur. DM'nin periodontal dokularda kollajenaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.⁵⁹⁻⁶² Klinik bulgular, tip 2 diyabeti olan hastaların periodontitis açısından daha yüksek bir risk taşıdığını göstermektedir. Bu hastalar, KAK açısından 2.81 kat ve alveolar kemik kaybı açısından ise 3.43 kat daha fazla risk altındadır.⁶³ Diyabetli hastalarda, diyabet olmayanlara kıyasla en az bir bölgede 5 mm veya daha fazla sondalama derinliği, daha fazla bölgede sondalamada kanama ve daha fazla eksik diş bulunmaktadır.⁶⁴ Kontrolsüz diyabeti olan hastalar, periodontitisli ancak daha hafif diyabetli hastalar kadar periodontal tedaviye olumlu yanıt vermeyebilir.⁶⁵ Bu nedenle, diyabetli bireylerin kan şekeri durumu sürekli olarak izlenmeli ve HbA1c düzeyleri kaydedilmelidir. Optimal hedef, HbA1c seviyesinin %7,0'nin altında olmasıdır. Bu hem diyabetin iyi yönetilmesi hem de periodontal hastalık risklerinin azaltılması açısından kritik bir öneme sahiptir.¹⁶

2.1.2. Periodontitis Patogenezi

Periodontitis gelişimine yol açan konakçı yanıt olaylarının zamansal gelişimini tanımlayan ilk sistematik model, Roy Page ve Hubert Schroeder'in⁶⁶ dört tip histopatolojik lezyonu tanımladığı 1970'li yıllara dayanmaktadır. Burada gingivitis başlangıç, erken, yerleşik lezyonlar ve kemik kaybı içeren, klinik olarak periodontitis şeklinde ortaya çıkan ileri lezyonlar olarak modellenmiştir. Periodontitis gelişimi, nötrofillerin baskın olduğu bir hücrel infiltrat kompozisyonundan (başlangıç lezyonu), yüksek sayıda makrofaj ile T hücresi içeren erken lezyon oluşumuna, ayrıca B ve plazma hücreleri içeren yoğun bir kompozisyona sahip yerleşik ve ilerlemiş lezyonlara doğru artan karmaşıklıkla ilişkilidir.⁶⁶ Sonraki keşifler doğuştan gelen ve adaptif lökositlerin

özelleşmiş alt gruplarının karakterizasyonu ve bunların çapraz etkileşimlerini incelemiş olup, periodontal hastalık patogenezinin daha detaylı ve mekanistik bir şekilde anlaşılmasını sağlamış, tedaviye katkı sağlayacak derin sonuçlar doğurmuştur.⁶⁷

Diş plağı, diğer çevresel ve genetik risk faktörlerinin yanı sıra, periodontitisin gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu ana etiyolojik ajandır. Spesifik plak hipotezi (SPH), diş çürüklerinin sebebini dental plak biyofilmindeki spesifik bakterilere, özellikle *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* ve laktobasillere bağlayan bir hipotez olarak ortaya çıkmıştır.⁶⁸ Bu bakterilerin doğada SPH'nin temelini oluşturan potansiyel periodontal patojenler olarak tanınmasından sonra sadece hastalıkta değil sağlıklı florada da mevcut olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda ise araştırmacılar periodontitis gelişimini spesifik mikroorganizmalara değil biyokütle miktarına bağlayan spesifik olmayan plak hipotezine yönelmişlerdir.⁶⁹

Dental biyofilm tabanında edinilmiş pelikül olarak bilinen yoğunlaştırılmış bir makromolekül tabakası bulunmalıdır.⁷⁰⁻⁷² Bu tabakanın esas olarak tükürük glikoproteinlerinden türediği düşünülse de yakın zamanda yapılan bir çalışma,⁷³ bu tabakanın oluşumunda DOS içeriğinin önemli bir katkısı olduğunu göstermiştir.^{73, 74}

Ağız boşluğundaki planktonik bakteriler, erken kolonizatör bakterilerin tutunmasını sağlamak için asidik prolinden zengin proteinler ve α -amilaz gibi pelikülle ilişkili spesifik bağlanma bölgelerine tutunur.⁷⁵⁻⁷⁷ Bu aşamada bakterilerin tutunması esas olarak Lifshitz-van der Waals, Lewis asit-baz ve elektrostatik etkileşimler gibi zayıf bağlarla gerçekleşir.^{78, 79} Ekstraselüler matris oluşumu ile bu bağlanmanın gücü artar.^{80, 81} Biyofilm içindeki bakterilerin tutunmasına biyofilm matrisinin yanında, pelikül kaplı dişlere veya diğer bakterilere seçici olarak yapışan adezinlere sahip, fimbrillin adı verilen alt birimlerden oluşan fimbriae veya pili adı verilen özelleşmiş uzantılar da aracılık eder.⁸²

Fimbriyalar Streptococci, Actinomyces ve *P. gingivalis* gibi birçok bakteri türünde görünmektedir.⁸³⁻⁸⁵ Ayrıca, morfoloji ve dağılım açısından fimbriyadan farklı, daha kısa yapıda olan fibriller de bakteriyel tutunmayı kolaylaştırır.⁸⁶ Fibriller ise *Prevotella intermedia* (*P. Intermedia*), *P. nigrescens* ve bazı Streptokok suşları gibi oral bakterilerde bulunur.^{83, 84, 87, 88} Otolizin ve kapsüler polisakkaritler başta olmak üzere bazı yüzey proteinleri de bakterilerin katı yüzeylere tutunmasında rol oynar.^{89, 90}

Fusobakterium nucleatum, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *Agregatibacter actinomycetemcomitans* gibi geç kolonizatör bakterilerin primer kolonizatör bakterilerin hücre yüzeyindeki polisakkarit veya protein bağlayıcı bölgeleri tanınmasıyla dental plak biyofilmi olgunlaşmaya başlar.⁹¹ Zamanla diş plağı biyofilmindeki geç kolonizatörlerin sayısı, Streptokoklar ve *Neisseria* gibi birincil kolonizatör bakterilere oranla artar.^{92, 93} Dental biyofilmle ilişkili bakterilerin %90'ında eşli kümelenme eğilimi gösterilmiştir.⁹⁴ Bu kümelenme (koagregasyon) rastgele gerçekleşmez. Her bakteri türü, yalnızca belirli bakterilerin adezyon moleküllerine özgü olan tamamlayıcı reseptör bölgelerine sahiptir. *F. nucleatum*, aerobik ve katı anaerobik bakterilerin koagregasyonuna aracılık eden köprü türlerin en iyi bilinen örneğidir ve *S. mutans* ile arasında koagregasyon meydana gelir.⁷⁸ Olgun bir dental plaktaki bakteri koagregasyonları, 'mısır koçanı' yapıları ve 'kıl fırça oluşumları' gibi benzersiz desenler sergiler.^{91, 95}

Dişle ilişkili subgingival biyofilme karşı konak immün cevabı potansiyel olarak koruyucudur. Böylece dengeli konak-mikroorganizma etkileşimleri ve sağlıklı bir periodonsiyum elde edilir.⁹⁶ Ayrıca lokal bağışıklığın uyarılmasına biyofilmde bulunan bakterilerin yanı sıra, çiğnemedi kaynaklanan sürekli hasar ve beslenme şekli de sebep olacak potansiyel riskler arasında yer almaktadır. Buna bağlı olarak, yoğunluklu olarak T

hücrelerinden zengin bir infiltrat, antijen sunan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler) ve nötrofiller periodonsiyumda her daim ve proaktif olarak devriye gezer. Ancak, klinik olarak sağlıklı bir periodonsiyumda ise minimal sayıda B hücresi ve plazma hücresi vardır. Ayrıca gingivitis veya periodontitise göre daha düşük sayıda nötrofil barındırır. Bunun yanı sıra, sağlıklı diş etinde az miktarda $\gamma\delta$ (Gamma-Delta) T hücresi ve doğuştan gelen lenfoid hücre grubu da görülebilir. Bu hücrelerin de koruyucu bağışıklığa ve doku homeostazının sağlanmasına katkı sağladığı düşünülmektedir.^{96, 97}

Socransky ve ark.'nın²⁷ çalışmasında subgingival mikrobiyotanın biyofilmle ilişkili bakteri toplulukları ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Bakteriler, benzersiz bir renk kodlaması ile beş komplekse ayrılmıştır.⁹⁸ Çoğunlukla periodontitisli bireylerde görülen *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* kırmızı patojen kompleksine aittir. Periodontitisle sıkça ilişkilendirilen bir diğer bakteri grubu, turuncu kompleks patojenleri olan *Fusobacterium*, *Prevotella* ve *Campylobacter* türleridir. Ayrıca, periodontal sağlıklı güçlü bir bağ taşıyan sarı kompleks (çeşitli *Streptococcus* türlerinden oluşur) ve yeşil kompleks (özellikle *Capnocytophaga* türlerinden oluşur) de bulunmaktadır. Sarı, yeşil ve mor kompleksler, genellikle birincil kolonizatörler olarak kabul edilirken, turuncu ve kırmızı kompleksler (ikincil kolonizatörler) bu komplekslerin varlığına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu koagregasyon modeli, çoğunlukla karşılaşılan bir yapıdır. Ancak, nadiren de olsa bazı bakteriler tek başına belirli komplekslerle birlikte tespit edilebilmektedir.⁹⁸

Sağlıklı bir simbiyotik biyofilm ile konak yanıtı arasındaki denge, çevresel faktörler mikrobiyota ekolojisinde bozulmaya yol açarak disbiyotik bir yapıya dönüşene kadar sabit kalır. Bu dengeyi korumak, dokularda bulunan, hedef bölgeye yönlendirilmiş ve doğuştan gelen bağışıklık ile adaptif bağışıklık yanıtlarıyla ilişkili inflamatuvar hücrelerin sayısı, fonksiyonu ve düzenlenmesiyle doğrudan bağlantılıdır.

Böylece, konak savunma mekanizmalarının doğru çalışabilmesi ve mikrobiyotanın sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi, bu hücrel etkileşimlerin düzgün işlemesine bağlıdır.

Mikrobiyal biyofilmler, supra veya subgingival bölgelerde konak savunma sistemleriyle ilk karşılaştıklarında, mukoza bariyerinin yanı sıra tükürükle sağlanan savunma mekanizmaları, polimorfonükleer lökositler (PMNL), doğuştan gelen bağışıklık yanıtı ve antimikrobiyal peptitler gibi çeşitli savunma elemanları devreye girer. Ek olarak, resolvinler, tükürük müsinleri ve aglütininler, IgA, IgG ve doğuştan gelen bağışıklık yanıtı ile aktive olan komplemanlar gibi biyoaktif lipidler, sağlıklı bir periodonsiyumu korumada koruyucu ajanlar olarak önemli bir rol oynayabilir.^{99, 100} Epitelin bütünlüğü, inflamasyon sırasında mikrobiyal ajanların dokulara nüfuz etmesini engelleyen kritik bir fiziksel bariyer işlevi görür. Mikrobiyal kaynaklı sitokinler, dış eti epitelindeki Toll-like reseptörler (TLR) ve diğer Pattern Recognition Receptors (PRR) aracılığıyla, bakteri yüzeyindeki Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenlere özgü moleküler desenlerle (PAMP'ler) doğrudan etkileşime girerek salınır. Bu durum, interlökin (IL)-6, IL-8 ve IL-1 α gibi pro-enflamatuar ve düzenleyici sitokinlerin salınımını tetikleyerek epitel hücrelerinin, insan β -peptidleri gibi antimikrobiyal peptidler üretmelerini sağlar. PMNL'ler, antimikrobiyal bileşikler, fagositoz, matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi yıkıcı enzimler ve reaktif oksijen türleri (ROT) gibi sitotoksik maddeler kullanarak, patojen bakterilere karşı savunmada önemli bir rol oynar.^{101, 102} PMNL'ler, gingivitis ve erken periodontitisin çeşitli aşamalarında inflammatuar sürecin devam ettiricisi olarak önemli bir işlev görür. Bunun yanı sıra, PMNL'lerin baskınlığı, bir iyileşme döneminin ardından periodontitisin akut faza geçişinde de belirginleşir.¹⁰³ Mikrobiyal koşullara yanıt olarak, özellikle inflamasyona eğilimli disbiyotik biyofilmde inflamasyon sürdükçe, nötrofillerin proteolitik özellikleri, koruyucu yanıtlarla birlikte daha baskın hale gelir.

Bu durum, altta yatan bağ dokularına mikrobiyal invazyon için bir giriş noktası sağlayabilecek epitelyal deformiteye yol açabilir ve bu da daha sonra doku yıkımına ve kemik kaybına neden olur.¹⁰⁴

Nötrofillerin yıkıcı potansiyeli, işlevsel bozukluk veya aşırı aktivasyon durumunda artar ve bu da aşırı doku tahribatına neden olabilir. Ayrıca, konak genetiği, konak-mikrobiyal dengeyi korumada kritik bir faktör olarak öne çıkar. Lökosit Fonksiyon Antijeni (LFA)-1 integrinindeki eksikliklerin ve nötrofillerin damar duvarına yapışmasını ve ardından dışarıya geçişini engelleyen Endotelyal Lokus (DEL)-1 gibi genetik bozuklukların, farelerde disbiyoz ve kemik kaybına yol açtığı gösterilmiştir.^{105, 106} Nötrofiller, osteoklast membranındaki reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) reseptörünü aktive ederek kemik yıkımını teşvik edebilirler. Kemik kaybı ile ilişkili olan Th17 hücreleri, osteoklastojenik bir T hücresi alt grubu olarak kemik kaybını artırırken, aynı zamanda antikor üretimini ve enflamasyonun kronikleşmesini destekleyen B-hücresi aktivatörlerini de uyarır.^{107, 108} Gingivitis aşamasından ileri periodontitis lezyonuna geçiş sırasında, nötrofillerin antimikrobiyal peptitleri yerini, IL-1, IL-6, IL-17, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve IL-23 gibi pro-enflamatuar sitokinler salgılayan Langerhans dendritik hücreleri ve $\gamma\delta$ -T hücrelerinin artan aktivitelerine bırakır.^{64, 109}

Bakteriyel invazyon, kapiller aktivasyonla birlikte hücreler arası adezyon molekülü (ICAM)-1 ve selektin reseptörlerinin endotelyal hücrelerde indüklenmesine yol açar ve bu da lökositlerin damar duvarını geçmesini ve sıvı sızmasını artırır.¹¹⁰ Bu süreç, DEL-1 seviyelerindeki azalmayla paralel olarak, iltihaplı bölgeye lökositlerin daha fazla nüfuz etmesine neden olur. Konakçı TLR'leri ile bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ve LPS bağlayıcı protein (CD14) gibi moleküller arasındaki etkileşim, kommensal bakteriler ve

diğer patojenler tarafından tetiklenebilir. Ayrıca, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve mast hücrelerinin yüzeyindeki PRR'ler aracılığıyla, mikroorganizmalar konakçıyla etkileşime girer. Bu etkileşim, IL-37'nin antimikrobiyal etkisiyle engellenebilir. Ancak, bu antimikrobiyal peptitler, kronik inflamasyon sırasında nötrofillerle inflammatörleri aktive edebilir ve sadece bakterilere karşı değil, aynı zamanda konağa da zarar verebilecek süperoksit türevlerinin serbest kalmasına yol açarak geniş doku tahribatına neden olabilir.

Öte yandan, ileri periodontitis aşamasında prostaglandin E2 (PGE2) üretimi artar ve bu da pro-koagulan ve pro-enflamatuvar yanıtları tetikleyebilir. Ancak, bu yanıtlar, resolvinler gibi pro-resolüsyon sağlayan lipid mediatörleri ile tersine çevrilebilir. Kompleman savunma sistemi, akut inflamasyonun başlangıcında mikrobiyal floraya karşı savunma sağlar ve ileri periodontitis evresinde düzensizleşerek çeşitli proteinler, aracılar, efektörler ve kompleksler içerir. İlk olarak, C3b gibi opsonin taşıyan kompleman proteinleri, DOS aracılığıyla birleşim epitelinden geçtikten sonra diş eti oluşuna salınır ve nötrofillerin fagositoz yapma kapasitesini artırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir.¹⁰⁰

2.2. Oksidatif Stres Belirteçleri

Oksijen türevi serbest radikallerin ve ürünlerinin, periodontitis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol aldığına işaret eden kanıtlar oldukça fazladır. Oksidatif stres, vücutta oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki denge antioksidanların aleyhine bozulduğunda, ROT'un artması ve bu moleküllerin hücresel yapılara zarar verici düzeyde birikmesiyle ortaya çıkan biyolojik bir durumdur.^{111, 112}

ROT 'un ilk hedefi membran lipidlerinin yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitleridir (PUFA) ve lipid peroksidasyonuna sebep olurlar. PUFA'nın peroksidasyonu

sonucu, lipid peroksidasyonunun bir ölçüsü olarak kullanılan malondialdehit (MDA) oluşur.¹¹³ Kısa ömürlü bir serbest radikal olan nitrik oksit (-NO) nörotransmisyon, vazodilatasyon ve immün düzenlemede görev alan eşsiz bir biyolojik haberci moleküldür. Değişmiş -NO üretiminin periodontitis dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde etkili olduğu bildirilmiştir.¹¹⁴ Organizma düzenli olarak serbest radikal akışı altında var olmaya adapte olmuştur. Farklı adaptasyon mekanizmaları arasında antioksidan savunma mekanizmaları oldukça önem arz eder. Antioksidanlar, oksitlenebilir bir substratın daha düşük konsantrasyonda oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya engelleyen maddelerdir. E vitamini, C vitamini, seruloplazmin, glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz gibi antioksidanlar serbest radikallerden kaynaklanan doku hasarını önler.²

2.2.1. ROT'un Oluşturduğu Periodontal Doku Hasarı

Yapılan çalışmalarda, ROT'un çeşitli enflamatuvar hastalıkların patogenezi ile bağlantılı olduğu ve doku hasarının oluşmasında etkili olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵ Güncel sonuçlara göre, periodontal hastalığın oluşması, mikrobiyal dental plağa karşı aşırı enflamatuvar/immun yanıtın gelişmesine bağlıdır. Ayrıca, kronik enflamatuvar hastalıkların, fagositoz ve mikroorganizmaların yok edilmesi sırasında ortaya çıkan oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmı, nötrofil fonksiyonu ile periodontal hastalık arasında bir ilişkinin varlığını savunmaktadır.¹¹⁶ Nötrofil fonksiyon defekti görülen hastalara bakıldığında, bazı periodontal hastalıkların görülme olasılığının arttığı görülür. Örneğin, Chediak-Higashi Sendromlu ve kronik nötropenili hastalarda periodontal hastalık yatkınlığı oldukça fazladır.^{117, 118}

Nötrofillerin ROT üretmesi için % 1 civarında minimum oksijen gerilimi ve 7.0-7.5 ortam pH'sı gereklidir.¹¹⁹ Periodontal cepler bu şartların her ikisini de sağlar.^{120, 121} Özellikle diş eti oluşu, ROT'un üretimi için çok uygun bir bölgedir. Periodontal hastalıklarda dokuyu savunmak amacıyla aktive olan hücreler, serbest radikaller açığa çıkararak istenmeyen bir etkiyle doku yıkımına katkıda bulunur. Mikroorganizmalara karşı oluşan konak cevabında rol oynayan bu serbest radikaller, diğer yandan periodontal dokularda hücrelere ve hücreler arası yapılara hasar vererek periodontal doku yıkımına yol açarlar.

Dokularda oluşan bu serbest radikallerin üretiminin engellenmesiyle periodontal dokuda oluşacak hasarın durdurulabileceği düşünülse de böyle bir durumda patojenlere karşı vücudun oluşturduğu savunma hattı da bozulacağından doku yıkımında artış görülebilir. Ancak savunma hattını etkilemeden oksidatif stres oluşumunun engellenmesi durumunda, periodontal tedavinin başarısının artacağı bildirilmiştir.¹²²

2.2.2.Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyonu önlemeye, serbest radikalleri düzenlemeye veya durdurmaya çalışan moleküllerdir. Ayrıca, ROT'un neden olduğu oksidatif hasarı engelleme, azaltma veya tamamen yok etme gibi önemli rolleri de vardır.¹²³ Antioksidanlar, endojen veya eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılır.¹²⁴ Endojen kaynaklı antioksidanlar da kendi içinde enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak ikiye ayrılır.¹²⁵⁻¹²⁷

Enzimatik Antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), GPx ve Glutatyon redüktaz (GR) enzimatik reaksiyon göstererek savunma hattında görev alan antioksidanlardır.^{124, 128-130}

Nonenzimatik Antioksidanlar: Enzim yapısında olmayan antioksidanlara glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, laktoferrin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, mukus, seruloplazmin, haptoglobin, hemopeksin ve transferrin gibi moleküller örnek verilebilir.^{124, 128-132}

Eksojen kaynaklı antioksidanlar ise vitamin yapıda eksojen antioksidanlar ve ilaç şeklinde alınan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Vitamin Yapıda Eksojen Antioksidanlar: α -Tokoferol (Vitamin E), β -karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve folik asit (Vitamin B9) vitamin yapıda olan antioksidanlardır.^{127, 133, 134}

İlaç Şeklinde Alınan Eksojen Antioksidanlar: Bütillenmiş hidroksi anisol, bütillenmiş hidroksi tolüen, propil gallat¹³⁵ ilaç şeklinde alınan eksojen antioksidanlardır. Antioksidan bileşiklerin etki mekanizmaları ve etkinlik düzeyleri oldukça farklılık göstermektedir. Bu moleküller, ROT'ları nötralize etme, oksidatif stres sonucu zarar görmüş dokuları onarma, diğer antioksidan molekülleri yeniden aktive etme ve metal iyonlarını bağlayarak şelat oluşturma gibi çeşitli yollarla etki gösterirler.¹³⁶ Etkili bir antioksidanın, bu mekanizmaların birkaçını aynı anda gerçekleştirebilme kapasitesine sahip olması beklenir.¹³⁷ Antioksidanların biyolojik sistemlerde kabul gören dört temel etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Radikal Süpürücü Etki: Serbest oksijen radikallerini yakalayıp veya daha az reaktif moleküllere dönüştürerek zararsız hale getirirler.
- 2- Radikal Baskılayıcı Etki: Serbest radikallere elektron transfer ederek reaktivitelerini azaltır ya da onları inaktive ederler.
- 3- Zincir Kırıcı Etki: Radikal zincir reaksiyonlarını durdurarak serbest radikallerin yayılmasını engellerler.

- 4- Onarıcı Etki: Oksidatif hasar sonucunda zarar gören biyomoleküllerin (protein, lipit vb.) tamirini desteklerler.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Günümüzde, antioksidan savunma sistemleri, fonksiyonlarına göre, aktive oldukları bölgeye göre, çözünürlüklerine göre, korudukları yapıya göre, kaynaklarına göre ve yapısına göre de birçok şekilde sınıflandırılmaktadır.^{139, 141, 142} İnsan vücudundaki ROS türevlerine bağlı olarak oluşan doku hasarını ve antioksidan kapasiteyi ölçmek için kullanılan altın standart bir metot bulunmayıp tüm sistemler farklı ölçüm metotları geliştirmiştir. İn vivo yaşam süresi çok kısa olan serbest radikaller ve diğer reaktif hücrelerin direkt yöntemlerle ölçülmesi pek mümkün değildir.¹⁴³ Oksidatif stres aktivitesini ölçmek için kullanılan biyobelirteçler, lipit peroksidasyonu, protein/aminoasit oksidasyonu, karbonhidrat hasarı, Deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı, TOS ve TAS ölçümüdür.^{144, 145}

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

2.2.3.1. Toplam Antioksidan Seviye (TAS)

Vücut yapısındaki antioksidanların, aşırı veya uygun olmayan ROT üretimini dengelemek için arttığı bilinmektedir.¹⁴⁶ Bu antioksidanlar, kronik olarak seyreden enflamasyon, sigara tüketimi, zayıf antioksidan veya yüksek pro-oksidan beslenme gibi oksidan durumlara karşı redoks dengesini ayarlarken, bunların vücudun her bölgesine taşınmasında kan görev almaktadır.^{147 141} Plazmadaki antioksidan durum, farklı bileşiklerin ve sistemik metabolitlerin etkileşimi sonucu oluşur. Antioksidanlar arasındaki bu etkileşim ile birlikte, bileşenlerin ROT'a karşı tek başına oluşturdıkları koruyucu etkinin tamamından daha fazla bir antioksidan etki oluşur.^{139, 148}

Oksidatif stresle bağlantılı doku hasarını ve vücuttaki antioksidan seviyesini ölçmek amacıyla geliştirilen TAS ölçüm testinin en büyük avantajı, bir örnekteki tüm antioksidanları tek tek ölçmek yerine hepsini birlikte ölçebilmesidir.¹⁴⁹ TAS ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümüne kıyasla çok daha kıymetli bilgiler verir.¹⁵⁰ Antioksidan sistem oldukça karmaşıktır ve TAS ölçümü, tüm antioksidan sistemin aktivitesini değerlendirmek için maliyeti uygun bir araçtır. TAS, incelenen tüm biyolojik numunelerdeki henüz tam keşfedilmemiş antioksidanları dahi içerecek şekilde, tüm antioksidanların toplam etkisini yansıtan bir parametredir.¹⁵¹ Ayrıca antioksidanlar arasındaki sinerjistik veya antogonistik etkileşimleri de yansıtabilmektedir.^{123, 151}

Güncel ve güvenilir olmasının yanı sıra, farklı antioksidanların serum ve plazma konsantrasyonlarının ölçümünün zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerektirmesi toplam antioksidan değeri veren TAS ölçümünü yaygınlaştırmaktadır.^{137, 152} Periodontal dokulardaki oksidatif hasarı değerlendirmek için TOS ile karşılaştırıldığında daha az kullanışlı ve pratik olmasına karşın, antioksidanların ROT'a karşı oluşturduğu savunma tarzını değerlendirmek için en uygun parametrelerden biridir.¹⁵³

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

Metabolik ve fizyolojik reaksiyonlar sonucu üretilen ROT ve oksidan moleküller organizmada oksidatif hasar meydana getirir.¹⁵⁴ Ayrıca, bu oksidan moleküller, sadece endojen olarak organizmada üretilmez, aynı zamanda dış çevreden de alınabilir.¹²³ Oksidatif denge sağlandığı sürece dokular serbest radikallerden etkilenmez. Ancak bazen oksidanlardaki artışın ve antioksidanlardaki azalmanın önlenemediği ve oksidatif/antioksidatif dengenin oksidatif durum yönünde artış gösterdiği durumlar da görülebilir.¹⁵⁵

Farklı oksidan türlerin vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçmek pratik değildir. Bunun yerine daha basit ve ucuz bir yöntem olan total oksidan durum, total peroksit, serum oksidasyon aktivitesi ve reaktif oksijen metabolitleri olarak da adlandırılan TOS ölçümü kullanılmaktadır.^{155, 156} Birçok çalışmada, kronik periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve DOS'ta TOS'un sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{151, 154, 155} Bu çalışmalar, periodontal dokularda inflamasyon sonucu oluşan serbest radikallerin, doku yıkımına yardımcı olan önemli moleküller olduğunu gösterir niteliktedir.^{151, 156}

TOS'un, TAS'a oranı, antioksidan dengesini ve oksidatif stres seviyesini belirlemek için kullanılan OSİ değerini sağlar. Bu oran, vücuttaki serbest radikal birikimi ile antioksidan kapasitesinin dengesini ölçen önemli bir göstergedir. Yüksek OSİ değeri, oksidatif stresin arttığını ve hücre hasarının olası derecesinin yükseldiğini işaret eder.¹⁵⁷ Bu iki ölçüm, periodontitisle ilişkili oksidatif stres değerlendirmek için tercih edilen başlıca yöntemlerdir. Yapılan çalışmalar, periodontitisin, DOS, tükürük ve serumda artan TOS ve OSİ seviyeleriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu parametrelerin periodontal tedavi sonrası azaldığı ve tedaviyle oksidatif stresin kontrol altına alınabileceği ortaya konmuştur.¹⁵⁷

2.3.Adipokinler

Eskiden serbest yağ asidi kaynağı ya da trigliseridler için depo olarak kabul edilen yağ dokusu, şimdilerde salgıladığı enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasında önemli bir görev üstlenmektedir.¹⁵⁸ Yağ dokusundaki olgun adipositlerin endokrin bir organ gibi çalıştığı ve çeşitli mediyatörler salgılayarak pek çok metabolik olayda etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁹ Beyaz yağ dokusundan salgılanan bu aktif mediyatörlere adipokin adı verilir. Birçok çeşidi olan bu adipokinler beslenme, iştah,

enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. TNF- α , IL-6, resistin, leptin, adiponektin, vaspın, visfatin ve omentin başlıca adipokinlerdendir.¹⁶⁰ 1998 yılında Tatemato ve ark.⁴ tarafından sığır mide özsuyundan izole edilen apelin ise adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni üyelerden biridir. Bu adipokinlere olan ilgi günümüzde gittikçe artmaktadır. Son yıllarda ise immün sistem ve inflamatuvar cevap gibi değişik fizyolojik mekanizmalarla alakalı adipokinler de tanımlanmış ve pek çok araştırmaya konu olmuştur.¹⁶⁰

2.3.1. Apelin

Apelin, APLN geninin Xq25-26.1 kromozomundan sentezlenen G-protein bağlı APJ reseptörünün endojen bir ligandıdır ve "ters farmakoloji" kullanılarak keşfedilmiş bir adipokindir.¹⁶¹ Apelin etkilerini 1993'te tanımlanan reseptörü APJ'ye bağlanarak gösterir.⁴ Başlangıçta 77 aminoasitli preproapelin olarak salınan prekürsör molekülden, endopeptidaz aktivitesiyle 55 aminoasitli proapelin molekülü oluşur. Art arda gelen bir dizi enzimatik reaksiyon sonrası proapelininden, apelinin izoformları oluşur. Apelinin, Apelin-12, 13, 15, 16, 17, 19, 28, 31, 36 gibi birçok izoformu bulunmaktadır. Bunlardan Apelin-12, 13, 17 ve 36 olmak üzere başlıca 4 tane biyoaktif izoformu vardır.¹⁶² APJ ve apelin reseptörlerini kodlayan genlerin tanımlanmasında ilk olarak homolog klonlama tekniği kullanıldı. Apelin reseptörleri, özellikle transmembran bölgede anjiyotensin tip 1 (AT1) reseptörleriyle %54 oranında benzerlik göstermesi nedeniyle, AT1 olarak da bilinmektedir.¹⁶¹ Apelin-13 ile anjiyotensin II (AT2) arasında ise benzerlik oranı düşük olmasına rağmen, iki reseptörün de dağılımı hipotalamus ve vasküler yapıda benzer

özellikler gösterir. Bunun yanı sıra, AT2'nin APJ reseptörüne bağlanma kapasitesi bulunmamaktadır.¹⁶³

Ana fizyolojik işlevi tam olarak aydınlatılamamış olsa da yapılan birçok çalışma, apelinin kardiyovasküler sistemde,¹⁶⁴ sitokin inhibisyonunda, nörolojik fonksiyonlarda,¹⁶⁵ ön hipofiz bezi fonksiyonlarında, sıvı homeostazının düzenlenmesinde,¹⁶⁶ apoptozun baskılanmasında¹⁶⁷ önemli görevleri olduğunu ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da bir koreseptör olarak rol aldığını¹⁶⁸ ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde apelin mRNA seviyelerinin artması apelin seviyelerinin beslenme alışkanlığına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. Obezite tanısı konulmuş bireylerde artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemiye bağlı olarak plazma apelin düzeylerinin arttığı bilinmekle birlikte adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun, insülin ve TNF- α aracılığıyla arttığı öne sürülmüştür.¹⁸⁰ Apelinin açlık kan şekeri, insülin direnci ve HbA1c düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu, insülin hassasiyeti ile ise pozitif ilişkili olduğu bilinmektedir.^{169, 170}

2.3.1.1. Apelin 13

Apelin-13, N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olduğu için apelinin en yüksek biyolojik aktiviteye sahip formlarındandır. Apelin-17'den 8 kat, apelin-36'dan ise 60 kat daha etkin olduğu bilinmektedir. Yüksek biyolojik aktivitesi olması nedeniyle araştırmalar genellikle Apelin-13 formu üzerinde yoğunlaşmıştır.^{170, 171} İnflamatuar süreçlerde, vücudun sıvı dengesinin düzenlenmesinde, ön hipofiz bezi fonksiyonları ve beslenmenin nörolojik süreçlerinde, kan basıncının, vasküler tonusun ve kardiyak kontraktilitenin ayarlanmasında, nörolojik fonksiyonların düzenlenmesi ve iskemi reperfüzyon hasarının düzeltilmesinde, hücre apoptozisinin ve otofajinin önlenmesi, osteoblast diferansiyasyonu, glikoz ve lipid metabolizması gibi daha birçok metabolik

süreçte görev almaktadır. Ancak metabolik süreçlerdeki rolü hala tam olarak netleşmemiştir. Bu süreçlerin daha iyi anlayabilmek ve tedavilerine katkıda bulunabilmek için, apelin-13'ün çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklara karşı fizyolojik etki mekanizmalarının araştırılarak aydınlatılması gereklidir.¹⁷² Apelin-13'ün, bazı durumlarda anti-inflamatuvar etkiler gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁷³ Ayrıca, Apelin-13'ün ekzojen enjeksiyonunun tiyoredoksin etkileşim proteini (TXNIP), nükleotid bağlayıcı oligomerik domain benzeri reseptör protein 3 (NLRP3), IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Ek olarak, APJ'nin baskılanması durumunda, miyeloperoksidaz ve ROT üretimindeki artışın, Apelin-13'ün beyin üzerindeki koruyucu etkilerini ortadan kaldırdığı görülmüştür.¹⁷⁴

Streptozotosinle indüklenmiş Alzheimer hastalığı olan sıçanlarda yapılan bir çalışma, Apelin-13'ün sıçanların hipokampuslarında IL-1 β ve TNF- α seviyelerini azaltabildiğini göstermiştir.¹⁷⁵

Apelin-13'ün KVKH'lar üzerinde de koruyucu etkileri olduğu görülmüştür. Özellikle kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi, miyokard iskemi reperfüzyon hasarı ve hipertansiyon durumlarında kardiyoprotektiftir. Ayrıca kalp yetmezliğinin erken dönemlerinde artan apelin sentezi sonucunda miyokartta kontraksiyon artar.¹⁷⁶ Apelin-APJ sisteminin, endotelial oksidatif stresi ve koroner aterosklerotik plak oluşumunu ayarlama görevi aldığını gösteren az miktarda kanıt vardır.¹⁷⁷

2.3.1.2. Apelin-36

Apelin 36 apelinin APJ reseptörüne bağlanma afinitesi en yüksek olan biyoaktif izoformudur.¹⁷⁸ Apelin-36, merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda yaygın olarak dağılmış olan apelinin öncü proteininin uzun bir peptit parçasıdır.¹⁷⁹ Apelin-36'nın biyolojik etkileri, APJ reseptörü üzerinden gerçekleşir ve bu etkileşim; fosfolipaz C

aktivasyonu, intrasellüler kalsiyum artışı ve MAPK/ERK sinyal yollarının uyarılması gibi hücrel mekanizmalarla sonuçlanır.¹⁸⁰ Bu sayede apelin-36; kardiyovasküler homeostaz, sıvı-elektrolit dengesi, enerji metabolizması ve inflamasyonun düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik süreçte kritik roller üstlenir. Apelin-36 düzeylerinin çeşitli hastalıklarda değiştiği bilinmektedir. KVH'lar (hipertansiyon, kalp yetmezliği), metabolik sendrom, diyabet, obezite ve bazı inflamatuvar hastalıklarda apelin düzeylerinde anlamlı farklılıklar bildirilmiştir.¹⁸¹ Bu bağlamda, Apelin-36 hem biyomarker hem de terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda Apelin-36'nın sinir sistemi hastalıkları, miyokardiyal iskemi ve diyabet gibi çeşitli hastalıklarla yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir.¹⁸²⁻¹⁸⁶ Apelin-36'nın oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkileri de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸⁷ Özellikle endotel hücreleri, miyokardiyal iskemik dokular ve nörolojik hasar modellerinde, Apelin-36 uygulamasının ROT'u azalttığı, antioksidan enzim düzeylerini artırdığı ve hücre yaşamını desteklediği rapor edilmiştir. Zhong ve ark.¹⁸⁸ Apelin-36'nın iskemik/reperfüzyon modeli oluşturulan farelerde MDA seviyelerini düşürdüğünü ve SOD aktivitesini artırdığını göstermiştir. Bu bulgular, Apelin-36'nın oksidatif stresin baskılanmasında rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Fan ve ark.¹⁸⁹ tarafından yapılan bir çalışma, LPS kaynaklı akciğer hasarını takiben plazma, akciğer dokuları ve bronkoalveolar lavaj sıvısında (BLAF) Apelin-13 ve Apelin-36 seviyelerinin arttığını ve Apelin 13 ilavesinin LPS kaynaklı akciğer hasarını azaltabileceğini ortaya koymuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, apelin ve alt formlarının periodontal dokuları da etkileyebileceğini öne sürmektedir. Periodontal hastalıkların kronik inflamatuvar yapısı ve oksidatif stresle ilişkili olması nedeniyle, Apelin-36'nın bu süreçlerde potansiyel bir düzenleyici olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, periodontal dokularda apelin düzeylerinin değiştiğini gösteren klinik ve

deneysel çalışmalar mevcuttur.¹⁹⁰ Bunlarla birlikte, altta yatan mekanizmaların aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.4. Diş eti Oluğu Sıvısı (DOS)

19. yüzyıldan beri serbest diş eti ile diş yüzeyi arasında bulunan diş eti oluğunda bir sıvı varlığından söz edilmektedir.^{191, 192} Birçok araştırmacı bu sıvıyı başlangıçta inflamatuvar bir eksuda olarak sınıflandırmış olsa da¹⁹³ DOS, güncel kaynaklarda epitelin altında bulunan kan damarlarının gingival plexusundan kaynak alan fizyolojik bir sıvı ve inflamatuvar bir eksuda olarak tanımlanır.¹⁹⁴ DOS ile ilgili yapılan ilk araştırmalarda; DOS oluşumu sulkler epitel ve birleşim epitelinin altındaki bağ dokularında meydana gelen inflamatuvar değişikliklere bağlanmış ve bu değişikliklerin, kan damarlarının geçirgenliğinin artmasıyla gerçekleştiği düşünülmüştür.¹⁹⁵ Buna karşın bazı kanıtlar klinik olarak sağlıklı dokulardan gelen DOS'un değişmiş bir serum transuda olduğunu ve sadece klinik olarak hastalık varsa inflamatuvar bir eksuda haline dönüştüğünü göstermektedir.¹⁹⁶ DOS içeriğinde; oral bakteriler, periodonsiyuma ait hücreler, lökositler, antikorlar, sitokinler, enzimler, doku yıkım ürünleri dahil olmak üzere birçok molekül mevcuttur.¹⁹⁷

Köpeklerin periferik dolaşımına sistemik olarak florosan sodyumun verildiği bir çalışmada sağlıklı DOS içerisinde de florosan sodyuma rastlanmıştır.¹⁹⁸ Bu alışma örnek alınarak gönüllü bireylere sistemik olarak verilen florosan sodyum, filtreli kâğıt şeritler kullanılarak bireylerin DOS'unda tespit edilmiş ve diş hekimliğinde bu yöndeki çalışmalar hız kazanmıştır.¹⁹⁹ Konak cevabı periodontal hastalık patogenezinde kritik bir belirleyici olduğundan, DOS'taki inflamatuvar mediatörlerin seviyesi bir dişte veya bölgede periodontal hastalık geleişme riskini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan alışmalarda, DOS içeriğindeki farklı bileşenlerin toplam

miktarı veya konsantrasyon seviyeleri ile periodontal sağlık arasındaki ilişki incelenmektedir.²⁰⁰

Periodontal olarak sağlıklı bir diş eti oluşunda DOS miktarı minimal seviyededir.²⁰¹ İnflamasyonun başlamasıyla DOS akış hızı artar ve bileşimi inflamatuvar eksudaya dönüşür. DOS, bakterileri ve metabolitlerini sulkustan uzaklaştırarak konağın savunma sistemine katkıda bulunur.²⁰² Ayrıca doğrudan hastalık bölgesinde lokal oluştuğu için periodontal açıdan daha spesifiktir. Bu nedenle, periodontal sağlık durumunun tespitinde kullanılmaktadır.²⁰³ DOS içeriğinin ve akış hızının belirlenmesi, bölgedeki inflamatuvar değişimi ve periodontal hastalık aktivitesini göstermede en etkili yöntemdir.^{204, 205} Derin bir periodontal cepten alınan DOS ile aynı periodontitis hastasındaki sağlıklı bir bölgeden alınan DOS kıyaslandığında, derin ceplerde önemli ölçüde daha yüksek oranda proinflamatuvar sitokinler bulunduğu gösterilmiştir.²⁰⁵ DOS'un hacmini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bunlar, hormonal düzensizlikler, diş fırçalama, gingival stimülasyon, yiyecek alımı ve sigara gibi faktörlerdir.²⁰⁶

2.4.1.DOS Toplama Yöntemleri

DOS hacminin yerine göre veya kişiden kişiye değişkenlik göstermesi ve elde edilebilen DOS hacminin çok az olması nedeniyle çeşitli DOS toplama yöntemleri kullanılmıştır.²⁰⁷ Bunlar arasında emici kâğıt şerit yöntemi, kapiller tüp/mikropipetler ve gingival oluk yıkama yöntemi gibi yöntemler bulunur.

2.4.1.1. Gingival Yıkama Yöntemi

Bu yöntemde diş eti sulkusu, genellikle sabit hacimli izotonik bir solüsyonla (örn: Hanks'in dengeli tuz solüsyonu) perfüze edilir. Elde edilen sıvı, sulkus sıvısında bulunan hücre ve plazma proteinleri gibi çözünebilen bileşenleri içerir. Gingival yıkama için iki farklı teknik uygulanmaktadır. İlk teknikte, interdental papillaya 10 µL (mikrolitre)

Hanks'in dengeli tuz çözeltisi damlatılır ve sonra tekrar çekilir. Bu işlem, gingival bölgeden örnek almak ya da bir sıvı almak için kullanılır. Bu teknik sağlıklı veya iltihaplı bölgelere uygulanabilir. Aspirasyon sırasında sıvının tamamının geri elde edilememesi, ciddi bir dezavantaj oluşturur. Bu eksiklik, örnek toplama sürecinin verimliliğini azaltabilir ve elde edilen sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkileyebilir. Buna bağlı olarak kesin seyreltme faktörü belirlenemediği için, DOS hacminin ya da içeriğinin doğru ölçümü mümkün değildir.²⁰⁸ Diğer yöntemde, diş eti dokularını ağızdaki diğer dokulardan ayırmak için özel olarak üretilmiş bir akrilik stent kullanılır. Ardından, bu dokular, peristaltik pompa aracılığıyla tuzlu su çözeltisiyle 15 dakika boyunca yıkanarak seyreltilmiş DOS elde edilir. Gingival yıkama tekniği, özellikle sulkustan hücrelerin toplanması için değerlidir. Ancak, kişiselleştirilmiş akrilik stentlerin üretimi karmaşıktır ve uygulama tekniği zordur. Mandibular ark için aparey üretimi çok daha zor olduğundan maksiller arkta daha fazla tercih edilir. Ayrıca bir dezavantajı da her bölgeden tek tek DOS analiz edilememesidir.²⁰⁷

2.4.1.2. Kapiller Tüp/Mikropipet Yöntemi

İstenilen bölge izole edilir ve kurutulur. Ardından diş eti sulkusuna iç hacmi bilinen kapiller tüpler yerleştirilir. DOS, kılcal etkiyle sulkus bölgesinden tüp içerisine doğru ilerler. İç hacim bilindiğinden, DOS'un ilerlediği mesafe ölçülerek toplanan sıvının hacmi belirlenir.²⁰⁹ Seyreltilmemiş "doğal" DOS örneği sağlayan bu yöntem, hacim hesaplamada yüksek doğruluk sağlarken, gingival inflamasyon nedeniyle DOS miktarı artmadığı sürece yeterli miktarda sıvı toplamak oldukça uzun zaman alabilir. Ayrıca bu kadar uzun süre diş eti sulkusunda kılcal boru bulunması oldukça travmatik sonuçlanabilir. Diğer bir zorluk ise, numunenin tamamını borudan çıkaramamaktır.²⁰⁷

2.4.1.3. Emici Kâğıt Şerit Yöntemi

Emici kâğıt şerit yöntemi, hızlı ve pratik bir şekilde uygulanabilmesi, farklı bölgelere kolayca uygulanabilmesi ve doğru şekilde kullanıldığında daha az travmatik olma potansiyeli gibi birçok önemli avantaja sahiptir. Ancak, bu yöntemin kullanımında bazı belirgin farklar bulunur. Bu farklar sadece numune toplama süreci ve zamanlamasıyla ilgili değil, aynı zamanda toplanan örneğin hacmini ölçme yöntemlerinde de çeşitlilikler gözlemlenmektedir. İntrakreviküler ve ekstrakreviküler teknikler olarak başlıca iki yöntem vardır. İlk yöntemde, şerit diş eti sulkusunun içine yerleştirilir. İkincisinde ise şeritler, travmayı en aza indirmek için diş eti sulkusunun üst kısmına yerleştirilir. En sık kullanılan yöntem intrakreviküler yöntemdir ve birkaç alt bölüme ayrılabilir. Şerit, doğrudan sulkusa veya periodontal cebin girişine yerleştirilebildiği gibi, cebin tabanına veya minimum direnç hissedilen alana kadar da yerleştirilebilir. Orifice tekniği ile karşılaştırıldığında, sulkular epitelin irritasyonu nedeniyle DOS akış hızındaki artış ve kâğıt şeritlerin kanla kontamine olmaması için, kâğıt şerit diş eti oluşunun yalnızca diş eti kenarından 1 mm daha apikale yerleştirilmelidir.²¹⁰

Periotron® cihazının, 1.0 µL'ye kadar olan DOS hacimlerini elektronik ortamda ölçebilme özelliği, DOS hacminin doğru bir şekilde belirlenmesine olanak tanımış ve bu sayede alınan örneğin laboratuvar ortamında daha ayrıntılı bir şekilde incelenebilmesini sağlamıştır. Teknik oldukça hızlıdır ve DOS örnekleri üzerinde fark edilebilir bir etkisi yoktur.²⁰⁷

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, yaş aralığı 18 ile 65 arasında değişen bireyleri kapsamaktadır. Klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda, sistemik olarak sağlıklı bireyler arasından Evre I-II periodontitis ve Evre III-IV periodontitis teşhisi koyulan toplam 61 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.08.2024 tarih ve 2024/208 karar numarası ile onaylanmıştır (EK-2).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Sistemik olarak sağlıklı olma,
- Sigara içmeme,
- Son 3 ay içinde antienflamatuvar, son 6 ay içinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma,
- Hamile veya emzirme döneminde olmama,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi almamış olma,
- Ağızda en az 20 doğal dişe sahip olma olarak belirlenmiştir.

Çalışma kapsamında, katılımcılara araştırmanın amacı ve uygulanacak işlemler detaylı bir şekilde anlatılmıştır. Bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden, onaylarını belgelemek amacıyla Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu alınmıştır (EK-5.1: Evre I-II periodontitis grubu için, EK-5.2: Evre III-IV periodontitis

grubu için).

3.2.Çalışma Protokolü

Bu araştırma, tek merkezli ve kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmış olup, ağız bölgesinin tamamını kapsayan ayrıntılı bir inceleme gerçekleştirmektedir. Çalışma protokolü doğrultusunda, katılımcılardan öncelikle ayrıntılı bir sistemik sağlık öyküsü alınmış, ardından klinik ve radyografik değerlendirmeler yapılarak 2017 Periodontal Hastalık Sınıflandırması¹⁶ kriterlerine göre bireyler iki ayrı gruba ayrılmıştır.

Grup 1 (G1): Sistemik açıdan sağlıklı olup Evre I-II periodontitis tanısı konulan bireylerden oluşmaktadır. Bu gruptaki katılımcılar interdental bölgelerde klinik ataçman kaybı $\leq 3-4$ mm, cep derinliği en fazla 5 mm ve radyografik olarak koronal üçlüde (%15-33) kemik kaybı gösteren bireylerden seçilmiştir. G1’de yaş aralığı 28-64 olan, 13 kadın ve 18 erkek olmak üzere toplam 31 kişi yer almaktadır.

Grup 2 (G2): Sistemik olarak sağlıklı ancak Evre III-IV periodontitis bulunan bireylerden oluşmaktadır. Bu gruba, interdental bölgelerde klinik ataçman kaybı ≥ 5 mm, cep derinliği en az 6 mm olan, çoklu diş kaybı öyküsü bulunan ve periodontal lezyonları kökün apikal kısmına kadar ilerlemiş kişiler dahil edilmiştir. G2’de yaş aralığı 30-65 olup, 13 kadın ve 17 erkekten oluşan toplam 30 kişi yer almaktadır.

Tüm çalışma gruplarında cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) öncesi (T0), CPT sonrası 1. ay (T1), CPT sonrası 3. ay (T3) ve CPT sonrası 6. ay (T6)’da periodontal klinik parametreler değerlendirildi ve DOS ölçümleri yapıldı.

3.3.Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki hastaların klinik periodontal durumlarını değerlendirmek amacıyla, her bir hastanın ağızındaki tüm doğal dişlerden sondalanan cep derinliği (SCD),

klirik ataçman kaybı (KAK), plak indeksi (PI)²¹¹, gingival indeks (GI)²¹² ve sondalamada kanama indeksi (SKI) ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3.3.1.Sondalanan Cep Derinliği (SCD)

Çalışmaya dahil edilen bireylerin ağızlarındaki her dişin altı farklı yüzeyinden (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) cep derinliği ölçümleri alınmıştır. Bu ölçümler, Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapılmıştır (şekil 3.1). Periodontal sond, cep ya da sulkus içinde hafif bir direnç hissedilene kadar ilerletilir ve serbest diş eti kenarı ile cep ya da sulkus tabanı arasındaki mesafe milimetre cinsinden ölçölüp, bu değer SCD olarak kaydedilir. Her birey için ortalama cep derinliği, tüm dişlerden alınan ölçümlerin toplamının mevcut diş sayısının 6 ile çarpılması sonucu elde edilen değere bölünmesi ile hesaplanır.



şekil 3.1. Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD)

3.3.2. Klinik Ataçman Kaybı (KAK)

Çalışmaya katılan bireylerin ağızlarında yer alan her dişin toplamda altı yüzeyi (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) üzerinden ataçman seviyesi ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümler, Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Periodontal sond, diş eti cebine veya sulkusa hafif bir direnç hissedene kadar ilerletilir ve

mine-sement sınırı ile cep ya da sulkus tabanı arasındaki mesafe milimetre olarak ölçülüp, bu değer KAK olarak kaydedilir. Her birey için ortalama KAK, tüm dişlerdeki ataçman seviyesi ölçümlerinin toplamının, mevcut diş sayısının 6 ile çarpılmasıyla elde edilen değere bölünerek hesaplanır.

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

Diş yüzeylerindeki plak birikim seviyesini değerlendirmek için, Silness ve Loe²¹¹ tarafından önerilen Pİ kullanılmıştır. Diş yüzeyleri hafifçe hava spreyiyle kurutulup, dişlerin mezial, distal, vestibül ve lingual/palatinal yüzeyleri periodontal sond ve gözle değerlendirilmiştir. Toplanan veriler birleştirilip, dört ile bölünerek her diş için Pİ skoru hesaplanmıştır. Ardından, tüm dişlerden elde edilen Pİ skorları bir araya getirilip, mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Pİ skoru hesaplanmıştır.

Plak İndeksi Skorları (Silness & Loe, 1964)²¹¹:

- 0: Plak bulunmaz
- 1: Serbest diş eti kenarında, periodontal sond ile hissedilebilen ince biyofilm tabakası şeklinde plak vardır.
- 2: Serbest diş eti kenarında gözle görülebilen, orta seviyede plak vardır.
- 3: Serbest diş eti kenarı boyunca uzanan yoğun plak birikimi vardır ve interdental bölgeler plakla kaplıdır.

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

Diş eti iltihabının şiddetini değerlendirmek amacıyla, Loe ve Silness tarafından geliştirilen Gingival İndeks²¹² (Gİ) kullanılmıştır. Çalışmaya katılan her bireyin dişlerinin mezial, distal, vestibüler ve lingual/palatinal yüzeylerinde gingival indeks ölçümleri

yapılmıştır. Elde edilen veriler birleştirilip, dört ile bölünerek her diş için Gİ skoru hesaplanmıştır. Son olarak, tüm dişlerden elde edilen Gİ skorlarının toplamı, mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Gİ skoru bulunmuştur.

Gingival İndeks Skorları (Löe & Silness, 1963)²¹²:

- 0: Sağlıklı diş eti
- 1: Hafif iltihap, küçük renk değişiklikleri ve hafif şişlik vardır, sondalamada kanama gözlemlenmez.
- 2: Orta derecede iltihaplanma, diş etleri parlak kırmızı ve şişmiş olup, sondalamada kanama vardır.
- 3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızı renk, ödem ve ülserasyonlar vardır, kendiliğinden kanama eğilimi gözlemlenir.

3.3.5. Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ)

Diş etindeki iltihap seviyesini değerlendirmek amacıyla Ainamo ve Bay²¹³ tarafından geliştirilmiş olan sondalama ile kanama indeksi kullanılmıştır. Çalışmaya katılan her bireyin dişlerinin dört yüzeyi hafifçe sondalanmış ve 10 saniye bekledikten sonra kanama gözlemlenen bölgeler pozitif (+), kanama gözlemlenmeyen bölgeler ise negatif (-) olarak not edilmiştir. Kanama tespit edilen bölgelerin tüm diş yüzeylerine oranı, yüzdelik bir değerle hesaplanmış ve bu şekilde SKİ skorları belirlenmiştir.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Klinik ölçümlerin yapılması tamamlandıktan sonra katılımcılardan, DOS örnekleri toplandı.

3.4.1.DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri, özel olarak tasarlanmış kâğıt şeritler (Periopaper, Proflow Inc., Amityville, NY) kullanılarak elde edilmiştir. Her bireyden, en derin periodontal cepleri içeren altı dişin birer bölgesinden örnek alınmıştır (Şekil 3.2.). DOS hacmi ölçümü için Periotron 8010 (Harco Electronics, Winnipeg, Kanada) cihazı, boş bir kâğıt şerit ile kalibre edilmiştir. Örnek alınacak bölgeler, tükürükten korunmak amacıyla pamuk rülolarla izole edilmiştir. Dişlerin bukkal ve palatinal/lingual yüzeyleri hava spreyi ile kurutulmuştur. Kâğıt şeritler, diş eti oluşuna hafifçe bastırılarak yerleştirilmiş ve 30 saniye süreyle sulkusta bırakılmıştır. Ardından, şeritler hızla Periotron 8010 cihazına yerleştirilip ölçüm sonuçları kaydedilmiştir. Kan veya tükürük ile kirlenmiş şeritler değerlendirmeye alınmamıştır. Ölçüm işlemi tamamlandıktan sonra, cihazın kirlenmesini engellemek amacıyla kuru bir gazlı bezle temizlenmiştir. DOS örneklerini içeren kâğıt şeritler, 200 µL fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH=7.4) içeren ependorf tüplerine konulmuş ve biyokimyasal analiz için belirlenen güne kadar fakültede - 80°C’de dondurucuda muhafaza edilmiştir (Şekil 3.3.).



Şekil 3.2. Kâğıt şeritler ve kâğıt şeritler yardımıyla DOS toplanması



Şekil 3.3. 200 µL fosfat tamponlu ependorf tüp ve Periotron 8010 cihazı

3.4.2. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için RTEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında bulunan cihazlar kullanılmıştır (Tablo 3.1). Enzime bağlı immünosorban yöntem (ELISA) kitleri ve çalışmada kullanılan sarf malzemeler (Tablo 3.2), TSA-2025-1927 no'lu bilimsel araştırma projesi BAP) kapsamında satın alınmıştır.

Tablo 3.1. Biyokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve markaları

Cihaz Adı	Markası
Santrifüj	Heraus 3SR+ Multifuge
Otomatik Pipetler	Eppendorf, Socorex, Brand
Vorteks	Velp Scientifica
Yatay Karıştırıcı	Selectr Movil-Rod
Distile Su Cihazı	Sartorius Arium 61316
Manyetik Karıştırıcı	Wisestir Msh
Etüv	MEMMER UF55
ELISA Okuyucu	Thermo Multiscan Go
ELISA Yıkayıcı	Biotek EL X 50
-80 Derin Dondurucu	Newbrunswick Scientfic
Buzdolabı	Beko BK 7121 T
pH metre	Hanna HI2210
Balon joje, mezür gibi çeşitli cam malzemeler	Iso Lab
Eppendorf	Iso Lab
Çeşitli hacimlerde pipet uçları	Iso Lab
Hassas Terazı	Precisa XB 220A
Otoanalizör	AU680 Beckman Coulter

Yapılan analizlerde kullanılan kimyasallar, kitler ve markaları Tablo 3.2’de sunulmuştur.

Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar, kitler ve markaları

Kimyasalın Adı	Markası
Di sodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	HIMEDIA
Sodyum Dihidrojen Fosfat (NaH_2PO_4)	HIMEDIA
Potasyum Klorür (KCl)	HIMEDIA
Sodyum Klorür (NaCl)	MERCK
Human Apelin-13 (AP-13)	BT-Lab (Cat. No E1273Hu)
Human Apelin-36 (AP-36)	BT-Lab (Cat. No E2037Hu)
Toplam Antioksidan Seviye (TAS)	Rel Assay
Toplam Oksidan Seviye (TOS)	Rel Assay

Analizin yapılacağı zaman numuneler -80°C'den çıkarılarak sırasıyla -20°C, +4°C ve oda sıcaklığı şeklinde çözündürülmüş ve biyokimyasal ölçümler gerçekleştirilmiştir.

3.4.2.1. Apelin-13 ve Apelin-36 Düzeylerinin Belirlenmesi

Hastalardan alınan DOS numuneleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma ve Uygulama Laboratuvarında enzime bağlı immünosorban yöntem (ELISA) ile Human Apelin-13 (AP-13, BT Lab kiti, Cat. No E1273Hu) ve Human Apelin-36 (AP-36, BT Lab kiti, Cat. No E2037Hu), Bioassay Technology Laboratory (BT LAB) ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kitlerin Prensibi: Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Kit içinde bulunan mikropłaka, ölçülecek parametreye özel bir antikor ile önceden kaplıdır. Mikropłakanın kuyucuklarına numuneler eklenerek, kit için spesifik olan antikor ile birleştirilir. Substrat ilavesi ile oluşan mavi renk, enzim-substrat reaksiyonu durdurma (stop) çözeltisinin eklenmesiyle sarıya döner. Optik dansiteler (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerin OD'si oluşturulan standart grafik ile karşılaştırılarak numunelerin Apelin-13 ve Apelin-36 konsantrasyonları hesaplanır.

• Kitlerin Çalışma Prosedürü

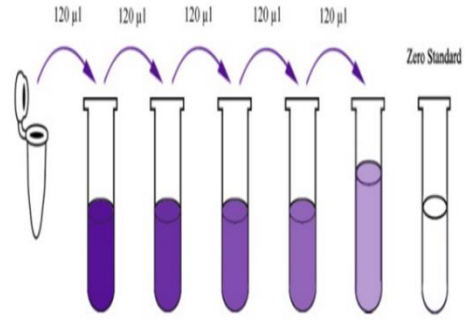
• Reaktiflerin Hazırlaması

Yıkama Solüsyonu: 20 mL konsantre yıkama solüsyonu, 480 mL distile su ile dilüe edilerek 500 mL yıkama solüsyonu hazırlandı.

Standartların Hazırlanması: Herbir ELISA kiti için, kit içerisinde bulunan kite özel stok standarttan 120 µl alınarak, üzerine 120 µl standart dilüent eklendi, yatay karıştırıcıda 15 dk homojen hale gelmesi için karıştırıldı (Şekil 3.4.). Ardından seri dilüsyon yapılarak standart serileri hazırlandı (Şekil 3.5.). Standart dilüent solüsyonu 0 standardı olarak kullanıldı.



Şekil 3.4. Yatay karıştırıcıda standartların homojen hale getirilmesi



Şekil 3.5. Standartların hazırlanması

- **Kitlerin Çalışma Prosedürü**

1. Tüm reaktifler, mikropilaka, standart çözeltiler ve numuneler, analizden önce oda sıcaklığına ulaşması için bekletilmiştir (Şekil 3.6).

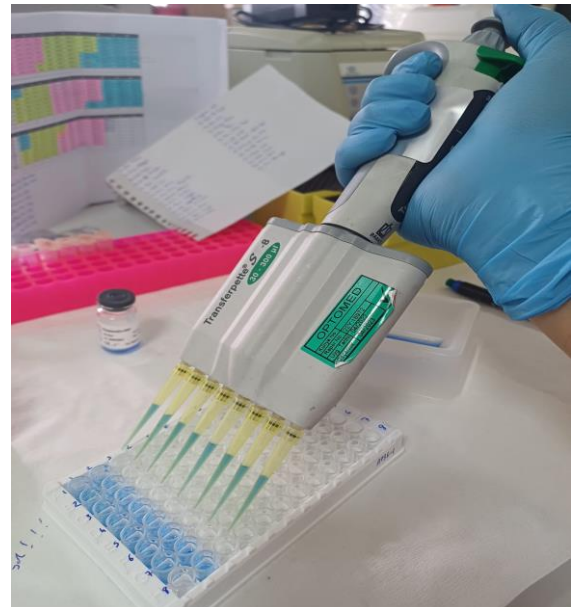
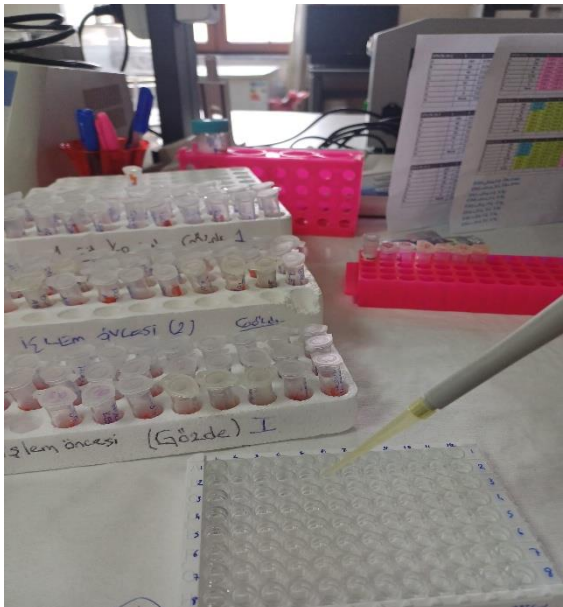


Şekil 3.6. Kit ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi

2. Standart için kullanılacak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 50 µl eklendi (Şekil 2.7.).

3. Numune pipetlenecek kuyucuklara 40 µl numune ve ardından numunelerin üzerine 10 µl biotinlenmiş teste spesifik antikor eklendi (Şekil 3.7.).

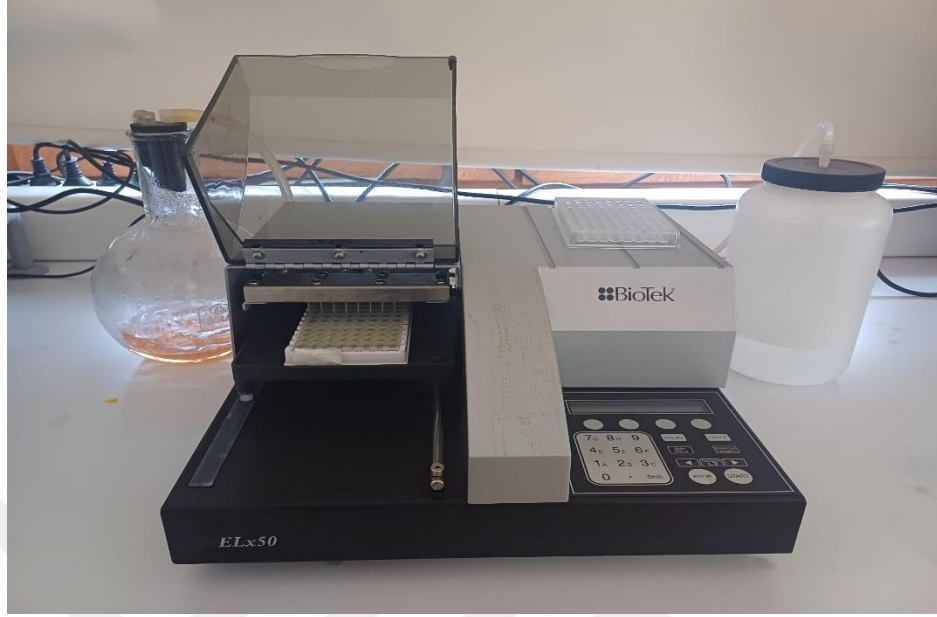
4. Numune ve standartların üzerine 50 µL streptavidin-HRP eklendi ve karıştırıldı (Şekil 2.8.), ardından plakanın üstü kapatıldı ve 37 °C'ye ayarlanan etüvde (MEMMER UF55) 1 saat inkübe edildi.



Şekil 3.7. Standartların ve numunelerin pipetlenmesi, biotinlenmiş teste spesifik antikor

Şekil 3.8. HRP eklenmesi aşaması

6. İnkübasyon sonrasında mikrolaka, hazırlanan yıkama solüsyonundan 300 μ l eklenerek ELISA yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 5 kez yıkandı (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. ELISA BioTek ELx50 otomatik yıkayıcı ile yıkama aşaması

7. Her bir kuyucuğa 50 μ L Substrat A, hemen ardından 50 μ l Substrat B eklendi ve 37 $^{\circ}$ C'de karanlıkta 10 dk inkübe edildi (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. Substrat A ve substrat B ekleme aşaması

7. Reaksiyonu durdurmak için tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi.
Stop solüsyonu eklerken maviden sarıya dönen renk değişikliği izlendi (Şekil 3.11.).



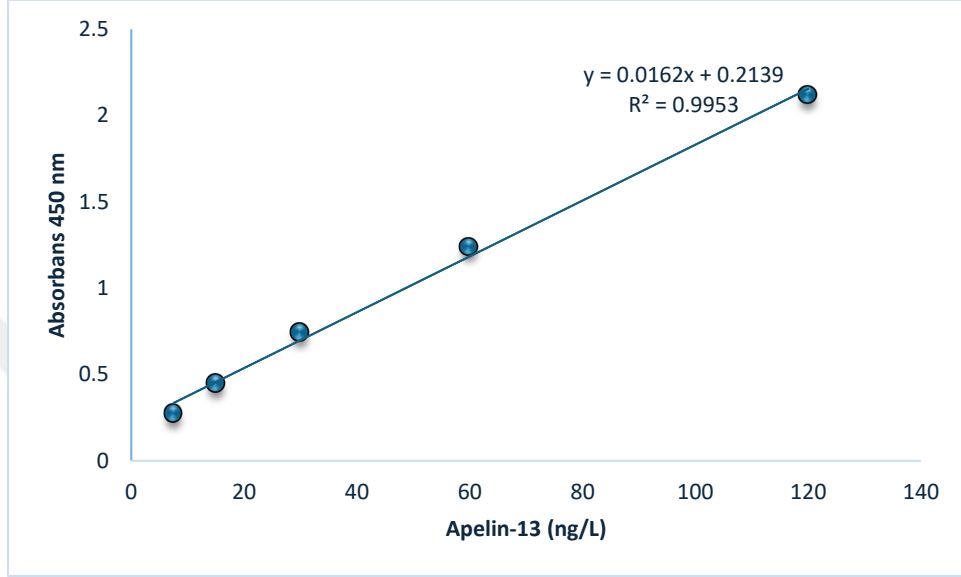
Şekil 3.11. Stop solüsyon ekleme aşaması (renk maviden sarıya döner)

8. Stop solüsyonu eklendikten sonra, mikroluka 10 dk içinde ELISA okuyucuda (Thermo Scientific, Multiskan GO, ABD) 450 nm'de okutularak absorbanslar belirlendi (Şekil 3.12.).

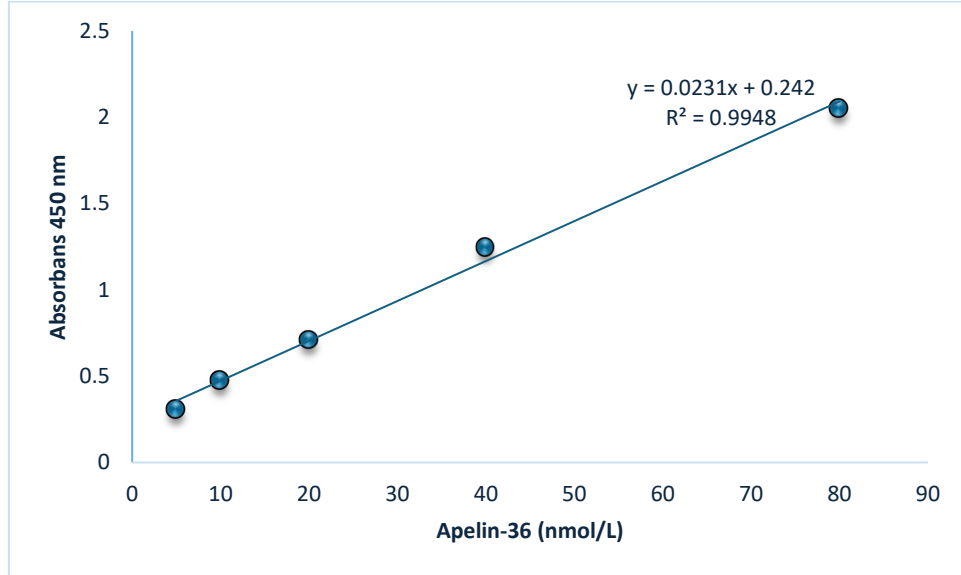


Şekil 3.12. Thermo Scientific, Multiskan GO cihazında mikrolukanın okunması, standart grafiklerin çizimi ve sonuçların hesaplanması

9. Kit içerisinde bulunan standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan Apelin-13 (Şekil 3.13.) ve Apelin-36 (Şekil 3.14.) standart grafikleri kullanılarak numunelerin konsantrasyonları hesaplandı. Apelin-13 ng/L ve Apelin-36 nmol/L şeklinde ifade edildi.



Şekil 3.13. Apelin-13 standart grafiği



Şekil 3.14. Apelin-36 standart grafiği

Toplam Antioksidan Seviye (TAS) ve Toplam Oksidan Seviye (TOS) Tayini

Toplam Antioksidan Seviye (TAS)

DOS örneklerinin TAS düzeyleri Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan AU680 Beckman Coulter otoanalizörü ile Rel Assay Total Antioksidan Status Test Kitleri (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm sonucunda DOS örneklerindeki TAS seviyeleri mmol Trolox ekivalent/L olarak ifade edildi.

TAS Tayini Metodunun Prensibi

İndirgenmiş ABTS molekülü asidik ortamda (asetat tamponu, 30 mmol/L, pH:3.6) tek başına H₂O₂ kullanılarak ABTS^{•+} molekülüne oksitlenir. Asetat tamponunda, konsantre (koyu yeşil) ABTS^{•+} molekülleri daha uzun süre kararlı kalır. Yüksek pH değerinde daha konsantre bir asetat tampon solüsyonu (asetat tamponu, 0,4 mol/L, pH:5.8) ile dilüe edildiğinde, renk yavaşça kendiliğinden açılır. Numunede bulunan antioksidanlar konsantrasyonları ile orantılı olarak renkteki açılmayı bir dereceye kadar hızlandırırlar. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir ve renkteki açılma hızı örnekteki total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, total antioksidan kapasite ölçüm yöntemleri için geleneksel standart olarak yaygın şekilde kullanılan Trolox ile kalibre edilir ve ölçüm sonuçları mmol Trolox ekivalent/L olarak ifade edilir.²¹⁴

Toplam Oksidan Seviye (TOS)

DOS örneklerinin TOS düzeyleri Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan AU680 Beckman Coulter otoanalizörü ile Rel Assay Total Oksidan Status Test Kitleri (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm sonucunda DOS örneklerindeki TOS seviyeleri µmol H₂O₂ ekivalent/L şeklinde ifade edildi.

TOS Tayini Metodunun Prensibi

Numunede bulunan oksidanlar, Fe²⁺-o-dianisidine kompleksini Fe³⁺ iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır. Fe³⁺ iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk şiddeti, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar µmol H₂O₂ ekivalent/L olarak ifade edilir.²¹⁵

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total oksidan seviyenin, total antioksidan seviyeye yüzde oranı oksidatif stres derecesinin belirteci olan OSİ değerini verir.

OSİ değerlerini hesaplamak için;

OSİ= [TOS (µmol H₂O₂ ekivalent) / TAS (µmol Trolox ekivalent)]x100 formülü kullanıldı.²¹⁶

3.5.Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS İstatistik 26 versiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenlerde çarpıklık ve basıklık değerleri hesaplanarak, çalışmamızdaki tüm değerlerin normal dağılım sergilediği belirlenmiş ve parametrik testler (bağımsız örneklem t-testi, Pearson korelasyon analizi, Anova testi) kullanılmıştır.²¹⁷ Bu kapsamda tüm değerler normal dağılım sergilemektedir. Bu sonuçlara göre normal dağılım sergileyen verilerde parametrik testler (bağımsız örneklem t-testi, Pearson korelasyon analizi, Anova testi), kullanılacaktır. Korelasyon katsayısı; 0,00-0,30 arası düşük, 0,30-0,70 arası orta ve 0,70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak

değerlendirilmiştir.²¹⁸ Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.²¹⁸



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Katılımcıların demografik verileri Tablo 4.1’de sunuldu. Çalışmaya 25 kadın ve 36 erkek olmak üzere 61 birey katıldı. Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Demografik Veriler

Değişken	Kategori	Grup 1		Grup 2		X ² , (p)
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	13	41,9	13	43,3	0,012
	Erkek	18	58,1	17	56,7	(0,912)
	X ² , (p)	0,806 (0,369)		0,533 (0,465)		
Yaş (t,p)		47±8,21		46±8,63		-0,725
						(0,472)

Bağımsız örneklem t-testi ve Ki-kare testi uygulandı, N: frekans, %: yüzde G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu

4.2. Klinik Bulgular

4.2.1. Plak İndeksi Değerlerinin Analizi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin T0, T1, T3 ve T6’da ölçülen klinik Pİ değerlerinin grup içi zamana bağlı değişimi ve gruplar arası ilişkisine ait veriler Tablo 4.2. ve Şekil 4.1.’de verildi. T0, T1 ve T3’te, G1’in Pİ değerleri, G2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla, $p=0,01$, $p=0,01$, $p=0,024$). T6’da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

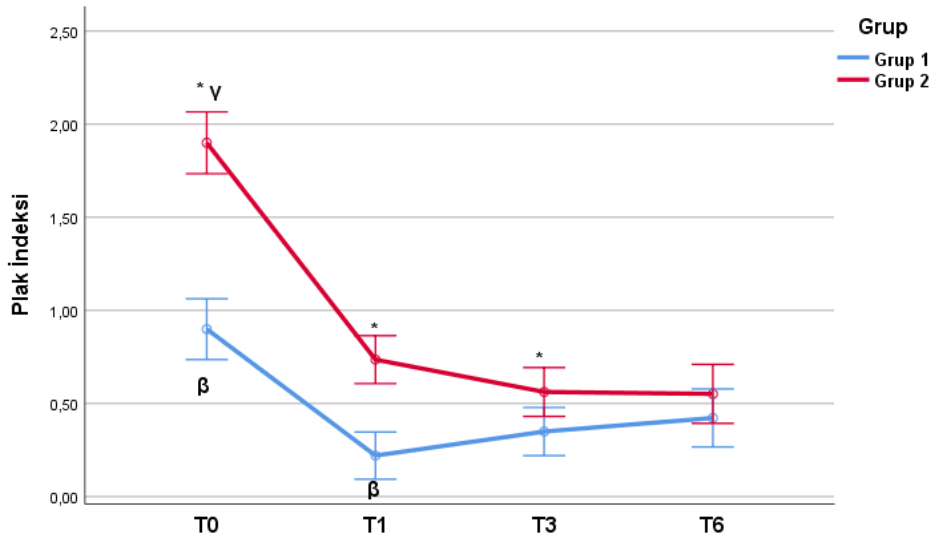
Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında ise, G1’de Pİ değerinin T0, T3 ve T6’da, T1’e göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0,01$) ve en yüksek Pİ değerinin T0’da, en düşük Pİ değerinin T1’de olduğu belirlendi.

G2’de de Pİ değeri T0’da en yüksek değere sahipken; T1, T3, T6 zamanlarında Pİ değerinin anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi.

Tablo 4.2. Pİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	0,9±0,38 ^C	0,22±0,22 ^A	0,35±0,3 ^B	0,42±0,33 ^B	46,636	0,01**
G2	1,9±0,52 ^B	0,74±0,45 ^A	0,56±0,41 ^A	0,55±0,52 ^A	99,668	0,01**
t	-8,597	-5,709	-2,311	-1,166		
p	0,01*	0,01**	0,024*	0,248		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **: $p<0,01$, *: $p<0,05$ G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.1. Pİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerini gösteren analiz sonuçları Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, Pİ:plak indeksi **:p<0,01, *:p<0,05 G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T0>T3,T6>T1 arası anlamlı değişim (Grup 1), γ: T0>T1,T3,T6 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.2.2. Gingival İndeks Değerlerinin Analizi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin T0, T1, T3 ve T6'da ölçülen klinik Gİ değerlerinin grup içi zamana bağlı değişimi ve gruplar arası karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 4.3. ve Şekil 4.2.'de verildi.

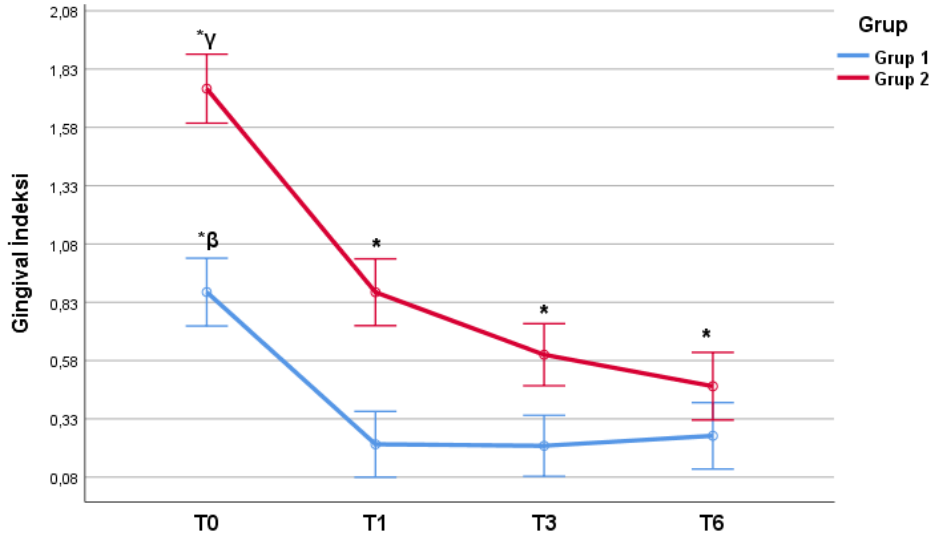
T0, T1, T3 ve T6'da G1'in Gİ değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla, p=0,01, p=0,01, p=0,01, p=0,004).

Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında, G1'de Gİ değeri T1, T3 ve T6'da, T0'a göre anlamlı şekilde azaldı (p=0,01) ve en yüksek Gİ değeri T0'da, en düşük Gİ değeri T3'te gözlemlendi. G2'de Gİ değeri, T1, T3, T6 dönemlerinde T0'a göre anlamlı şekilde azaldı. Ayrıca, T1'deki Gİ değeri, T3 ve T6'ya göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Tablo 4.3. Gİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p	Fark
G1	0,87±0,36 B	0,22±0,31 A	0,21±0,29 A	0,26±0,33 A	66.58	0,01* *	T0>T1,T3,T6
G2	1,74±0,45 C	0,87±0,47 B	0,6±0,43 ^A	0,47±0,46 A	8919 7	0,01* *	T0>T1,T3,T6 T1>T3,T6
t	-8,416	-6,491	-4,189	-2,095			
p	0,01**	0,01**	0,01**	0,04*			

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi **:p< 0,01, *:p<0,05 G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.2. Gİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, Gİ:gingival indeks, **:p< 0,01, *:p<0,05, Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T0>T1,T3,T6 arası anlamlı değişim (Grup 1), γ: T0>T1,T3,T6 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.2.3. Sondalamada Kanama İndeksi Değerlerinin Analizi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin T0, T1, T3 ve T6'da ölçülen klinik SKİ değerlerinin grup içi zamana bağlı değişimi ve gruplar arası ilişkisine ait veriler Tablo 4.4. ve Şekil 4.3.'te verildi.

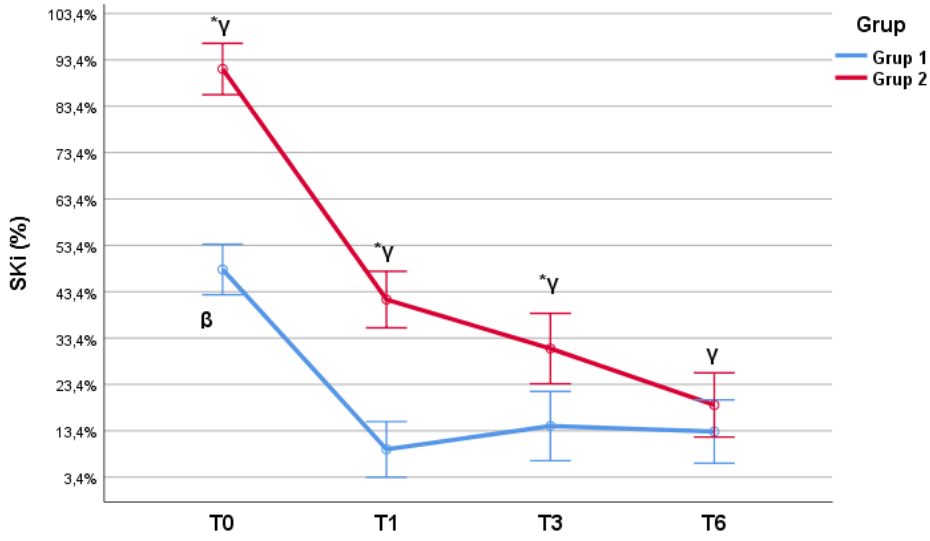
T0, T1 ve T3'te, G1'in SKİ değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla, $p=0,01$, $p=0,01$, $p=0,003$). T6'da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Grup içi zamana bağlı değişimler incelendiğinde, tüm T1, T3 ve T6'daki SKİ değerleri, T0'a göre anlamlı derecede azaldı.

Tablo 4.4. SKİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	48,16±17,67 ^B	9,35±10,36 ^A	14,39±16,25 ^A	13,19±15,7 ^A	68,758	0,01**
G2	91,4±12,03 ^D	41,67±21,31 ^C	31,1±24,58 ^B	18,93±21,8 ^A	162,198	0,01**
T	-11,135	-7,568	-3,143	-1,181		
P	0,01**	0,01**	0,003**	0,242		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **: $p<0,01$, *: $p<0,05$ 05 G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.3. SKİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları. Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, SKİ:sondamada kanam indeksi, **:p<0,01, *:p<0,05 Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T0>T1,T3,T6 arası anlamlı değişim (Grup 1), γ: T0>T1>T3>T6 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.2.4. Sondalanan Cep Derinliği Değerlerinin Analizi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin T0, T1, T3 ve T6'da ölçülen klinik SCD değerlerinin grup içi zamana bağlı değişimi ve gruplar arası ilişkisine ait veriler Tablo 4.5. ve Şekil 4.4.'te verildi.

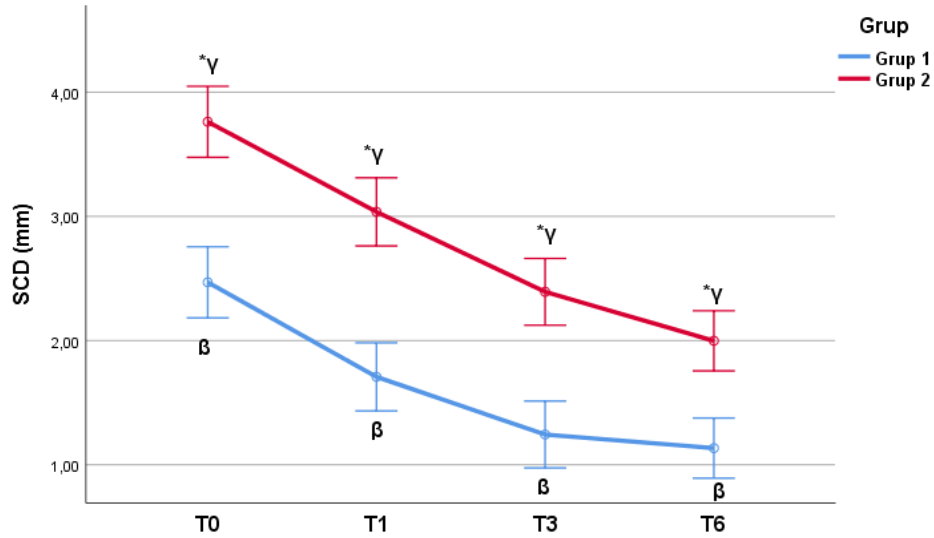
T0, T1, T3 ve T6' da G1'in SCD değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla, p=0,01, p=0,01, p=0,01, p=0,01).

Grup içi zamana bağlı değişimler incelendiğinde, G1 ve G2'de T1, T3 ve T6'daki SCD değerinin, T0'daki SCD değerine göre anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi.

Tablo 4.5. SCD değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	2,45±0,32 ^D	1,69±0,24 ^C	1,24±0,18 ^B	1,13±0,2 ^A	405,77	0,01**
G2	3,76±1.06 ^D	3,04±1.04 ^C	2,39±1.03 ^B	2±0,91 ^A	148,47	0,01**
T	-6,57	-7,022	-6,047	-5,159		
P	0,01**	0,01**	0,01**	0,01**		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **:p<0,01, *:p<0,05 G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.4. SCD değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, SCD:sondalanan cep derinliği, **:p<0,01, *:p<0,05 Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T0>T1>T3>T6 arası anlamlı değişim (Grup 1), γ: T0>T1>T3>T6 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.2.5. Klinik Ataçman Kaybı Değerlerinin Analizi

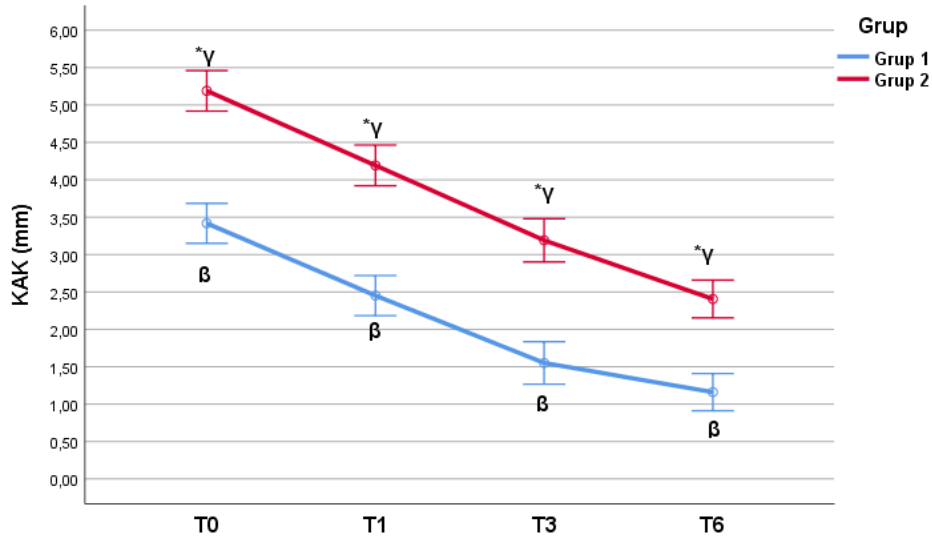
Çalışmaya dahil edilen bireylerin T0, T1, T3 ve T6'da ölçülen KAK değerlerinin grup içi zamana bağlı değişimi ve gruplar arası ilişkisine ait veriler Tablo 4.6 ve Şekil 4.5.'te verildi. T0, T1, T3 ve T6'da G1'in KAK değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,01$).

Grup içi zamana bağlı değişimler incelendiğinde, G1 ve G2'de T1, T3 ve T6'daki KAK değeri T0'daki KAK değerine göre anlamlı şekilde azaldı.

Tablo 4.6. KAK değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	3,42±0,42 ^D	2.45±0,37 ^C	1,55±0,41 ^B	1,16±0,42 ^A	461,86	0,01**
G2	5,19±0,97 ^D	4,19±1 ^C	3,19±1,05 ^B	2,41±0,89 ^A	480,51	0,01**
T	-9,32	-9,115	-8,085	-7,018		
P	0,01**	0,01**	0,01**	0,01**		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **: $p<0,01$, *: $p<0,05$ G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.5. KAK değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, KAK: klinik ataçman kaybı, **: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1. ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *: Gruplar arası anlamlı değişim, β : $T0 > T1 > T3 > T6$ arası anlamlı değişim (Grup 1), γ : $T0 > T1 > T3 > T6$ arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.2.6. DOS Hacmi Verilerinin Değerlendirilmesi

DOS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.7. ve Şekil 4.6.'da sunuldu.

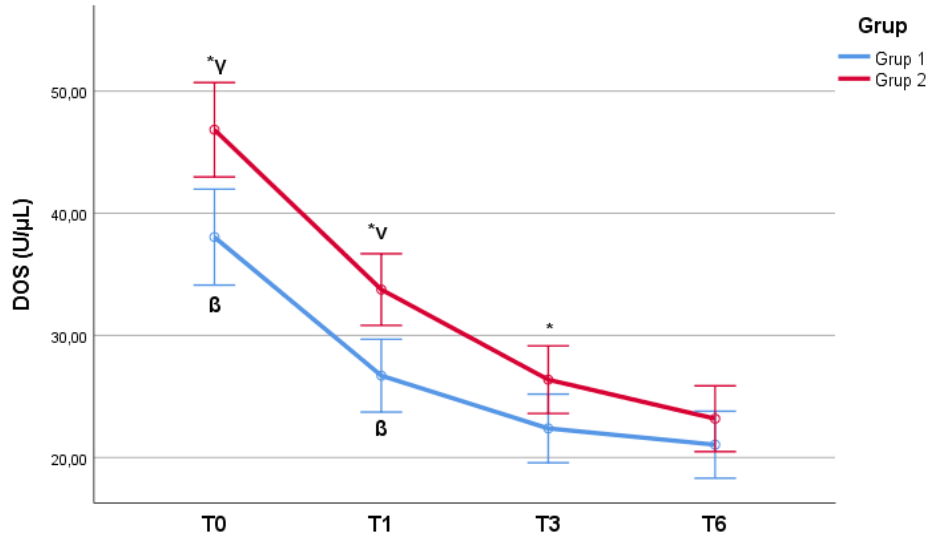
T0, T1 ve T3'te, G1'deki DOS hacmi değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla, $p=0,009$, $p=0,04$, $p=0,024$). T6'da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Grup içi zamana bağlı değişimler incelendiğinde G1 ve G2'de T1, T3, T6'daki DOS hacim T0'daki değerlere göre anlamlı şekilde azaldı.

Tablo 4.7. DOS hacmi değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	38,8±10,67 ^C	27,22±8,05 ^B	22,37±7,13 ^A	21±6,93 ^A	41,267	0,01**
G2	46,36±11,32 ^C	33,46±8,62 ^B	26,51±8,21 ^A	23,3±8,01 ^A	75,688	0,01**
T	-2,686	-2,923	-2,105	-1,203		
P	0,009**	0,005**	0,04*	0,234		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **:p<0,01, *:p<0, G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.6. DOS hacmi değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları

Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, DOS: diş eti oluşu sıvısı, **:p<0,01, *:p<0, Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T0>T1>T3,T6 arası anlamlı değişim (Grup 1), γ: T0>T1>T3,T6 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.3. Biyokimyasal Bulgular

4.3.1. TOS Değerlerinin Analizi

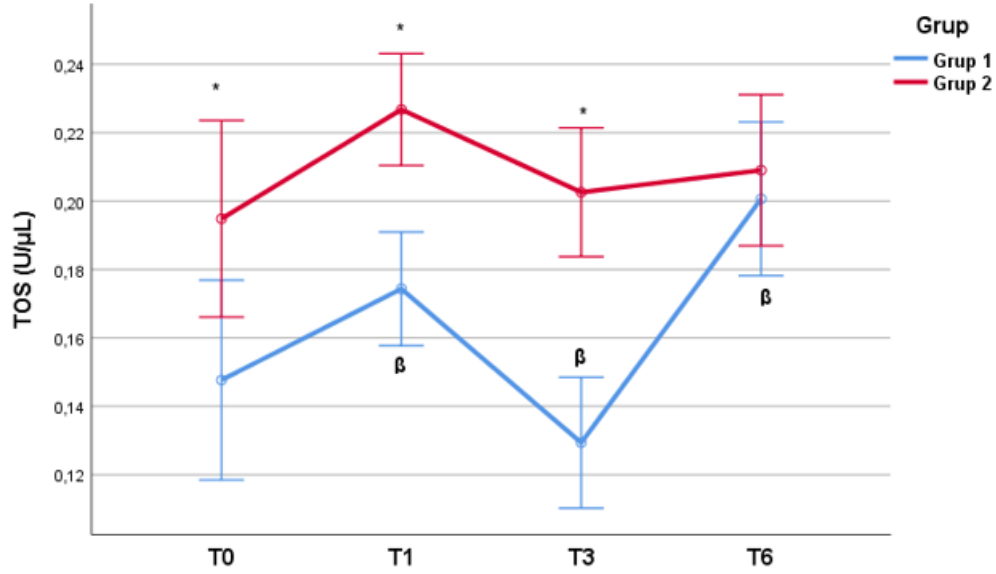
TOS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.8. ve Şekil 7'da sunuldu. T0, T1 ve T3'te, G1'deki TOS değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla, $p=0,025$, $p=0,001$, $p=0,001$). T6'da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Grup içi zamana bağlı değişimler incelendiğinde, G1'de T0 ve T3'teki TOS değerlerinin, T6'ya göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Ayrıca, T1'deki TOS değeri, T3'e göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Bu sonuçlar, G1'deki TOS değerlerinin zamanla belirgin bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. G2'de TOS değerlerinde zamanla anlamlı bir değişim bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.8. TOS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	0,15±0,09 ^{AB}	0,17±0,05 ^B	0,13 ^A ±0,05	0,2±0,06 ^C	8,471	0,001**
G2	0,19±0,07	0,23±0,04	0,2±0,06	0,21±0,07	1,729	0,167
T	2,303	4,503	5,455	0,531		
P	0,025*	0,001**	0,001**	0,597		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **: $p<0,01$, *: $p<0,05$ G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.7. TOS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, TOS: total oksidan seviye, **:p<0,01, *:p<0,05, Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T6>T1>T3 arası anlamlı değişim (Grup 1)

4.3.2. TAS Değerlerinin Analizi

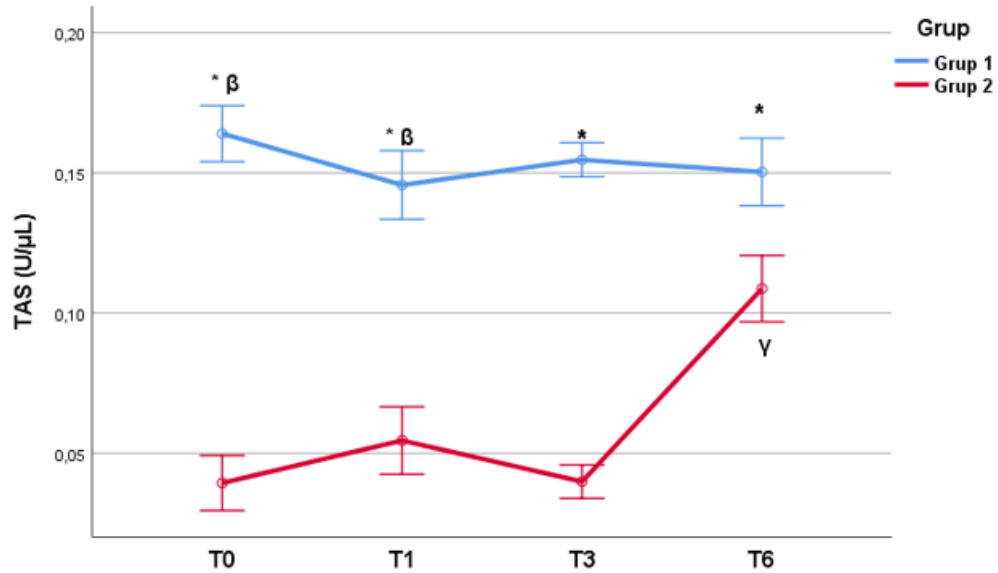
TAS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.9. ve Şekil 4.8.'da sunuldu. T0, T1, T3 ve T6'da G1'in TAS değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla, p=0,001, p=0,04, p=0,001, p=0,001).

Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında ise, G1'de T0'daki TAS değerleri T1'e göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,005). Ayrıca, T3'teki TAS değeri de T1'deki TAS değerine göre anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,005). G2'de T6'daki TAS değeri, T0, T1 ve T3'e göre anlamlı şekilde artmıştı.

Tablo 4.9. TAS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	0,164±0,03 ^B	0,146±0,02 ^A	0,155±0,02 ^B	0,15±0,02 ^{AB}	4,56	0,005**
G2	0,04±0,03 ^A	0,05±0,04 ^A	0,04±0,02 ^A	0,11±0,04 ^B	33,884	0,001**
T	-17,8	-10,633	-26,916	-4,933		
P	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **:p<0,01 G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.8. TAS değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları. Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, TAS: total antioksidan seviye, **:p<0,01, Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T0>T1 arası anlamlı değişim (Grup 1), γ: T6>T0,T1,T3 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.3.3. OSİ Değerlerinin Analizi

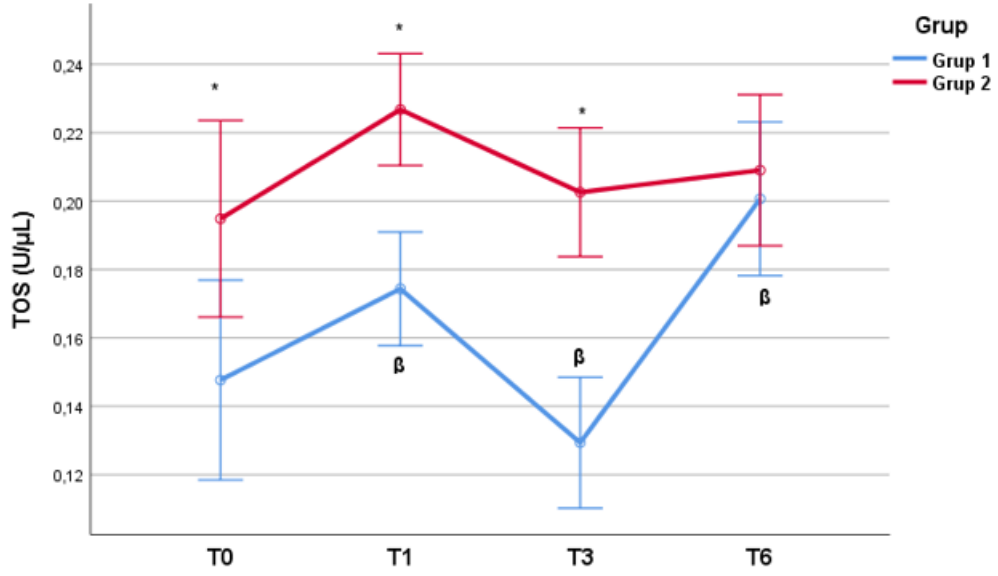
OSİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.10, ve Şekil 4.9.'de sunuldu. T0, T1, T3 ve T6'da G1'in OSİ değerleri, G2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,001$).

Grup içi zamana bağlı değişimler incelendiğinde, G1'de T6'daki OSİ değerinin, T0, T1 ve T3'e göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Ayrıca, T1'deki değerler, T3'e göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,001$). G2'de T6'daki OSİ değerlerinin, T0, T1 ve T3'e göre anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p=0,001$).

Tablo 4.10. OSİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	91,17±56.5 ^A	121,87±37.74 ^B	84,83±33.4 ^A	135,12±37.03 ^C	10,75	0,001**
G2	702,5±620 ^B	734,39±595.7 ^B	615,9±333.7 ^B	235,43±153 ^A	8,018	0,001**
T	5,38	5,619	8,671	3,492		
P	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**		

*t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **:p* G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.9. OSİ değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları. Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, OSİ: oksidatif stres indeksi, **, $p < 0.01$, Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β : $T6 > T1 > T3, T0$ arası anlamlı değişim (Grup 1), γ : $T6 < T0, T1, T3$ arası anlamlı değişim (Grup2)

4.3.4. Apelin-13 Değerlerinin Analizi

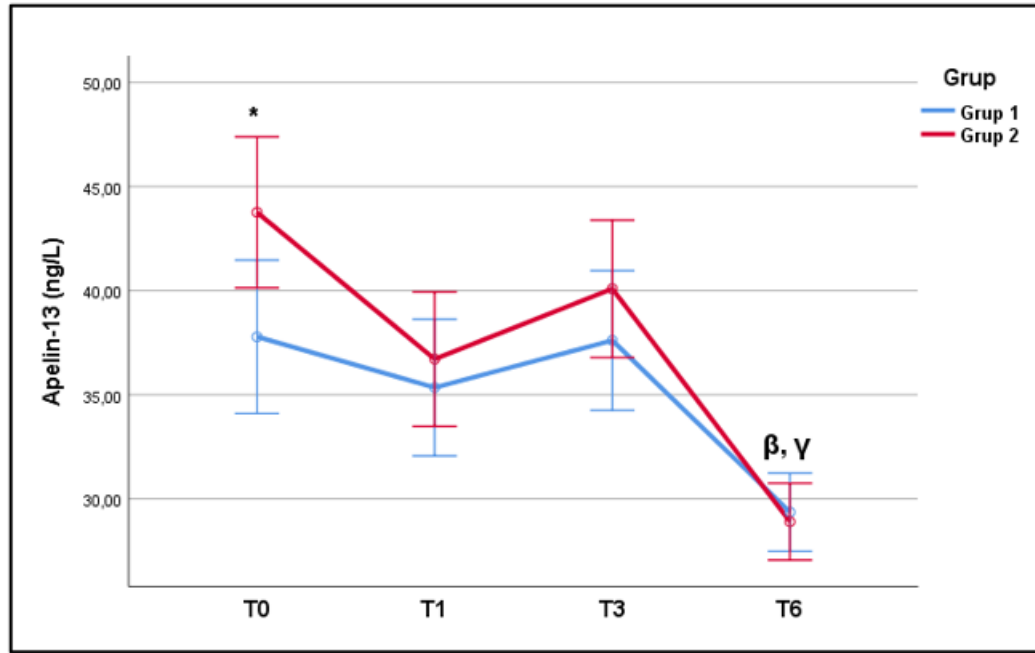
Apelin-13 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.11.ve Şekil 4.10.'de sunuldu.

T0'da G2'nin Apelin-13 değerleri, G1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,024$). T1, T3, T6'da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Grup içi incelemelerde ise G1 ve G2'de T6'da ölçülen Apelin-13 düzeyi, T0, T1 ve T3'e kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,001$)

Tablo 4.11. Apelin-13 değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
Grup 1	37,78±6.99 ^B	35,34±10,56 ^B	37,61±10,64 ^B	29,36±5,29 ^A	5,616	0,001**
Grup 2	43,76±12.35 ^B	36,71±7.14 ^B	40,09±7.5 ^B	28,9±4,96 ^A	16,235	0,001**
T	2,316	0,594	1,055	-0,348		
P	0,024*	0,555	0,296	0,729		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **:p<0.01 G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir.

**Şekil 4.10.** Apelin-13 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları

Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, **:p<0.01, Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T6-T0,T1,T3 arası anlamlı değişim (Grup 1)), γ: T6-T0,T1,T3 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.3.5. Apelin-36 Değerlerinin Analizi

Apelin-36 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.12 ve Şekil 4.11.'de sunuldu.

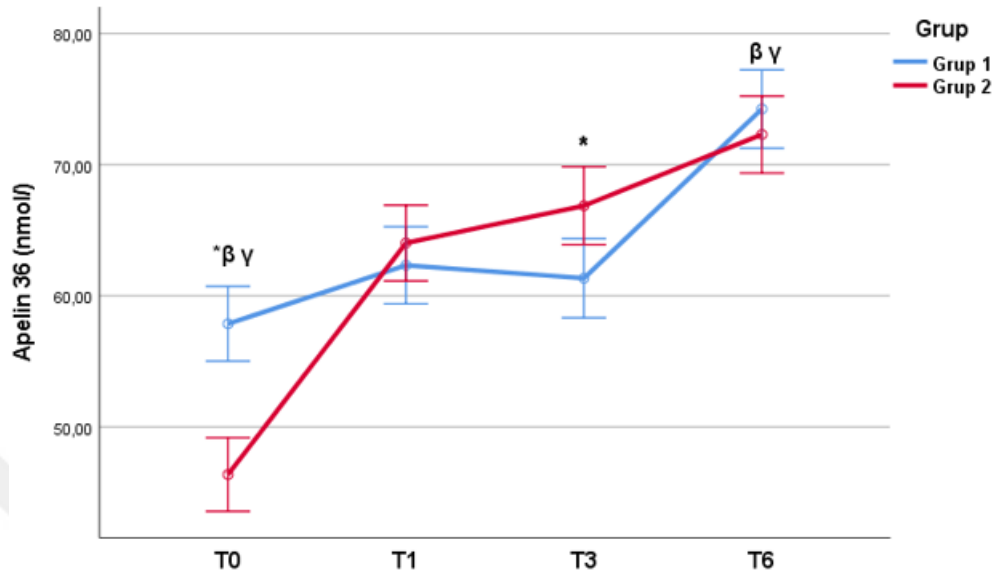
T0'da G2'nin Apelin-36 değerleri, G1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p=0,001$), T3'te G1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($0,011$). T1 ve T6'da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında, G1'de T0'daki Apelin-36 değerlerinin T1, T3 ve T6'ya doğru anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0,01$). Ayrıca T1 ve T3'teki Apelin-36 değerleri T6'da göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,01$). En düşük değer T0'da gözlenirken, en yüksek değer T6'da gözlemlendi.

Tablo 4.12. Apelin-36 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin sonuçları

Grup	T0	T1	T3	T6	F	p
G1	57,86±5.52 ^A	62,32±8.21 ^B	61,34±8.43 ^B	74,24±9.99 ^C	24,49	0,001**
G2	46,36±9.51 ^A	64,03±7.85 ^B	66,87±8.07 ^B	72,3±5,92 ^C	92,66	0,001**
T	-5,749	0,828	2.615	-0,93		
P	0,001**	0,411	0,011*	0,356		

t: bağımsız örneklem t-testi, F: tekrarlı ölçümlerde anova testi, **: $p<0,01$, *: $p<0,05$ G1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, G2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, A, B, C: farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterir



Şekil 4.11. Apelin-36 değerlerinin grup ve zamana bağlı değişimlerine ilişkin analiz sonuçları

Bağımsız örneklem t-testi ve tekrarlı ölçümlerde anova testi uygulandı, **:p<0,01, *:p<0,05, Grup 1: Sistemik olarak sağlıklı Evre 1-2 periodontitis grubu, Grup 2: Sistemik olarak sağlıklı Evre 3-4 periodontitis grubu, T0: Başlangıç, T1: cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) sonrası 1.ay, T3: CPT sonrası 3. ay, T6: CPT sonrası 6. ay, *:Gruplar arası anlamlı değişim, β: T6>T1,T3>T0 arası anlamlı değişim (Grup 1), γ: T6>T1,T3>T0 arası anlamlı değişim (Grup 2)

4.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyon Analizleri

4.4.1. T0'daki Korelasyon Analizleri

T0 zamanında elde edilen değerlerin arasındaki ilişkiye yönelik pearson korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.13'te sunuldu.

Tablo 4.13. T0'daki korelasyon analizi sonuçları

		APELİN-13	APELİN-36	TAS	TOS	OSİ	DOS Hacmi	Pl	Gİ	SKİ%	SCD
APELİN-13	r	1									
	p										
APELİN-36	r	-0,094	1								
	p	0,472									
TAS	r	-0,187	0,511**	1							
	p	0,148	0,01								
TOS	r	-0,196	-0,320*	-0,248	1						
	p	0,129	0,012	0,054							
OSİ	r	-0,159	-0,370**	-0,644**	0,524**	1					
	p	0,22	0,003	0,01	0,01						
DOS hacmi	r	0,129	-0,133	-0,292*	0,174	0,300*	1				
	p	0,321	0,306	0,022	0,18	0,019					
Pl	r	0,354**	-0,397**	-0,722**	0,149	0,351**	0,321*	1			
	p	0,005	0,002	0,01	0,251	0,006	0,012				
Gİ	r	0,287*	-0,489**	-0,658**	0,141	0,281*	0,342**	0,769**	1		
	p	0,025	0,01	0,01	0,277	0,028	0,007	0,01			
SKİ%	r	0,326*	-0,457**	-0,720**	0,181	0,301*	0,315*	0,748**	0,751**	1	
	p	0,01	0,01	0,01	0,163	0,018	0,014	0,01	0,01		
SCD	r	0,340**	-0,443**	-0,570**	0,204	0,189	0,280*	0,720**	0,683**	0,683**	1
	p	0,007	0,01	0,01	0,114	0,145	0,029	0,01	0,01	0,01	
KAK	r	0,339**	-0,444**	-0,671**	0,226	0,242	0,294*	0,699**	0,683**	0,737**	0,928**
	p	0,008	0,01	0,01	0,08	0,061	0,021	0,01	0,01	0,01	0,01

TAS; total antioksidan seviye, TOS; total oksidan seviye, OSİ; oksidatif stres indeksi, DOS; diş eti oluğu sıvısı, Pl; plak indeksi, Gİ; gingival indeks, SKİ; sondalamada kanama indeksi, SCD; sondalanan cep derinliği, KAK; klinik ataçman kaybı, p; istatistiksel olarak anlamlı farklılık, r; pearson korelasyon analizi *, p<0,05, **, p<0,01

Apelin-13 değerleri ile klinik periodontal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif ilişki olduğu gözlemlendi (Pİ, $r:0,354$; Gİ, $r:0,287$; SKİ, $r:0,326$; SCD, $r:0,340$; KAK, $r:0,339$). Pİ, SKİ, SCD ve KAK ile orta düzeyde pozitif ilişki gözlenirken, Gİ ile zayıf pozitif ilişki gözlemlendi.

Apelin-36 ile TAS arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlenirken ($r:0,511$), TOS ($r:-0,320$), OSİ ($r:-0,370$, $p:0,003$), Pİ ($r:-0,397$), Gİ ($r:-0,489$), SKİ ($r:-0,457$), SCD ($r:-0,443$) ve KAK ($r:-0,444$) ile orta düzeyde negatif bir korelasyon tespit edildi.

TAS ile Pİ ($r:-0,722$), Gİ ($r:-0,658$), SKİ ($r:-0,720$), KAK ($r:-0,671$) ile güçlü negatif korelasyon, SCD ($r:-0,570$) ile orta düzeyde negatif korelasyon, DOS hacmi ($r:-0,292$) ile zayıf negatif korelasyon vardı. Ayrıca, OSI ($r:-0,644$) ile orta düzeyde negatif korelasyon ve apelin-36 ($r:0,511$) ile orta düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi.

OSİ ile TOS ($r:0,524$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon gözlenirken, Pİ ($r:0,351$), Gİ ($r:0,281$), SKİ ($r:0,301$) ve DOS hacmi ($r:0,300$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Son olarak, DOS hacmi ile tüm klinik periodontal parametreler (Pİ, $r:0,321$; Gİ, $r:0,342$; SKİ, $r:0,315$; SCD, $r:0,280$; KAK, $r:0,294$) ve OSI ($r:0,300$) arasında zayıf pozitif korelasyonlar gözlemlendi.

4.4.2. T1'deki Korelasyon Analizleri

T1'de elde edilen değerlerin arasındaki ilişkiye yönelik pearson korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.14.'te sunuldu.

Tablo 4.14. T1'deki korelasyon analizi sonuçları

		APELİN-13	APELİN-36	TAS	TOS	OSİ	DOS Hacmi	Pİ	Gİ	SKİ%	SCD
APELİN-13	r	1									
	p										
APELİN-36	r	0,012	1								
	p	0,925									
TAS	r	-0,083	-0,137	1							
	p	0,524	0,293								
TOS	r	0,124	-0,044	-0,451**	1						
	p	0,342	0,738	0,01							
OSİ	r	0,15	0,066	-0,787**	0,375**	1					
	p	0,248	0,614	0,01	0,003						
DOS hacmi	r	0,23	0,259*	-0,227	0,261*	0,125	1				
	p	0,075	0,044	0,078	0,042	0,336					
Pİ	r	0,185	0,223	-0,462**	0,336**	0,359**	0,338**	1			
	p	0,153	0,083	0,01	0,008	0,005	0,008				
Gİ	r	0,165	0,229	-0,465**	0,369**	0,301*	0,338**	0,779**	1		
	p	0,204	0,076	0,01	0,003	0,018	0,008	0,01			
SKİ%	r	0,2	0,061	-0,536**	0,399**	0,446**	0,255*	0,742**	0,800**	1	
	p	0,122	0,64	0,01	0,001	0,01	0,047	0,01	0,01		
SCD	r	0,235	0,19	-0,530**	0,467**	0,418**	0,413**	0,736**	0,824**	0,746**	1
	p	0,068	0,143	0,01	0,01	0,001	0,001	0,01	0,01	0,01	
KAK	r	0,218	0,174	-0,620**	0,501**	0,487**	0,428**	0,686**	0,799**	0,719**	0,956**
	p	0,091	0,181	0,01	0,01	0,01	0,001	0,01	0,01	0,01	0,01

TAS; total antioksidan seviye, TOS; total oksidan seviye, OSİ; oksidatif stres indeksi, DOS; diş eti oluğu sıvısı, Pİ; plak indeksi, Gİ; gingival indeks, SKİ; sondalamada kanama indeksi, SCD; sondalanan cep derinliği, KAK; klinik ataçman kaybı, p; istatistiksel olarak anlamlı farklılık, r; pearson korelasyon analizi *, p<0,05, **, p<0,01

Apelin-13 ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyonu görülmedi. Apelin-36 ile DOS hacmi arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon bulundu ($r:0,259$).

TAS ile tüm klinik periodontal parametreler (PI , $r:-0,462$; GI , $r:-0,465$; $SKİ$, $r:-0,536$; SCD , $r:0,530$; KAK , $r:-0,620$) arasında orta düzeyde negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca TOS ($r:-0,451$) ile orta düzeyde ve $OSİ$ ($r:-0,787$) ile yüksek düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi.

TOS ile tüm klinik periodontal parametreler (PI , $r:0,336$; GI , $r:0,369$; $SKİ$, $r:0,399$; SCD , $r:0,467$; KAK , $r:0,501$), DOS hacmi ($r:0,261$) ve $OSİ$ ($r = 0,375$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

$OSİ$ ile klinik periodontal parametreler arasında (PI , $r:0,359$; GI , $r:0,301$; $SKİ$, $r:0,446$; SCD , $r:0,418$; KAK , $r:0,487$) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Bu bulgular, oksidatif stresin periodontal hastalık parametreleriyle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Ayrıca, DOS hacmi ile tüm klinik periodontal parametreler (PI , $r:0,338$; GI , $r:0,338$; $SKİ$, $r:0,255$; SCD , $r:0,413$; KAK , $r:0,428$) arasında pozitif korelasyonlar gözlemlendi.

4.4.3. T3'teki Korelasyon Analizleri

T3'te elde edilen değerlerin arasındaki ilişkiye yönelik pearson korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.15.'te sunuldu.

Tablo 4.15. T3'teki korelasyon analizi sonuçları

		APELİN-13	APELİN-36	TAS	TOS	OSİ	DOS hacmi	Pİ	Gİ	SKİ%	SCD
APELİN-13	r	1									
	p										
APELİN-36	r	-0,111	1								
	p	0,394									
TAS	r	-0,162	-0,269*	1							
	p	0,212	0,036								
TOS	r	0,115	0,352**	-0,591**	1						
	p	0,378	0,005	0,01							
OSİ	r	0,119	0,284*	-0,827**	0,717**	1					
	p	0,362	0,026	0,01	0,01						
DOS hacmi	r	-0,006	0,133	-0,186	0,14	0,016	1				
	p	0,966	0,306	0,151	0,282	0,901					
Pİ	r	0,094	0,014	-0,305*	0,09	0,208	0,262*	1			
	p	0,473	0,917	0,017	0,491	0,107	0,041				
Gİ	r	-0,019	0,172	-0,466**	0,242	0,272*	0,295*	0,742**	1		
	p	0,883	0,184	0,01	0,06	0,034	0,021	0,01			
SKİ%	r	0,038	0,014	-0,382**	0,314*	0,289*	0,297*	0,578**	0,794**	1	
	p	0,774	0,917	0,002	0,014	0,024	0,02	0,01	0,01		
SCD	r	0,001	0,164	-0,563**	0,399**	0,410**	0,345**	0,382**	0,739**	0,741**	1
	p	0,995	0,212	0,01	0,002	0,001	0,007	0,003	0,01	0,01	
KAK	r	0,014	0,218	-0,666**	0,459**	0,503**	0,380**	0,465**	0,755**	0,706**	0,934**
	p	0,913	0,092	0,01	0,01	0,01	0,003	0,01	0,01	0,01	0,01

TAS; total antioksidan seviye, TOS; total oksidan seviye, OSİ; oksidatif stres indeksi, DOS; diş eti oluğu sıvısı, Pİ; plak indeksi, Gİ; gingival indeks, SKİ; sondalamada kanama indeksi, SCD; sondalanan cep derinliği, KAK; klinik ataçman kaybı, p; istatistiksel olarak anlamlı farklılık, r; pearson korelasyon analizi *, p<0,05, **, p<0,01

Apelin-13 değeri ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Apelin-36, TAS ($r:-0,269$) ile düşük düzeyde negatif bir korelasyon, TOS ($r:0,352$) ve OSİ ($r:0,284$) ile pozitif bir korelasyon gösterdi.

TAS ile tüm klinik periodontal parametreler (Pİ, $r:-0,305$; Gİ, $r:-0,466$; SKİ, $r:-0,382$; SCD, $r:-0,563$; KAK, $r:-0,666$), TOS ($r:-0,591$) ve OSİ ($r:-0,827$) arasında negatif korelasyonlar bulundu. TOS ile SKİ ($r:0,314$), SCD ($r:0,399$), KAK ($r:0,459$) ve OSİ ($r:0,717$) arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi. OSİ ile Gİ ($r:0,272$), SKİ ($r:0,289$), SCD ($r:0,410$), KAK ($r:0,503$) arasında anlamlı pozitif ilişkiler bulundu.

Ayrıca, DOS hacmi ile tüm klinik periodontal parametreler (Pİ, $r:0,262$; Gİ, $r:0,295$; SKİ, $r:0,297$; SCD, $r:0,345$; KAK, $r:0,380$) arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi.

4.4.4. T6'daki Korelasyon Analizleri

T6'da elde edilen değerlerin arasındaki ilişkiye yönelik pearson korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.16.'da sunuldu.

Tablo 4.16. T6'daki korelasyon analizi sonuçları

		APELİN-13	APELİN-36	TAS	TOS	OSİ	PI	Gİ	SKİ%	SCD	KAK
APELİN-13	r	1									
	p										
APELİN-36	r	0,115	1								
	p	0,379									
TAS	r	0,336**	0,099	1							
	p	0,008	0,447								
TOS	r	0,11	0,143	0,015	1						
	p	0,397	0,272	0,908							
OSİ	r	-0,181	-0,017	-0,760**	0,510**	1					
	p	0,163	0,895	0,01							
PI	r	-0,173	0,185	-0,143	-0,047	0,076	1				
	p	0,182	0,152	0,271	0,721	0,56					
Gİ	r	-0,093	0,157	-0,181	0,047	0,125	0,739**	1			
	p	0,478	0,228	0,162	0,722	0,339	0,01				
SKİ%	r	-0,087	0,191	-0,198	0,037	0,152	0,553**	0,666**	1		
	p	0,506	0,141	0,126	0,775	0,244	0,01	0,01			
SCD	r	-0,013	-0,122	-0,504**	0,106	0,487**	0,175	0,443**	0,617**	1	
	p	0,92	0,35	0,01	0,415	0,01	0,177	0,01	0,01		
KAK	r	0,015	-0,077	-0,444**	-0,011	0,319*	0,171	0,429**	0,606**	0,850**	1
	p	0,906	0,555	0,01	0,93	0,012	0,187	0,001	0,01	0,01	
DOS hacmi	r	0,164	0,168	0,157	0,025	-0,193	0,059	0,069	0,111	0,001	0,095
	p	0,206	0,195	0,226	0,85	0,137	0,654	0,6	0,396	0,996	0,465

TAS; total antioksidan seviye, TOS; total oksidan seviye, OSİ; oksidatif stres indeksi, DOS; diş eti oluğu sıvısı, PI; plak indeksi, Gİ; gingival indeks, SKİ; sondalamada kanama indeksi, SCD; sondalanan cep derinliği, KAK; klinik ataçman kaybı, p; istatistiksel olarak anlamlı farklılık, r; pearson korelasyon analizi *; p<0,05, **; p<0,01

Apelin-13, yalnızca TAS ($r:0,336$) ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon gösterirken, Apelin-36 ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi. TAS ile SCD ($r:-0,504$), KAK ($r:-0,444$) ve OSİ ($r:-0,760$) arasında negatif bir korelasyon bulundu.

TOS, yalnızca OSİ ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon sergiledi ($r:0,510$). OSİ ile SCD ($r:0,487$) ve KAK ($r:0,319$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.



5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Evre 1-2 ve Evre 3-4 periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin hem klinik periodontal parametrelerdeki iyileşme hem de DOS'taki apelin-13, apelin-36 ve oksidatif stres düzeylerine etkisini ve bunların birbiri ile ilişkisini değerlendiren ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır. Bulgularımıza göre apelin-13'ün periodontal parametrelerle pozitif korelasyona, apelin-36'nın ise periodontal parametrelerle ve oksidatif stres parametreleri ile negatif korelasyona sahip olduğu, her iki parametrenin ve oksidatif stresin CPT sonrası genel olarak azaldığı ve bunlara bağlı olarak apelin-13'ün proinflamatuvar, apelin-36'nın ise antiinflamatuvar etkinlik gösterebildiği düşünülebilir.

Periodontitis, dişleri çevreleyen destek dokuların progresif inflamasyonu ile karakterize, oldukça yaygın kronik enfeksiyöz bir hastalıktır.¹ Başlangıç evresi olan gingivitisin ilerlemesiyle alveolar kemik kaybı, PDL hasarı ve diş kaybına kadar uzanan bir süreç söz konusudur. Hastalığın etiyopatogenezini, bakteriyel biyofilmlerin varlığı oluştursa da bireyin immün yanıtı, genetik yatkınlık, sistemik hastalıklar, sigara kullanımı gibi çok sayıda faktörün etkileşimiyle şekillenmektedir.^{16, 219} Son yıllarda periodontitisin yalnızca ağız sağlığını değil, aynı zamanda sistemik sağlığı da etkileyen multifaktöriyel bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. KVH'lar, diyabet, romatoid artrit ve hatta Alzheimer hastalığı ile periodontitis arasında çift yönlü ilişkiler olduğu belirlenmiş, bu durum hastalığın sistemik yansımalarının göz ardı edilemeyeceğini ortaya koymuştur.²²⁰

Periodontitisin sistemik etkilerini anlamada giderek daha fazla önem kazanan bir diğer biyolojik mekanizma ise oksidatif stres ile olan ilişkisidir. Oksidatif stres, ROS'un fizyolojik antioksidan savunma mekanizmalarını aştığı ve hücrel hasara yol açtığı bir durumdur.²²¹ Yapılan çalışmalar, periodontitisli bireylerde hem lokal hem sistemik oksidatif stres belirteçlerinin anlamlı şekilde yükseldiğini ortaya koymuştur.² Bu süreç

yalnızca periodontal yıkımı şiddetlendirmekle kalmayıp aynı zamanda sistemik hastalıklarla olan ilişkilerin biyolojik temelini de güçlendirmektedir. Özellikle diabet hastalarında hem oksidatif stres düzeylerinin hem de periodontal yıkımın daha belirgin olması bu iki hastalık arasında çift yönlü bir patofizyolojik etkileşimi işaret eder.²²² Ayrıca KVVH'lar gibi inflamatuvar odaklı sistemik hastalıklarla periodontitis arasında da ortak oksidatif stres yollarının bulunduğu bildirilmektedir.²²³ Bu bağlamda, oksidatif stresin hem bir neden hem de sonuç olarak rol aldığı, periodontitisin patogeneğinde kritik bir bileşen olduğu düşünülebilir.

Periodontal hastalığın teşhisi, günümüzde büyük ölçüde klinik muayene ve radyografik bulgulara dayanmaktadır. Dişeti kanaması, cep derinliği, KAK ve alveolar kemik düzeyleri gibi parametreler, hastalığın varlığı ve şiddetini belirlemede standart göstergeler olarak kullanılmaktadır.¹⁵ Ancak bu ölçümler, hastalığın mevcut durumunu ortaya koymakta olup, ilerleme süreci hakkında sınırlı bilgi sunmaktadır. Başka bir ifadeyle, periodontal muayene esas olarak geçmişte gerçekleşmiş olan doku kaybını yansıtır; aktif inflamatuvar sürecin varlığını doğrudan ortaya koymaz.²²⁴ Bu tanı yaklaşımının başlıca yetersizliği, hastalığın erken evrelerinin sıklıkla gözden kaçırılması ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında kısıtlılık yaratmasıdır. Ayrıca, farklı hekimler arasında ölçümlerin subjektifliğe açık olması, tanısal tutarlılığı da azaltmaktadır. Son yıllarda bu sınırlamaları aşmak amacıyla, biyobelirteç temelli tanı yaklaşımları üzerinde yoğunlaşmıştır. Sistemik dolaşımdan etkilenmeyip doğrudan lokal dokusal yanıt göstermesi ve invaziv olmayan yöntemle kolayca toplanabilir olması nedeniyle DOS'un incelenmesi, periodontal hastalıkların teşhisi ve etkenlerinin tespiti açısından oldukça önemlidir.²²⁵ DOS'ta yer alan sitokinler, enzimler, adipokinler ve oksidatif stres belirteçleri gibi moleküller, periodontal hastalıkların erken tanısında potansiyel taşıyan biyokimyasal göstergeler olarak araştırılmaktadır.²²⁶ Ancak bu biyobelirteçlerin klinik

pratiğe entegrasyonu hâlâ sınırlıdır ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hem biyolojik anlamlılığı yüksek hem de klinik olarak pratik bir örnekleme ortamı sunması gibi avantajları göz önünde bulundurularak çalışmamızda apelin-13 ve apelin-36'nın periodontitisle olan ilişkisini araştırmak amacıyla DOS örnekleri toplandı. DOS toplama yöntemlerinden gözle görünür kontaminasyon riskinin daha az ve uygulamanın daha basit olduğu kağıt şerit ile elektriksel hacim ölçüm yöntemi tercih edildi.²⁰⁷

Periodontitis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, adipokinlerin pro- veya anti-inflamatuvar etkileri, hastalığın ilerleyişini etkileyebilir.²²⁷ Bazı çalışmalarda, apelin düzeylerinin kronik inflamatuvar durumlarda yükseldiği ve bu artışın, hem inflamasyonu baskılama çabasıyla kompansatuvar bir yanıt, hem de patolojik süreçlerin bir parçası olabileceği öne sürülmüştür.²²⁸

Periodontitis şiddeti yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilendiği için bu değişkenlerin çalışmamız üzerindeki etkisini en aza indirmek amacıyla, örneklem grubumuzda kadın ve erkek bireylerin sayısı ile yaş dağılımı dengeli olacak şekilde düzenlenmiştir.

Bu çalışmada, katılımcıların periodontal sağlık durumlarını kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAK ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Pİ, bireyin ağız hijyeni düzeyinin objektif olarak belirlenmesine olanak tanımakta ve mikrobiyal dental plak birikimini yansıtmaktadır.²¹¹ Gİ ve SKİ ise gingival dokulardaki inflamatuvar yanıtın şiddetini ortaya koyarak mevcut gingivitis derecesi hakkında bilgi sunar.²¹² SCD ölçümü, hastalığın şiddeti ve yayılımı hakkında doğrudan bilgi sağlar ve aynı zamanda tedavi sürecine verilen cevabın öngörülmesinde de önemli bir göstergedir.¹⁵ KAK, periodontal bağ dokusundaki yıkımı yansıtarak kronik inflamasyonun periodontal yapılar üzerindeki etkisini objektif biçimde değerlendirir.²²⁹

Mevcut çalışmada gruplar arası incelemelerde Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAK ölçüm değerleri tüm zaman noktalarında literatürü destekler nitelikte Evre III-IV periodontitis grubunda Evre I-II periodontitis grubuna göre yüksek bulunmuştur.²³⁰ Grup içi incelemelerde ise her iki grupta da bu parametreler T1, T3, T6'da T0'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Bulgularımız ile uyumlu olarak Badersten ve ark.²³¹'nin yaptığı çalışmada 4–7 mm derinliğindeki periodontal ceplere sahip hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası iyileşme süreci araştırılmış ve sonucunda tüm periodontal parametrelerde ilk 4–5 ayda belirgin iyileşme görülmüştür. Cerrahisiz periodontal tedavi yöntemlerinin periodontal hastalıklar üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada Apatzidou ve ark.²³² tedavinin kısa dönemde klinik periodontal parametrelerde iyileşme sağladığını, derin ceplerde ataşman kazanımı sağladığını göstermiştir. Derece B ve Derece C periodontitisli bireylerde klinik iyileşme düzeyleri ve bunu etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada Kaisaier ve ark.²³³ özellikle Derece C grubunda SCD ve KAK değerlerinde anlamlı iyileşmeler bildirmiştir. Orta şiddette kronik periodontitisli hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini değerlendiren bir diğer çalışmada SCD, KAK ve Gİ parametrelerinde benzer şekilde anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.²³⁴ Peralta ve ark.²³⁵ 'nın obez ve obez olmayan periodontitis hastaları üzerinde yürüttüğü uzunlamasına çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3., 6. ve 9. aylarda ölçülen SCD, KAK, Gİ ve Pİ parametrelerinde zamanla iyileşme kaydedilmiş, ancak obezitenin klinik ve mikrobiyolojik tedavi başarısını anlamlı derecede etkilemediği sonucuna varılmıştır. Evre 3-4, Derece C periodontitisli 27 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ayda periodontal cep iyileşme oranları değerlendirilmiş ve başlangıçta derin cepleri bulunan bireylerde tedavinin etkili olduğu; ancak sigara kullanımının tedavi başarısını olumsuz etkilediği belirlenmiştir.²³⁶

Evre I-IV periodontitisli 119 birey üzerinde yürütülen bir başka çalışmada, tedavi öncesi ve 6 hafta sonrası Pİ, Gİ, SCD ve KAK gibi parametreler değerlendirilmiş; sonuçlar tüm evrelerde periodontal parametrelerde iyileşme olduğunu göstermiştir.²³⁷ Bu bağlamda, cerrahisiz periodontal tedavi hem klinik iyileşme sağlamada hem de hastaların oral sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmada etkili bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Periodontal hastalıkların patogenezinde iltihabi yanıtın rolü oldukça belirgindir ve bu süreçte DOS önemli bir biyolojik gösterge olarak öne çıkmaktadır. DOS'un akış hızı, periodontal dokularda meydana gelen inflamasyonun derecesini yansıtan dinamik bir parametredir.²³⁸ Artmış sulkuler akış, vasküler permeabilitenin artmasıyla ilişkilidir ve genellikle aktif periodontal yıkımın bir göstergesi olarak değerlendirilir. Periotron cihazı kullanılarak DOS hacminin objektif ve tekrarlanabilir şekilde ölçülmesi, inflamatuvar süreçlerin kantitatif analizi açısından kritik bir yöntemdir.²³⁹ Çalışmamızın bulguları, grup içi değerlendirmelerde her iki grupta da T0 ile karşılaştırıldığında T1, T3 ve T6'daki DOS hacmi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise tüm zaman dilimlerinde Evre 3-4 periodontitis grubundaki DOS hacmi düzeyleri, Evre 1-2 periodontitis grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde yer alan çalışmalar, bulgularımızla benzer şekilde periodontal tedavi sonrası DOS hacminin azaldığını^{240, 241} ve periodontitis ile artmış DOS düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler olduğunu bildirmiştir.²⁴²⁻²⁴⁴

Oksidatif stres, periodontal hastalıklar gibi kronik inflamatuvar süreçlerin ilerlemesinde kritik bir rol oynar.² Erel tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntem sayesinde tüm oksidan yük, TOS olarak pratik biçimde ölçülebilmektedir.^{214, 215} Çalışmamızda gruplar arası incelemelerde TOS değerleri Evre 3-4 periodontitis grubunda Evre 1-2 periodontitis grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Sonuçlarımızla uyumlu olarak periodontitis hastalarında yapılan benzer çalışmalarda DOS ve

serumlarındaki TOS değerleri kontrol grubuna göre yüksek ölçülmüştür.^{123, 245} Wei ve ark.¹²³'nın çalışmasında kronik periodontitisli bireyler ile sağlıklı kontroller karşılaştırmış serum, tükürük ve DOS rneklerinde TOS, SOD ve MDA düzeyleri değerlendirilmiştir. Başlangıçta, periodontitis grubunda TOS ve SOD seviyeleri sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek, TAS ise düşüktür. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası (16. hafta) TOS ve SOD düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır. Ayrıca TOS düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızın grup içi incelemelerinde Evre 1-2 periodontitis grubundaki TOS seviyeleri T6'da T0'a göre anlamlı derecede yükselirken, Evre 3-4 periodontitis grubundaki TOS seviyeleri zamanla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif artış gösterdi. D'Aiuto ve ark.²⁴⁶ tarafından sistemik olarak sağlıklı 14 periodontitis hastası ile yapılan bir pilot çalışmada cerrahisiz periodontal tedavi öncesi ve tek seanslık yoğun cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1, 3, 5, 7 ve 30, günlerde alınan serum örneklerinde özellikle ilk 7 günde CRP, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerde ciddi artış görülmüş ve zaman içinde tekrar azalmışlardır. Çalışmanın bulgularına göre cerrahisiz periodontal tedavi, 1 hafta süren akut bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bu durum bulgularımızla uyumlu olarak ROS/TOS seviyelerinde de artış olabileceğine ve periodontal tedavi sürecinde oksidatif stres yanıtının zamanla değişkenlik gösterebileceğine işaret etmektedir. Özellikle erken dönemlerde gözlemlenen geçici artışlar, tedaviye bağlı yeniden yapılanma ve konak yanıtı ile ilişkili olabilir. Ancak, bu artışların uzun vadede kaybolması, oksidatif dengenin zamanla yeniden kurulduğunu düşündürmektedir. Bulgularımıza göre, TOS değeri T1 ve T3'te periodontal klinik parametrelerle, T0, T1, T3 ve T6'da ise OSİ ile pozitif korelasyona sahipti. Baltacıoğlu ve ark.²⁴⁷'nın çalışmasında, kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sağlıklı bireyler olmak üzere üç grupta tükürük ve serum örneklerinde TOS, TAS ve OSİ düzeyleri llmştir. TOS ve OSI değerleri hem kronik hem de

agresif periodontitis gruplarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, TAS düzeyleri ise hastalık gruplarında anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca TOS ve OSI değerleri, klinik periodontal parametreler ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bir diğer çalışmada kronik periodontitisli bireyler ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve serum ve DOS örneklerinde TOS değerleri ölçülmüştür. Periodontitis grubunda hem serum hem de DOS'ta TOS düzeyleri sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve klinik periodontal parametreler ile pozitif korelasyon göstermiştir.²⁴⁵ Çalışmamızda elde edilen pozitif korelasyonlar, TOS'un lokal inflamasyon düzeyleriyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Sonuç olarak, TOS'un yalnızca statik bir biyobelirteç değil, aynı zamanda periodontal iyileşme sürecinde dinamik olarak değişebilen bir parametre olduğu görülmektedir. Bu bulgular, periodontal tedavinin biyokimyasal etkilerini daha iyi anlamaya yönelik gelecek çalışmalara ışık tutabilir.

Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmalarda TAS değeri tüm zaman ölçümlerde Evre 1-2 periodontitis grubunda Evre 3-4 periodontitis grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Grup içi değerlendirmeler sonucunda ise, Evre 1-2 periodontitis grubundaki TAS düzeylerinde T0'dan T6'ya doğru azalma gözlenirken, Evre 3-4 periodontitis grubunda, T0'dan T6'ya doğru TAS düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Bulgularımıza göre, tüm ölçümlerde TAS değeri, klinik periodontal parametrelerle ve OSI ile negatif korelasyon göstermiştir. Elde edilen bu veriler birçok literatür çalışmasıyla da uyumludur. Brock ve ark.¹³⁷ tarafından periodontal hastalığın oksidatif denge üzerindeki etkisi incelemek amacıyla yapılan çalışmada, kronik periodontitisli bireylerle sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve TAS düzeyleri değerlendirilmiştir. DOS'ta ölçülen TAS seviyeleri, sağlıklı bireylerde periodontitisli hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca plazma TAS düzeyleri de periodontitisli grupta daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar, kronik periodontitisin hem lokal hem de sistemik düzeyde

antioksidan savunmayı zayıflattığını göstermektedir. Chen ve ark.¹⁵³ tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, kronik periodontitisli bireylerde tükürük ve DOS'ta oksidatif stres biyobelirteçleri incelenmiş ve TAS hem tükürükte hem de DOS'ta periodontitisli bireylerde sağlıklı olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşılık TOS, OSI ve MDA gibi oksidatif stres göstergelerinin periodontitisli grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁵³ Nisha ve ark.²⁴⁸ tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi ile vitamin C takviyesinin TAS üzerindeki etkisi incelenmiştir. Tedavi sonrası TAS düzeylerinde her iki grupta da artış gözlenmiş; ancak vitamin C takviyesi yapılan grupta artışın daha belirgin olduğu saptanmıştır. Abou Sulaiman ve ark.²⁴⁹ çalışmalarında kronik periodontitisli bireylerde plazma TAS seviyelerini cerrahisiz tedavi öncesi, cerrahisiz tedavi sonrası 1. ve 4. hafta olmak üzere 3 kez ölçmüş; cerrahisiz tedavi sonrası 1. hafta TAS seviyelerinde bir azalma gözlenmiş, ancak 4. haftada TAS seviyeleri anlamlı şekilde artarak tedavi öncesi seviyelerin üzerine çıkmıştır. Bu durum tedaviye bağlı ilk aşamada oksidatif stresin artabileceği ve antioksidan kapasitenin geçici olarak düşebileceği, sonrasında ise iyileşme ile toparlanma yaşandığına işaret ediyor olabilir. Kronik periodontitisli ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada cerrahisiz periodontal tedavi öncesi, cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 1. hafta ve 3 ay sonrasında olmak üzere 3 kez tükürük örnekleri toplanmış, TAS ve SOD aktivitesi incelenmiştir. Araştırma grubunda, cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 1. haftada yapılan ölçümlerde TAS seviyelerinde azalma görülmüş; zamanla hafif artış olsa da başlangıç seviyesine yakın kalmıştır. Kontrol grubunda da hemen azalma olmuş, fakat 3. ayda TAS seviyeleri başlangıç seviyesinin üzerine çıkmıştır. Her iki grupta da SOD aktivitesi tedavi sonrası azalmış, 3. ayda tekrar artmıştır.²⁵⁰ Periodontitis grubunda gözlenen bu durum tedavinin erken döneminde geçici oksidatif stres artışını düşündürmekte ve TAS değerlerinin her

zaman klinik iyileşme ile paralel gitmeyebileceğini, sistemik/kompansatuar yanıtların etkili olabileceğini göstermektedir. Chapple ve ark.²⁵¹ tarafından yürütülen çalışmada, kronik periodontitisli bireyler ile sağlıklı kontroller arasında DOS'ta TAS açısından başlangıçta anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası DOS'taki TAS düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Klinik parametreler açısından ise, tedavi sonrası SCD ve SKİ gibi parametrelerde belirgin iyileşmeler kaydedilmiş, TAS düzeyleri ile bu klinik parametreler arasında pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, periodontal inflamasyonun lokal antioksidan savunmayı baskılayabileceğini ve etkin tedavi ile bu dengenin yeniden sağlanabileceğini göstermektedir.

Tüm bulgular değerlendirildiğinde oksidatif stresin ilk evresinde antioksidan sistemde meydana gelen uyumsal artışa rağmen, ROT üretiminin süreklilik kazanmasıyla birlikte zamanla antioksidan savunmanın zayıflayabileceğini düşündürmektedir. Bu mekanizma, literatürde periodontitisli bireylerde TAS düzeyleriyle ilgili elde edilen çelişkili sonuçların açıklanmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda, OSİ değeri, Evre 1-2 periodontitis grubunda T0'a göre T6'da artış göstermiştir. Evre 3-4 periodontitis grubunda ise T1'de hafif bir artış gözlenmiş olmakla birlikte, T6'da T0'a göre anlamlı derecede bir azalma kaydedilmiştir. Ayrıca Çalışmamızın gruplar arası incelemelerinde ise tüm zaman noktalarında OSİ değerleri Evre 3-4 periodontitis grubunda Evre 1-2 periodontitis grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir. Baltacıoğlu ve ark.²⁴⁷ periodontitisli hastaların serum ve tükürüklerinde OSİ değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Sari ve ark.²⁵² tarafından sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bireylerden oluşan toplam 90 kişilik bir örnekleme yürütülen çalışmada, serum OSİ düzeylerinin periodontal hastalık varlığında anlamlı biçimde yükseldiği gösterilmiştir. Romatizmal kalp kapak hastalığı

bulunan bireylerde periodontitisin sistemik ve lokal oksidatif stres parametrelerine etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada serum ve DOS'ta TAS, TOS ve OSİ ölçülmüş ve hem periodontitis hem de romatizmal kalp hastalığı varlığında DOS'taki OSİ düzeyleri en yüksek bulunmuştur.²⁵³ Özdemir ve ark.²⁵⁴ kronik periodontitisli bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek OSİ değerleri bulmuşlardır. Bunlara karşılık Torumtay ve ark.²⁵⁵ metabolik sendromlu ve periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada serum OSİ düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edememiştir. Tóthová ve Celec²⁵⁶ tarafından yapılan derlemede, periodontitisli hastalarda oksidatif stres belirteçlerinin (TOS, OSİ vb.) hastalığın şiddetiyle artış gösterdiği ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası bu belirteçlerde anlamlı azalma saptandığı belirtilmiştir. Ayrıca alışmamızda olduğu gibi OSİ tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bulgularımızla benzer şekilde, şenkal ve ark.²⁵⁷ tarafından metabolik sendromu olan periodontitisli bireylerde yürütölen bir çalışmada, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında serum OSİ düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu artışın klinik periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Obez bireylerde periodontal hastalık ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada Obez ve periodontitisli bireylerde hem DOS hem serum OSİ düzeyleri anlamlı şekilde artmıştır. OSİ değerleri, periodontal inflamasyon göstergesi olan klinik periodontal parametrelerle pozitif korelasyon göstermiştir.²⁵⁸ Periodontitis hastalarında oksidatif stres mekanizmaları ve antioksidan savunma sistemleri kapsamlı şekilde inceleyen bir derlemede periodontitisli hastalarda TOS ve OSİ düzeylerinde belirgin artış gözlenirken, TAS düzeylerinde azalma saptanmıştır. OSİ ve diğer oksidatif stres belirteçleri ile periodontal klinik parametreler arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir.²⁵⁹

Çalışmamızda OSİ'nin klinik periodontal parametrelerle genel olarak pozitif korelasyon göstermesi, OSİ'nin periodontal hastalık şiddetini yansıtan bir biyobelirteç olarak potansiyelini ortaya koymaktadır.

Çalışmalar, Apelin-13'ün sistemik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, periodontal hastalıkların patogeneğinde de önemli bir biyokimyasal aracı olabileceğine işaret etmektedir.²⁶⁰ Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmalarda, Evre 3-4 periodontitis grubundaki apelin-13 düzeyleri T0'da Evre 1-2 periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksekken, T1, T3 ve T6'da anlamlı olmasa da yüksekti. Grup içi karşılaştırmalarda ise, her iki grupta da apelin-13 düzeylerinin T6'da T0, T1 ve T3'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. Apelin-13'ün inflamasyon sürecindeki rolü, özellikle periodontal hastalık bağlamında, halen netlik kazanmamış bir konu olmakla birlikte, literatürde sunulan bulgular bu adipokinin hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar yönlerinin olabileceğini düşündürmektedir.^{173, 261} Yoldaş ve ark.²⁶⁰ yaptıkları bir çalışmada, gingivitis grubundaki DOS apelin seviyesinin periodontitis grubundan anlamlı şekilde düşük, periodontal olarak sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğunu rapor etmiştir. Bu durumun, lokal inflamasyonun şiddeti ve artmış vasküler geçirgenlik nedeniyle artan DOS akış hızına bağlı periodontal dokulardan DOS'a geçen apelin miktarındaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir.²⁶² Hirani ve ark.²⁶³ hem kronik periodontitisli hem de tip 2 Diyabeti olan bireylerde tükürük apelin düzeylerinin, yalnızca periodontitisli ya da sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, sağlıklı, periodontitisli, hem periodontitisli hem diyabetli hastalarda serum apelin düzeyleri karşılaştırılmış, en yüksek apelin seviyesinin hem diyabetli hem de periodontitisli bireylerde olduğu ve bunu sırasıyla periodontitisli ve sağlıklı bireylerin takip ettiği bildirilmiştir.²⁶⁴ Buna karşılık, Lee ve arkadaşlarının²⁶⁵ PDL hücrelerinde gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada, apelin-

13'ün TNF- α ile indüklenen inflamatuvar gen ekspresyonlarını baskıladığı ve böylece inflamasyonun şiddetini azalttığı rapor edilmiştir. Bu bulgu, apelin-13'ün lokal düzeyde antiinflamatuvar etki gösterebileceğine işaret etmektedir. Ancak aynı çalışmada, TNF- α ile uyarılan hücrelerde apelin ekspresyonunun baskılandığı da belirtilmiştir. Bu durum, inflamasyon sırasında hücresel savunma mekanizmalarının baskılanarak apelin üretiminin azaldığını ve apelin-13'ün aslında homeostatik bir dengeyi korumaya çalıştığını düşündürmektedir.

F. nucleatum ile kombine edilen apelin uygulamasının, PDL hücrelerinde proinflamatuvar ve proteolitik moleküllerin ekspresyonunu artırması, bu adipokinin periodontal patogeneizde patomekanistik bir rol üstlenebileceğini ortaya koymaktadır.²⁶¹ Ziskoven ve ark.²⁶⁶ klinik olarak sağlıklı periodontal dokulara sahip bireyler ile gingivitis ve periodontitis hastalarının DOS apelin seviyelerini karşılaştırdıklarında, en yüksek DOS apelin seviyelerinin periodontitisli bireylerde, ardından gingivitisli bireylerde ve en düşük düzeyde ise sağlıklı bireylerde olduğunu bulmuştur. Bu sonuçlar, apelin'in inflamasyon derecesi ile korele seyrettiğini ve potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, apelin-13'ün periodontal hastalıklardaki etkisinin içinde bulunan biyolojik ve patolojik koşullara (hücresel mikroçevre, hastalığın evresi, eşlik eden sistemik durumlar vb.) bağlı olduğu görülmektedir. Diğer bir deyişle, apelin-13 bazı koşullarda antiinflamatuvar bir rol üstlenirken, bazı koşullarda proinflamatuvar bir etken gibi davranabilmektedir. Bu çift yönlü etki muhtemelen, apelin reseptörü olan APJ'nin farklı hücresel ortamlarda farklı sinyal yollarını aktive etmesi ile açıklanabilir.

Mevcut çalışmada T0'da Apelin-13 ile Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAK arasında anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Bulgularımıza benzer şekilde Yoldaş ve ark.²⁶⁰ da DOS apelin seviyesi ile Pİ, SKİ ve SCD arasında pozitif korelasyon bulmuştur.

Apelin-36, özellikle metabolik regülasyon, inflamasyon ve anjiyogenez gibi süreçlerde önemli fizyolojik roller üstlenmektedir. Apelin-36 seviyesinin, periodontal dokularda inflamasyon oluştuğunda artabileceği ya da azalabileceği; yani iltihaplı süreçlere bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.¹⁶¹ Mevcut çalışmada, grup içi değerlendirmeler incelendiğinde, her iki grupta da apelin-36 düzeylerinin T6'da T0, T1 ve T3'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve en düşük değerin T0'da olduğu bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında, Evre 1-2 periodontitis grubundaki apelin-36 düzeyi T0'da Evre 3-4 periodontitis grubuna göre anlamlı şekilde yüksekken, T3'te Evre 3-4 periodontitis grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü. Çalışmamızın bulgularına göre, apelin-36, T0'da tüm klinik periodontal parametrelerle negatif korelasyon göstermiştir. TAS ile pozitif, OSİ ve TOS ile negatif korelasyonlar sergilemiştir. T3'te TAS ile negatif bir korelasyon, TOS ve OSİ ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası apelin-36 seviyesinin artış göstermesi, T0'da TAS ile pozitif, TOS, OSİ ve periodontal klinik parametrelerle negatif korelasyonlar sergilemesi, bu izoformun daha belirgin bir antioksidan veya doku onarım süreçleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, apelin-13 üzerine yapılan çalışmalar ağırlıkta olmakla birlikte, apelin-36'ya yönelik doğrudan periodontal araştırmalar henüz sınırlıdır. Bu nedenle, bulgular apelin-36'nın etkilerini açıklamak adına periodontitise benzer patogeneze sahip kronik inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalarla kıyaslanmıştır. Apelin-36, son yıllarda

inflamasyonla ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir düzenleyici molekül olarak öne çıkmaktadır. Özellikle lipopolisakkarit ile indüklenen inflamatuvar modellerde, apelin-36'nın hücresel hasarı ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Trofoblast hücrelerinde yapılan çalışmada, apelin-36'nın GRP78/ASK1/JNK sinyal yolunu inhibe ederek inflamasyonu ve apoptozu azalttığı, hücre invazyon ve migrasyonunu ise artırdığı bildirilmiştir.²⁶⁷ Zhang ve ark.²⁶⁸ lipopolisakkarit ile indüklenen akciğer inflamasyonu modelinde apelin-36 uygulamasının, TNF- α ve IL-6 gibi temel proinflamatuvar mediyatörlerin düzeylerini anlamlı şekilde azalttığını bildirmiştir. Ratlar üzerinde Zhou ve ark.²⁶⁹ tarafından yapılan bir çalışmada apelin-36'nın karaciğerde IL-6 ve TNF- α gibi inflamasyon belirteçlerinin ekspresyonunu azalttığını ve bu etkisinin NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) sinyal yolları üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu yol, inflamatuvar yanıtların merkezi düzenleyicilerinden biridir ve Apelin-36'nın bu yolu inhibe etmesi, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak inflamasyonu hafifletmektedir. Buna karşılık Dray ve ark.²⁷⁰ ise normal ve obez farelerde apelin hormonunun glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmış ve Apelin-36'nın özellikle hipoksi, oksidatif stres ve kronik inflamasyon koşullarında daha yüksek oranda salındığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın aksine periodontal dokularda kronik inflamasyonun hâkim olduğu periodontitis vakalarında apelin-36 düzeylerinin artışının, hastalık patogeneğine katkıda bulunan önemli bir moleküler yol olarak değerlendirilebilir fikrini desteklemektedir. Metabolik sendrom tanısı olan kadınlarda serum apelin-36 düzeyindeki değişimi inceleyen bir çalışmada tüm metabolik sendrom gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış apelin-36 düzeyi gözlenmiştir.²⁷¹ Zhang ve ark.²⁷² tarafından yapılan benzer bir çalışmada apelin-36 seviyeleri hem erkek hem kadın metabolik sendrom hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve insülin direnciyle pozitif korelasyon

göstermiştir. Folwarczny ve ark.²⁷³ çalışmalarında plazma apelin-36 düzeylerini, obez kadınlarda normal kilolu kadınlara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulmuştur. Bu artış, beslenme durumu ve insülin düzeyleriyle pozitif yaş ile negatif korelasyon göstermiştir. TNF- α ve sTNFR1 düzeyleri artmış olmasına rağmen, bu parametrelerle apelin-36 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Romatoid Artritli hastalarda plazma apelin-36 düzeylerinin, aterosklerotik plak stabilitesini belirleyen MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri ile ilişkisi araştıran bir çalışmada elde edilen bulgular, apelin-36'nın MMP-2 ile pozitif MMP-9 ile negatif korelasyon gösterdiğini ve subklinik kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.²⁷⁴ Aga ve ark.²⁷⁵ tarafından Psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada, serum Apelin-36 düzeylerinin düşük olduğu ve bu durumun inflamatuvar mediatörlerin baskılanmasında yetersizlikle ilişkili olabileceği önerilmiştir. Shao ve ark.²⁷⁶ apelin-36'nın SIRT1-bağımlı mitofaji yoluyla oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun azalmasını sağlayarak iskemi/reperfüzyon kaynaklı hücre hasarına karşı nöroprotektif etki gösterdiği sonucuna varmıştır.

Bu bulgular ışığında, apelin-36'nın inflamasyonun çözülme evresinde aktif rol oynayan, oksidatif stresin baskılanması ve doku onarım süreçlerinin desteklenmesi açısından potansiyel bir biyomarker olarak öne çıktığı görülmektedir. Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası apelin-36 düzeylerindeki artış ve bu artışın hem klinik periodontal parametrelerle hem de oksidatif stres göstergeleriyle negatif korelasyon göstermesi, bu izoformun periodontal iyileşme sürecinde olumlu etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki farklı inflamatuvar modellerde Apelin-36'nın çeşitli sinyal yolları üzerinden proinflamatuvar mediatörleri baskılayarak inflamasyonu azaltması ve hücrel iyileşmeyi desteklemesi, periodontal doku özelinde de benzer mekanizmaların etkili olabileceğini akla getirmektedir.

Mevcut literatür Apelin-13'ün periodontal hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir modülatör olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu modülasyonun yönü ve etkisi duruma göre değişebilmektedir. Çalışmamızın bulguları, cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında Apelin-13 düzeylerinin DOS'ta azaldığını ve bu peptidin periodontitis sürecinde proinflamatuvar bir rol üstlenebileceği hipotezini desteklemektedir. Tedavi sonrası Apelin-13 düzeylerinde gözlenen anlamlı azalma, bu molekülün yalnızca periodontal hastalık varlığının değil, aynı zamanda tedaviye verilen biyokimyasal yanıtın da bir göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular doğrultusunda, Apelin-13'ün DOS'taki seviyelerinin izlenmesi; periodontitisin tanı, prognoz ve tedavi takibi süreçlerinde tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu potansiyelin doğrulanabilmesi için daha geniş örneklem gruplarıyla, longitudinal tasarıma sahip, hem sistemik hem lokal faktörleri dikkate alan ve moleküler düzeyde detaylandırılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, Apelin-13'ün potansiyel bir tanısal biyobelirteç veya terapötik hedef olup olamayacağını netleştirilmesi, Periodontoloji alanında önemli bir açılım sağlayabilir. Apelin-36'nın ise özellikle kronik inflamasyonun kontrol altına alınması ve doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasında terapötik potansiyeli olan bir molekül olarak daha fazla araştırılması gereklidir.

Çalışmamız kapsamlı olarak planlanmasına rağmen bazı sınırlamalara sahiptir. Çalışmamızda, sadece DOS örneklerinde analiz yaptığımız için sınırlı sayıda biyokimyasal parametre değerlendirilebilmiştir. Bu nedenle periodontal hastalıklar ve apelin ile ilişkili olabilecek diğer potansiyel biyobelirteçler değerlendirilememiştir. Ayrıca sadece lokal DOS örnekleme yapılmış olması, sistemik oksidatif stres ve apelin düzeyleri hakkında tam bilgi vermemekte; dolayısıyla sonuçlar yalnızca lokal periodontal ortamın durumunu yansıtmaktadır. Bu alanda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç

vardır. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve hasta gruplarının sayıca azlığı, elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilmektedir. Ölçümler, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. aylarda yapılmış olup, daha uzun dönem takipler yapılabilir. Çalışmada hastaların beslenme alışkanlıkları, ağız hijyeni uygulamaları gibi dış faktörlerin tam kontrolü sağlanmamış olabilir. Bu durum, elde edilen biyokimyasal verilerin yorumlanmasında potansiyel bir sınırlılık oluşturabilmektedir.



6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşan iki farklı periodontitis grubunda (Evre 1-2 ve Evre 3-4) DOS örneklerinde apelin-13, apelin-36, TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin seviyeleri ve bu biyokimyasal belirteçlerin klinik periodontal indekslerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

1. Klinik periodontal parametrelerin tüm zaman noktalarında Evre 3-4 periodontitis grubunda daha yüksek olduğu, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası tüm gruplarda anlamlı klinik iyileşmeler gözleendiği, DOS hacminin ise klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği,
2. Apelin-13 seviyelerinin başlangıçta Evre 3-4 periodontitis grubunda daha yüksek olduğu, bu izoformun tüm klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği, tedavi sonrası anlamlı düzeyde azaldığı ve bu durumun Apelin-13'ün proinflamatuvar süreci yansıtan dinamik bir belirteç olarak değerlendirilebileceği,
3. Apelin-36 seviyelerinin tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı şekilde arttığı, başlangıçta apelin-36'nın TAS ile pozitif; TOS, OSİ ve klinik parametrelerle negatif korelasyon gösterdiği, bu izoformun antioksidan savunma, doku onarımı ve inflamasyonun çözüm sürecinde terapötik potansiyele sahip olabileceği,
4. TAS seviyelerinin tüm ölçüm noktalarında Evre 1-2 periodontitis grubunda Evre 3-4 periodontitis grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, klinik parametrelerle ve OSİ ile negatif korelasyon gösterdiği ve periodontitis şiddeti arttıkça azaldığı,

5. TOS seviyelerinin Evre 3-4 periodontitis grubunda daha yüksek olduğu, özellikle T1 ve T3 dönemlerinde klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği, inflamasyon varlığında artış eğiliminde olduğu,
6. OSİ değerlerinin Evre 3-4 periodontitis grubunda tüm zaman noktalarında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, klinik periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği ve periodontal hastalık şiddetini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olduğu,
7. Periodontitis sürecinde oksidatif stres yanıtının zamana bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği, tedavi sonrası erken dönemlerde geçici oksidatif stres artışı gözlenebileceği ve uzun vadede biyokimyasal dengenin yeniden sağlanabileceği sonucuna varılmıştır.

Bu bulgular, apelin peptitlerinin ve oksidatif stres belirteçlerinin periodontal hastalıklardaki potansiyel biyobelirteçler olabileceğini ve hastalık sürecinin takibinde kullanılabileceğini göstermektedir. Apelin-13 ve apelin-36'nın biyobelirteç olarak kullanımı, daha büyük ve farklı popülasyonlarda uzun dönem takip yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir. Böylece tedavi sonrası biyobelirteç düzeylerinin stabilitesi ve tekrar hastalık gelişimindeki rolleri değerlendirilebilir. Apelin düzeylerini etkileyebilecek yaşam tarzı faktörleri (beslenme, sigara, egzersiz vb.) de dikkate alınarak çok değişkenli analizlerle çalışmalara derinlik kazandırılabilir. Bulgularımız, periodontal hastalıkların tanı, takip ve tedavi süreçlerine biyokimyasal bir bakış açısı kazandırmakta; gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
2. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000, 2007;43:160-232.
3. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, et al. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res*. 2005;84(3):269-73.
4. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(2):471-476.
5. Zhou Q, Cao J, Chen L. Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for oxidative stress-related inflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2016;37(5):1159-1169.
6. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*. 1976;47(5):256-260.
7. Mehrotra N, Singh S. Periodontitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
8. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol*. 1986;13(5):345-359.
9. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):32-38.
10. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S162-s170.
11. Baehni P, Tonetti MS. Conclusions and consensus statements on periodontal health, policy and education in Europe: a call for action--consensus view 1. Consensus report of the 1st European Workshop on Periodontal Education. *Eur J Dent Educ*. 2010;14 Suppl 1:2-3.
12. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462-476.
13. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-187.
14. Dashper SG, Seers CA, Tan KH, et al. Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. *J Dent Res*. 2011;90(6):691-703.
15. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
16. 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 Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-s182.
17. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *Journal of periodontology*. 2018;89:S9-S16.
18. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *The Journal of periodontology*. 1965;36(3):177-187.
19. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, et al. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42:S1-S4.

20. White D, Tsakos G, Pitts N, et al. Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population. *British dental journal*. 2012;213(11):567-572.
21. Quirynen M, Dadamio J, Van den Velde S, et al. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(11):970-975.
22. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S9-s16.
23. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, et al. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S17-s27.
24. Chapple IL, Hamburger J. *Periodontal Medicine-A Window on the Body*: Quintessenz Verlag; 2019.
25. Glick M. *Burket's oral medicine*: PMPH USA; 2015.
26. Holmstrup P, Jontell M. Non-plaque-induced inflammatory gingival lesions. Lindhe J, Lang NP, Karring T *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 5th ed Oxford: Blackwell Munksgaard. 2008:377-404.
27. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-144.
28. Borrell LN, Beck JD, Heiss G. Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the Dental Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Public Health*. 2006;96(2):332-339.
29. Tadjoeidin FM, Fitri AH, Kuswandani SO, et al. The correlation between age and periodontal diseases. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2017;10:327-332.
30. Mehrotra N, Singh S. *Periodontitis*. 2019.
31. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):717-725.
32. Shi B, Chang M, Martin J, et al. Dynamic changes in the subgingival microbiome and their potential for diagnosis and prognosis of periodontitis. *mBio*. 2015;6(1):e01926-1914.
33. Bergström J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*. 2004;92(1):1-8.
34. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-s172.
35. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*. 2019;46(4):398-405.
36. Morelli T, Moss KL, Preisser JS, et al. Periodontal profile classes predict periodontal disease progression and tooth loss. *J Periodontol*. 2018;89(2):148-156.
37. Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S59-70.
38. Gulati M, Anand V, Jain N, et al. Essentials of periodontal medicine in preventive medicine. *Int J Prev Med*. 2013;4(9):988-994.
39. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):108-120.
40. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S171-s189.
41. 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 Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S219-s229.
42. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol.* 2001;28(4):283-295.
 43. Levin L, Levine J. Cigarette smoking and radiographic alveolar bone height and density. *N Y State Dent J.* 2010;76(6):31-35.
 44. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. A review of the literature. *J Periodontol.* 1986;57(10):617-624.
 45. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89(11):1247-1253.
 46. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, et al. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol.* 2007;78(9):1741-1750.
 47. Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, et al. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res.* 2009;44(4):557-564.
 48. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, et al. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol.* 2001;72(1):43-49.
 49. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol.* 2001;72(11):1535-544.
 50. Meisel P, Timm R, Sawaf H, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase (NAT2), smoking and the potential risk of periodontal disease. *Arch Toxicol.* 2000;74(6):343-348.
 51. Meisel P, Schwahn C, Gesch D, et al. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol.* 2004;75(2):236-242.
 52. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(1):329-334.
 53. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30(3):182-192.
 54. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2007;44:127-153.
 55. Winning L, Patterson CC, Neville CE, et al. Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology.* 2017;44(3):266-274.
 56. Davidson NJ, Sowden JM, Fletcher J. Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics: evidence for a reaction between glucose and opsonising proteins. *J Clin Pathol.* 1984;37(7):783-786.
 57. Shah SV, Wallin JD, Eilen SD. Chemiluminescence and superoxide anion production by leukocytes from diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(2):402-409.
 58. Rodriguez-Segade S, Lojo S, Camiña MF, et al. Effects of various serum proteins on quantification of fructosamine. *Clin Chem.* 1989;35(1):134-138.
 59. Chang KM, Ramamurthy NS, McNamara TF, et al. Infection with a gram-negative organism stimulates gingival collagenase production in non-diabetic and diabetic germfree rats. *J Periodontal Res.* 1988;23(4):239-244.
 60. Golub LM, Schneir M, Ramamurthy NS. Enhanced collagenase activity in diabetic rat gingiva: in vitro and in vivo evidence. *J Dent Res.* 1978;57(3):520-525.

61. Ramamurthy NS, Golub LM. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *J Periodontal Res.* 1983;18(1):23-30.
62. Han X, Karpakka J, Kainulainen H, Takala TE. Effects of streptozotocin-induced diabetes, physical training and their combination on collagen biosynthesis in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 1995;155(1):9-16.
63. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2001;28(5):377-388.
64. Lamster IB, Cheng B, Burkett S, Lalla E. Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2014;41(11):1055-1060.
65. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77(8):1289-1303.
66. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976;34(3):235-249.
67. 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.* 2017;75(1):116-151.
68. Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev.* 1976;9:65-107.
69. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1986;13(10):905-911.
70. Listgarten MA. Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol.* 1976;47(1):1-18.
71. Listgarten MA, Mayo HE, Tremblay R. Development of dental plaque on epoxy resin crowns in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol.* 1975;46(1):10-26.
72. Lai CH, Listgarten MA, Rosan B. Immunoelectron microscopic identification and localization of *Streptococcus sanguis* with peroxidase-labeled antibody: localization of *Streptococcus sanguis* in intact dental plaque. *Infect Immun.* 1975;11(1):200-210.
73. Odanaka H, Obama T, Sawada N, et al. Comparison of protein profiles of the pellicle, gingival crevicular fluid, and saliva: possible origin of pellicle proteins. *Biol Res.* 2020;53(1):3.
74. Larsen T, Fiehn NE. Dental biofilm infections - an update. *Apmis.* 2017;125(4):376-384.
75. Kolenbrander PE, Andersen RN, Clemans DL, et al. Potential role of functionally similar coaggregation mediators in bacterial succession. Dental plaque revisited: oral biofilms in health and disease. 1999:171-186.
76. Kolenbrander PE, Andersen RN, Moore LV. Intrageneric coaggregation among strains of human oral bacteria: potential role in primary colonization of the tooth surface. *Appl Environ Microbiol.* 1990;56(12):3890-3894.
77. Kolenbrander PE, Parrish KD, Andersen RN, Intergeneric coaggregation of oral *Treponema* spp. with *Fusobacterium* spp. and intrageneric coaggregation among *Fusobacterium* spp. *Infect Immun.* 1995;63(12):4584-4588.
78. Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence.* 2011;2(5):435-444.
79. Hannig C, Hannig M. The oral cavity--a key system to understand substratum-dependent bioadhesion on solid surfaces in man. *Clin Oral Investig.* 2009;13(2):123-39.
80. Jakubovics NS, Goodman SD, Mashburn-Warren L, Stafford GP, Cieplik F. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontol 2000.* 2021;86(1):32-56.

81. Miehler JL, Larson MR, Schormann N, et al. Glucan Binding Protein C of *Streptococcus mutans* Mediates both Sucrose-Independent and Sucrose-Dependent Adherence. *Infect Immun*. 2018;86(7).
82. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002;28:12-55.
83. Handley PS, Carter PL, Fielding J. *Streptococcus salivarius* strains carry either fibrils or fimbriae on the cell surface. *J Bacteriol*. 1984;157(1):64-72.
84. Handley PS, Carter PL, Wyatt JE, et al. Surface structures (peritrichous fibrils and tufts of fibrils) found on *Streptococcus sanguis* strains may be related to their ability to coaggregate with other oral genera. *Infect Immun*. 1985;47(1):217-227.
85. Yoshimura F, Takahashi K, Nodasaka Y, et al. Purification and characterization of a novel type of fimbriae from the oral anaerobe *Bacteroides gingivalis*. *J Bacteriol*. 1984;160(3):949-957.
86. Handley PS. Structure, composition and functions of surface structures on oral bacteria. *Biofouling*. 1990;2(3):239-264.
87. Devine DA, Gmür R, Handley PS. Ultrastructure, serogrouping and localization of surface antigens of *Bacteroides intermedius*. *J Gen Microbiol*. 1989;135(4):967-979.
88. Hogg SD, Handley PS, Embury G. Surface fibrils may be responsible for the salivary glycoprotein-mediated aggregation of the oral bacterium *Streptococcus sanguis*. *Arch Oral Biol*. 1981;26(11):945-949.
89. Heilmann C, Hussain M, Peters G, et al. Evidence for autolysin-mediated primary attachment of *Staphylococcus epidermidis* to a polystyrene surface. *Mol Microbiol*. 1997;24(5):1013-1024.
90. McKenney D, Hübner J, Muller E, Wang Y, et al. The *ica* locus of *Staphylococcus epidermidis* encodes production of the capsular polysaccharide/adhesin. *Infect Immun*. 1998;66(10):4711-4720.
91. Foster JS, Kolenbrander PE. Development of a multispecies oral bacterial community in a saliva-conditioned flow cell. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(7):4340-4348.
92. Ritz HL. Microbial population shifts in developing human dental plaque. *Arch Oral Biol*. 1967;12(12):1561-1568.
93. Gibbons RJ, Hay DI, Cisar JO, et al. Adsorbed salivary proline-rich protein 1 and statherin: receptors for type 1 fimbriae of *Actinomyces viscosus* T14V-J1 on apatitic surfaces. *Infect Immun*. 1988;56(11):2990-2993.
94. Kolenbrander PE, London J. Ecological significance of coaggregation among oral bacteria. *Advances in microbial ecology*: Springer; 1993. p. 183-217.
95. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, et al. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002;66(3):486-505, table of contents.
96. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends Immunol*. 2018;39(4):276-287.
97. Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, et al. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol*. 2016;9(5):1163-1172.
98. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, et al. Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site. *J Clin Periodontol*. 1991;18(10):766-775.
99. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):255-273.
100. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the

- boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2017;44 Suppl 18:S5-s11.
101. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:49-59.
 102. Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010;53:124-137.
 103. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol*. 2011;3.
 104. Bosshardt DD, Lang NP. The junctional epithelium: from health to disease. *J Dent Res*. 2005;84(1):9-20.
 105. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10(5):497-506.
 106. Eskan MA, Jotwani R, Abe T, Chmelar J, Lim JH, Liang S, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol*. 2012;13(5):465-473.
 107. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763-776.
 108. Mitsdoerffer M, Lee Y, Jäger A, et al. Proinflammatory T helper type 17 cells are effective B-cell helpers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14292-14297.
 109. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49(3):491-516, v.
 110. Hajishengallis G, Moutsopoulos NM, Hajishengallis E, et al. Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss. *Semin Immunol*. 2016;28(2):146-158.
 111. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Kattainen A, et al. Association between serum lipid levels and periodontal infection. *J Clin Periodontol*. 2008;35(12):1040-1047.
 112. Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, et al. Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model. *J Periodontol*. 2009;80(8):1324-1329.
 113. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2005;40(5):378-84.
 114. Menaka KB, Ramesh A, Thomas B, Kumari NS. Estimation of nitric oxide as an inflammatory marker in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2009;13(2):75-78.
 115. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:197-223.
 116. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol*. 2012;15:56-83.
 117. Okada M, Kobayashi M, Hino T, et al. Clinical periodontal findings and microflora profiles in children with chronic neutropenia under supervised oral hygiene. *J Periodontol*. 2001;72(7):945-952.
 118. Nualart Grollmus ZC, Morales Chávez MC, Silvestre Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(3):E211-215.
 119. Gabig TG, Bearman SI, Babior BM. Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood*. 1979;53(6):1133-1139.
 120. Mettraux GR, Gusberti FA, Graf H. Oxygen tension (pO₂) in untreated human periodontal pockets. *J Periodontol*. 1984;55(9):516-521.
 121. Eggert FM, Drewell L, Bigelow JA, et al. The pH of gingival crevices and periodontal pockets in children, teenagers and adults. *Arch Oral Biol*. 1991;36(3):233-238.

122. Masi S, Salpea KD, Li K, et al. Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(6):730-735.
123. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, et al. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*. 2010;55(1):70-78.
124. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*: ACS Publications; 2011. p. 1-37.
125. Mannan MA. Anxiolytic Effects of the Methanolic Extract of *Bacopa monniera* in Mice. *Pharmacology & Pharmacy*. 2019;10(6):298-308.
126. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89-96.
127. Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2009;2(2):56-60.
128. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, et al. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2010;3(1):91-100.
129. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89.
130. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
131. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002.
132. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2004;44(4):275-295.
133. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*. 2016;1(1):65-76.
134. Dündar Y, Aslan R. Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bil Derg*. 1999;2(2):134-142.
135. Yılmaz S. Sistein bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri: Lisansüstü Eğitim Enstitüsü; 2019.
136. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr*. 2003;133 Suppl 3:933s-940s.
137. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, et al. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*. 2004;31(7):515-21.
138. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, et al. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):189-194.
139. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, et al. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006;33(6):385-392.
140. Konopka T, Król K, Kopeć W, et al. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007;55(6):417-422.
141. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig*. 2003;7(2):103-107.
142. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, et al. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *J Periodontol*. 2007;78(8):1602-1611.

143. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007;18(9):567-579.
144. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(2):255-264.
145. Mathur A, Mathur L, Manohar B, et al. Antioxidant therapy as monotherapy or as an adjunct to treatment of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(1):21-24.
146. Akpinar A, Toker H, Ozdemir H, et al. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2013;58(6):717-723.
147. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(11):1106-1114.
148. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr.* 2007;137(3):657-664.
149. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond).* 1993;84(4):407-412.
150. Chapple IL, Mason GI, Garner I, et al. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem.* 1997;34 (Pt 4):412-421.
151. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24(5):287-296.
152. Shirzaei M, Ansari SM, Dehghan JH, et al. Total anti-oxidant capacity of saliva in chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Nepal Health Res Counc.* 2014;12(28):172-176.
153. Chen M, Cai W, Zhao S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(6):608-622.
154. Demir AD, Erenberk U, Özgen İT, et al. Total antioxidant and oxidant status in obese children without insulin resistance. *Dicle Med J.* 2014;41(2):257-261.
155. Akbayram S, Doğan M, Akgün C, et al. The association of oxidant status and antioxidant capacity in children with acute and chronic ITP. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(4):277-281.
156. Bostanci V, Toker H, Senel S, et al. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment. *J Periodontol.* 2014;85(5):706-712.
157. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(41-42):563-566.
158. Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(5):H2031-2041.
159. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6(6):424-431.
160. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292-5.
161. Klein MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther.* 2005;107(2):198-211.

162. Liu J, Liu M, Chen L. Novel pathogenesis: regulation of apoptosis by Apelin/APJ system. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2017;49(6):471-478.
163. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*. 2000;74(1):34-41.
164. Katugampola S, Davenport A. Emerging roles for orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(1):30-35.
165. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem*. 2001;77(4):1085-96.
166. Hu G, Wang Z, Zhang R, et al. The Role of Apelin/Apelin Receptor in Energy Metabolism and Water Homeostasis: A Comprehensive Narrative Review. *Front Physiol*. 2021;12:632886.
167. Tang SY, Xie H, Yuan LQ, et al. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides*. 2007;28(3):708-718.
168. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol*. 2000;74(24):11972-11976.
169. Kurowska P, Barbe A, Różycka M, et al. Apelin in Reproductive Physiology and Pathology of Different Species: A Critical Review. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9170480.
170. Sandal S, Tekin S. Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. *Annals of Health Sciences Research*. 2013;2(1):55-62.
171. Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, et al. An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol*. 1998;72(10):7934-7940.
172. Wen R, Huang R, Xu K, et al. Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1285788.
173. Yuan Y, Wang W, Zhang Y, et al. Apelin-13 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses and Acute Lung Injury by Regulating PFKFB3-Driven Glycolysis Induced by NOX4-Dependent ROS. *J Inflamm Res*. 2022;15:2121-2139.
174. Wen R, Huang R, Xu K, et al. Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1285788.
175. Özkürkçüler A. Sıçanlarda deneysel Alzheimer tipi demans modelinde yeni bir nörotrofik molekül olan nöritinin rolü: Necmettin Erbakan University (Turkey); 2022.
176. Doğan İ, Kahvecioglu S, ESER B, et al. Significance of apelin-13 for inflammation and cardiac morphology in peritoneal dialysis patients. *TURKISH NEPHROLOGY DIALYSIS AND TRANSPLANTATION JOURNAL*. 2018;27(2).
177. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(8):725-732.
178. De Falco M, De Luca L, Onori N, et al. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo*. 2002;16(5):333-336.
179. Cheng J, Luo X, Huang Z, et al. Apelin/APJ system: A potential therapeutic target for endothelial dysfunction-related diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12149-12160.
180. O'Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, et al. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1492(1):72-80.
181. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation*. 2003;108(12):1432-1439.

182. Zhu J, Dou S, Jiang Y, et al. Apelin-36 exerts the cytoprotective effect against MPP(+)-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells through PI3K/Akt/mTOR autophagy pathway. *Life Sci.* 2019;224:95-108.
183. Zhu J, Dou S, Wang C, et al. Apelin-36 mitigates MPTP/MPP(+)-induced neurotoxicity: Involvement of α -synuclein and endoplasmic reticulum stress. *Brain Res.* 2019;1721:146334.
184. Folino A, Montarolo PG, Samaja M, et al. Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Fail Rev.* 2015;20(4):505-518.
185. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, et al. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine.* 2011;40(1):1-9.
186. Antushevich H, Wójcik M. Review: Apelin in disease. *Clin Chim Acta.* 2018;483:241-248.
187. Zhou Q, Cao J, Chen L. Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for oxidative stress-related inflammatory diseases. *International journal of molecular medicine.* 2016;37(5):1159-1169.
188. Zhong JC, Yu XY, Huang Y, et al. Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice. *Cardiovasc Res.* 2007;74(3):388-395.
189. Fan XF, Xue F, Zhang YQ, et al. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury. *Chest.* 2015;147(4):969-978.
190. Nair S, Nisha KJ. Evaluation of the effect of scaling and root planing on salivary and serum fetuin-A levels in patients with Stages II and III periodontitis. *J Periodontol.* 2022;93(2):177-186.
191. Colard T, Falgayrac G, Bertrand B, et al. New Insights on the Composition and the Structure of the Acellular Extrinsic Fiber Cementum by Raman Analysis. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167316.
192. Colombo G, Clerici M, Giustarini D, et al. Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics. *Mass Spectrom Rev.* 2014;33(3):183-218.
193. Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, et al. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *J Periodontol.* 1989;60(10):564-569.
194. An SY, Lee YJ, Neupane S, et al. Effects of vascular formation during alveolar bone process morphogenesis in mice. *Histochem Cell Biol.* 2017;148(4):435-443.
195. Almeahmadi AH, Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2018;93:12-21.
196. Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA, et al. Psychosocial factors, dental plaque levels and smoking in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1998;25(6):517-523.
197. Akman AC, Buyukozdemir Askin S, Guncu GN, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant sulcus fluid levels of periostin: A preliminary report. *J Periodontol.* 2018;89(2):195-202.
198. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, et al. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):200-206.
199. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(7):481-490.
200. Dietrich T, Maserejian NN, Joshipura KJ, et al. Tobacco use and incidence of tooth loss among US male health professionals. *J Dent Res.* 2007;86(4):373-377.
201. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 2003;31:43-54.

202. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, et al. Gingival Crevicular Fluid: An Overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(Suppl 2):S135-s139.
203. Trindade F, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ, et al. Uncovering the molecular networks in periodontitis. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(9-10):748-761.
204. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, et al. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(1):30-36.
205. Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, et al. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules.* 2021;26(5).
206. Hatipoğlu H, Yamalik N, Berberoğlu A, et al. Impact of the distinct sampling area on volumetric features of gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 2007;78(4):705-15.
207. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31:32-42.
208. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res.* 1976;11(1):19-24.
209. Sueda T, Bang J, Cimasoni G. Collection of gingival fluid for quantitative analysis. *J Dent Res.* 1969;48(1):159.
210. Rüdin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta.* 1970;14(1):21-26.
211. Silness J, Loe H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITON. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-135.
212. Loe H, Silness J. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-551.
213. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-235.
214. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285.
215. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-1111.
216. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):61-64.
217. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for normality and measures of skewness and kurtosis: Their place in research reporting. *Educational and psychological measurement.* 1990;50(4):717-729.
218. KANBAY Y, YALAP O. SPSS ile temel veri analizleri: Akademisyen Kitabevi; 2022.
219. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30-44.
220. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S24-29.
221. Battino M, Bullon P, Wilson M, et al. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(4):458-476.
222. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55(1):21-31.

223. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S135-152.
224. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol*. 2004;31(4):229-238.
225. Teles R, Sakellari D, Teles F, et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol*. 2010;81(1):89-98.
226. Kinney JS, Morelli T, Braun T, et al. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res*. 2011;90(6):752-758.
227. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*. 2007;148(6):2690-2697.
228. Dray C, Debard C, Jager J, et al. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(6):E1161-69.
229. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
230. Talamanov DM. Generalize agresif periodontitisi olan hastaların serum ve tükürük visfatin ile interlökin-6 seviyeleri ile uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavisinin bu seviyelerin değişimi üzerine olan etkisinin araştırılması: Ankara Üniversitesi (Turkey); 2019.
231. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1981;8(1):57-72.
232. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. I. Clinical findings. *J Clin Periodontol*. 2004;31(2):132-140.
233. Kaisaier P, Wu C, Yuan Y, et al. Prognostic factors affecting probing depth reduction following non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis: A linear mixed-effects model analysis. *Exp Ther Med*. 2025;29(4):76.
234. Macín-Cabrera S, Sanz-Alonso M, Castrillón-Rivera L, et al. Non surgical periodontal treatment in patients with gingivitis and moderate periodontitis. Biochemical and microbiological response. *Revista odontológica mexicana*. 2015;19(3):155-164.
235. Peralta FDS, Cortelli SC, Rovai ES, et al. Clinical and microbiological evaluation of non-surgical periodontal therapy in obese and non-obese individuals with periodontitis: a 9-month prospective longitudinal study. *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20190694.
236. Citterio F, Kanmaz B, Baima G, et al. Pocket closure in stage III-IV grade C periodontitis: A multilevel analysis following non-surgical periodontal therapy. *Int J Dent Hyg*. 2024;22(3):547-553.
237. Tayman MA. Evaluation of the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Oral HealthRelated Quality of Life in Patients with Periodontitis at Different Stages. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2022.
238. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2007;43:278-293.
239. Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, et al. A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 1988;15(6):347-352.
240. Rossi V, Romagna R, Angst PDM, et al. Gingival crevicular fluid response to protocols of non-surgical periodontal therapy: A longitudinal evaluation. *Indian Journal of Dental Research*. 2019;30(5):736-741.

241. Keceli HG, Ercan N, Karsiyaka Hendek M, et al. The effect of the systemic folic acid intake as an adjunct to scaling and root planing on clinical parameters and homocysteine and C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of periodontitis patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(5):602-13.
242. Coşkuner Ş. Agresif periodontitis hastalarında periodontal doku yıkımının dişeti oluğu sıvısı hacmi üzerine etkisi. *Selcuk Dental Journal.* 2016;3(3):98-106.
243. Zhang Q, Chen B, Zhu D, et al. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of subjects with different periodontal conditions: a cross-sectional study. *Archives of Oral Biology.* 2016;72:92-98.
244. Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep A. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontology.* 2007;78(9):1783-1787.
245. 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.* 2014;85(2):317-326.
246. D'Aiuto F, Nibali L, Mohamed-Ali V, et al. Periodontal therapy: a novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation. *J Periodontal Res.* 2004;39(5):294-299.
247. 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.* 2014;85(10):1432-1441.
248. Nisha S, Bettahalli Shivamallu A, Prashant A, et al. Effect of non surgical periodontal therapy and vitamin C supplementation on total antioxidant capacity in patients with chronic generalised periodontitis - A randomised controlled trial. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2023;13(4):511-516.
249. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81(11):1547-1554.
250. Kim SC, Kim OS, Kim OJ, et al. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J Periodontal Implant Sci.* 2010;40(4):164-171.
251. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, et al. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol.* 2007;34(2):103-110.
252. Sari A, Doğan S, Nibali L. Association between systemic zinc and oxidative stress levels and periodontal inflamed surface area. *Turk J Med Sci.* 2024;54(5):915-923.
253. Sari A, Davutoglu V, Bozkurt E, et al. Effect of periodontitis on oxidative stress parameters in patients with rheumatic heart valve disease. *Arch Oral Biol.* 2021;121:104961.
254. Özdemir E, Erciyas K, Ünsal B, et al. THE EFFECTS OF CHRONIC PERIODONTITIS AND OBESITY ON TOTAL ANTIOXIDANT/OXIDANT STATUS AND OXIDATIVE STRESS INDEX. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022;18(3):294-300.
255. Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, et al. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontal Res.* 2016;51(4):489-498.
256. Tóthová Lu, Celec P. Oxidative stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis. *Frontiers in physiology.* 2017;8:1055.
257. Senkal R, Yemenoglu H, Kose O, et al. The role of interleukin-20 on inflammatory stress and periodontal tissue destruction in patients with metabolic syndrome and periodontitis. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):1423.

258. Dursun E, Akalin FA, Genc T, et al. Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3136.
259. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*. 2017;8:910.
260. Yoldaş O, Nogueira AVB, Kantar PM, et al. Gingival crevicular fluid levels of apelin correlates with clinical periodontal diagnosis. *Clin Oral Investig*. 2023;28(1):50.
261. Cores Ziskoven P, Nogueira AVB, Gutierrez LS, et al. Apelin Enhances the Effects of *Fusobacterium nucleatum* on Periodontal Ligament Cells In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).
262. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, et al. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):53-64.
263. Hirani T, Haq MA, Shetty NJ, et al. Evaluating Salivary Apelin Level among Chronic Periodontitis Patients, with and without Type 2 Diabetes Mellitus utilizing Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: A Comparative Study. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2023;22(2):305-315.
264. Hirani T, Kumar S, Patel V, et al. Expression of apelin among the individuals of chronic periodontitis, with and without type ii diabetes mellitus: A study using enzyme-linked immunosorbent assay. *Advances in Human Biology*. 2020;10(3):182-187.
265. Lee G, Song W-H, Kim S-J, et al. Apelin-APJ axis inhibits TNF-alpha-mediated expression of genes involved in the inflammatory response in periodontal ligament cells. *International Journal of Oral Biology*. 2019;44(4):182-190.
266. Cores Ziskoven P, Nogueira AVB, Yoldaş O, Buduneli N, et al. Apelin - A New Kid on the Block in Periodontology. *Oral Health Prev Dent*. 2024;22:417-424.
267. Xu R, Liu Y, Hao M, et al. Apelin-36 alleviates LPS-induced trophoblast cell injury by inhibiting GRP78/ASK1/JNK signaling. *Tissue Cell*. 2023;82:102057.
268. He Q, Wang Y, Yang H, et al. Apelin-36 protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the ASK1/MAPK signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(1):6.
269. Zhou H, Yang R, Wang W, et al. Author Correction: Fc-apelin fusion protein attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury in mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):17586.
270. Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2008;8(5):437-445.
271. Mutlak SS, Kadhim MS, Hussein RM. Apelin and some biomarkers in females with metabolic syndrome. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2018;11(1):247-253.
272. Zhang M, Peng F, Lin L, et al. Association study of apelin-APJ system genetic polymorphisms with incident metabolic syndrome in a Chinese population: a case-control study. *Oncotarget*. 2019;10(38):3807-3817.
273. Folwaczny W, Kocelak P, Owczarek A, et al. TNF system activity and plasma RBP4 and apelin-36 levels in obese and normal weight women. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery*. 2020;7(1):21-26.
274. Gunter S, Solomon A, Tsang L, W, et al. Apelin concentrations are associated with altered atherosclerotic plaque stability mediator levels and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2017;256:75-81.
275. Farag AGA, Abdallah HM, Ibrahim RAL, et al. Circulating ghrelin and apelin levels in nonobese psoriasis vulgaris patients. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2021;18(3):198-204.
276. Shao Z, Dou S, Zhu J, et al. Apelin-36 Protects HT22 Cells Against Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction by Promoting SIRT1-Mediated PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy. *Neurotox Res*. 2021;39(3):740-753.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	: Gözde Nur AYDOĞAN
Eğitim	
Lise	: Gümüşhane Türk Telekom Fen Lisesi
Lisans	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2020)
Uzmanlık	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	

EK-2. Etik Kurul Onay Formu



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin apelin ve oksidatif stres düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	1114

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr.Öğr.Üyesi Hatice YEMENOĞLU				
Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	09.07.2024	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09.07.2024	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 2024/208	Tarih:01.08.2024				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “Öy birliği” ile karar verilmiştir.					
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR				

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR(Başkan)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI (Üye)	Kulak-Burun-Bogaz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Fatma BEYAZAL ÇELİKER (Üye)	Radyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Mehmet KIVRAK (Üye)	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr. Şenol ŞENTÜRK (Üye)	Kadın Hastalıkları ve Doğum	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr.Yasin YILDIZ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr.Taha Emre KÖSE (Üye)	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	RTEÜ Diş Hek. Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Meltem PUŞUROĞLU (Üye)	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr. Atilla TOPÇU (Üye)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAÇ (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi NURAY DEMİRCİ GÜNGÖRDÜ (Üye)	Tıp Tarihi ve Etik	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet KAİM(Üye)	Göz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : 305bbd2b335c

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



EK-3. Dekanlık Onayı



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı**



Sayı : E-61245112-903.05-10494
Konu : Bilimsel Çalışma İzni (Dr. Öğr. Üyesi
Hatice YEMENOĞLU)

27.05.2024

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU

İlgi : 23.05.2024 tarihli ve sayılı yazı.

"Periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin apelin ve oksidatif stres düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma ile ilgili izin talebiniz 6698 sayılı "Kişisel Verilerin Korunması Kanunu" ilgili yönetmelikler ve Hasta Hakları Yönetmeliği'nin "Tıbbi Araştırmalarda Rıza" başlıklı 32. maddesinde yer alan hükümlere riayet edilmesi şartıyla Dekanlığımız tarafından uygun görülmüştür.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Prof. Dr. Zeynep YEŞİL
Dekan**

EK-4. İntihal Beyan Formu

ORJİNALLIK RAPORU			
% 20	% 18	% 9	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5	
2	sossci.org İnternet Kaynağı	%2	
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1	
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1	
5	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	%1	
6	www.virtualdentistrycongress.com İnternet Kaynağı	%1	
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1	
8	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	%1	
9	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	
10	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
11	abakus.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
12	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı		