

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

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA SERUM VE DİŞ ETİ
OLUĞU SIVISI SKLEROSTİN VE TÖMÖR NEKROZİS FAKTÖR- α DÜZEYİ
İLE PERİODONTAL HASTALIK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Müjde ÇİLKUŞ

**Periodontoloji Programı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ**

RİZE-2023

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA SERUM VE DİŞ ETİ
OLUĞU SIVISI SKLEROSTİN VE TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR- α DÜZEYİ
İLE PERİODONTAL HASTALIK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dt. Müjde ÇILKUŞ

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

RİZE- 2023

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ danışmanlığında, Müjde ÇİLKUŞ tarafından hazırlanan Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum ve Diş Eti Oluğu Sıvısı Sklerostin ve Tümör Nekrozis Faktör- α Düzeyi ile Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi adlı bu tez çalışması, 23.05.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı, Adı Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Taner ARABACI

Üye : Prof. Dr. Oğuz KÖSE

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

ETİK BEYAN

Periodontoloji Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum ve Diş Eti Oluğu Sıvısı Sklerostin ve Tümör Nekrozis Faktör- α Düzeyi ile Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada:

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfla bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

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

Müjde ÇİLKUŞ

23/05/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri derin bilgi ve deneyimiyle beni akademik olarak yetiştiren, büyük bir sabır ve özveri ile periodontolojiyi öğreten, tüm iyi niyeti, merhameti ve sevgisiyle hepimize kapılarını açan, her zaman yanımda olan ve bana bir anne şefkatiyle yaklaşan, dik duruşu ve asaleti ile her zaman örnek alacağım, çok değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca zorlandığım her konuda bana destek olan, bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, çok şey öğrendiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Oğuz KÖSE, Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU ve Öğr. Gör. Semih Alperen BOSTAN'a,

Tez çalışmamın başından beri ilgi ve mesleki tecrübesiyle bana yol gösteren Sayın Doç. Dr. Münevver SERDAROĞLU BEYAZAL'a,

Tezimin laboratuvar aşamasını yürüten, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi MEHTAP ATAĞ ve Arş. Gör. Esra PINARBAŞ'a,

Asistanlığında kader arkadaşı olarak gördüğüm çalışma ortamındaki sevinci, yorgunluğu, stresi birlikte paylaştığım, en güzel anılarımı birlikte biriktirdiğim, sevgili eş kıdemlime,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma ekibimizin önemli parçalarından olan, güler yüzleriyle ve samimi davranışlarıyla çalışma hayatımı keyifli hale getiren, sevgisini ve saygısını esirgmeyen bölüm personelimizin her birine,

Hayatımın her anında yakın dostluğu, güler yüzü, sabrı ve pozitif enerjisiyle yanımda olan, kız kardeşim gibi gördüğüm, çok kıymetli arkadaşşıma,

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayıp yanımda olan, hayatımın her aşamasında beni kaldırıp yürüten, sırtımı dayadığım, hem diş hekimliği hem de asistanlık eğitimi almamın en büyük sebepleri, emeklerini asla ödeyemeyeceğim en kıymetlilerim anneme, babama, kardeşlerime ve biricik yeğenime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TDH-2022-1435 proje ile desteklenmiştir.

Müjde ÇİLKUŞ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar.....	4
2.2. Periodontal ve Peri-implant Hastalıkların Sınıflandırılması	5
2.2.1. Periodontal Sağlık	7
2.2.2. Gingivitis.....	7
2.2.3. Periodontitis	8
2.3. Periodontitisin Patogenezi.....	13
2.4. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü	16
2.4.1. Tümör Nekrozis Faktör- α	17
2.5. Kemik Metabolizması ve Düzenleyicileri.....	18
2.5.1. Sklerostin	19
2.6. Periodontitis Teşhisinde Kullanılan Yöntemler	21
2.6.1. Diş Eti Oluşu Sıvısı, İçeriği ve Toplama Yöntemleri.....	22
2.7. Periodontitis ve Sistemik Hastalık İlişkisi	23
2.8. Osteoporoz	24
2.8.1. Osteoporoz Tanımı.....	24

2.8.2. Osteoporozun Patogenezi.....	25
2.8.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi.....	26
2.8.4. Risk Faktörleri.....	27
2.8.5. Osteoporoz Sınıflaması	28
2.8.5.1. Primer Osteoporoz	30
2.8.6. Osteoporoz Teşhisi.....	31
2.8.7. Osteoporoz Teşhisinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	33
2.8.7.1. Kemik Mineral Yoğunluğu ve Çift Enerjili X-Ray Absorpsiyometri....	33
2.9. Periodontal Hastalık ve Postmenopozal Osteoporoz İlişkisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Hasta Seçimi	36
3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	38
3.1.2. Çalışma Dizaynı.....	38
3.2. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	39
3.2.1. Plak İndeksi.....	39
3.2.2. Gingival İndeks	40
3.2.3. Kanama İndeksi.....	40
3.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi.....	41
3.3. Araştırmada Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri	41
3.4. Örneklerin Toplanması	42
3.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Numunelerinin Toplanması ve Miktarlarının Ölçülmesi	42
3.4.2. Serum Örneklerinin Toplanması.....	45
3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Sklerostin ve Tümör Nekrozis Faktör- α Seviyelerinin Saptanması.....	46
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	49
4. BULGULAR.....	51
4.1. Demografik Bulgular	51

4.2. Klinik Bulgular	52
4.2.1. Plak İndeksi.....	53
4.2.2. Gingival İndeks	54
4.2.3. Kanama İndeksi.....	55
4.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği	55
4.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi.....	56
4.2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi	56
4.3. Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlgili Parametreler.....	57
4.4. Biyokimyasal Parametreler	60
4.4.1. Serum Tümör Nekrozis Faktör- α Düzeyleri	60
4.4.2. Serum Sklerostin Düzeyleri	61
4.4.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Tümör Nekrozis Faktör- α Düzeyleri	62
4.4.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Sklerostin Düzeyleri	62
4.5. Bulguların Korelasyonu	64
4.5.1. Periodontal İndeks Değerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğuna İlişkin Parametrelere Ait Korelasyon Bulguları.....	64
4.5.2. Biyokimyasal Parametreler ile Kemik Mineral Yoğunluğuna İlişkin Parametrelere Ait Korelasyon Bulguları.....	65
4.5.3. Periodontal İndeks Değerleri ile Biyokimyasal Parametrelere Ait Korelasyon Bulguları	65
4.5.4. Biyokimyasal Parametrelerin Birbirleri ile Korelasyonları	66
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR	78
EKLER	104
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	104
EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu	105
EK-3. Özgeçmiş.....	110

ÖZET

Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısı Sklerostin ve Tümör Nekrozis Faktör- α Düzeyi ile Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmada azalmış KMY'ye sahip postmenopozal kadınlarda serum ve DOS'taki inflamatuvar (TNF- α) ve kemik yıkımını gösteren biyomarker (sklerostin) düzeyleri ile klinik periodontal parametrelerini karşılaştırarak postmenopozal osteoporoz ile periodontitis arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza toplam 80 postmenopozal kadın dahil edildi. Hastalar radyolojik ve klinik muayene sonuçlarına göre 4 gruba ayrıldı; kontrol (Grup K), periodontitis (Grup P), osteoporoz (Grup O) ve osteoporoz-periodontitis (Grup OP). Klinik olarak hastaların Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS gibi parametrelerin ölçümleri yapıldı. Serum ve DOS örneklerinde ELISA yöntemiyle TNF- α ile sklerostin düzeylerine bakıldı. Ayrıca DXA yöntemiyle L1-L4, femur total ve femur boyun KMY değerleri belirlendi.

İstatistiksel analizler için Shapiro Wilk testi, Mann Whitney U testi, Anova testi, Kruskal Wallis testi, Post Hoc Bonferroni testi, Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact testi, Pearson ve Spearman korelasyonu kullanılmıştır.

Bulgular: Grup OP ve Grup P'nin serum sklerostin düzeyi ile Grup OP, Grup P ve Grup O'nun DOS sklerostin düzeyi Grup K'den yüksektir ($p<0.05$). Serum sklerostin düzeyi ile serum TNF- α ($p=0,013$, $r=0,278$) ve DOS TNF- α ($p=0,001$, $r=0,356$) düzeyi arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). DOS TNF- α ($p=0,002$, $r=0,334$) ile DOS sklerostin düzeyi arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Osteoporoz hastalarında sklerostinin serum ve DOS'ta artan düzeyinin periodonsiyum üzerinde yıkıcı etki oluşturarak periodontal hastalığın şiddetini arttırabileceği; ayrıca postmenopozal osteoporoz ve periodontitis ilişkisindeki ortak mekanizmanın aydınlatılmasında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Postmenopozal osteoporoz, Sklerostin, Tümör nekroz faktör

ABSTRACT

Investigation of the Relationship between Periodontal Disease and Serum and Gingival Crevicular Fluid Sclerostin and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Women with Postmenopausal Osteoporosis

Aim: In this study, it has aimed to reveal the relationship between postmenopausal osteoporosis and periodontitis by comparing inflammatory (TNF- α) and bone destruction biomarker (sclerostin) levels in serum and GCF and clinical periodontal parameters in postmenopausal women with decreased BMD.

Materials and Methods: A total of 80 postmenopausal female have included in our study. Patients have divided into 4 groups according to radiological and clinical examination results as control (Group K), periodontitis (Group P), osteoporosis (Group O) and osteoporosis-periodontitis (Group OP). Clinically, PI, GI, BI, PPD and CAL have measured. TNF- α and sclerostin levels have measured by ELISA method in serum and DOS samples. In addition, L1-L4, femoral total and femoral neck BMD values have determined by DXA method.

For statistical analyses, Shapiro Wilk test, Mann Whitney U test, Anova test, Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni test, Pearson Chi-Square test, Fisher's Exact test, Pearson and Spearman correlation have used.

Results: Serum sclerostin level of Group OP and Group P and GCF sclerostin level of Group OP, Group P and Group O have higher than Group K ($p < 0.05$). A positive correlation has found between serum sclerostin level and serum TNF- α ($p = 0.013$, $r = 0.278$) with GCF TNF- α ($p = 0.001$, $r = 0.356$) levels ($p < 0.05$). A positive correlation has found between GCF TNF- α ($p = 0.002$, $r = 0.334$) and GCF sclerostin level ($p < 0.05$).

Conclusion: The increased level of sclerostin in serum and DOS in osteoporosis patients may increase the severity of periodontal disease by creating a destructive effect on the periodontium; It is also thought that it can be used as a biomarker to elucidate the common mechanism in the relationship between postmenopausal osteoporosis and periodontitis.

Keywords: Periodontitis, Postmenopausal osteoporosis, Sclerostin, Tumor necrosis factor

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
%KK/Y	: Kemik Kaybı Yüzdesinin Yaşa Oranı
~	: Yaklaşık
≤	: Küçük Eşit
≥	: Büyük Eşit
μL	: Mikrolitre
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
BMP	: Kemik Morfojenik Proteini
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual enerji x – ray absorpsiyometri
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FRAX	: Kırık Riski Değerlendirme Aracı
Gİ	: Gingival indeks
gr/cm ²	: gram/santimetre kare
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin
hsCRP	: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein
IFN-γ	: İnterferon Gama
IGF-1	: İnsülin Growth Faktör-1
IL-	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-10	: İnterlökin-10
IL-17	: İnterlökin-17
IL-1α	: İnterlökin-1 α

IL-1 β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
KAK	: Klinik Ataşman Kaybı
KAS	: Klinik Ataşman Seviyesi
kg	: Kilogram
Kİ	: Kanama İndeksi
KMİ	: Kemik Mineral İçeriği
KOAH	: Koroner Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LEF	: lenfoid güçlendirici bağlama faktörü
LPS	: Lipopolisakkarit
LRP5/6	: Lipoprotein reseptör ilişkili protein
m ²	: Metrekare
mg	: Miligram
mg/L	: miligram/litre
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
MMP	: Matriks Metallo Proteinaz
NF- κ B	: Nuclear Factor kappa B
NK	: Doğal katil
OPG	: Osteoprotegerin
PGE2	: Prostaglandin E2
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PTH	: Paratiroid hormon
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B

RANKL	: Reseptör aktivatör nüklear faktör kappa B ligand
RKK	: Radyografik kemik kaybı
SCD	: Sondalanabilir Cep Derinliği
SOST	: Sklerostin geni
β	: Beta
SS	: Standart Sapma
TBS	: Trabeküler Kemik Skoru
TCF	: Transkripsiyon yazma faktörü
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
TH	: T helper
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
Wnt	: Wingless and INT-1
α	: Alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Diş eti dokularının dişler ve alveol kemiği ile anatomik ilişkisi	4
Şekil 2.2. Page & Kornman'ın periodontitis patogenezinde konak mikrop etkileşimlerini gösteren klasik modeli	14
Şekil 2.3. Kronik periodontitiste immün yanıtlar	15
Şekil 2.4. Sklerostin etki mekanizması.....	20
Şekil 2.5. 37 yaşındaki sağlıklı bir erkek ile osteoporoz tanısı almış 75 yaşındaki bir kadının omurlarının karşılaştırması	25
Şekil 2.6. DXA taraması.....	34
Şekil 2.7. Östrojen eksikliğinin etkisi ve postmenopozal osteoporoz ile periodontitis arasındaki ilişki	35
Şekil 3.1. DOS hacmini ölçmek için kullanılan kağıt stripler	43
Şekil 3.2. DOS örneğinin alınması	43
Şekil 3.3. DOS hacmini ölçmek için Periotron 8010 cihazının kalibrasyonu ve kağıt striplerin cihaza yerleştirilip DOS hacminin hesaplanması.....	44
Şekil 3.4. Alınan örneklerin analiz gününe kadar saklanmak üzere eppendorf tüpüne konulması.....	44
Şekil 3.5. -80°C buzdolabı.....	45
Şekil 3.6. Hastadan venöz kan alınması işlemi	46
Şekil 3.7. Alınan kandan serum elde edilmesi.....	46
Şekil 3.8. Pipetleme aşaması	47
Şekil 3.9. İnkübasyon aşaması.....	48
Şekil 3.10. Yıkama aşaması.....	48
Şekil 3.11. Okuma ve Sonuç Alma.....	49
Şekil 4.1. Pİ ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik	54

Şekil 4.2. Gİ ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik	54
Şekil 4.3. Kİ ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik	55
Şekil 4.4. SCD ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik.....	55
Şekil 4.5. KAS ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik.....	56
Şekil 4.6. DOS hacmi dağılımlarına ait grafik	57
Şekil 4.7. Çalışma gruplarına göre L1/L4 KMY ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik.	58
Şekil 4.8. Femur total KMY ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik.....	59
Şekil 4.9. Femur boynu KMY ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik.....	59
Şekil 4.10. Serum TNF- α dağılımlarına ait grafik.....	61
Şekil 4.11. Serum sklerostin dağılımlarına ait grafik	61
Şekil 4.12. DOS TNF- α dağılımlarına ait grafik	62
Şekil 4.13. DOS sklerostin dağılımlarına ait kutu grafiği	63
Şekil 4.14. Serum ve DOS TNF- α dağılımlarına ait grafik.....	63
Şekil 4.15. Serum ve DOS sklerostin dağılımlarına ait grafik	64
Şekil 4.16. Çalışma gruplarına göre klinik ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik.....	67
Şekil 4.17. Grup OP ve Grup P'nin klinik ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumlarının Sınıflandırılması	6
Tablo 2.2. Periodontitis Evreleri	11
Tablo 2.3. Periodontitisin Derecelendirilmesi	13
Tablo 2.4. Osteoporozun Sınıflandırılması	28
Tablo 2.5. Osteoporozun Etiyolojiye Göre Sınıflandırılması	29
Tablo 2.6. Postmenopozal ve Senil Osteoporozun Karşılaştırması	30
Tablo 2.7. DSÖ Osteoporoz Tanı Kriterleri.....	32
Tablo 4.1. Demografik Veriler.....	51
Tablo 4.2. Çalışma Grupları ile Çocuk Sayısı, Kırık Öyküsü ve Ailede Kırık Öyküsü Durumları Arasındaki İlişkiler ve Çapraz Tablo	52
Tablo 4.3. Klinik Periodontal Ölçümler.....	53
Tablo 4.4. KMY Parametrelerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	57
Tablo 4.5. Çalışma Gruplarına Ait Biyokimyasal Veriler	60
Tablo 4.6. Klinik ve KMY Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	64
Tablo 4.7. KMY ve Biyokimyasal Parametrelerin Arasındaki İlişkiler.....	65
Tablo 4.8. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Arasındaki İlişkiler.....	66
Tablo 4.9. Biyokimyasal Parametrelerin Kendi Aralarındaki İlişkiler	66

1. GİRİŞ

Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili periodonsiyumun konak aracılı enflamasyonu ile karakterize kronik multifaktöriyel bir hastalıktır. Yetişkin popülasyonun yaklaşık %50'sini etkiler, %10'u şiddetli periodontitis özelliğindedir ve klinik görünümü periodontal doku kaybı ile belirlenir.^{1,2} Periodontal liflerin yıkımı ve bağlantı epitelinin apikale göçü sonucu bakteriyel biyofilmin apikale yayılması, hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan temel moleküler yoldur.³

Periodontal hastalıkların epidemiyolojisinde lokal ve sistemik etkenlerin kombinasyonu rol oynamaktadır.⁴ Kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, diyabet ve ateroskleroz gibi kronik hastalıklar periodontal durumdan etkilenebilmektedirler.⁵ Yapılan çalışmalar sonucu osteoporoz ile periodontal hastalık arasında klinik ve etyopatogenik korelasyonlar olduğu bulunmuştur.^{6,7}

Osteoporoz kemik kütlesi ve kemiğin mikromimarisinde bozulma ile karakterize, kemik gücünün azaldığı ve buna bağlı olarak fragilite ve fraktür yatkınlığında artma ile seyreden metabolik bir iskelet sistemi hastalığıdır.⁸⁻¹⁰ Osteoporoz önemli bir halk sağlığı problemidir.¹¹ Osteoporoz için en sık rastlanılan klinik risk faktörleri çocukluk ve erişkin çağında düşük kalsiyum ve D vitamini alımı, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, hareketsiz yaşam biçimi ve östrojen eksikliğidir.¹²

Menopoz, belirgin bir patolojik neden olmaksızın 12 ay boyunca spontan amenoreden sonra ortaya çıkan durum olarak tanımlanır.¹³ Menopoz, doğal ve fizyolojik bir süreçtir, ancak menopoz sonrası kadınlarda artmış serum inflamatuvar¹⁴ ve metabolik risk faktörlerinin prevalansında artış bildirilmiştir.¹⁵ Östrojen eksikliği oral yumuşak ve sert dokularda değişikliklere yol açar ve osteoporoza duyarlı postmenopozal kadınlarda periodontal yıkıma karşı duyarlılık artmaktadır.¹⁶

Postmenopozal osteoporozdaki sistemik faktörler periodontitis ile birleştğinde alveolar kemik kaybını artırabilir. Postmenopozal osteoporozda periodontal hastalıklara yatkınlık ve alveolar kemik kaybı bildirilmiştir.¹⁷ Bu nedenle osteoporoz periodontal hastalık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{18,19}

Periodontal hastalığın teşhisi klinik ve radyografik parametrelere dayanır.²⁰ Biyobelirteç düzeylerinde meydana gelen değişim, hastalığın subklinik dönemi dahil olmak üzere, teşhisinde yardımcı olabilmektedir. Aynı zamanda patogenezin aydınlatılması ve hastalığın tedavilerinde yeni yöntemlerin ortaya çıkmasında rol oynamaktadırlar. Bu nedenle hastadan elde edilen serum ve dişeti oluğu sıvısı (DOS)'nda biyobelirteçlerin tespiti sık çalışılan yöntemlerdir. DOS'un içeriği, bakteriyel biyofilm ile periodontal dokular arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak değiştiğinden DOS'un toplanarak analiz edilmesi bireyin periodontal hastalık durumunu belirlemede etkili ve minimal invaziv bir yöntemdir.²¹

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), glikoprotein yapısına sahip bir sitokindir. Makrofaj ve monositler tarafından salgınır. TNF- α , periodontal kemik yıkımında serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısından izole edilebilen bir biyobelirteçtir.²² TNF- α , osteoblastik hücrelerin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu baskılamakta ve osteoblastik hücrelerin apoptozisini başlatmaktadır.²³ TNF- α , östrojen yetersizliğinde artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonunda rol oynar.²⁴ Ayrıca periodontal hastalıkların patogenezinde önemli rolü bulunmaktadır.²⁵

Sklerostin, sklerostin geni (SOST) tarafından kodlanan osteosit kaynaklı bir proteindir.²⁶ Kemik oluşumu ve morfogenezde çok önemli bir rol oynayan Wingless and INT-1 (Wnt) sinyal yollarını bloke ederek osteoblastogenezi ve kemik oluşumunu inhibe etmektedir.²⁷⁻²⁹ Postmenopozal kadınlarda serum sklerostin seviyesinde artış olduğu öne

sürülmekle beraber periodontal hastalıkta da kemik metabolizmasında rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur.³⁰⁻³²

Osteoporoz ve kronik periodontitis, birçok ortak özelliği olan, yavaş ilerleyen hastalıklardır. Osteoporoz, postmenopozal kadınlarda %50'ye varan prevalansa sahiptir.^{33,34} Periodontitiste ve postmenopozal osteoporozda osteoklast oluşumunun, patogenetik mekanizmalarda ortak yolu paylaştığı çalışmalarla gösterilmiştir.^{35,36} Periodontal hastalıkların en son sınıflandırması, periodontal hastalığın patogenezi etkileyen sistemik bozukluklar arasında osteoporozu da içermektedir.³⁷

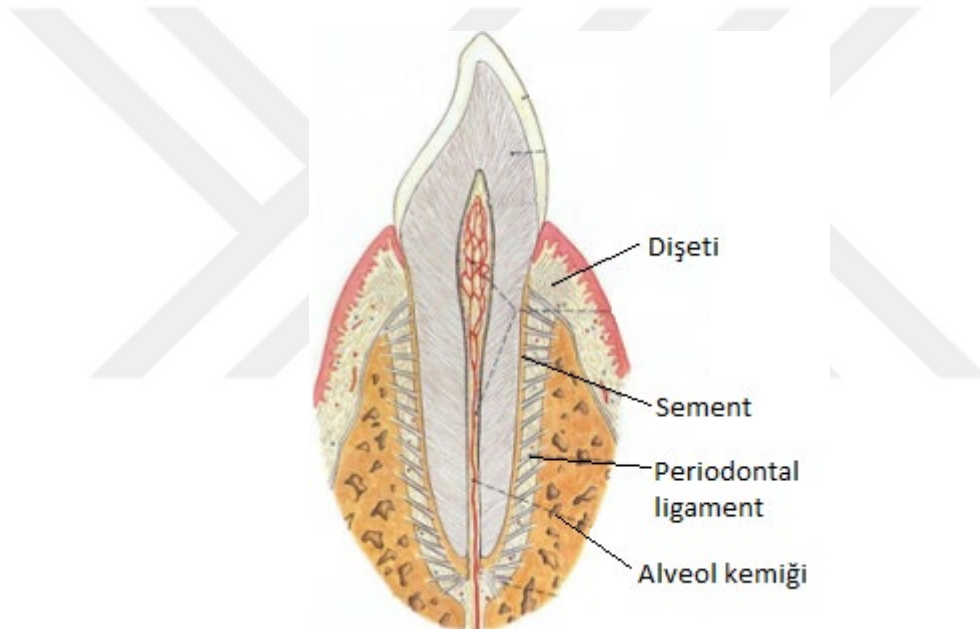
Postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı artmış osteoklastik aktivite, oral ve kraniofasial yapılar da dahil olmak üzere vücudun genelinde kemik kaybına ve dolayısıyla da periodontal dokular üzerinde yıkıcı bir etkiye sebep olmaktadır. Aynı zamanda periodontitiste artan TNF- α düzeyi sklerostini de artırarak osteoporozun şiddetlenmesine sebep olabilir. Periodontitis sonucu meydana gelen çiğneme disfonksiyonu, fonasyon bozuklukları ve diş kayıplarının meydana getirdiği psikolojik problemler postmenopozal dönemdeki bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

Bu bağlamda çalışmamızda, postmenopozal sağlıklı ve osteoporozlu kadınlarda; sağlıklı ve periodontitisli dişlerin DOS'unda ve hastaların serum örneklerinde sklerostin ve TNF- α düzeylerinin ve bu iki hastalık arası ilişkideki rolünün tespiti amaçlanmaktadır. Böylelikle osteoporozun çene kemiği ve dolayısıyla periodontal hastalık üzerine yıkıcı etkilerinin mekanizmasının aydınlatılması, teşhis ve tedavide yeni bakış açılarının ortaya çıkması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar

Sağlıklı periodonsiyum, dişleri yeterli fonksiyonda tutmak için gerekli desteği sağlayan dişeti, periodontal ligament, alveol kemiği ve sement olmak üzere dört ana bileşenden oluşur. Bu periodontal bileşenlerin her biri, konumu, doku mimarisi, biyokimyasal ve hücresel bileşimi bakımından farklı olmalarına rağmen yine de tek bir birim olarak birlikte işlev görürler³⁸ (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Diş eti dokularının dişler ve alveol kemiği ile anatomik ilişkisi³⁹

Ana işlevleri, dişi desteklemek ve diş, sinir ve kan damarlarını mekanik yükleme ile yaralanmalardan korumaktır.⁴⁰

Periodontal dokular, embriyonik dönemde oral epitelyal hücreler ve bu hücrelerin alt kısımlarında yer alan mezenşimal hücreler arasındaki etkileşimler (epitelyal mezenşimal etkileşimler) sonucunda meydana gelirler. Dişeti, epitel ve lamina propria adı verilen bağ dokusundan meydana gelen çiğneyici mukoza elemanıdır. Periodontal ligament, diş kökünü çepeçevre sararak alveol kemiği ve sementi birbirine bağlayan,

duyusal, tamir ve rejeneratif fonksiyonları bulunan, zengin hücresel ve damarsal yapıya sahip özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kökün koronalinde lamina propria ile devamlılık gösterir.⁴¹ Sement, diş kökünü çevreleyen mineralize bir dokudur. Kemikle dokusal özellikler yönünden benzerlik gösterse de kan damarı veya lenf içermez, inervasyonu yoktur. Fizyolojik remodeling veya rezorbsiyon gözlenmez fakat hayat boyu devam eden depozisyon yeteneğine sahiptir. Alveol kemiği ile bağlantısı, yapısında bulunan kollajen lifler aracılığı ile sağlanır.^{41,42} Alveol kemiği periodontal ataşmanın yapısına katılan, kortikal karakterdeki periodonsiyum elemanıdır. Temel işlevleri arasında çiğneme sırasında gelen kuvvetleri dengeli bir şekilde dağıtmak ve diş desteklemektir.^{41,43}

Periodontal hastalıklar bahsi geçen bu yapıların etkilenmesiyle meydana gelmektedir.⁴⁴ Periodontitis, diş kök yüzeyinde ataşman kaybına, komşuluğundaki alveoler kemikte yıkıma ve ilerleyen süreçte diş kaybına neden olabilen plak kaynaklı kronik bir inflamasyon sürecidir.⁴⁵

2.2. Periodontal ve Peri-implant Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıkların sınıflandırılması günümüze kadar birçok farklı şekilde yapılmıştır.⁴⁶⁻⁴⁸ Eski sınıflandırmalar daha çok klinik gözlem ve tecrübeye dayanıyordu. 1968’de Loe’nün deneysel gingivitis çalışmasıyla mikroorganizmalar da araştırılmaya başlanmış, konak-bakteri ilişkisi yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur.⁴⁹⁻⁵¹ 1977 ve 1986 yıllarında periodontal hastalık yaş ve ilerleme hızına göre sınıflandırılmıştır.⁵² 1999 yılında Armitage tarafından yapılan sınıflandırmada periodontal hastalıkların epidemiyolojisini, etiyolojisini, tedavi şeklini ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla şu şekilde yeniden tanımlanmıştır;⁵³

- Nekrotizan periodontitis,
- Kronik periodontitis,
- Agresif periodontitis,

- Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis.

Amerika Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu 2017 çalıştayında yeni bir sınıflama ortaya konulmuştur. 2017 yılında yapılan son sınıflandırma; periodontal sağlık, gingival hastalık ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç ana başlık altında tanımlanmıştır.

Yeni sınıflama ile mevcut periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi belirlenirken aynı zamanda hastanın periodontitis için yatkınlığının ve/veya prognozunun belirlenmesi hedeflenmektedir. Sınıflandırma, gelecekte ortaya çıkabilecek klinik veya biyolojik ilerlemelere uyum sağlamak için düzenli olarak güncellenebilecek canlı bir sistem olarak düşünülmüş ve oluşturulmuştur⁵⁴ (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumlarının Sınıflandırılması ⁵⁴

Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumlarının Sınıflandırılması			
Periodontal Hastalıklar ve Durumlar			
Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar	
Periodontal sağlık ve gingival sağlık	Nekrotizan periodontal hastalıklar	Sistemik hastalıkların veya durumların periodontal destek dokuları etkilemesi	
		Periodontal apseler ve endodontik periodontal lezyonlar	
Dental biyofilmle ilişkili gingivitis	Periodontitis	Mukogingival deformiteler ve durumlar	
Dental biyofilmle ilişkili olmayan gingival hastalıklar	Sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis	Diş ve protezle ilişkili faktörler	
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-implant sağlık	Peri-implant mukozitis	Peri-implantitis	Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri

2.2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, enflamatuvar periodontal hastalığın olmaması durumudur. Literatürde mutlak periodontal sağlık ve klinik periodontal sağlık olmak üzere iki farklı tanımlama yapılmaktadır.⁵⁵

Mutlak periodontal sağlık: Periodontal dokuların klinik ve histolojik olarak sağlıklı olması durumudur. Sondlamada kanama, cep varlığı, klinik ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı, ödem, pü formasyonu gibi klinik ve radyografik tanı parametrelerinin hepsi negatiftir. Histolojik düzeyde de enflamasyon bulguları görülmez ve periodonsiyumda anatomik bir değişiklik yoktur.

Klinik periodontal sağlık: Sondlamada kanamanın görülmediği ya da çok minimal düzeyde (%10) görüldüğü bir durumu tanımlar. Klinik periodontal sağlık anatomik olarak bozulmamış bir periodonsiyumda görülebileceği gibi azalmış periodonsiyumda da görülebilir.

Bozulmamış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık: Sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının, klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybının bulunmadığı bir durumdur. Fizyolojik kemik seviyesi mine sement sınırının 1-3 mm apikalindedir.

Azalmış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık: Sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının, periodontal patolojik cebin bulunmadığı ancak klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybının bulunduğu bir durumu tarif eder.

2.2.2. Gingivitis

Gingival hastalıklar yapılan son sınıflamada, dental biyofilm tarafından indüklenen gingivitis ve dental biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar olarak iki alt başlık altında tanımlanmaktadır.⁵⁶

Dental plak ile indüklenen gingivitis, diş eti kenarında biriken mikrobiyal biyofilm sonucu gingival dokularda meydana gelen inflamasyon olarak tanımlanmaktadır.⁵⁷ Diş eti oluşu sıvısı miktarında artış ve sondalamada kanama gingivitisin en erken iki bulgusudur.⁵⁸ Dental plak ile indüklenmeyen gingival hastalıklar, bakteriyel plağın sebep olmadığı ve dolayısıyla plağın uzaklaştırılması ile düzelmeyen gingival hastalık tablosu olarak görülmektedir.⁵⁹ Çoğunlukla sistemik bir durumun belirtileri olarak ortaya çıkarlar ve gingival dokularda sınırlı patolojik değişiklikler gösterirler. Hastalık kaynağı biyofilm olmamakla birlikte, gösterdikleri klinik belirtilerin derecesi çoğunlukla biyofilme bağlıdır.⁶⁰

Gingival inflamasyonda en uygun tedavi mikrobiyal dental plağın düzenli olarak uzaklaştırılmasıdır. Periodontal dokuların sağlığı ve progresif ataçman kaybını önlemek için gingivitis tedavi edilmelidir.⁶¹

2.2.3. Periodontitis

Periodontitis, subgingival dental biyofilmin neden olduğu, periodonsiyumun ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik, multifaktöriyel, enflamatuvar bir hastalıktır.^{1,62} Hastalığın klinik özellikleri arasında; klinik ataşman kaybı (KAK), radyografik kemik kaybı (RKK), diş eti iltihabı, kanama ve cep oluşumu yer alır.⁶² Hastalık mikroorganizmalar tarafından başlatılır ve ilerlemesi, bu periodontal patojenler ile konakçının bağışıklık tepkisi arasındaki etkileşim tarafından belirlenir.⁶³ Plak gerekli olmakla birlikte, hastalığın oluşması için sadece plak varlığı yeterli değildir.⁶⁴

Periodontal hastalığın ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde, sigara kullanımı,^{65,66} kontrolsüz diyabet,^{67,68} obezite,^{69,70} osteoporoz/osteopeni^{71,72} ve östrojen eksikliği⁷³ gibi çok çeşitli belirleyiciler ve risk faktörleri bulunmaktadır. Postmenopozal durum da periodontal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.^{74,75}

Periodontal hastalığın küresel yükünü değerlendiren yakın tarihli bir meta-analiz, şiddetli periodontitisin son yirmi yılda nüfusun yaklaşık %11'ini etkilediğini ortaya koymuştur.⁷⁶ Tedavi edilmeyen periodontal hastalığın ilerlemesi diş kaybına, yaşam kalitesinde bozulmaya⁷⁷ ve önemli sistemik inflamasyona⁷⁸ yol açar.

2017 çalıştayında periodontitis; nekrotizan periodontal hastalıklar, sistemik bir hastalığın bulgusu olarak periodontitis ve periodontitis olmak üzere 3 alt grupta sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada ayrıca periodontitis tanısı konulabilmesi için KAK ölçümlerinde de birtakım kriterler belirlenmiştir.

Bu kriterlere göre;

- Komşu olmayan iki veya daha fazla dişte tespit edilen interdental klinik ataşman kaybı,
- İki veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep,
- Bukkal veya oral klinik ataşman kaybının 3 mm veya daha fazla olması durumu periodontitis olarak kabul edilmektedir.⁷⁹

Belirlenen KAK travma kaynaklı meydana gelen diş eti çekilmeleri, 3. molar dişin çekimi veya malpozisyonu kaynaklı 2. moların distalindeki KAK, marjinal periodonsiyuma endodontik lezyonun drene olduğu durumlar, servikal bölgeye uzanan çürük, vertikal kök kırığı gibi periodontal olmayan nedenlerden kaynaklanmamalıdır.⁷⁹

2017 yılında yapılan çalıştayda hastalığın şiddeti ve kompleksliğini belirlemek, ayrıca hasta yönetimini optimize etmek ve kişiselleştirilmiş bakım önerileri geliştirmek amacıyla periodontal hastalık evrelendirilmiştir.

Evre I Periodontitis: Gingivitisten periodontitise geçiş evresidir ve KAK'ın başlangıç aşamasını temsil eder. İnterdental klinik ataşman kaybı en fazla 1-2 mm olup RKK koronal üçlüde <%15 olmaktadır. Periodontitis kaynaklı diş kaybı bulunmamaktadır. Sondlanabilir cep derinliği 4 mm ya da daha altındadır.⁷⁹ Periodontal

sondlama, periodontitis tanısı için altın standart olmakla birlikte erken dönem KAK'ı belirlemede yetersiz kalabilmektedir; tükürük biyobelirteçleri ve/veya yeni görüntüleme teknolojilerin kullanılması evre I periodontitis tanısını saptayabilmektedir. Hastalığın bu evredeki tedavisi için konvansiyonel mekanik tedavi ve etkili bir oral hijyenin sağlanması önemlidir.^{79,80}

Evre II Periodontitis: Periodontitisin diş destek dokularında yaptığı hasarı tanımlayan ilerlemiş formunu temsil eder. İnterdental KAK 3-4 mm'dir ve RKK koronal üçlüde %15-33 arasındadır. Periodontitis kaynaklı diş kaybı gözlenmez. Sondalanabilir cep derinliği en fazla 5mm'dir. Evre II periodontitis hastaları etkili bir plak eliminasyonu ve standart cerrahisiz tedavi prensiplerinin uygulanması ile tedavi edilebilir. Fakat hastanın tedavi protokollerine verdiği cevabın dikkatle değerlendirilmesi ve takip son derece önemlidir. Hastalığın derecesi ve verdiği tedavi yanıtına göre daha ileri tedavi protokolleri uygulanabilir.⁷⁹

Evre III Periodontitis: Belirgin ataçman kayıpları ve diş destek dokularının ileri derecede yıkımıyla karakterizedir. Tedavi edilmediğinde diş kayıpları görülebilir. KAK ≥ 5 mm, Sondalanabilir cep derinliği ≥ 6 mm ve kemik kaybı ise ≥ 3 mm veya daha fazladır. Furkasyon tutulumu (sınıf II ve III) mevcuttur. Kökün apikal veya orta üçlüsüne uzanan derin kemik içi defektler bulunmaktadır. Bu evre periodontal kaynaklı en fazla 4 diş kaybı öyküsü ve lokalize kret defektlerinin bulunması ile karmaşık hale gelen derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir. Diş kaybı olmasına rağmen çiğneme fonksiyonu korunmaktadır.⁷⁹

Evre IV Periodontitis: İleri evre olan Evre IV periodontitis, diş destek dokularında yıkıma, dentisyon kaybına ve çiğneme fonksiyonunun kaybına sebep olmaktadır. Sekonder okluzal travma ve dişlerde hipermobilité gözlenir. Periodontitisin bu evresinde vaka yönetimindeki asıl amaç çiğnemenin stabilizasyonu ve restorasyonudur. İnterdental

KAK ≥ 5 mm veya daha fazladır ve RKK, kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanmaktadır. Periodontitis nedeniyle en az 5 diş kaybı vardır. Hastalarda çiğneme disfonksiyonu mevcuttur ve dişlerde sekonder okluzal travmaya bağlı diş mobilitesi söz konusudur⁷⁹ (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Periodontitis Evreleri ⁷⁹

	Hastalık Şiddeti			Kompleksite	Kapsam ve Dağılım
	En Fazla Kayıp Bölgesinde İnterdental Klinik Ataçman Kaybı	Radyografi k Kemik Kaybı	Diş Kaybı	Lokal	Tanımlayıcı Olarak Eklenecek
Periodontitis Evre I	1-2 mm	Koronal 1/3 $< 15\%$	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı Yok	Maksimum Sondlama Derinliği ≤ 4 Genellikle Horizontal Kemik Kaybı	Her Bir Evre İçin Dağılımın, Lokalize ($< 30\%$), Generalize veya Molar / İnsizor
Evre II	3-4 mm	Koronal 1/3 $15\% - 33\%$	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı Yok	Maksimum Sondlama Derinliği ≤ 5 Genellikle Horizontal Kemik Kaybı	Karakterde Olduğu Belitilir
Evre III	≥ 5 mm	Kök Yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≤ 4	Evre II'ye ek olarak: Sondlama Derinliği ≥ 6 mm Vertikal Kemik Kaybı ≥ 3 mm Sınıf II veya Sınıf III Furkasyon Problemi	
Evre IV	≥ 5 mm	Kök Yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≥ 5	Evre III'e ek olarak: Kompleks rehabilitasyon gereken durumlar; Çiğneme Disfonksiyonu Sekonder Okluzal travma (diş mobilite derecesi ≥ 2 Şiddetli Kret Defekti	

Periodontal hastalık bazı hastalarda farklı hızda ilerleme göstermekte ve tedaviye verilen geç yanıtlar nedeniyle sistemik durumdan etkilenmektedir. Son yıllarda yapılan risk değerlendirme araçları ile bireysel risk faktörleri belirlenerek periodontal hastalık ilerleme riski belirlenebilir.⁸¹⁻⁸³ 2017 çalıştayında tanımlanan derecelendirme sistemindeki esas amaç periodontitisin geçen zamanla birlikte ne şekilde ilerlediğini saptamaktır. A, B, C alt başlıklara ayrılan sistem ile bireyin periodontal yıkım oranı ve risk faktörlerin varlığı ile kontrol düzeyi belirlenmektedir.⁷⁹

Derece A: Derece A diyabeti olmayan ve sigara içmeyen hastalardan oluşmaktadır. Periodontitis ilerleme hızı yavaş olup, geriye yönelik bakılan radyografilerde kemik kaybı bulunmamaktadır. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı ($\%KK/Y$) ≤ 0.25 'tir. Bu hastalarda fazla miktarda dental biyofilm mevcut olsa da yıkımın derecesi düşüktür. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) seviyesi ≤ 1 mg/L'dir.⁷⁹

Derece B: Derece B hastalar diyabeti olan fakat glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) $< \%7$ olan hastalardır. Geriye yönelik bakılan radyografilerde, 5 yıldan fazla sürede ≤ 2 mm klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı görülmektedir. $\%KK/Y$ 0.25-1.0 arasındadır. Hastalarda orta seviyede yıkım görülmektedir. hsCRP seviyesi 1-3mg/L arasındadır.⁷⁹

Derece C: Derece C hastalar diyabeti olan, HbA1c $> \%7$ olan ve günde 10'dan fazla sigara kullanan hastalardır. Periodontitis ilerleme hızı fazla olup, geriye yönelik bakılan radyografilerde, 5 yıldan fazla sürede > 2 mm radyografik kemik kaybı görülmektedir. $\%KK/Y > 1$ 'den fazladır. hsCRP seviyesi > 3 mg/L olmaktadır⁷⁹ (Tablo 2.3).

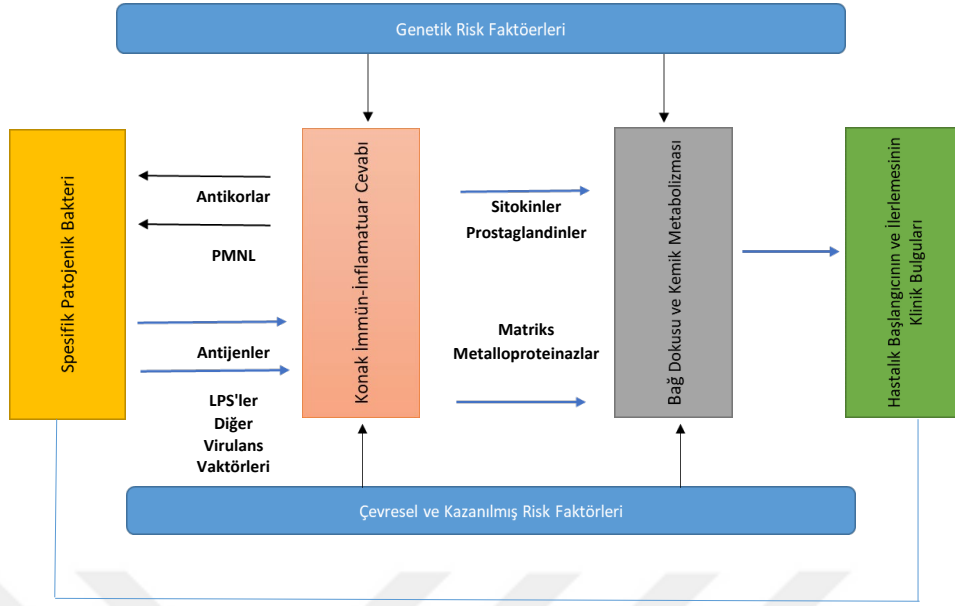
Tablo 2.3. Periodontitisin Derecelendirilmesi ⁷⁹

Periodontitis Derecesi	Primer Kriter		Derece Belirleyicisi		Periodontitisin Sistemik Etki Riski		Biyobelirteçler
	İlerlemenin Direkt Kanıtları	İlerlemenin İndirekt Kanıtları	Risk Faktörleri	İnflamatuar Yük	KAK/Kemik Kaybı Göstergeleri		
	Longitudinal Veriler (Radyografik Kemik Kaybı veya KAK)	% Kemik Kaybı / Yaş	Vaka Fenotipi	Diyabet	Sigara	Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein (hsCRP)	Tükürük, DOS, Serum
Derece A	5 yılın üzerinde kayıp bulgusu yok	<0.25	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım düşük	Normoglisemik/Diyabet Teşhisi konmamış	Sigara Kullanmama	< 1 mg/L	?
Derece B	5 yılın üzerinde < 2 mm	0.25- 1.0	Biyofilm miktarıyla dokularda yıkım orantılı	HgA1c < %7 Diyabetli Bireyler	Sigara <10/ gün	1-3 mg/L	?
Derece C	5 yılın üzerinde ≥ 2 mm	> 1.0	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım fazla	HgA1c ≥ %7 Diyabetli	Sigara ≥ 10/ gün	> 3 mg/L	?

2.3. Periodontitisin Patogenezi

İnsan oral mikrobiyotası yaklaşık 770 farklı mikroorganizmadan oluşmaktadır. Bu mikrobiyota, diş yüzeyinde bir biyofilm veya diş plağı oluşturur. Bileşimi dinamiktir ve konak ortamına bağlıdır. Sağlıklı bir durumda, etkili bir oral hijyen ile mikrobiyota bileşimi sabit kalır.⁸⁴

Periodontal hastalık subgingival biyofilm ve konak immün yanıtı arasındaki kompleks ilişki sonucu ortaya çıkmaktadır.⁸⁵ Page&Kornman tarafından 1997'de geliştirilen klasik periodontal hastalık patogenezi modeli, plak biyofilmi ve konak yanıtı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır⁸⁶ (Şekil 2.2).



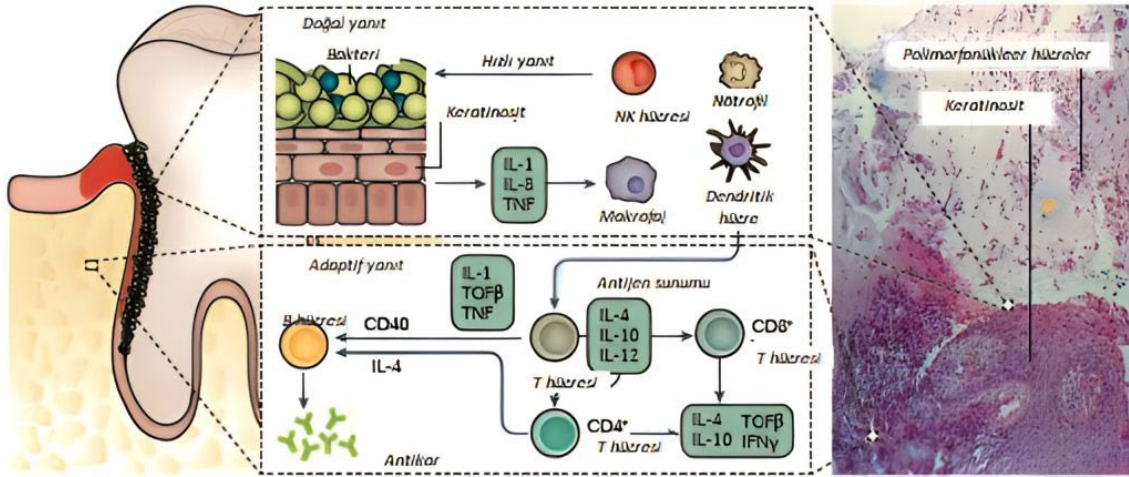
LPS, lipopolisakkarit; MMP'ler, matris metalloproteinazlar; PMNL, polimorfonükleer lökosit

Şekil 2.2. Page & Kornman'ın periodontitis patogenezinde konak mikrop etkileşimlerini gösteren klasik modeli⁸⁶

Sağlıklı koşullarda, dental plağının bileşimine çoğunlukla gram-pozitif bakteriler hakimdir. Bununla birlikte, şekerler, asitler veya diş fırçalama eksikliği gibi farklı faktörler nedeniyle, plak bileşimi daha büyük oranda gram-negatif anaerobik bakterilerin lehine olacak şekilde gelişebilir.⁸⁷ Periodontal patojenlerden tarafından salınan toksinler ve enzimler tarafından epitel hücrelerini ortamdan uzaklaştırarak birleşim epiteli hücreleri arasında mesafe oluşturur ve bu aralıktan bakteri ve bakteri ürünleri bağ dokusuna geçiş yapar.⁸⁸

Enflamatuvar reaksiyonu başlatan lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikanlar, lipoteikoik asitler, proteazlar ve toksinler gibi bakteriyel bileşenler diş yüzeylerindeki biyofilimde bulunabilir.^{89,90} *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia*'yı içeren kırmızı komplekse ait bakteriler gibi birkaç gram-negatif anaerobik ve mikroaerofilik bakteri türü periodontitis ile ilişkilendirilmiştir. Bu türler, periodontitiste aktif olan, konakçı yüzeylere yapışabilen ve diğer mikroorganizmalarla

birleşerek biyofilm oluşturan atipik patojen grubunu temsil eder.^{86,91,92} Bu işlev esas olarak, hücre dışı matris bileşenleri veya konakçı hücre yüzeylerindeki proteinleri tanıyan ve bunlarla etkileşime giren adezinlere bağlıdır.⁹¹ Bakteriyel kolonizasyon ve invazyonun önündeki engel aşıldığında, bu patojenler, antijen uyarımı ve toksik ürünlerin salınması yoluyla lokal bir inflammatuar yanıtı indükler.⁹³ Savunma sistemi, nötrofiller ve B hücreleri tarafından salınan antikorların sulkuler aralığa infiltrasyonu ile doğal ve kazanılmış bağışıklığın aktivasyonunu içerir. Mikrobiyal yükle savaşmak için epitel hücreleri, periodontal ligament fibroblastları, lökositler, osteoblastlar ve dendritik hücrelerden; interlökin 1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), kemokin (C-X-C motifi) ligand 8, TNF- α gibi sitokinler ve kemokinler; matris metalloproteinazlar (MMP'ler) ve prostaglandinler gibi proteazlar ve diğer enflamatuar mediyatörler salınır.⁹²⁻⁹⁴ Salınan bu enflamatuar moleküller ve proteazlar, bağ dokusu ve kemiği etkileyen diş destek dokularının yıkımına yol açar⁹³ (Şekil 2.3).



TNF, tümör nekrozis faktör IL, interlökinler IFN- γ , interferon-gama, TGF β transforme edici büyüme faktörü- β NK, doğal katil. Histolojik ek için ölçek $\times 100$ büyütmedir.

Şekil 2.3. Kronik periodontitiste immün yanıtlar⁹⁵

Bakteriyel ve konakçı immün/inflamatuar faktörler yoluyla, periodontal dokularda meydana gelen ödem ve enflamasyon sonucu bağlantı epitelinin apikale

göçüne, periodontal ceplerin derinleşmesine, bağ dokusu ve kemiğin yıkımına ve sonunda diş kaybına sebep olur.⁹²

Epitel hücreleri, patojenlere karşı fiziksel bir bariyer işlevi görür ve doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtını ortaya çıkarır.⁹⁶ Epitel içindeki dendritik Langerhans hücreleri, antijeni lenfositlere sunmak üzere lenfoid dokuya getirir. Bunu periodontal lezyon içine nötrofil, granülosit ve lenfosit infiltrasyonu izler. Nötrofiller bakterileri yutmaya ve öldürmeye çalışır. Meydana gelen şiddetli kronik inflamatuvar yanıt, osteoklastlar tarafından alveoler kemik rezorpsiyonuna ve matriks metalloproteinazlar tarafından bağ doku liflerinin degradasyonuna ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açar.^{97,98}

Lenfositler hasar bölgesine ulaştığında, B hücreleri antikör üreten plazma hücrelerine dönüşür. Antikorların miktarı ve aviditesi periodontitise karşı korunmada önemli kabul edilir. Antikor yanıtına ek olarak, T hücreleri, çeşitli T helper (TH) hücre yanıtlarını uyararak hücre aracılı bağışıklık yanıtlarına katkıda bulunabilir.⁹⁹

2.4. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü

Kronik inflamasyon, enfeksiyona ve/veya diğer tetikleyicilere yanıt olarak ortaya çıkan ve doku hasarına yol açan karmaşık bir biyolojik süreçtir. Kronik periodontitis, hem oral mikrobiyota disbiyozu hem de doğal ve kazanılmış bağışıklıktan gelen aracıları içeren proinflamatuvar olaylarla karakterize edilen bir periodontal hastalıktır.¹⁰⁰

Bağışıklık sisteminde yer alan karmaşık sitokin ağı, spesifik sitokin reseptörlerini, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri içerir. Bu bağlamda, iltihaplı periodontal dokulardaki sitokinlerin, konak modülasyonu ve periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.⁸⁵ Ayrıca lipid mediatörleri, büyüme faktörleri veya kemokinler gibi diğer mediatörler de enflamasyonun devam etmesinde önemli bir role sahiptir.^{101,102}

Kronik enflamasyon, önemli bir kısmı sitokin ağırları içindeki etkileşimlere çeşitli mediyatörler tarafından yönlendirilir. İnterlökin-1 α (IL-1 α), İnterlökin-1 β (IL-1 β), TNF- α , IL-6 ve İnterlökin-17 (IL-17) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler akut ve kronik inflamasyona ve doku hasarına katkıda bulunurken, İnterlökin-10 (IL-10) gibi sitokinler tarafından antagonist etkili ikinci bir grup oluşturulur.¹⁰³

IL-6, bakteriyel LPS, IL-1 ve TNF- α 'a yanıt olarak epitel hücreleri, lenfositler, monositler ve fibroblastlar tarafından üretilir ve in vitro olarak osteoklast oluşumunu uyardığı gösterilmiştir.^{89,104}

Sitokin bazlı tedavi stratejilerin hem kronik periodontitisi hem de sistemik sağlığı iyileştirme potansiyeli yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

2.4.1. Tümör Nekrozis Faktör- α

TNF- α , 212 aminoasit zincirinden oluşan, 3 monomerli glikoprotein yapısına sahip geniş bir sitokin ailesidir. Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α esas olarak makrofajlar, monositler ve T-hücreleri tarafından üretilir ve inflamatuvar yanıtta ve doğal bağışıklıkta önemli rollere sahiptir.¹⁰⁹ TNF- α ve reseptörlerinin aşırı ekspresyonu, immün aracılı inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde ve gelişiminde görev alır.^{110,111} TNF- α , özellikle inflamatuvar kemik hastalıkları sırasında kemik yıkımı için kritik bir faktördür.¹¹² Mekanik olarak, TNF- α doğrudan hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanır ve osteoklastogenezi teşvik etmek için reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) sinyali ile sinerji oluşturur.¹¹³ Ayrıca, TNF- α ile uyarılan M-CSF gen ekspresyonu, osteoklast prekürsörlerinde reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK) ekspresyonunu indükler.¹¹⁴ Daha da önemlisi, TNF- α sıklıkla RANKL ile sinerji içinde ve/veya IL-6 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerle birlikte etki ederek inflamatuvar koşullar altında osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu destekler.^{115,116} TNF- α , murin osteosit benzeri hücre hattında nuclear factor kappa B (NF- κ B) p65 siRNA¹¹⁷

aracılığı ile NF- κ B sinyalini aktive ederek sklerostin ekspresyonunu artırır ve kemik rezorbsiyonuna neden olur.

Postmenopozal kadınlarda TNF- α seviyesi yüksek bulunmuştur, bunun da artmış osteoporoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹¹⁸ Benzer şekilde romatoid artrit ve periodontitis gibi diğer birçok enflamatuar kemik hastalığında artmış serum TNF- α düzeyi gözlenmiştir.¹¹⁹⁻¹²¹ Periodontitisli hastalarda bu sitokinin yüksek serum seviyeleri, periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.¹²²

TNF- α 'nın kemik kaybıyla ilişkili birçok enflamatuar hastalıkta hem osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırarak hem de osteoblastik kemik oluşumunu azaltarak kemik rezorbsiyonunu indüklediği açıktır. Bu nedenle, enflamatuar kemik hastalıkları olan hastalarda tamamlayıcı bir yaklaşım olarak bloke edici antikorların (infiximab) ve TNF- α inhibitörlerinin kullanılması yoluyla kemik sağlığının iyileştirilmesi umut vericidir.

2.5. Kemik Metabolizması ve Düzenleyicileri

Kemik, kalsiyum hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ formunda, özelleşmiş bir bağ dokusudur. Vücut yapıları için koruma ve destek sağlamada, bağışıklık hücrelerinin oluşumunda ve kalsiyum rezervuarı olarak görev almaktadırlar. Osteoblast, osteoklastlar, ve osteosit olmak üzere üç tip özelleşmiş kemik hücresi vardır. Osteoblastlar ve osteoklastlar, kemik homeostazından sorumlu temel hücrelerdir. Osteoblastlar, kemik matriksinin sentezi ve mineralizasyonda görev alırlar.¹²³ Osteositler, yetişkin iskeletindeki kemik hücrelerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Osteositler, mineral metabolizması ve perilaküner matriks remodelingini düzenler ve mekanosensör hücre olarak işlev görürler.¹²⁴ Osteositler, önemli bir osteoblastogenesis aracısı olan Wnt/ β -katenin yolunu inhibe eden sklerostini düzenleyerek kemik oluşumunu kontrol eder.¹²⁵ Hematopoietik kök hücre kaynaklı osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan sorumlu başlıca hücrelerdir.¹²⁶

Kemik, hayat boyunca osteoklastlar tarafından rezorbsiyon ve osteoblastlar tarafından gerçekleşen yeni kemik oluşumunu içeren aktif bir remodeling sürecine sahiptir.¹²⁷ Bu süreç, kemik oluşturan osteoblastlar, kemiği rezorbe eden osteoklastlar ve mekanosensör hücre tipi olan osteosit arasındaki dengenin sonucu olarak meydana gelir.¹²⁸ Remodeling süreci büyüme hormonu, leptin, paratiroid hormon (PTH) ve kalsitonin gibi hormonlar tarafından ve lokal stimülasyonla kontrol edilir.¹²⁹ Östrojenin de kemik rezorbsiyonunu azaltarak kemik remodelasyonuna katkı sağladığı iyi bilinmektedir.¹³⁰

Kemik metabolizmasının ana düzenleyicilerinden biri, Wnt sinyal iletim yoludur. Wnt/ β -katenin yolu, kemik homeostazında hayati öneme sahiptir ve hücre büyümesini, farklılaşmasını ve apoptozu düzenleyerek kemik oluşumunu rezorpsiyonla birleştiren sinyale aracılık etmede önemli bir role sahiptir. Ayrıca osteoblast proliferasyonunu uyarmada önemli bir role sahiptir ve birçok mekanizma yoluyla osteogenezisi düzenler.¹³¹

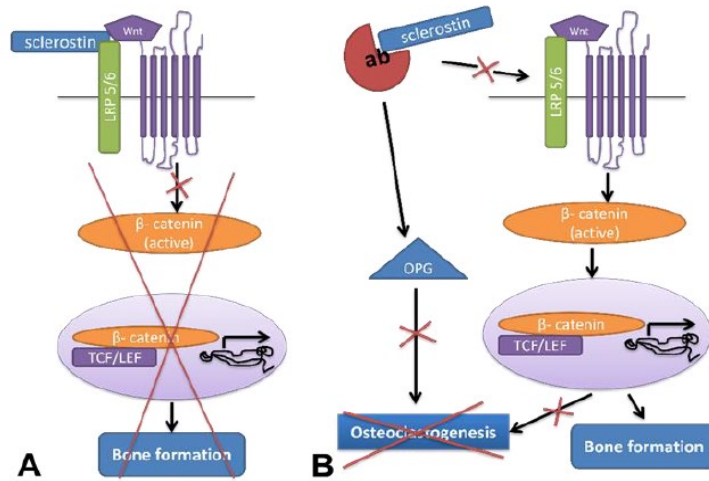
2.5.1. Sklerostin

Sklerostin, 17q12-21 kromozomu üzerindeki SOST geni tarafından kodlanan ve kemik oluşumunun negatif düzenleyicisi olarak salgılanan bir glikoproteindir.^{132,133} Çoğunlukla olgun osteositler tarafından salgılansa da,¹³⁴ kondrositlerde ve osteoklastlarda da bulunmaktadır.^{133,135} Ayrıca kemik dışında akciğerlerde, böbreklerde, karaciğerde ve ayrıca epididim, pilor sfinkteri, serebellum ve embriyonik el gibi diğer organlarda varlığı gösterilmiştir.^{136,137}

Sklerostin başlangıçta bir kemik morfogenezik protein (BMP) antagonisti olarak tanımlansa da günümüzde esas olarak Wnt sinyalinin negatif düzenleyicisi olarak bilinmektedir.²⁶ Wnt proteinleri, kanonik ve non-kanonik yol olmak üzere iki sinyal yolu aktive ederler. Kanonik yol osteoblast diferansiasyonunu, non-kanonik yol ise RANKL ile indüklenen osteoklast diferansiasyonunu artırıcı etki gösterir. Sklerostin ise etkisini

kanonik yol üzerinden göstermektedir.¹³⁸ Wnt sinyal yolunun bir inhibitörü olarak sklerostin, osteoblastogenezi ve osteoprotegerin (OPG) oluşumunu azaltarak, osteoklast aracılı kemik formasyonunu baskılar ve osteositlerden RANKL ekspresyonunu uyarak kemik rezorpsiyonunu artırır.¹³⁹ Osteoblastlarda ve osteositlerde BMP sinyalinin sklerostin aracılı inhibisyonu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.^{27,133,140}

Sklerostin antikoru uygulandığında, Wnt sinyal yolunun aktivasyonu ve OPG ekspresyonunun artması sonucu kemik formasyonu artar¹⁴¹ (Şekil 2.4). Sklerostinin diğer bir etki mekanizması da lipoprotein reseptör ilişkili protein (LRP5/6) mediyatörlüğündeki Wnt sinyalizasyonunu antagonize etmesidir. Sklerostin ayrıca LRP5/6 ile etkileşimlerini kolaylaştıran membrana bağlı bir protein olan LRP4'e doğrudan bağlanır.¹⁴²



LRP 5/6: düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 5/6, TCF: transkripsiyon yazma faktörü, LEF: Lenfoid güçlendirici bağlama faktörü, OPG: osteoprotegerin, ab: antisklerostin

Şekil 2.4. Sklerostin etki mekanizması¹⁴¹

Sklerostin sentezi mekanik stimülasyon, yaş ve östrojen, D vitamini, PTH, prostaglandin E2 (PGE2) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) ve glukokortikoidlerin serum seviyelerindeki değişikliklerinden etkilenir.¹⁴³

Periodontal yumuşak bağ dokuda bulunan IL-1 β ¹⁴⁴ ve TNF- α ¹⁴⁵ gibi enflamatuar sitokinler osteoklast prekürsörlerinin aktivasyonuna yol açarak osteoklast oluşumunu ve aktivitesini artırır. TNF- α osteositlerde sklerostin ekspresyonuna yol açar.¹⁴⁶ Yapılan çalışmalar periodontitisli hastaların diş eti dokularında ve DOS’unda yüksek sklerostin ekspresyonunu göstermiştir.^{30,147-151}

Postmenopozal kadınlarda azalmış östrojen seviyeleri osteoblast apoptozunu uyarır ve osteoklast aktivitesini artırır.¹⁵² Östrojenler, Wnt sinyal yolunu stimüle ederek ile osteojenik farklılaşmayı sağlar.¹⁵³ Osteosit-spesifik östrojen reseptörü devre dışı bırakılmış farelerde SOST geni ekspresyonunun artması, osteositler tarafından sklerostin salgılanmasının düzenlenmesinde östrojenlerin rolünü ortaya koymaktadır.¹⁵⁴ Östrojen eksikliği artmış sklerostin ekspresyonu ile sonuçlanır. Serum sklerostin postmenopozal dönemde premenopozal kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur ve osteoporoz tedavisi için selektif östrojen reseptör modülatörlerinin uygulanması serum sklerostin düzeylerini düşürmüştür.¹⁵⁵ Ayrıca, sklerostin ekspresyonu yaşlı kadınlarda yüksek bulunmuştur.¹³⁷

2.6. Periodontitis Teşhisinde Kullanılan Yöntemler

Periodontal hastalıkların teşhisinde sıklıkla klinik değerlendirme yöntemlerine başvurulmaktadır ve bunun için en sık periodontal sondlardan faydalanılmaktadır ¹⁵⁶.

Klinik teşhis açısından periodontal dokular değerlendirilirken, ¹⁵⁷

- Dokunun, rengi, kıvamı ve konturu,
- Sondlamada kanama ve sondlama derinliğinin derecesi,
- Klinik ataçman seviyesi,
- Mobilitenin derecesi,
- Furkasyon tutulumunun değerlendirilmesi,
- Dişeti çekilmesinin varlığı ve derecesi,
- Radyografik kemik kaybı seviyesi belirlenmektedir.

Periodontal hastalıkların teşhisinde rezonans frekans analizi, ısı ölçümleri, otomatik sondlar, periotest kullanımı, hasta başında kullanılan teşhis kitleri ve ısı ölçümleri gibi çeşitli ileri teşhis yöntemleri bulunmaktadır.^{158,159} Günümüzde teşhis ve tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla ‘‘Periodonsiyuma bir pencere’’¹⁶⁰ olarak da tanımlanan DOS, sağlıkta serum kaynaklı bir transüda veya hastalıkta mikroorganizmaları, bunların ürünlerini barındıran değerli bir eksudadır.¹⁶¹ Bu sebepten dolayı güncel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

2.6.1. Diş Eti Oluğu Sıvısı, İçeriği ve Toplama Yöntemleri

DOS, diş ile üzerindeki serbest diş eti arasındaki boşluk olarak tanımlanan diş eti sulkusunda yer alır. Kandan, konakçı dokulardan ve subgingival plaktan türetilen moleküllerin bir karışımı olarak tanımlanan bu sıvıda elektrolitler, küçük organik moleküller, antikorlar, sitokinler, bakteriyel antijenler ve çeşitli proteinler bulunur.¹⁶² DOS'un sitolojik incelemesinde ise bakteriler, deskuame epitel hücreleri; lenfositler, monositler/makrofajlar ve polimorfonükleer hücreler gibi lökositler dahil olmak üzere çeşitli farklı hücre tipleri içerdiği görülmüştür.¹⁶³ DOS'un bu zengin içeriği, yerel bağışıklık açısından önemli fonksiyonlara sahip olduğunu gösterebilir.¹⁶⁴

Periodontal açıdan sağlıklı bir diş eti oluşunda DOS miktarı minimumdur.¹⁶⁵ Enflamasyonun başlamasıyla birlikte DOS akış hızı artar ve bileşimi enflamatuvar eksudaya dönüşerek hem bakterileri hem de metabolitlerini sulkustan uzaklaştırarak konakçının bağışıklık savunmasına katkıda bulunur.¹⁶⁶ Ayrıca periodontal hastalık bölgesinde lokal olduğu için periodontal açıdan daha spesifiktir. Bu nedenle, bir bireyin periodontal sağlık durumunun iyi bir göstergesidir.¹⁶⁷

DOS bileşimi ve akış hızının saptanması, bölgedeki enflamatuvar değişimi ve periodontal hastalık aktivitesini göstermede en etkili yöntemdir.^{168,169} Derin bir periodontal cepten alınan DOS, aynı periodontitis hastasındaki sağlıklı bir bölgeye

kıyasla önemli ölçüde daha yüksek proinflatuar sitokinler içerdiği gösterilmiştir.¹⁶⁹

DOS'un hacmi hormonal düzensizlikler, diş fırçalama, gingival stimülasyon, yiyecek alımı ve sigara gibi etkenler değişebilmektedir.¹⁷⁰

DOS'un ayrıca;

- İnvaziv olmayan yöntemlerle elde edilmesi,
- Çalışılan bölgeye özgü biyokimyasal ve hücresel parametreler içermesi,
- Elde edilen bölgedeki hastalık veya sağlık durumuna uygun konak cevabını yansıtmaları en önemli özellikleri arasında sayılabilmektedir.¹⁷¹

DOS hacminin bölgesel olarak veya kişiden kişiye değişkenlik göstermesi ve elde edilebilen DOS volümünün çok az olması sebebiyle çeşitli DOS toplama yöntemleri kullanılmıştır. Bunlar arasında kağıt şerit yöntemi, mikropipetler ve oluk yıkama yöntemi gibi yöntemler mevcuttur. Çabuk ve kolay uygulanabilir olması, ayrı bölgelerde uygulanabilmesi ve diğer yöntemlere göre daha atravmatik olması nedeniyle sıklıkla kağıt şerit yöntemi tercih edilmektedir.¹⁶⁴ Bu yöntemde sulkular epitelin irritasyonuna bağlı DOS akış hızının artmasına ve kağıt şeritlerin kanla kontaminasyonuna neden olmamak için kağıt şerit diş eti oluğuna diş eti kenarından 1 mm daha apikaline (Orifice tekniği) yerleştirilir.¹⁷²

2.7. Periodontitis ve Sistemik Hastalık İlişkisi

Periodontal hastalık, dişlerin destek dokularını tahrip ederek diş kaybına neden olan bir grup enflamatuar hastalığı içerir.¹⁷³ Artan periodontal hastalık insidansı ve hastalık şiddeti, ağız boşluğundan uzak bölgelerdeki çeşitli patolojilerle ilişkilendirilmektedir.¹⁷⁴

Periodontitis, hastalık gelişimini etkileyebilecek düşük dereceli sistemik inflamasyona neden olabilmektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, şiddetli periodontitisli hastalarda IL-1, IL-6, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi proinflatuar

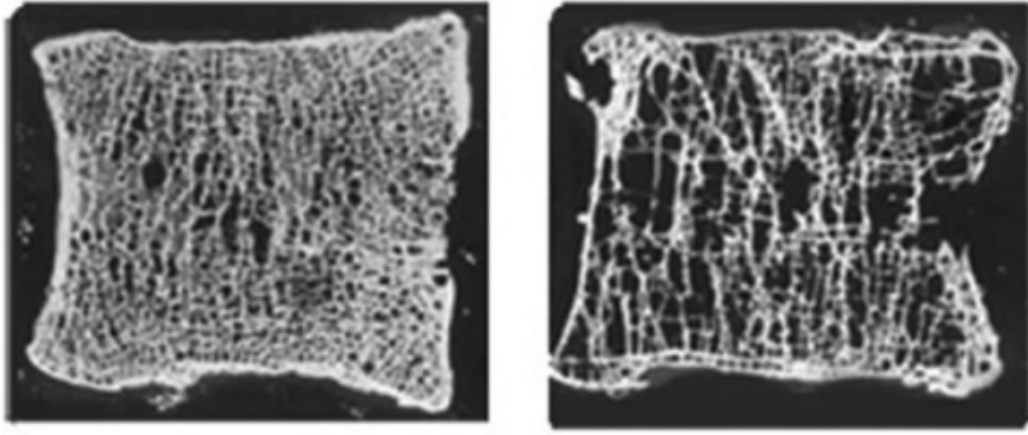
mediyatör seviyelerinde ve nötrofil sayılarında artış görülmüştür.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ Bununla birlikte başarılı bir periodontal tedavinin sistemik inflamatuvar belirteçleri azalttığı pek çok çalışmalarda gösterilmiştir.^{175,176,178-182}

Periodontal ve sistemik hastalıklar, enflamasyonun birçok özelliğini paylaşır ve iç içe geçmiş hastalıklar gibi görünmektedir.^{183,184} Bu nedenle, kronik periodontitis ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki çift yönlü olabilir. Periodontitiste oral bakterilerin ve inflamatuvar mediatörlerin yayılımı ile, sistemik hastalıkların gelişimini başlatan mekanizmalar etkilenmektedir.¹⁸⁵ Yapılan çalışmalar, kronik periodontitisin kardiyovasküler hastalık,¹⁸⁶ diabetes mellitus,¹⁸⁷ kronik obstrüktif akciğer hastalığı,¹⁸⁸ kanser ve osteoporoz¹⁸⁹ gibi çeşitli sistemik hastalıklar için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

2.8. Osteoporoz

2.8.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz, “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize edilen, kemik kırılabilirliğinin artmasına ve bunun sonucunda kırık riskinde artışa yol açan bir hastalık” olarak tanımlanmaktadır.¹⁹⁰ Osteoporoz Yunanca ‘osteon’(kemik) ve ‘poros’ (küçük delik) kelimelerinden köken alır ve ilk kez 19. yüzyılda Fransız patolog Jean Lobstein tarafından otopsiler sırasında insan kemiklerinde izlenen kavileri tanımlamak için kullanılmıştır.¹⁹¹ Osteoporozda öncelikle kemiğin kalitesi etkilenir ve gücü zayıflar, ancak klinik olarak en önemlisi osteoporozlu birey artmış kırık riski ile karşı karşıyadır. Osteoporotik kemikte daha az trabekül yapısı, trabeküler kemik hacminde genel bir azalma ve normal bireylerle karşılaştırıldığında mikroyapıda önemli farklılıklar gözlenebilir (Şekil 2.5). Osteoporozun etiyolojisine bağlı olarak etkilenen bireylerde kemik turnover hızında farklılıklar gözlemlenebilir.¹⁹²



Normal kemik

Osteoporotik kemik

Şekil 2.5. 37 yaşındaki sağlıklı bir erkek ile osteoporoz tanısı almış 75 yaşındaki bir kadının omurlarının karşılaştırması¹⁹²

Osteoporoz, kırık riskinde artış ile ilişkilidir. Menopoz döneminde östrojenin azalması, beslenme ve yaş gibi birçok faktör osteoporoz gelişiminde rol oynar.¹⁹³ Harekette azalma, vertebrada deformite, boyun kısalması ve ağrı osteoporozda en sık görülen bulgulardandır.¹⁹⁴ Osteoporoz, postmenopozal kadınlarda önemli bir sağlık sorunudur.^{195,196}

2.8.2. Osteoporozun Patogenezi

İskelet, vücut için yapısal destek ve iki temel mineral olan kalsiyum ve fosfor için depolama sağlar. Bireysel kemik kütlesi 25 ila 30 yaşları arasında zirveye ulaşır ve 40 yaşlarında azalmaya başlar. İskelet, osteositleri, osteoblastları ve osteoklastları içeren oldukça aktif bir hücresel fraksiyona sahip mineralize bir matristen oluşur. Osteoblastlar kemik iliği mezenkimal hücrelerinden türetilir, yeni kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonundan sorumludur. Osteoklastlar hematopoietik progenitör hücrelerden üretilerek kemik rezorpsiyonunda yer alır. Hem osteositler hem de osteoblastlar, osteoklastogenez için gerekli olan RANKL'yi serbest bırakır. RANKL'ye ek olarak,

osteoblastlar bir osteoklastogenez inhibitörü olan OPG üretir. OPG, RANKL için çözünür bir reseptördür, bu ligandı bağlar ve RANKL'nin aynı kökenli reseptörü, (NF- κ B)'nin reseptör aktivatörü ile etkileşimini önler. RANKL, osteoklast oluşumunun temel indükleyicisidir. Osteoblastlar ve osteoklastlar, yapım ve yıkımda dinamik bir süreç olan kemiğin yeniden şekillenmesinde kritik roller oynar. Osteositlerin, RANKL ve sklerostin üreten ana hücre olduğu düşünülmektedir.

Kemik yeniden şekillenmesi, PTH, 1,25-dihidroksivitamin D, kalsitonin, büyüme hormonu, glukokortikoidler, gonadal hormonlar, tiroid hormonları ve sitokinler gibi sistemik hormonlardan etkilenir. Ek olarak, mekanik kuvvetteki değişiklikler, kemiğin yeniden şekillenmesini etkiler. Genç yetişkin iskeletinde, osteoblastların oluşturduğu yeni kemik miktarı, osteoklastların rezorbe ettiği miktara eşittir. Bununla birlikte, bu döngü bozulduğunda yıkım olaylarının yapım olaylarının önüne geçmesi sebebiyle kemikte rezorbsiyon meydana gelir.¹⁹⁷

Postmenopozal kadınlarda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokin seviyelerinde artış gözlenmektedir.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Yapılan bir çalışmada postmenopozal osteoporotik hastalarda T hücrelerinin TNF- α 'yı daha fazla eksprese ettiği görülmüştür.²⁰² Ayrıca, postmenopozal osteoporozlu bireylerde, periferik kanda yüksek nötrofil-lenfosit oranı²⁰³ ve kemik iliğindeki mast hücre sayısında artış gözlenmektedir.²⁰⁴ Sonuç olarak, postmenopozal osteoporotik kadınlar, değişmiş sitokin ekspresyonu ve immün hücre profili ile kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar fenotip sergiler.

2.8.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz tüm dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Osteoporoz, postmenopozal kadınlarda sıkça görülür ve maksimum kemik kaybı menopozdan sonraki ilk 5 yılda meydana gelir.²⁰⁵ Yaşam boyunca, kırık riski açısından cinsiyetler arasında farklılık bulunmaktadır. Çocuklukta ve daha genç yetişkinlik döneminde, erkeklerde kırık

insidansı daha fazladır ve 15-24 yaşlarındaki on yılda zirveye ulaşır.²⁰⁶ Bununla birlikte, 50 yaş civarında, yıllık kırık insidansı riski kadınlarda, erkeklere oranla daha fazladır.²⁰⁶⁻
²⁰⁸ Bu nedenle osteoporoz üzerine yapılan araştırmaların çoğu kadınlara odaklanmıştır.²⁰⁹

Dünya çapında yaklaşık 200 milyon kadında osteoporoz vardır, 60 yaşındaki kadınların yaklaşık %10'u, 70 yaşındaki kadınların %20'si, 80 yaşındaki kadınların %40'ı ve 90 yaşındaki kadınların %67'sinde osteoporoz öyküsü bulunmaktadır.²¹⁰ Osteoporozun genel klinik belirtisi kırık oluşumudur, 50 yaşından sonra her 10 kadından 4'ünde kırık görülmektedir.²¹¹

Ulusal Osteoporoz Vakfı, 10.2 milyon hastanın osteoporozu olduğunu ve 43.4 milyon hastada düşük kemik kütlesine sahip olduğunu tahmin etmektedir. 2030 yılına kadar osteoporozlu ve düşük kemik kütlesine sahip yetişkin sayısının ise 71 milyona çıkacağını öngörmektedir.¹⁹⁶

Türkiye'de yapılan bir araştırma, sigara içen, açık tenli veya ailesinde osteoporoz öyküsü olan 18-49 yaş arası kadınların osteoporoz için daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir.²¹² FRACTURK araştırmasına göre, 50 yaş üstü her 7 Türk kadınından 1'inin yaşamları boyunca kalça kırığı geçirmesi beklenmektedir.²¹³

2.8.4. Risk Faktörleri

Osteoporoz, kırık riskinde artış ile ilişkilidir. Dolayısıyla risk faktörlerinin tanımlanması, kırık riski açısından yüksek riskli bireylerin belirlenmesi ve değiştirilebilen minör ve majör risk faktörlerinin modifiye edilerek kırık oluşumu ve hastalığın ilerlemesi önlenir.²¹⁴

Osteoporoz için risk faktörleri:²¹⁵

- İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük kemik kütlesi, kişinin kendisinde veya ailede osteoporoz veya kırık öyküsü, beyaz ırk erken menopoza, geç menarş gibi yapısal ve genetik faktörler

- İmmobilizasyon
- Tekrarlayan düşmeler
- Heparin, antikonvülsan, glikokortikoid ve metotreksat kullanımı vs.
- Diabetes mellitus, hiperparatiroidizm, organ transplantasyonları, renal yetmezlik inflamatuvar barsak hastalıkları, romatizmal hastalıklar, tirotoksikoz, koroner obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite gibi sistemik hastalıklar ve malignite
- Sedanter ve inaktif yaşam, düşük kalsiyum ve D vitamini alımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, aşırı kafein alımı, güneş ışığına yetersiz maruziyet, amenore, laktoz intoleransı ve östrojen eksikliği gibi faktörler yer almaktadır.

2.8.5. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz için yaş, lokalizasyon, etiyoloji, histolojik görünüm veya tutulan kemik yapısı gibi farklı özellikler temel alınarak birçok sınıflama geliştirilmiştir²¹⁶ (Tablo 2.4). Günümüzde bu sınıflamalar arasında sıklıkla etiyolojiyi temel alan sınıflama kullanılmaktadır.

Tablo 2.4. Osteoporozun Sınıflandırılması²¹⁶

Osteoporozun Sınıflandırılması										
Yaşa Göre		Lokalizasyona Göre		Etiyolojiye Göre		Histolojik Görünüme Göre		Tutulan Kemik Dokuva göre		
Juvenil	Yetişkin	Senil	Genel	Bölgesel	Birincil (Primer)	İkincil (Sekonder)	Hızlı Kemik Döngülü	Yavaş Döngülü	Trabeküler	Kortikal

Riggs ve Melton ²¹⁷ tarafından primer osteoporöz postmenopozal (Tip I) ve senil (Tip II) osteoporöz olarak 2 gruba ayırmıştır. Aynı araştırmacılar osteoporozun patogenezinde menopozun rolünü ortaya koymuş olup, menopozun ilk 20 yılında görülen osteoporozu postmenopozal osteoporoz olarak tanıtmışlardır. 1994 yılında Kanis tarafından bu sınıflama modifiye edilerek yeniden tanıtılmıştır²¹⁸ (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Osteoporozun Etiyolojiye Göre Sınıflandırılması ²¹⁸

Osteoporozun Etiyolojiye Göre Sınıflandırılması	
Primer Osteoporoz	
• Tip1 (Postmenopozal) • Tip2 (Senil) • İdiopatik (Juvenil Tip, Adult Tip)	
Sekonder Osteoporoz	
1. Endokrin Nedenler	4. Diyetle İlgili
✓ Hipogonadizm	✓ Diyetle Kalsiyum Azlığı
✓ Hipertirodi	✓ Artmış Protein Tüketimi
✓ Cushing Hastalığı	5. Malign Hastalıklar
✓ Over Agenezisi	✓ Multipl Myelom
✓ Hiperparatiroidi	✓ Lenfoma
✓ Diabetes Mellitus	✓ Yaygın Karsinom
2. Gastrointestinal Nedenler	✓ Sistemik Mastositozis
✓ Subtotal Gastrektomi	✓ Lösemi
✓ Kronik Obstrüktif Sarılık	6. İlaç Kullanımı
✓ Malabsorbsiyon	✓ Heparin
✓ Ağır Malnütrisyon	✓ Antikonvülzanlar
3. Bağ dokusu Hastalıkları	✓ Glikokortikoidler
✓ Romatoid Artrit	✓ Metotreksat
✓ Osteogenezi İmpfekta	7. İmmobilizasyon
✓ Marfan Sendromu	8. Diğer
✓ Ehler Danlos Sendromu	✓ Alkolizm
✓ Homosistinüri	✓ Sigara
	✓ KOAH
	✓ Skorbüt

2.8.5.1. Primer Osteoporoz

Primer osteoporoz, herhangi bir kronik hastalığa bağlı olmaksızın yaşlanmaya ve gonadal fonksiyonun azalmasına bağlı olarak kemik kütlesinin kaybıdır. Postmenopozal, senil ve idiyopatik olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Postmenopozal ve senil osteoporöz primer osteoporozun çoğunluğunu oluşturmaktadır ve bu iki grup arasında yaş, cinsiyet, kemik kırıklarının özellikleri, kemiğin tutulma yeri, kemik kaybının hızı ve fizyopatolojik özellikler yönünden farklılıklar bulunmaktadır²¹⁹ (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Postmenopozal ve Senil Osteoporozun Karşılaştırması²¹⁹

Tip 1 ve Tip 2 Osteoporoz Karşılaştırılması		
	Tip 1 Osteoporoz	Tip 2 Osteoporoz
Yaş	51-75	75 Yaş↑
Kadın: Erkek	06:01	02:01
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal+Trabeküler
Kırık Lokalizasyonu	Vertebra, El Bileği	Kalça, Pelvis, Tibia
Etiyopatogenez	Östrojen↓	Yaşlanma, İkincil Hiperparatiroidi
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Hızlı Değil
PTH Fonksiyon	Azalmış	Artmış
Kalsiyum Emilimi	Azalmış	Azalmış
25(OH)D →1,25(OH)2D Metabolizması	İkincil Azalmış	Birincil Azalmış

Tip I (postmenopozal) osteoporoz, menopozdan sonra östrojen üretimindeki ani düşüş nedeniyle ortaya çıkan dejeneratif bir kemik bozukluğudur. Hızlı ve orantısız trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir ve omurga, kalça ve bilek kırıkları ile ilişkilidir.²²⁰ Tip II (senil) osteoporoz, kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki ilerleyici

negatif denge nedeniyle >75 yaş hem erkeklerde hem de kadınlarda görülür. Postmenopozal osteoporozda olduğu gibi kemik kütlesinde kayıp, kemik kalitesinde, mikro-mimarisinde bozulma ve kırık riskinde artışla seyreder. Menopoz sonrasında kadınların 30%'unda ve erkeklerin 50-80%'ninde görülmektedir.²²¹ İdiyopatik osteoporoz, işlevsel olarak sağlam gonadal işlevi olan ve sekonder bir kemik kaybı veya frajilite nedeni olmayan sağlıklı genç bireyleri etkileyen osteoporoz olarak tanımlanır.²²²

2.8.6. Osteoporoz Teşhisi

Osteoporoz teşhisi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre dual-enerji X-ışını absorpsiyometri (DXA) kullanılarak ölçülen, T skoru -2,5 standart sapmanın altında veya eşit olan bulunan bir KMY'nin operasyonel tanımına dayanmaktadır.²²³

Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği, KMY'nin lomber omurgada (ideal olarak L1-L4), total kalçada ve femur boynunda ölçülmesini ve lomber omurga ve / veya kalça ölçülemediğinde (örn. obez hastalarda, ağırlık sınırını aşan) veya geçersiz olduğu durumlarda (örneğin, lomber laminektomi veya bilateral total kalça protezi olan hasta) %33 radiusta (1/3 radius) ölçülmesini önerir.²²⁴

Osteoporoz teşhisi düşük KMY'ye göre konulsa da, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği/Amerikan Endokrinoloji Koleji Postmenopozal Osteoporoz Teşhis ve Tedavisi için Klinik Uygulama Kılavuzları osteoporozun ülkeye özgü eşik değerleri kullanılarak oluşturulan kırık riski değerlendirme aracı (FRAX) ile teşhis edilebileceğini önermiştir²²⁵ (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. DSÖ Osteoporoz Tanı Kriterleri ²²⁵

DSÖ Osteopeni ve Osteoporoz Sınıflaması		2016 ve 2020 AACE Menopoz Sonrası Kadınlarda Osteoporoz Teşhisi
Normal	>-1.0	1. Lomber omurgada, femur boynunda, total proksimal femurda veya 1/3 radiusta T-skoru -2,5 veya altında
Osteopeni	<-1.0, > -2.5	2. Düşük travmalı omurga veya kalça kırığı (KMY'den bağımsız olarak)
Osteoporoz	<-2.5	3. -1.0 ile -2.5 arasında T skoru ve proksimal humerus, pelvis veya distal ön kolda kırık varlığı
Şiddetli veya yerleşik osteoporoz	<-2.5 ve kırık varlığı	4. -1,0 ile -2,5 arasında T-skoru ve ülkeye özgü eşiklere göre yüksek FRAX (veya varsa, TBS ayarlı FRAX)

Kısaltmalar: AACE, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği; TBS, trabeküler kemik skoru

DSÖ'nün KMY sınıflaması şu şekildedir: ²²³

Normal: KMY veya kemik mineral içeriğinin (KMİ)'nin, genç yetişkin bireylerin ortalamasına göre 1 standart sapmanın (SS) altında olmasıdır.

Osteopeni (düşük kemik kütlesi): KMY'nin genç yetişkin bireylerin ortalamasına göre -1 ile -2.5 SS aralığında olmasıdır.

Osteoporoz: KMY'nin genç yetişkinlerin ortalamasına göre -2.5 SS'den fazla olmasıdır.

Yerleşmiş Osteoporoz: KMY'nin genç yetişkine göre -2.5 SS'den çok olması ve bu duruma bir ya da birden fazla kırığın eşlik etmesidir.

2.8.7. Osteoporoz Teşhisinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri, osteoporozun tanısı, derecesini, kırık riskini belirlemek ve uygulanan tedavinin etkinliğini belirlemek amacıyla kullanılan tekniklerdir.²²⁶

Günümüzde kemik gücünü her yönüyle değerlendiren hassas bir ölçüm bulunmamakla birlikte kemik yapısının değerlendirildiği çeşitli yöntemler mevcuttur.^{227,228}

Kemiğin makro yapılarının değerlendirilmesinde, standart konvansiyonel radyografi, topuk ultrasonografisi, kantitatif ultrasonografi, kantitatif bilgisayarlı tomografi, tek foton absorpsiyometre, çift foton absorpsiyometre, tek enerji X ışını absorpsiyometre ve DXA'dır.

Kemiğin trabeküler yapısının mikro değerlendirme yöntemleri arasında mikro BT (μ BT), mikro MR (μ MR), yüksek çözünürlükte manyetik rezonans (hrMR), yüksek çözünürlükte BT (hrBT)'dir.

KMY değerlendirmesinde kullanılan diğer teknikler, nötron aktivasyon yöntemi, radyografik absorpsiyometre (RA), radyogrametre, sayısal görüntüleme yöntemi (digital image processing: DIP), dar taramalı florografi (scanning slit fluorography: SSF) ve kemik sintigrafisidir.²²⁸

2.8.7.1. Kemik Mineral Yoğunluğu ve Çift Enerjili X-Ray Absorpsiyometri

DXA, klinik uygulamada kemik yoğunluğunu ölçmek için "altın standart" yöntemdir.²²⁹ DXA kullanılarak yapılan KMY ölçümü, özellikle postmenopozal osteoporoz olmak üzere kırık riskini öngörmek ve tedavi yanıtını izlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.²³⁰ Bu cihaz osteoporoz teşhisi amacıyla çok düşük seviyede x-ışınları kullanarak gram cinsinden kemik mineral içeriğini ve gr/cm^2 cinsinden kemik mineral yoğunluğunu ölçmektedir. Yüksek çözünürlüklü oluşu, kısa tarama süresi ve kullanım açısından uzun ömürlü olması gibi avantajları bulunmaktadır.^{231,232} DXA

tanısal sınıflandırma, kırık riskinin değerlendirilmesi ve zaman içinde KMY'deki değişikliklerin izlenmesi için kullanılır²³³ (Şekil 2.6).

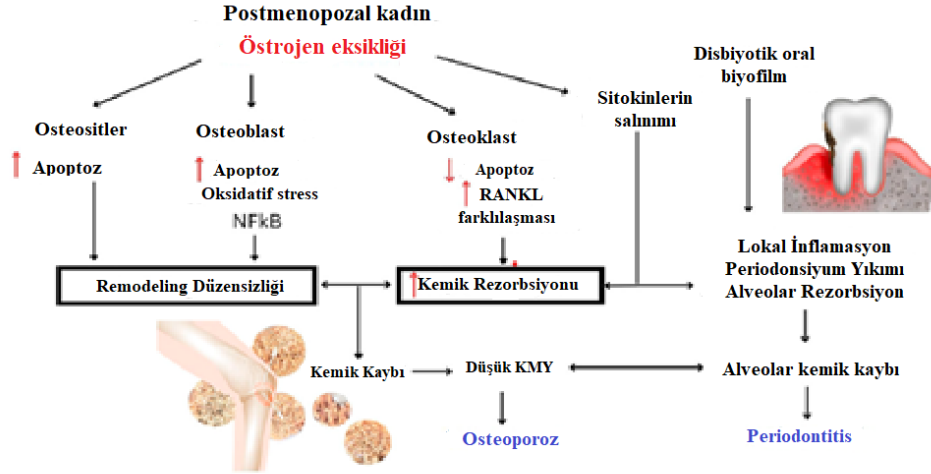


Şekil 2.6. DXA taraması²³⁴

2.9. Periodontal Hastalık ve Postmenopozal Osteoporoz İlişkisi

Bakteriyel dental plak, periodontitisi osteoporozdan ayıran birincil etiyolojik faktördür. Periodontitisin patogenezi ve ilerlemesi öncelikle disbiyotik biyofilm ile konakçı etkileşimine bağlı olsa da enflamatuvar yanıtın sonradan alevlenmesi ve bunun kemik homeostazı üzerindeki etkisi hem osteoporoz hem de periodontitiste çok önemli roller oynar.⁷²

Seks hormonları fibroblastların büyüme ve farklılaşmasında, vasküler permeabilite artışında ve kemik mineral içeriğinin korunmasında rol oynarlar. Osteoblastlar ve osteositler, kemik kütlelerinin korunmasını destekleyen ve hücre içi sinyali indükleyen östrojen reseptörlerine sahiptir. Östrojen sinyali, kemik oluşumunu artırmak için osteosit ve osteoblast apoptozunu inhibe ederek periodontal sağlığı da etkilemektedir^{75,235} (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Östrojen eksikliğinin etkisi ve postmenopozal osteoporoz ile periodontitis arasındaki ilişki²³⁶

Östrojen azlığı alveolar kemiğin yıkımına neden olarak postmenopozal osteoporozun ana nedeni olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{189,237,238} Östrojen eksikliği, kemik formasyonunu baskılayan insülin growth faktör-1 (IGF-1), TGF- β , BMP ve Wnt ekspresyonunu azaltır.^{239,240} IL-6, TNF- α , IL-1, PGE2 ve C3 dahil olmak üzere proinflamatuvar mediatörler tarafından NF- κ B sinyal yolu aktivasyonu, periodontitis ve osteoporoz dahil olmak üzere inflamatuvar hastalıklarda yaygındır.⁷²

Postmenopozal osteoporoz ve periodontitis arasındaki ilişki, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda kapsamlı bir şekilde bildirilmiştir.^{17,241,242}

Menopoz sonrası kadınlarda periodontitisin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da özellikle yaşlılarda olmak üzere bu bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için iki hastalık arasındaki mekanik bağlantının ve karşılıklı etkileşiminin açık bir şekilde anlaşılması önemlidir. Postmenopozal osteoporozun patogenezi, sistemik inflamasyonun aktivasyonunu ve immün yanıtın disregülasyonunu içerir.^{243,244}

Periodontal hastalık postmenopozal kadınlarda erkeklere göre daha yüksek risk ve daha şiddetli formda görülmüştür.^{245,246} Bu ilişki, osteoporozlu hastaların periodontal sağlık açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 27.10.2022 tarihli, 2022/192 kararı ve RTEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu' nun (proje no: TDH-2022-1435) desteğiyle yapılmıştır. Katılımcıların menopoz şekli sorgulanarak çalışmaya sadece doğal yollarla menopoza girmiş olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara hem rutin periodontal muayene yapılması ve ihtiyacı olan hastalara periodontal tedavi yapılması yönüyle hastaların genel sağlık durumlarına da ek katkılar sağlanması amaçlandı. Çalışmanın klinik aşamaları ve örneklem temin işlemleri, çalışmaya dahil edilen ve muayenesi yapılan hastaların takip ve kontrolü RTEÜ Dahili Tıp Bilimleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı kliniğinde gerçekleştirildi. Hastaların rutin periodontal muayene işlemleri RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'nde yapıldı. Biyokimyasal değerlendirme işlemleri ise RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 40 yaş ve üzeri postmenapozal dönemdeki kadın hastalar,
- Kalça veya omurga üzerinde DXA testi kullanılarak yapılan osteoporoz teşhisi alan ve osteoporozu bulunmayan sağlıklı bireyler,
- ≥ 6 ay boyunca menopoz sonrası ve hormon replasman tedavisi almayan bireyler,
- Sigara ve alkol kullanmayan hastalar,
- Periodontal açıdan sağlıklı ve Evre 2-3 Derece A periodontitis teşhisi konulmuş kadın hastalar.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği, diabetes mellitus, lösemi, multiple myelom ve yaygın karsinom gibi malign hastalıkları, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkları, kemik metabolizmasını etkileyebilecek kronik ilaç kullanımı (glukokortikoid, heparin, metotreksat, antikonvülzanlar vb.) bulunan hastalar
- Önceki 3 ayda antibiyotik tedavisi ve daha önce osteoporoz tedavisi için herhangi bir ilaç kullananlar
- Önceki 6 ay içinde cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedavi almış olan hastalar
- Çalışmanın ortasında veya sonunda çalışmada bulunmak istemeyen hastalardır.

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve risk faktörleri gibi tanımlayıcı özelliklerini belirlemek amacıyla aşağıdaki parametreler sorgulandı:

- Yaş
- Menopoz yaşı, menopoz süresi ve şekli
- Vücut ağırlığı (kg), boy (cm)
- Sigara kullanımı, alkol kullanımı
- Kırık öyküsü
- Ailede kırık öyküsü mevcudiyeti
- Doğum sayısı
- Mevcut kronik hastalıklar
- Menopoz şekli, süresi
- Düzenli ilaç kullanım öyküsü

- DXA ölçüm sonuçları

3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamıza 40'ı sistemik açıdan sağlıklı, 40'ı osteoporoz tanısı alanlar olmak üzere toplam 80 postmenopozal kadın hasta dahil edildi. Her grup kendi arasında radyolojik ve klinik muayene sonuçlarına göre periodontitisli ve periodontal sağlıklı olmak üzere, 20'şerli 2 alt gruba ayrıldı. Grup içi birey sayıları G*power analiz sonuçlarına göre belirlendi.²⁴⁷

Çalışma katılımcıları osteoporoz ve periodontal duruma göre aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır:

- 1) **Grup K (n = 20):** Periodontal olarak sağlıklı ve osteoporozu olmayan sistemik olarak sağlıklı kadınlar
- 2) **Grup P (n = 20):** Periodontitisli ve osteoporozu olmayan kadınlar,
- 3) **Grup O (n = 20):** Osteoporozlu, periodontal olarak sağlıklı kadınlar,
- 4) **Grup OP (n = 20):** Periodontitisli ve osteoporozlu kadınlardır.

Osteoporoz tanısı DSÖ osteoporoz tanımlamasına²¹⁸ göre femur boynu, femur total veya L1-L4 KMY ortalaması T skoru değerlerinden en az birisinin -2.5 standart sapmadan fazla olanlardan, periodontitis tanısı ise Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Koşullarının Sınıflandırılmasına İlişkin 2017 Dünya Çalıştay'ının fikir birliği raporuna göre oluşturuldu.⁵⁶

3.1.2. Çalışma Dizaynı

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinden periodontal muayene amacıyla anabilim dalımıza yönlendirilmiş postmenopozal sağlıklı ve osteoporoz hastalardan, çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler dahil edildi. Çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirme yapıp gönüllü onam formu imzalatıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin

klirik ve radyolojik muayeneleri yapıldı, klinik ölçümleri kaydedildi. Hastaların serum ve DOS örnekleri alındı. Alınan biyolojik örnekler üreticinin talimatları doğrultusunda - 80 °C’de saklandı. Örnek alımından sonra gereken periodontal tedaviler seanslar halinde yapıldı.

3.2. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin klinik durumlarının saptanması amacıyla plak indeksi (Pİ),⁴⁹ gingival indeks (Gİ),⁴⁹ kanama indeksi (Kİ),²⁴⁸ sondalabilir cep derinliği (SCD),²⁴⁹ ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri yapıldı. Tüm dişlerden alınan periodontal klinik indeks ölçümlerinde milimetrik kalibre edilmiş Williams sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illionis (IL), USA) kullanıldı. Tüm klinik indekslerin ölçümü aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.

3.2.1. Plak İndeksi

Pamuk rulolar yardımıyla tüm dişler izole edilip hava spreyi ile kurutuldu. Dişler üzerinde bulunan plak gözle ve periodontal sond yardımıyla değerlendirildi. Değerlendirmede Silness ve Loe’nin (1967) plak indeksi kullanılarak her dişin altı bölgesinden (meziobukkal, distobukkal, mesial, distal, oral, vestibül) olmak üzere dişeti kenarından sond ile ölçüm yapılarak 0-3 arasında skorlandı. İndekste skarlama şu şekildedir:

0: Diş eti bölgesinde plak yok

1: Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkan plak varlığı

2: Gözle görülür tarzda diş eti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı

3: Diş etinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti, diş eti oluğu ve interdental bölgede yoğun plak varlığıdır.

Her bir dişe ait ortalama Pİ değeri, her bir diş için 4 bölgeden kaydedilen skorların ortalamasının alınmasıyla elde edildi.

3.2.2. Gingival İndeks

Diş etindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Loe ve Sillness (1967)'in Gİ skorları kullanılmıştır. Periodontal sond dişin uzun aksına paralel olacak şekilde tutularak, her dişin mezial, distal, vestibül ve palatinal olmak üzere 4 yüzeyinden ölçümler yapıldı ve 0-3 arasındaki Gİ değerleri kaydedildi. İndekste skorlama şu şekildedir:

- 0: Sağlıklı diş eti,
- 1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondalamada kanamanın olmaması,
- 2: Orta dereceli iltihap, parlak, kırmızı, ödemli diş eti, sondalamada kanama varlığı,
- 3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve ülserasyonlar vardır. Diş etinde spontan kanamaya eğilimin varlığıdır.

Her bir dişe ait ortalama Gİ değeri, her bir diş için 4 bölgeden kaydedilen skorların ortalamasının alınmasıyla elde edildi.

3.2.3. Kanama İndeksi

Diş yüzeyleri altı bölgede değerlendirildi. Dişeti cebi içinde hafifçe dolaşarak yapılan sondlama sonrası 10 saniye içinde kanama olan bölgeler pozitif (+), olmayan bölgeler ise negatif (-) olarak kaydedildi. Daha sonra kanama olan bölgelerin tüm diş yüzeylerine oranı yüzde olarak hesaplanarak kanama indeksi skorları belirlendi.

3.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi

Periodontal cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasında kalan mesafe olarak tanımlanan SCD, tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziolingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden periodontal sond ile ölçüldü.²⁵⁰ Ölçüm sırasında sondun basınç uygulamaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılmasına dikkat edildi. Ölçümler milimetre cinsinden kaydedildi. Her bir dişe ait ortalama SCD değeri, her bir diş için her bölgeden kaydedilen skorların ortalamasının alınmasıyla elde edildi.

Dişin mine-sement sınırı ile periodontal cep tabanı arasındaki mesafe tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden periodontal sond ile ölçüldü. Ölçümler milimetre cinsinden kaydedildi. Her bir dişe ait ortalama KAS değeri, her bir diş için her bölgeden kaydedilen skorların ortalamasının alınmasıyla elde edildi.

3.3. Araştırmada Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

KMY ölçümü Stratos dR 2D Fan Beam DXA cihazı ile yapıldı. Tüm hastaların L1-L4, femur boynu ve femur total T skoru değeri ve KMY (gr/cm³) değeri kaydedildi.

Vücut Kitle İndeksi Ölçümü

Obezite sınıflamasında kullanılan vücut kitle indeksi (VKI), vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile elde edilir. VKİ'nin 25-29,9 kg/m²'nin üzerinde olması fazla kilolu, 30 kg/m²'nin üzerinde olması ise obez olarak kabul edildi.²⁵¹

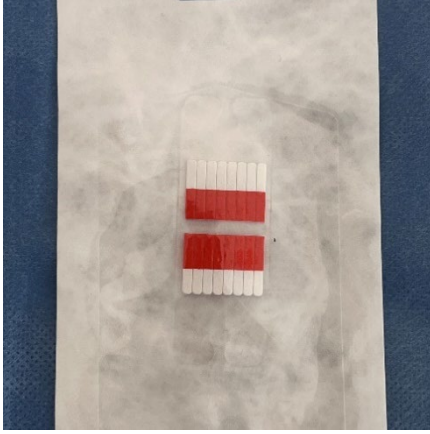
$$\text{Vücut Kitle İndeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

3.4. Örneklerin Toplanması

Çalışmamızda toplanan biyolojik numunelerde diş eti oluğu sıvısı ve serum örneklerinde; sklerostin ve TNF- α düzeylerine bakıldı.

3.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Numunelerinin Toplanması ve Miktarlarının Ölçülmesi

Hastanın periodontal klinik ölçümlerinden 24 saat sonra klinik muayene durumuna göre, DOS örnekleri için her biri ayrı 6 kadranda olmak üzere periodontitisli bireylerin en derin sondalanabilir cep bölgesi, periodontal olarak sağlıklı bireylerin ise cep derinliği <3mm, gingival ve plak indeksi 0, kanaması olmayan 4 diş tercih edildi.²⁵² Örnekleme bölgesindeki supragingival plak steril küret ile uzaklaştırıldı. Bölge steril pamuk rulo tamponlar ile tükürükten izole edildikten sonra 10 sn boyunca mekanik travma oluşturulmadan hava spreyi ile kurutuldu. DOS örnekleri steril kağıt stripler (Periopaper, OraFlow Inc., Plain View, New York, USA) yardımıyla alındı. Kağıt stripler sulkus içerisine 1mm yerleştirilerek 30 sn boyunca DOS toplandı. Çalışmaya tükürük ve kan ile kontamine olan örnekler tekrarlandı. DOS alınmadan önce Periotron (Periotron 8010 Harco Electronics, Winnipeg, Canada) elektrotları üretici firmanın önerisi doğrultusunda steril gazlı bez ile nazıkçe temizlendi. Temiz ve kuru bir kağıt şerit cihaza yerleştirildi. “0” skoru kontrol edildikten sonra kağıt şeritteki DOS hacmi elektriksel kapasitans yöntemiyle ölçülerek değerler mikrolitre (μ l) olarak kaydedildi. Ölçümün yapılmasını takiben her diş için kullanılan tüm kağıt şeritler içinde 250 μ l PBS (Phosphate Buffered Saline, 10 mM 7.4 pH) bulunan tek bir steril Eppendorf tüpe alınarak sklerostin ve TNF- α tayini için saklandı. Tüpler Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) deneyleri gerçekleşene kadar -80°C’de (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) muhafaza edildi. Tüm DOS numuneleri alınması işlemi aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5).



Şekil 3.1. DOS hacmini ölçmek için kullanılan kağıt stripler



Şekil 3.2. DOS örneğinin alınması



Şekil 3.3. DOS hacmini ölçmek için Periotron 8010 cihazının kalibrasyonu ve kağıt striplerin cihaza yerleştirilip DOS hacminin hesaplanması



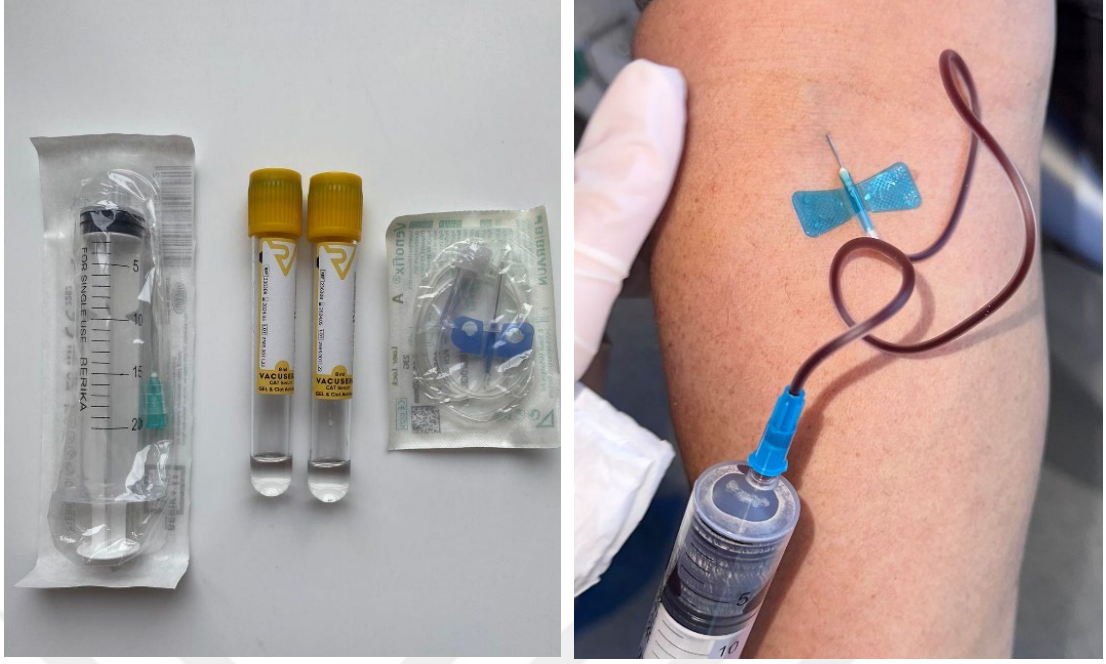
Şekil 3.4. Alınan örneklerin analiz gününe kadar saklanmak üzere eppendorf tüpüne konulması



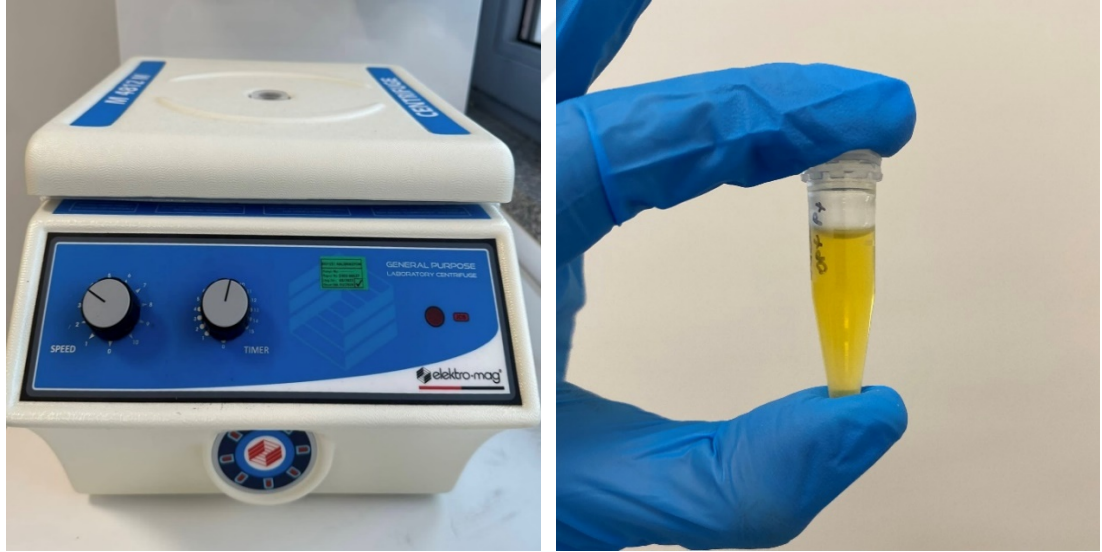
Şekil 3.5. -80°C buzdolabı

3.4.2. Serum Örneklerinin Toplanması

Osteoporoz teşhisi için Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran hastalardan rutin tetkikler için sol kol antekubital fossa bölgesinden venöz kan alındı. Pıhtılaşmayı önleyici herhangi bir ajan bulunmayan sarı kapaklı tüplere alınan kan örnekleri 15 dakika dinlendirildikten sonra 3000 rpm’de 10 dakika santrifuj edilerek serum elde edildi, -80°C’de analiz yapılana kadar saklandı. Serum örneklerinden sklerostin ve TNF- α değerleri ticari kitler (Elabscience Human Sclerostin ELISA Kit, Elabscience Human TNF- α ELISA Kit) kullanılarak analiz edildi (Şekil 3.6 ve Şekil 3.7).



Şekil 3.6. Hastadan venöz kan alınması işlemi



Şekil 3.7. Alınan kandan serum elde edilmesi

3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Sklerostin ve Tümör Nekrozis Faktör- α Seviyelerinin Saptanması

Analiz gününe kadar -80°C buzdolabında (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) saklanan serum ve DOS numunelerinin analizi TNF- α ve sklerostin

düzeylerinin ölçümü için Elabscience^[1] ticari isimli ELİSA kitleri kullanılarak RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Toplanan numuneler analiz öncesinde oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. İki belirteç için de analizler ELİSA yöntemi kullanılarak yapıldı. Kuyucuklara eklenen 100 µl standart örnekler 37°C’de 90 dakika boyunca inkübe edildi. Sonrasında sıvı kısım çıkarılarak her kuyuya biyotinlenmiş 100 µl antikor belirleme çalışma solüsyonu eklenerek 37°C’de 60 dakika daha inkübe edildi. Plaka 3 kez aspire edildi ve yıkandı. Daha sonra 100 µl HPR (*Streptavidin- Horseraddish Peroxidase*) konjuge çalışma solüsyonu eklenerek 37°C’de 15 dakika daha inkübe edildi. Son olarak 50 µl durdurucu solüsyon eklenmesinin ardından 450 nm’de plaka okunup sonuçlar hesaplandı (Şekil 3.8, Şekil 3.9, Şekil 3.10 ve Şekil 3.11).



Şekil 3.8. Pipetleme aşaması

^[1] Elabscience® Houston, Teksas 77079



Şekil 3.9. İnkübasyon aşaması



Şekil 3.10. Yıkama aşaması



Şekil 3.11. Okuma ve Sonuç Alma

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada verilen tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve medyan) verilmiştir. İstatistiksel analizin ilk adımı olarak normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Varyans homojenliğinin kontrolü için Levene test sonuçları değerlendirilmiştir. Normallik varsayımının karşılandığı bağımsız iki grup ortalamalarının farkının incelenmesi için Bağımsız Örneklem T testi, varsayımın karşılanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olan bağımsız üç ve daha fazla gruba sahip olan değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkın incelenmesi Anova testi, normal dağılım varsayımı karşılanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Farkı yaratan grup ya da grupların belirlenebilmesi için Post Hoc Bonferroni ve Tamhane testleri yapılmıştır.

Kategorik değişkenleri arasındaki ilişkinin test edilmesinde örneklem boyutu varsayımı (beklenen değer>5) karşılandığı durumlarda Pearson Ki-Kare testi, karşılanmadığı durumlarda ise Fisher's Exact testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uygun olan sürekli değişkenlerin aralarındaki ilişkinin ölçülmesi için Pearson korelasyonunda, normal dağılıma uygun olmayan durumlarda Spearman korelasyonundan yararlanılmıştır. Analizler IBM SPSS 25 programında gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamız 40'ı sistemik açıdan sağlıklı, 40'ı osteoporoz tanısı alanlar olmak üzere toplam 80 postmenopozal kadın hasta ile yapıldı. Kontrol grubuna (Grup K) yaş ortalamaları $58,60 \pm 6,52$ olan 20 birey, periodontitisli gruba (Grup P) yaş ortalamaları $58,75 \pm 6,75$ olan 20 birey, osteoporozlu gruba (Grup O) yaş ortalamaları $60,65 \pm 7,94$ yıl olan 20 birey ve osteoporoz ve periodontitisin bir arada bulunduğu gruba (Grup OP) yaş ortalamaları $46,50 \pm 5,38$ olan 20 hasta dahil edildi. Gruplar arasında yaş, menopoz yaşı ve VKİ ortalamaları açısından farklılık bulunamadı ($p > 0,05$). Yaş, menopoz yaşı ve VKİ dağılımlarının gruplarda homojen olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik Veriler

	Grup K (kontrol)	Grup P	Grup O	Grup OP	<i>p değeri</i>
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	(n=20)	
	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	
Yaş (Yıl)	58.60 ± 6.52 (49.00-71.00)	58.75 ± 6.75 (49.00-72.00)	60.65 ± 7.94 (49.00-78.00)	60.40 ± 7.01 (43.00-76.00)	0.710
Menopoz yaşı (Yıl)	48.00 ± 4.04 (39.00-55.00)	48.45 ± 3.72 (37.00-54.00)	46.30 ± 5.30 (34.00-55.00)	46.50 ± 5.38 (35.00-55.00)	0.412
VKİ (kg/m ²)	25.18 ± 2.72 (21.30-31.20)	25.25 ± 1.99 (21.20-29.50)	25.65 ± 2.18 (21.50-30.70)	25.16 ± 3.48 (18.90-32.10)	0.928

p değerleri, Anova ve Kruskal Wallis testlerinden elde edilmiştir.
n; kişi sayısı, min; minimum değer, max; maksimum değer

Katılımcıların verdiği yanıtların değerlendirilmesi sonucu çocuk sayısı, kırık öyküsü ve ailede kırık öyküsü durumları ile gruplar arasında farklılık olmadığı ($p>0,05$), verilerin gruplara homojen dağıldığı belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma Grupları ile Çocuk Sayısı, Kırık Öyküsü ve Ailede Kırık Öyküsü Durumları Arasındaki İlişkiler ve Çapraz Tablo

		Grup K (kontrol)		Grup P		Grup O		Grup OP		Test İstatistiği	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Çocuk sayısı	1 çocuk	1	5.0	0	0		15.0		10.0	4.845**	0.573
	2-3 çocuk	9	45.0	13	65.0	9	45.0	9	5.0		
	4 çocuk ve üzeri	10	50.0	7	35.0	8	0.0	9	5.0		
Kırık öyküsü	Yok	16	80.0	16	80.0		0.0		0.0	1.067	0.785
	Var	4	20.0	4	20.0	4	0.0	4	0.0		
							0.0		0.0		
Ailede kırık öyküsü	Yok	16	80.0	17	85.0	15	75.0	1	70.0	1.471**	0.803
	Var	4	20.0	3	15.0	5	25.0	4	30.0		

p değerleri, Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact testleri ile elde edilmiştir.
%; yüzde

4.2. Klinik Bulgular

Çalışma gruplarında periodontal klinik indekslerin ve DOS hacmi verilerinin dağılımları Tablo 4.3'te gösterilmektedir. Tüm klinik parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0,05$). Grup K'ye göre Grup P ve Grup OP'de; Grup O'ya göre Grup P ve Grup OP'de anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p<0,001$) (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6).

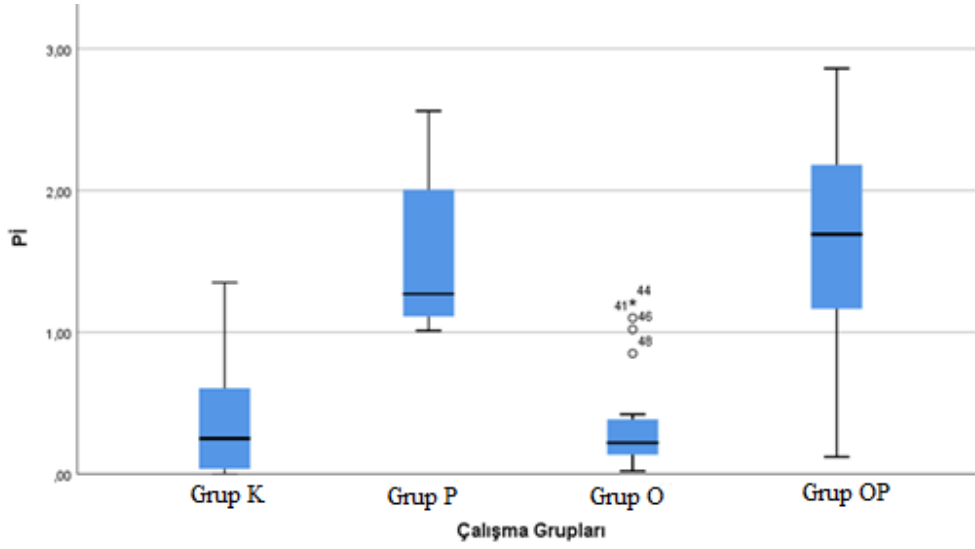
Tablo 4.3. Klinik Periodontal Ölçümler

	Grup K (kontrol)	Grup P	Grup O	Grup OP	<i>P</i> <i>değeri</i>
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	(n=20)	
	Ortalama ± SS (min-max)	Ortalama ± SS (min-max)	Ortalama ± SS (min-max)	Ortalama ± SS (min-max)	
PI	0.39±0.39 (0.00-1.35)	1.52±0.50 (1.01-2.56)	0.36±0.3 (0.02-1.21)	1.64±0.66 (0.12-2.86)	0.000*
GI	0.08±0.11 (0.00-0.40)	1.90±0.58 (1.13-3.21)	0.02±0.05 (0.00-0.20)	2.26±0.73 (1.10-3.68)	0.000*
KI (%)	3.75±1.77 (1.00-7.00)	44.75±21.37 (15.00-90.00)	4.60±2.14 (0.00-9.00)	51.25±25.12 (10.00-95.00)	0.000*
SCD (mm)	1.57±0.37 (1.01-2.20)	3.15±0.58 (2.24-4.52)	1.41±0.41 (0.49-2.01)	3.40±0.77 (2.16-5.48)	0.000*
KAS (mm)	1.71±0.32 (1.19-2.26)	3.44±0.55 (2.24-4.52)	1.54±0.44 (0.63-2.30)	3.99±0.78 (2.16-5.67)	0.000*
DOS hacmi (µl)	0.17±0.10 (0.05-0.40)	0.29±0.09 (0.13-0.50)	0.17±0.06 (0.11-0.32)	0.31±0.12 (0.13-0.57)	0.000*

* $p < 0,05$ ve ***Kruskal Wallis testi
mm; milimetre, µl; mikrolitre

4.2.1. Plak İndeksi

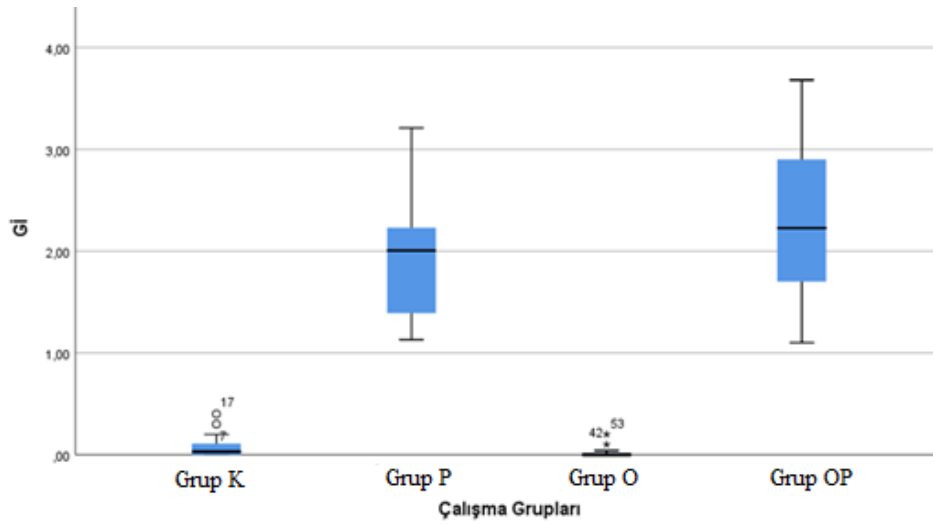
Pİ değerlerinin ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de 0,39±0,39, Grup P'de 1,52±0,50, Grup O'da 0,36±0,37 ve Grup OP'de 1,64±0,66'dir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Pİ ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

4.2.2. Gingival İndeks

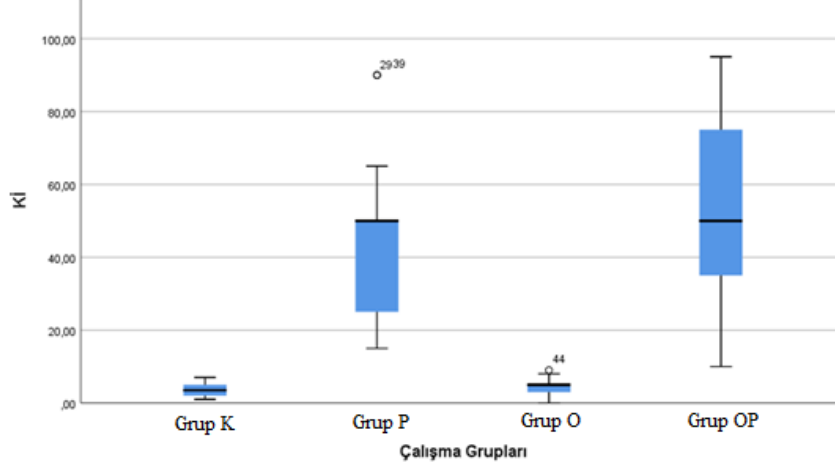
Gİ değerlerinin ortalamaları ve SS'leri Grup K'de $0,08 \pm 0,11$, Grup P'de $1,90 \pm 0,58$, Grup O'da $0,02 \pm 0,05$ ve Grup OP'de $2,26 \pm 0,73$ 'tür (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Gİ ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

4.2.3. Kanama İndeksi

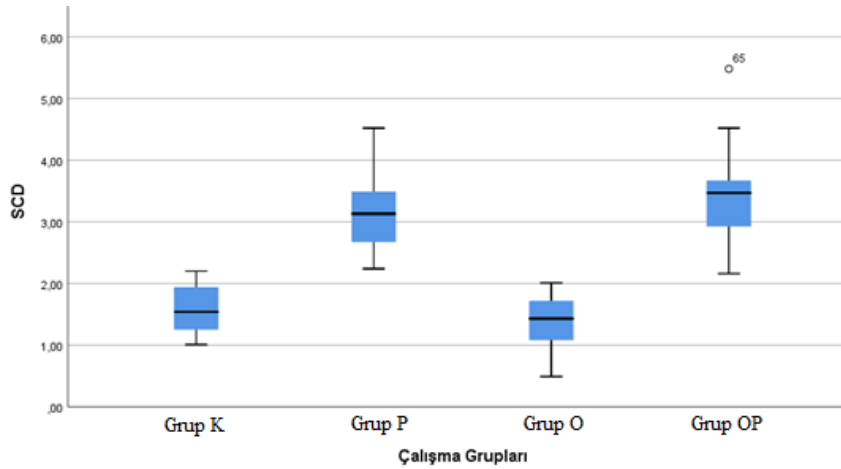
Kİ değerlerinin ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K' de $3,75 \pm 1,77$, Grup P'de $44,75 \pm 21,37$, Grup O'da $4,60 \pm 2,14$ ve Grup OP'de $51,25 \pm 25,12$ 'dir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kİ ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

4.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği

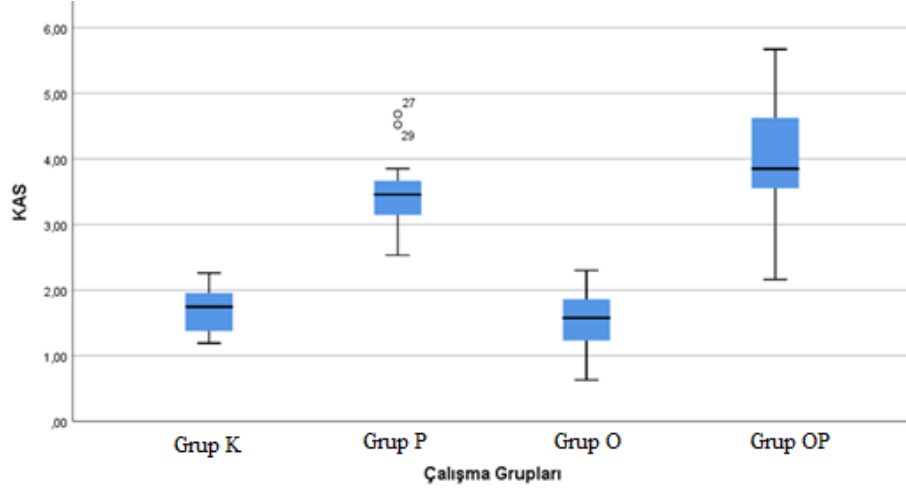
SCD değerlerinin ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de $1,57 \pm 0,37$, Grup P'de $3,15 \pm 0,58$, Grup O'da $1,41 \pm 0,41$, Grup OP'de $3,40 \pm 0,77$ 'dir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. SCD ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

4.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi

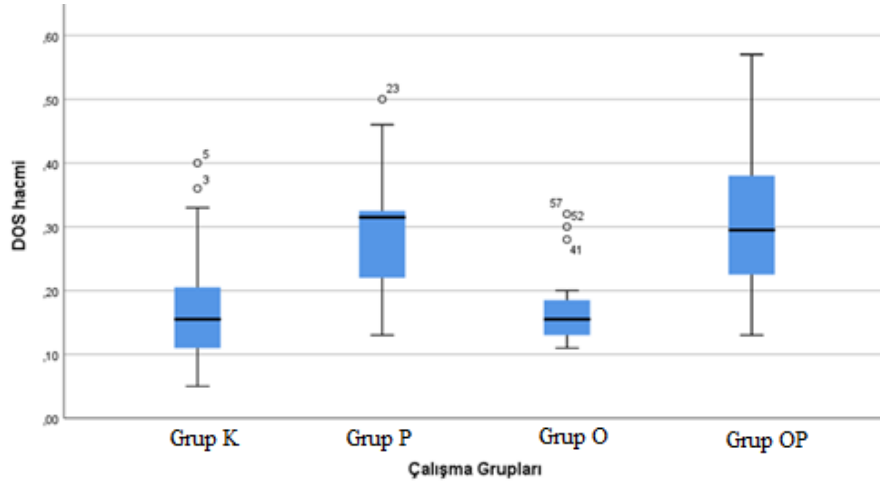
KAS değerlerinin ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de $1,71 \pm 0,32$, Grup P'de $3,44 \pm 0,55$, Grup O'da $1,54 \pm 0,44$, Grup OP'de $3,99 \pm 0,78$ 'dir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. KAS ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

4.2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi

DOS hacmi değerlerinin ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de $0,17 \pm 0,10$ µl, Grup P'de $0,29 \pm 0,09$ µl, Grup O'da $0,17 \pm 0,06$ µl, Grup OP'de $0,31 \pm 0,12$ µl'dir. Grup P ve Grup OP'nin DOS hacmi ortalamaları Grup K ve Grup O'nun ortalamalarından yüksektir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. DOS hacmi dağılımlarına ait grafik

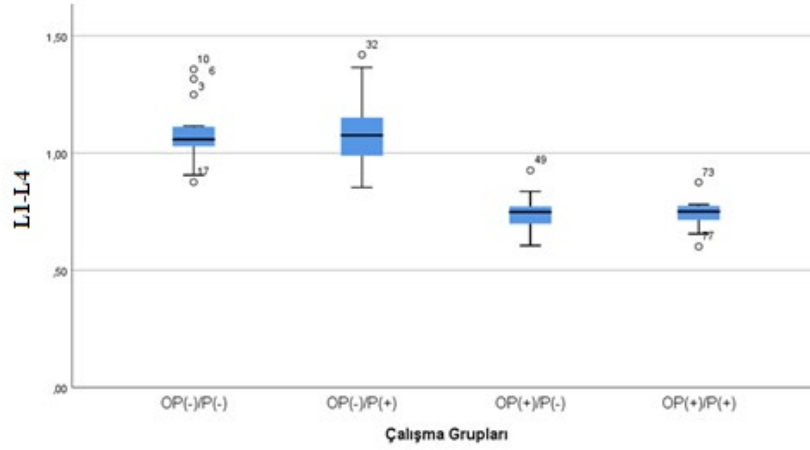
4.3. Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlgili Parametreler

DXA testine göre hastaların L1-L4, femur total ve femoral boyun KMY düzeyleri değerlendirildi. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. KMY Parametrelerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

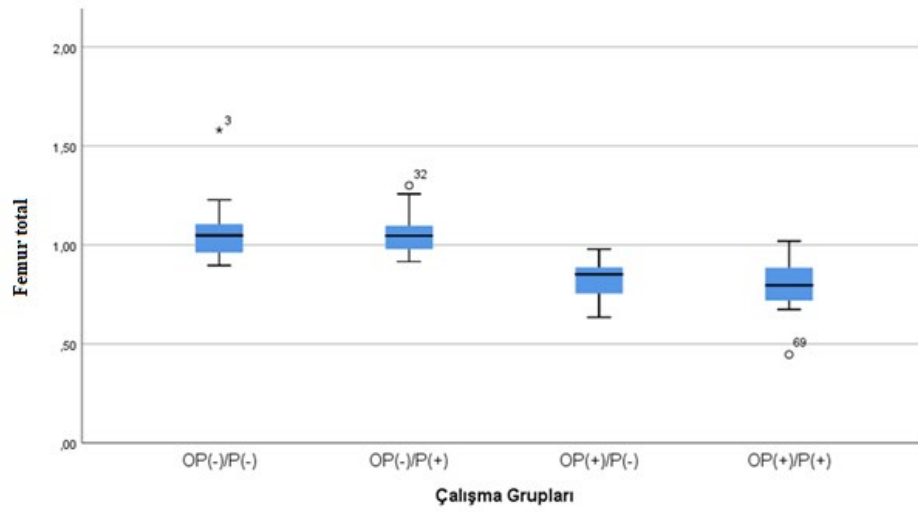
	Grup K (kontrol)	Grup P	Grup O	Grup OP	<i>p değeri</i>
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	(n=20)	
	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	
L1/L4 KMY (g/cm ³)	1.08 $\pm$ 0.12 (0.88-1.36)	1.09 $\pm$ 0.13 (0.85-1.42)	0.74 $\pm$ 0.07 (0.61-0.93)	0.74 $\pm$ 0.06 (0.60-0.88)	0,000*
Femur total KMY (g/cm ³)	1.06 $\pm$ 0.15 (0.90-1.58)	1.05 $\pm$ 0.11 (0.92-1.30)	0.83 $\pm$ 0.10 (0.63-0.98)	0.80 $\pm$ 0.13 (0.45-1.02)	0,000*
Femur boyun KMY (g/cm ³)	0.91 $\pm$ 0.07 (0.80-1.08)	0.92 $\pm$ 0.14 (0.60-1.19)	0.77 $\pm$ 0.11 (0.60-1.00)	0.76 $\pm$ 0.12 (0.45-0.99)	0,000*

Grupların L1/L4 KMY değerlerinin gr/cm² cinsinden ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de 1,08±0,12, Grup P'de 1,09±0,13, Grup O'da 0,74±0,07 ve Grup OP'de 0,74±0,06'dır. Grupların ikili karşılaştırmasına göre Grup K ve Grup P ile Grup O ve Grup OP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p=0,000, p=0,000, p=0,000 ve p=0,000). Grup K ve Grup P gruplarının L1/L4 KMY ortalamaları Grup O ve Grup OP'nin ortalamalarından yüksektir (Şekil 4.7).



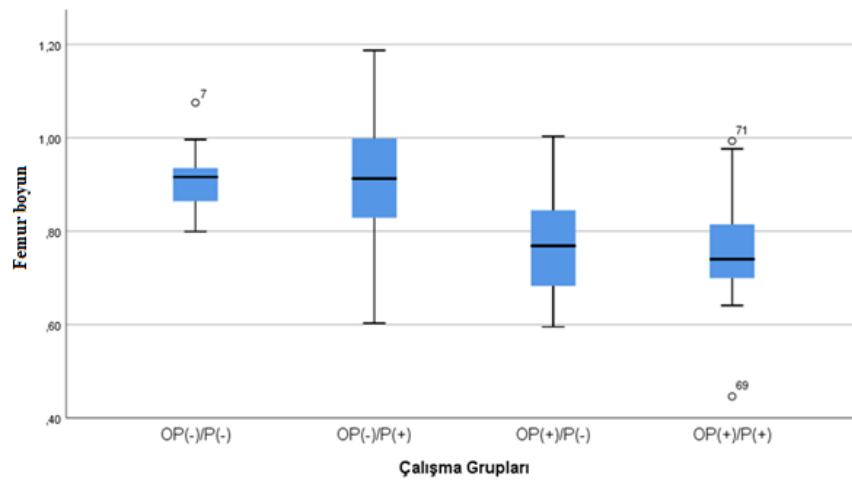
Şekil 4.7. Çalışma gruplarına göre L1/L4 KMY ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

Grupların femur total KMY değerlerinin gr/cm² cinsinden ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de 1,06±0,15, Grup P'de 1,05±0,11, Grup O'da 0,83±0,10 ve Grup OP'de 0,80±0,13'tür. Grupların ikili karşılaştırmasına göre Grup K ve Grup P ile Grup O ve Grup OP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (p=0,000, p=0,000, p=0,000 ve p=0,000). Grup K ve Grup P'nin femur total KMY ortalamaları Grup OP ve Grup O'nun ortalamalarından yüksektir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Femur total KMY ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

Grupların femur boynu KMY değerlerinin gr/cm^2 cinsinden ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de $0,91 \pm 0,07$, Grup P'de $0,92 \pm 0,14$ Grup O'da $0,77 \pm 0,11$ ve Grup OP'de $0,76 \pm 0,12$ 'dir. Grupların ikili karşılaştırmasına göre Grup K ve Grup P ile Grup O ve Grup OP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,000$). Grup K ve Grup P'nin femur boynu KMY ortalamaları Grup K ve Grup O'nun ortalamalarından yüksektir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Femur boynu KMY ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

4.4. Biyokimyasal Parametreler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen DOS ve serum örneklerinde sklerostin ve TNF- α değerleri tespit edilmiştir. Bu değerlerin çalışma grupları arasında anlamlı farklılıklar Tablo 4.5’te sunulmaktadır.

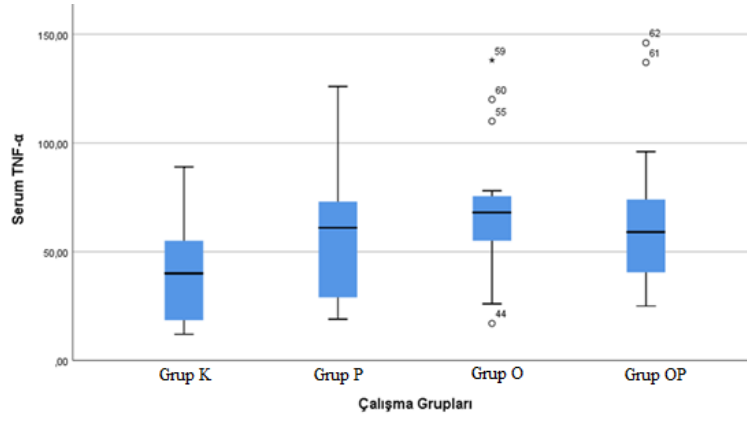
Tablo 4.5. Çalışma Gruplarına Ait Biyokimyasal Veriler

	Grup K (kontrol)	Grup P	Grup O	Grup OP	P değeri
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	(n=20)	
	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	Ortalama $\pm$ SS; (min-max)	
Serum TNF- α	41.05 $\pm$ 23.78	61.25 $\pm$ 33.13	68.05 $\pm$ 29.14	63.85 $\pm$ 63.858	
(pg/mL)	(12.00-89.00)	(19.00-126.00)	(17.00-138.00)	(25.00-146.00)	0.000*
Serum Sklerostin	41.40 $\pm$ 17.72	81.60 $\pm$ 20.24	86.90 $\pm$ 37.34	116.05 $\pm$ 34.40	
(pg/mL)	(11.00-64.00)	(33.00-119.00)	(11.00-156.00)	(40.00-188.00)	0.000*
DOS TNF- α	41.40 $\pm$ 17.72	81.60 $\pm$ 20.24	86.90 $\pm$ 37.34	116.05 $\pm$ 34.40	
(pg/mL)	(11.00-64.00)	(33.00-119.00)	(11.00-156.00)	(40.00-188.00)	0.000*
DOS sklerostin	30.05 $\pm$ 9.63	58.65 $\pm$ 26.12	61.25 $\pm$ 15.66	82.70 $\pm$ 33.80	
(pg/mL)	(12.00-48.00)	(11.00-98.00)	(24.00-82.00)	(29.00-159.00)	0.000*

*p<0,05 ve ***Kruskal Wallis testi
pg/mL; pikogram/mililitre

4.4.1. Serum Tümör Nekrozis Faktör- α Düzeyleri

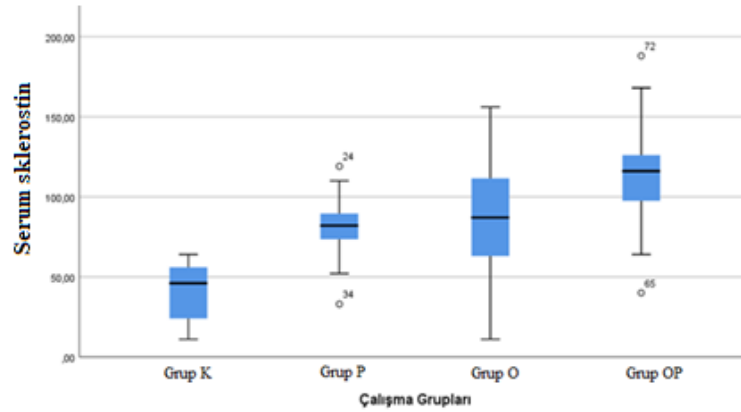
Serum TNF- α değerlerinin pg/mL cinsinden ortalamaları ve SS’leri sırasıyla Grup K’de 41,05 $\pm$ 23,78, Grup P’de 61,25 $\pm$ 33,13, Grup O’da 68,05 $\pm$ 29,14, Grup OP’de 63,85 $\pm$ 32,59’dir. Grup K’ye göre tüm gruplarda serum TNF- α düzeyinin artışı anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Grup K ile Grup O arasında anlamlı farklar gözlenmiş olup (p=0,013) Grup O’nun ortalaması Grup K’den yüksek olarak belirlenmiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Serum TNF- α dağılımlarına ait grafik

4.4.2. Serum Sklerostin Düzeyleri

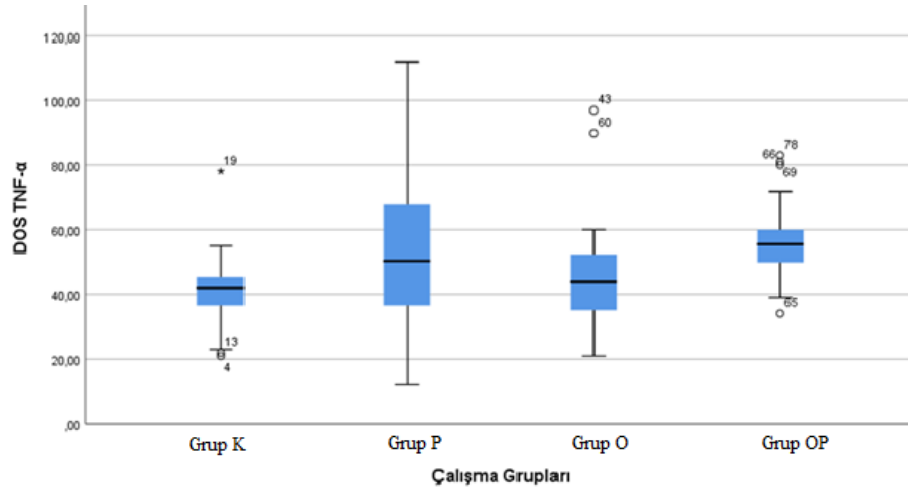
Serumdaki sklerostin değerleri pg/mL cinsinden ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de $41,40 \pm 17,72$, Grup P'de $81,60 \pm 20,24$, Grup O'da $86,90 \pm 37,34$, Grup OP'de $116,05 \pm 34,40$ 'tır. Grup K'ye göre tüm gruplarda serum sklerostin düzeyinin artışı anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup P, Grup O ve Grup OP gruplarının serum sklerostin ortalamaları Grup K'nin ortalamasından yüksektir. ($p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,000$ ve $p = 0,031$). Grup OP'nin serum sklerostin ortalaması Grup P'nin ortalamasından yüksektir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Serum sklerostin dağılımlarına ait grafik

4.4.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Tümör Nekrozis Faktör- α Düzeyleri

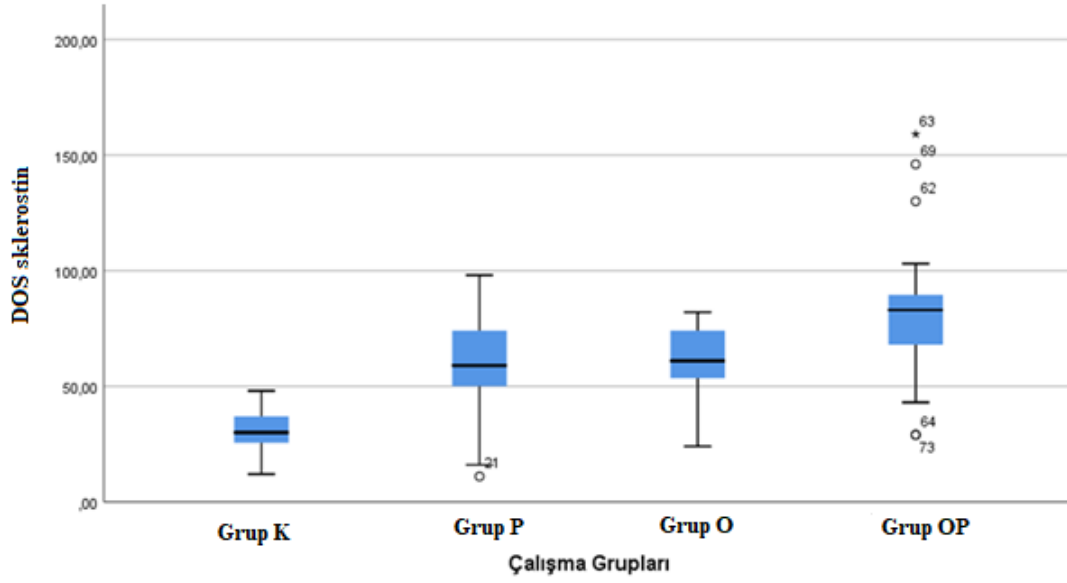
DOS'taki TNF- α değerleri pg/mL cinsinden ortalamaları ve SS'leri sırasıyla Grup K'de $41,45 \pm 12,82$, Grup P'de $56,15 \pm 27,12$, Grup O'da $47,10 \pm 18,81$, Grup OP'de $57,10 \pm 13,41$ 'dir. Grup OP'nin DOS TNF- α ortalaması Grup K'den yüksek bulunmuştur ($p=0,005$) (Şekil 4.12).



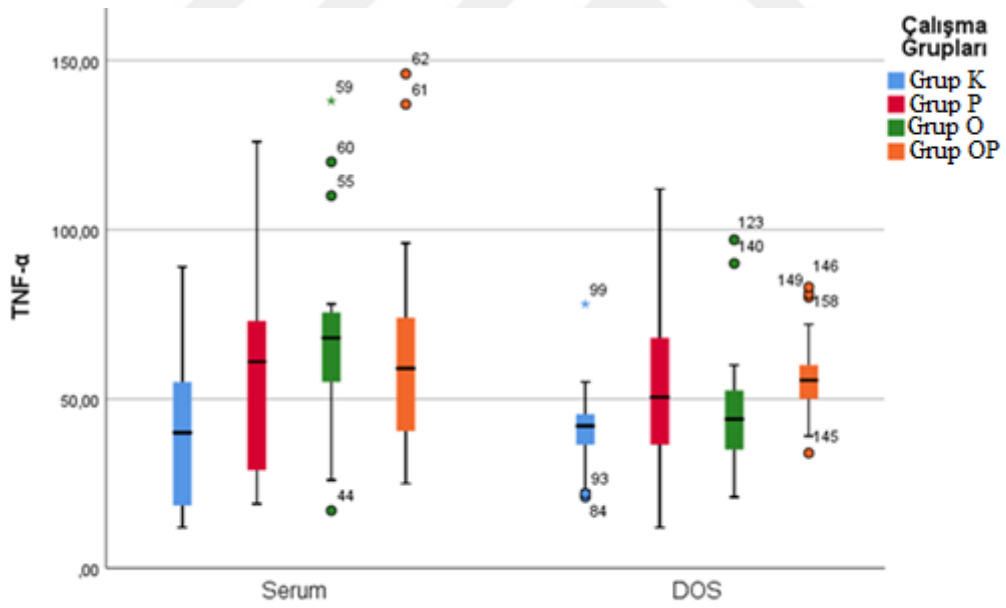
Şekil 4.12. DOS TNF- α dağılımlarına ait grafik

4.4.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Sklerostin Düzeyleri

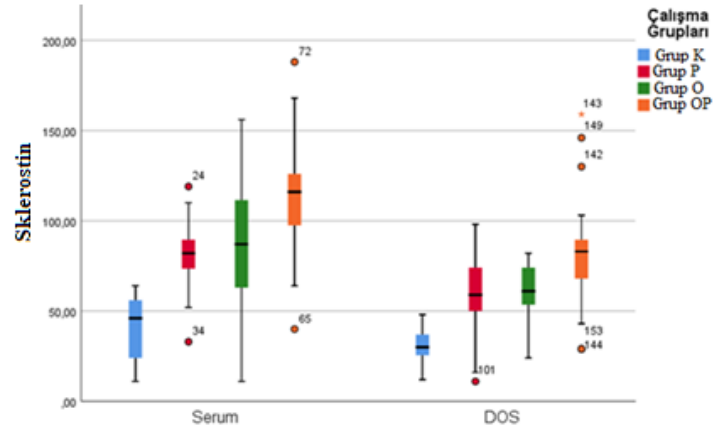
DOS'taki sklerostin değerleri pg/mL cinsinden ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla Grup K'de $30,05 \pm 9,63$, Grup P'de $58,65 \pm 26,12$, Grup O'da $61,25 \pm 15,66$ ve Grup OP'de $82,70 \pm 33,80$ 'dir. Grup O, Grup P ve Grup OP'nin DOS sklerostin seviyeleri Grup K'den anlamlı derecede yüksektir. ($p<0.05$) Aynı zamanda farkı yaratan grubun Grup K olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. DOS sklerostin dağılımlarına ait kutu grafiği



Şekil 4.14. Serum ve DOS TNF- α dağılımlarına ait grafik



Şekil 4.15. Serum ve DOS sklerostin dağılımlarına ait grafik

4.5. Bulguların Korelasyonu

4.5.1. Periodontal İndeks Değerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğuna İlişkin Parametrelere Ait Korelasyon Bulguları

Klinik ölçümler ve KMY parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi için varsayımlar kontrol edilmiş ve Spearman korelasyonları uygulanmış olup bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Klinik ve KMY Parametreler Arasındaki İlişkiler

		L1/L4 KMY	Femur Total KMY	Femur Boyun KMY
Pİ	r	0.101	0.039	0.083
	p	0.371	0.732	0.464
Gİ	r	0.033	-0.041	-0.002
	p	0.774	0.716	0.985
Kİ	r	-0.046	-0.039	-0.004
	p	0.685	0.733	0.974
SCD	r	0.021	-0.032	-0.018
	p	0.851	0.78	0.876
KAS	r	-0.033	-0.049	-0.006
	p	0.77	0.666	0.955
DOS Hacmi	r	0.08	0.01	0
	p	0.478	0.928	0.999

4.5.2. Biyokimyasal Parametreler ile Kemik Mineral Yoğunluğuna İlişkin Parametrelere Ait Korelasyon Bulguları

Serum TNF- α ile L1/L4 ($p=0,001$, $r=-0,374$) ve femur total KMY ($p=0,001$, $r=-0,358$) arasında anlamlı, negatif yönlü ve orta düzeyli korelasyon mevcuttur ($p<0,05$). DOS sklerostin ile L1/L4 ($p=0,000$, $r=-0,479$) ve femur total KMY ($p=0,001$, $r=-0,358$) arasında anlamlı, negatif yönlü ve orta düzeyli korelasyon; femur boynu KMY ile ($p=0,032$, $r=-0,240$) anlamlı, negatif yönlü ve düşük düzeyli korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. KMY ve Biyokimyasal Parametrelerin Arasındaki İlişkiler

		L1/L4 KMY	Femur Total KMY	Femur Boyun KMY
Serum sklerostin	r	-0.181	-0.212	-0.103
	p	0.108	0.059	0.361
Serum TNF - α	r	-0.374	-0.358	-0.214
	p	0.001*	0.001*	0.057
DOS TNF - α	r	-0.14	-0.158	-0.009
	p	0.216	0.162	0.94
DOS sklerostin	r	-0.479	-0.358	-0.24
	p	0.000*	0.001*	0.032*

* $p<0,05$

4.5.3. Periodontal İndeks Değerleri ile Biyokimyasal Parametrelere Ait Korelasyon Bulguları

Spearman korelasyonlarının sonucuna göre tüm klinik ölçümler ile serum sklerostin, DOS TNF- α ve DOS sklerostin ölçümler arasında anlamlı, pozitif yönlü ve düşük-orta düzeyli ilişkiler bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Arasındaki İlişkiler

		Serum TNF - α	Serum Sklerostin	DOS TNF - α	DOS Sklerostin
PI	r	-0.05	0.36	0.274	0.334
	p	0.661	0.001*	0.014*	0.002*
GI	r	-0.006	0.38	0.31	0.319
	p	0.96	0.001*	0.005*	0.004*
KI	r	0.098	0.428	0.361	0.44
	p	0.387	0.000*	0.001*	0.000*
SCD	r	0.004	0.375	0.317	0.421
	p	0.975	0.001*	0.004*	0.000*
KAS	r	0.011	0.379	0.323	0.425
	p	0.925	0.001*	0.003*	0.000*
DOS Hacmi	r	-0.111	0.327	0.342	0.248
	p	0.328	0.003*	0.002*	0.026*

* p<0,05

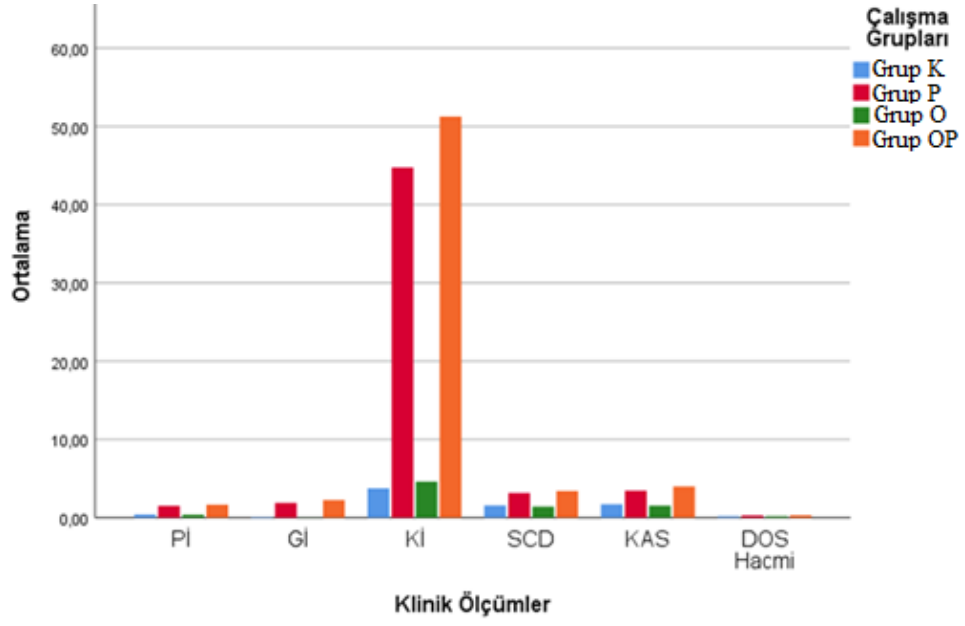
4.5.4. Biyokimyasal Parametrelerin Birbirleri ile Korelasyonları

Spearman korelasyonlarına göre serum TNF- α ile serum sklerostin (p=0,013, r=0,278), serum sklerostin ile DOS TNF- α (p=0,001, r=0,356), DOS sklerostin ile serum sklerostin (p=0,000, r=0,610) ve DOS sklerostin ile DOS TNF- α arasında anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki belirlenmiştir (p<0,05) (Tablo 4.9).

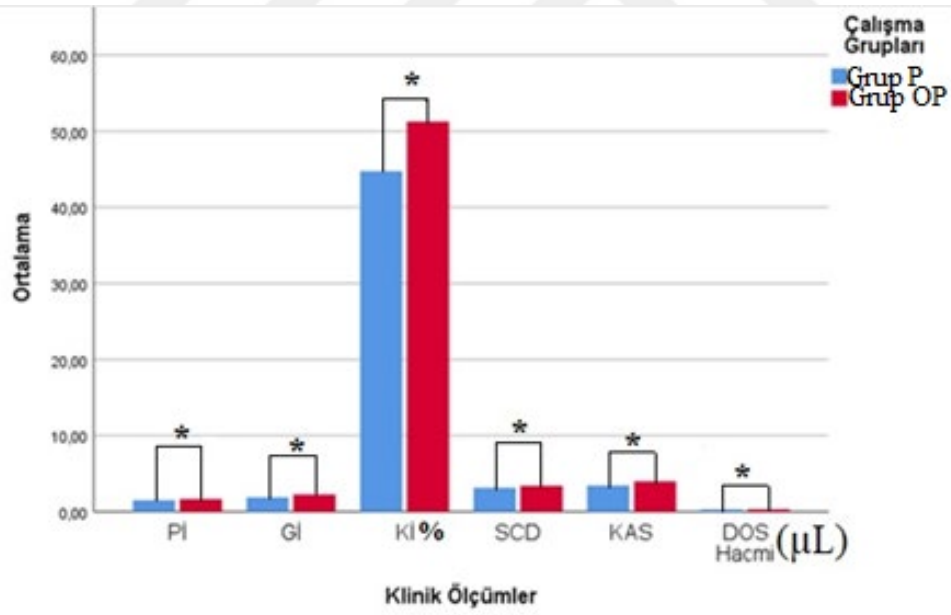
Tablo 4.9. Biyokimyasal Parametrelerin Kendi Aralarındaki İlişkiler

		Serum sklerostin	DOS TNF - α	DOS sklerostin
Serum TNF - α	r	0.278	0.118	0.094
	p	0.013*	0.296	0.406
Serum sklerostin	r		0.356	0.61
	p		0.001*	0.000*
DOS TNF - α	r			0.334
	p			0.002*

* p<0,05



Şekil 4.16. Çalışma gruplarına göre klinik ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik



*: $p<0,0001$

Şekil 4.17. Grup OP ve Grup P'nin klinik ölçümlerinin dağılımlarına ait grafik

5. TARTIŞMA

Periodontitis ve osteoporoz fark edilmelerine kadar önemli miktarda hasar meydana getiren kronik seyirli, yavaş gelişen hastalıklardır. Postmenopozal osteoporozun periodontal dokular üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma^{17,241,242} mevcuttur. Literatürü incelediğimizde postmenopozal osteoporozun periodontitisle ilişkisinde serum SIVISI ve DOS'ta TNF- α düzeyi ve sklerostin seviyelerini bir arada değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Çalışmamızda enflamasyonla alevlenebilen, genel kemik yıkımı ile karakterize postmenopozal osteoporozun periodontal yıkım ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda generalize kemik yıkımının periodontal hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisini daha net bir şekilde ortaya koymak için, hastaların KMY ölçümleri de dikkate alınmıştır. KMY'nin periodontal klinik indeksler ile olan ilişkisi ve biyokimyasal parametreler ile olan korelasyonunun değerlendirilmesi yönüyle de çalışmamız değerli bir yere sahiptir.

Periodontal hastalıkların doğru teşhisi günümüzde esas olarak klinik periodontal muayeneye, radyografik muayeneye ve mikrobiyal analizler için laboratuvar testlerine bağlıdır.²⁵³ Günümüzde periodontal hastalığın değerlendirilmesinde, klinik uygulama için çeşitli periodontal parametreler önerilmiştir.⁴⁹ Çalışmamızda enflamasyonun derecesini gösteren parametrelerden olan Gİ ve Kİ; mikrobiyal dental plağının varlığını gösteren parametre olan Pİ, kemik kaybını gösteren parametrelerden olan SCD ve KAS düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızın bulgularını incelediğimizde gruplar arasında Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS düzeylerinin tamamı beklenildiği üzere periodontitis bulunan gruplarda, periodontitis bulunmayan gruplara göre önemli ölçüde artış göstermiştir. Bu bulgular çalışmamızda kullandığımız klinik parametrelerin, devam eden yıkıcı periodontal hastalığın göstergesi olabileceği bilgisi ile uyumludur.²⁵⁴ Ayrıca Grup P'ye kıyasla Grup OP'nin tüm klinik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede

artış görülmüştür. Bulgularımız yapılan önceki çalışmalarla uygunluk göstermektedir.^{246,255,256} Ancak Moeintaghavi ve ark.²⁵⁷ yaptıkları bir çalışmada osteopenik, osteoporotik ve sağlıklı gruplar arasında Pİ, SCD ve KAK açısından anlamlı bir farklılık gösterememiş, bunun sebebi olarak örneklem boyutunun küçüklüğünden kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir. Enflamasyon ve kemik yıkımını gösteren klinik indekslerin osteoporotik bireylerde daha fazla artış göstermesi postmenopozal osteoporozun periodontal hastalığı şiddetlendirebileceğini düşündürmektedir.

Periodontal hastalıkların teşhisinde, hastalık ile ilişkili biyobelirteçleri içeren serum,²⁵⁸ hastadan alınan kandan santrifüj yöntemiyle elde edilen sıvının üzerindeki şeffaf kısımdır. DOS ise diş eti bağ dokusundan diş eti oluğuna nüfuz eden bir tür sıvıdır ve ana bileşeni ve işlevi seruma benzer.²⁵⁹ Bu nedenle, periodontal hastalıkların teşhisi, tedavisi ve sistemik hastalıklarla ilişkisini belirlemek amacıyla çalışmamızda aynı sitokinlerin hem serum hem DOS'ta düzeyleri araştırılmıştır.

Biyolojik sıvılardaki biyobelirteçleri test etmek için oldukça hassas ve yaygın olarak kullanılan bir biyokimyasal teşhis aracı olan ELISA'dan,^{161,260} DOS ve serumda sklerostin ve TNF- α seviyelerini tespit etmek için yararlandık.

DOS'ta bakteri, virüs veya insan kaynaklı 154 çeşit protein bulunmaktadır.²⁶¹ DOS'taki proteinler, potansiyel hataları azaltmak için protein konsantrasyonları yerine standartlaştırılmış bir örnekleme süresi boyunca toplanan toplam protein seviyeleri olarak hesaplanır.²⁶² Genellikle sağlıklı periodontal dokulardan toplanan az miktarlarda DOS'un kesin hacminin belirlenememesinden dolayı DOS'taki proteinler doğru bir şekilde hesaplanamaz.²⁶³ DOS hacmindeki artış, protein miktarlarındaki farklılıklardan dolayı inflamasyonun şiddetindeki artışla ilişkilidir.¹⁶⁵ Çalışmamız periodontal enflamasyonun artmasıyla birlikte DOS akışının arttığını gösteren çalışmalarla^{252,264} uyumlu olarak, periodontitisli grupların DOS hacimlerinin, periodontal sağlıklı gruplara göre istatistiksel

olarak anlamlı ölçüde arttığını göstermektedir. Diğer taraftan Baltacıoğlu²⁶⁵ ve ark. da periodontitis ve postmenopozal durum varlığında DOS hacminin arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde Grup OP'nin DOS hacminin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

Periodontal hastalıkların patogenezinde, kemik mikroçevresinde yer alan ve osteoklastik aktiviteden sorumlu sitokinlerin rol oynadığı ortaya konulmuştur. Proinflamatuvar sitokinlerin hastalık durumunda DOS'ta arttığını gösteren çalışmaların bulguları da bu yöndedir.^{266-268 269} Bunlar arasında inflamatuvar sitokinlerden TNF- α ²⁷⁰ ve kemik kaybı biyobelirteçlerinden biri olan sklerostin¹⁵¹ düzeylerinin periodontitiste arttığı gösterilmiştir.

Hem periodontitis hem osteoporozda osteoklastların rol aldığı kemik rezorpsiyonu mevcuttur.^{237,271} Ayrıca, osteoporoz ile ilgili sistemik faktörlerin periodontitis ve alveoler kemik kaybını hızlandığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{17,271-273} Periodontitis ve postmenopozal osteoporoz gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren hastalıkların patogenezinde, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin katkıda bulunduğu bildirilmiştir.²⁷⁴⁻²⁷⁸

Periodontal hastalık teşhisi, tedavisi ve prognozu için TNF- α 'nın biyobelirteç olabileceği ve postmenopozal osteoporozdaki yeri önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{162,279-282} Çalışmamız bulguları incelendiğinde periodontitisli bireylerdeki serum TNF- α düzeyinin periodontitis bulunmayanlara göre artış gösterdiği, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür. Gokul ve ark.²⁸³ 60 hastada serum ve DOS TNF- α düzeylerinin değerlendirildiği çalışmasında periodontitisli grupta kontrol grubuna göre TNF- α 'nın artışını bildirmişlerdir. Gümüş ve ark.²⁸⁴ yaptıkları bir çalışmada periodontitisli bireylerdeki serum TNF- α düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Luo ve ark.²⁴² overiektomi uygulanmış ratlarda serum TNF- α

düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde ise serum ve DOS TNF- α düzeylerinin osteoporozlu bireylerde, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdiği görülmektedir. Serum TNF- α düzeyi ile çalışmamızda değerlendirdiğimiz Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS arasında anlamlı bir korelasyonunun bulunmaması Varghese ve ark.²⁸⁵ çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda DOS TNF- α ile tüm klinik periodontal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Afacan ve ark.²⁸⁶ 87 hastada yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer olarak DOS TNF- α düzeylerinin klinik periodontal parametreler arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Ursarescu ve ark.²⁸⁷ ise postmenopozal hastalarda yaptığı bir çalışmada serum ve DOS TNF- α düzeylerinin osteoporozlu bireylerde sağlıklı bireylere göre artış gösterdiğini, TNF- α düzeyi ile klinik periodontal parametrelerden sadece KI ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu, Pİ, SCD ve KAS ile istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bu verilerden yola çıkılarak periodontal dokularda enflamasyonla birlikte serumda ve DOS'ta TNF- α seviyelerinin yükseldiği, artan proinflamatuvar sitokin düzeylerinin kemik yıkımını şiddetlendirebileceği düşünülmektedir.

Osteoporoz patogenezinde ve periodontitisin başlangıcı ve ilerlemesi için değerli teşhis ve prognostik belirteç olarak daha önceden gösterilen,²⁸⁸ birçok farklı hücreyel yolak tarafından düzenlenen yolaklardan birisi olan Wnt/ β -katenin sinyal yolağı, sklerostin adlı bir protein tarafından inhibe edilmektedir.^{29,289} Bu bağlamda çalışmamızda değerlendirdiğimiz serum sklerostin düzeylerinin osteoporozlu hastalarda, osteoporoz bulunmayan sağlıklı postmenopozal kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar, sklerostinin postmenopozal kadınlarda serum düzeylerinde, ayrıca periodontal dokularda ve DOS'ta artış gösterdiğini bildirmektedir.^{30-32,150} Çalışmamızın serum sklerostin düzeyleri incelendiğinde, ikili

karşılaştırmalarda periodontal hastalığı olan gruplarda, osteoporozu olsun ya da olmasın, sağlıklı periodonsiyuma sahip olan gruptan karşılaştırıldığında daha yüksek serum sklerostin miktarlarına sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızın bu bulguları Sheng ve ark.²⁹⁰ yaşları 50-76 arasında değişen 260 sağlıklı ve osteoporozu bulunan postmenopozal kadında yaptığı kesitsel çalışması ile paralellik göstermektedir. Ayrıca serum sklerostin düzeyi ile Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS düzeylerinin tamamı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Reckelkamm ve ark.²⁹¹ yaptıkları popülasyon bazlı bir kesitsel çalışmada periodontitisli bireylerin serum sklerostin düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre artış gösterdiğini ve serum sklerostin düzeyi ile sadece Kİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermişlerdir. Chatzopoulos ve ark.³⁰ yaptıkları çalışmada, generalize orta ve şiddetli periodontitisli hastaların DOS'taki sklerostin düzeylerinin periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda DOS sklerostin düzeyinin kontrol grubunda bulunan hastalarda, diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde düşük olduğu görülmüş, grupların ikili karşılaştırmalarında da bireylerde osteoporoz veya periodontitis varlığında sklerostin artışının istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu tespit edilmiştir. Özden ve ark.²⁹² 48 postmenopozal kadın hastada yaptığı çalışmada periodontitisli grupların kontrol grubuna göre DOS sklerostin düzeyinde artış bulunduğunu bildirmişlerdir. Balli ve ark.¹⁵¹ periodontitisli ve sağlıklı bireylerde DOS sklerostin düzeylerini incelemiş ve periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde daha yüksek miktarda sklerostinin bulunduğunu ve sklerostin ile Gİ ve KAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda DOS sklerostin düzeyi açısından belirgin farklılığı oluşturan grubun sağlıklı periodonsiyuma sahip osteoporozu bulunmayan bireylerden oluşan grubun olduğu görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda DOS sklerostin ile Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı

farklılık gösterdiği görülmüştür. Ancak aksi şekilde, Pinho ve ark.²⁹³ tarafından postmenopozal 61 kadın üzerinde yapılan çalışmada sklerostin ve periodontitis arasında bir ilişki bulunmadığı öne sürülmüştür. Çalışmamızın verilerinde hem serumda hem de DOS'ta sklerostin seviyeleri, periodontitisli ve osteoporozlu grupta anlamlı derecede artış görülmüştür. Sklerostin artışının periodontal dokularda osteoklastik aktiviteyi arttırarak, alveolar kemik yıkımında artışa ve periodontitis gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiş olabilir.

Literatürde TNF- α 'nın osteoblastlarda sklerostin salınımını arttırarak enflamatuar kemik yıkımına yol açtığı bildirilmiştir.²⁹⁴ Ohori ve ark.¹⁴⁶ yaptıkları bir çalışmada mekanik kuvvetin TNF- α 'yı indüklediğini, bunun sonucunda ise artan sklerostinin osteoklast oluşumunu arttırdığı ortaya koymuştur. Benzer şekilde Kim ve ark.²⁹⁵ osteoporozlu farelerde TNF- α 'nın inflamatuvar durumlarda sklerostin ekspresyonunu uyardığını göstermişlerdir. Kim ve ark.²⁹⁶'nın diyabetik ratlarda yaptığı diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlara paralel şekilde çalışmamızda da TNF- α ile sklerostin artışının birbirleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızın bulguları artan TNF- α 'nın osteositlerden salınan sklerostin artışına neden olan mekanizmada rol oynayarak kemik kaybını şiddetlendirebileceğini düşündürmektedir. Bunun sonucunda da her iki hastalık arasında ortak patogenetik mekanizmaların olabileceğini düşünmekteyiz. Periodontitis ve postmenopozal osteoporozun erken teşhisinde TNF- α ve sklerostin iyi birer biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Osteoporozu değerlendirmek için çeşitli teknikler mevcut olmasına rağmen, bu çalışmada, çok düşük düzeyde radyasyon kullandığından ve invaziv olmadığından DXA tekniği kullanılmıştır. Çalışmamızın bulgularını incelediğimizde tüm KMY parametreleri beklenildiği üzere osteoporoz bulunmayan gruplarda, osteoporoz bulunan gruplara

kıyasla istatistiksel olarak artış göstermektedir. Çalışmamızın bulguları yapılan önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.²⁹⁷⁻²⁹⁹

Alveolar kemik kaybı ile KMY arasındaki ilişki birçok çalışmanın konusu olmuştur.³⁰⁰⁻³⁰² Postmenopozal dönemde artan yaşla birlikte KMY'nin azaldığı ve bunun sonucu olarak kemik kaybının arttığı bildirilmiştir.²¹⁹ Literatürü değerlendirdiğimizde düşük KMY bulunan kadınlarda normal KMY'ye kıyasla daha fazla klinik ataşman kaybı bildirilmiştir. Mashalkar ve ark.³⁰³ ve Penoni ve ark. da²⁵⁵ çalışmalarında KAS düzeyleri ile KMY değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulmuşlardır. Çalışmamızda tüm hastaların L1/L4, femur total ve femur boynu KMY parametreleri ile Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS gibi klinik ölçümleri arasındaki ilişki incelenmiş ve KMY azaldıkça klinik periodontal ölçümlerde artış gözlenmiş olduğu halde bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bunun sebebinin örneklem boyutunun küçüklüğü ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bu verileri ile Tezal ve ark.³⁶ ile Pilgram ve ark.³⁰⁴ yaptığı çalışmalarda veriler uygunluk göstermektedir.

KMY'nin biyokimyasal parametreler ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{36,305-308} Fu ve ark.³⁰⁶ TNF- α artışının KMY'de azalmaya sebep olduğunu bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde TNF- α 'nın artması ile femur total ve L1-L4 KMY değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma görülmüştür. Bu bilgiden yola çıkarak TNF- α 'nın kemik metabolizmasının düzenlenmesinde ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz riskini göstermede bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Tella ve ark.³⁰⁸ yayınladıkları derlemede postmenopozal kadınlarda sklerostinin azalan KMY ile ilişkili bulunduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda L1-L4, femur total ve femur boynu KMY parametrelerindeki azalma ile serum sklerostin düzeyi artışı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Literatürü incelediğimizde DOS sklerostin düzeyi ile KMY parametrelerini değerlendiren çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut

değildir. Çalışmamızın bulguları incelendiğinde DOS sklerostin düzeyi ile KMY arasında negatif korelasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmüştür. Bu bulgulardan yola çıkarak periodontal hastalığın ve osteoporozun birbirlerinin ilerlemesini hızlandırabileceğini ve artan yıkımda sklerostinin biyobelirteç olarak rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Kemik metabolizması ürünlerini DOS ve serumda bir arada inceleyen çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde sklerostinin periodontal hastalığın erken dönem teşhisinde ve önlenmesinde iyi bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. Ayrıca sonuçlarımız sklerostinin periodontitis ve osteoporoz patogenezinde rol oynadığını gösteren bulguları desteklemesi açısından önemlidir. Postmenopozal kadında görülen osteoporoz sonucu kemik kaybındaki artış periodontal hastalığın daha da şiddetlenmesine sebep olabileceğinden osteoporoz tedavisinin periodontal dokular için koruma sağlayacağını düşünmekteyiz.

Kesitsel olarak tasarladığımız çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan ölçülen parametreler ile hastalık arasında kesin bir sebep sonuç ilişkisinin kurulamaması ve örneklem boyutunun küçüklüğü çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bulgularımızın farklı etnik köken ve yaş gruplarında geçerli olduğunu gösteren ileri klinik, biyokimyasal ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu klinik çalışma;

1. Klinik periodontal parametreler değerlendirildiğinde, tüm klinik parametrelerin kontrol grubuna kıyasla Grup OP ve P’de artış gösterdiğini ve periotronda ölçülen DOS hacminin de periodontal ve biyokimyasal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiğini,
2. KMY parametreleri değerlendirildiğinde, Grup K ve Grup P’nin değerlerinin Grup O ve Grup OP den yüksek bulunduğunu,
3. KMY parametreleri ile serum TNF- α ve DOS sklerostin düzeyleri arasında anlamlı bir şekilde zıt yönlü ilişkinin bulunduğunu,
4. KMY parametreleri ile klinik periodontal parametreler arasında bir korelasyonun bulunmadığını,
5. Postmenopozal osteoporoz veya periodontitis varlığında serum ve DOS TNF- α ve sklerostin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdiğini ve her iki biyokimyasal parametrenin en yüksek değerinin beklenildiği gibi Grup OP’de görüldüğünü,
6. Grup P, Grup O ve Grup OP’nin serum ve DOS sklerostin düzeylerinin Grup K’ye göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, sklerostinin serum ve DOS’ta tespit edilmesi osteoporoz ve periodontal hastalığın teşhisinde iyi bir gösterge olabileceğini,
7. Sklerostin ve TNF- α artan düzeylerinin birbirleri ile anlamlı şekilde korele olması TNF- α artışının sklerostinin artışı yoluyla da kemik yıkımına katkıda bulunabileceğini,
8. Osteoporoz hastalarında üretilen osteoklastogenez ve enflamatuvar yanıtla ilişkili moleküllerin, periodontal hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol

oynayabileceğini, periodontal hastalığın da osteoporozun gelişmesine ve ilerlemesinde katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız sonucunda postmenopozal osteoporozlu ve periodontitisli hastalarda artmış TNF- α ve sklerostin düzeyi ile sistemik ve lokal kemik yıkımı arasında bir ilişkinin olabileceği görülmüştür. Bu durumun periodontitis ve osteoporoz arasında çift yönlü ilişkiyi açıklayabileceğini ve sklerostinin periodontal hastalığın teşhisinde ve tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Böyle bir mekanizmanın açığa çıkması kemik yıkımını önleyen sklerostin antikoru gibi farklı farmakolojik ajanların periodontitis tedavisine yeni bir bakış açısı getireceğini düşündürmektedir. Bununla beraber diş hekimleri tarafından osteoporoz riski taşıyan postmenopozal kadınlarda periodontal hastalığın önlenmesine yönelik tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S162-s170.
2. Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res*. Apr 2020;99(4):362-373.
3. Van der Velden U. What exactly distinguishes aggressive from chronic periodontitis: is it mainly a difference in the degree of bacterial invasiveness? *Periodontol 2000*. Oct 2017;75(1):24-44.
4. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*. Oct 2007;13 Suppl 4:3-10.
5. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1332710.
6. Grocholewicz K, Bohatyrewicz A. Oral health and bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Oral Biol*. Mar 2012;57(3):245-251.
7. Richa, R Y, Puranik MP, Shrivastava A. Association between osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women. *J Investig Clin Dent*. Aug 2017;8(3).
8. Castro-Mateos I, Pozo JM, Cootes TF, Wilkinson JM, Eastell R, Frangi AF. Statistical shape and appearance models in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. Jun 2014;12(2):163-173.
9. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Lond)*. Dec 2015;15 Suppl 6(Suppl 6):s92-96.
10. Nanes MS, Kallen CB. Osteoporosis. *Semin Nucl Med*. 2014;44(6):439-450.
11. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 2006;194(2 Suppl):S3-11.

12. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. Mar 2019;104(3):235-238.
13. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. Mar 2012;19(3):257-271.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. Mar 23 2000;342(12):836-843.
15. Gohlke-Bärwolf C. Coronary artery disease--is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol*. 2000;95 Suppl 1:I77-83.
16. Otomo-Corgel J. Dental management of the female patient. *Periodontol 2000*. Feb 2013;61(1):219-231.
17. Juluri R, Prashanth E, Gopalakrishnan D, et al. Association of Postmenopausal Osteoporosis and Periodontal Disease: A Double-Blind Case-Control Study. *J Int Oral Health*. Sep 2015;7(9):119-123.
18. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. Jun 2013;62(1):59-94.
19. Martínez-Maestre M, González-Cejudo C, Machuca G, Torrejón R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric*. Dec 2010;13(6):523-529.
20. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. American Academy of Periodontology. *J Periodontol*. May 2000;71(5 Suppl):853-855.
21. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2003;31:167-180.
22. Yücel G, Zhao Z, El-Battrawy I, et al. Lipopolysaccharides induced inflammatory responses and electrophysiological dysfunctions in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Sci Rep*. Jun 7 2017;7(1):2935.
23. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FR, Quirynen M. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. May 2015;86(5):631-645.
24. Kim H, Chun S, Ku SY, Suh CS, Choi YM, Kim JG. Association between polymorphisms in tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor genes and

- circulating TNF, soluble TNF receptor levels, and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Menopause*. Sep-Oct 2009;16(5):1014-1020.
25. Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*. Nov 1995;22(11):885-890.
 26. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*. Mar 15 2004;199(6):805-814.
 27. Krause C, Korchynskyi O, de Rooij K, et al. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways. *J Biol Chem*. Dec 31 2010;285(53):41614-41626.
 28. Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. Mar 1 2001;10(5):537-543.
 29. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*. Mar 2001;68(3):577-589.
 30. Chatzopoulos GS, Mansky KC, Lunos S, Costalonga M, Wolff LF. Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *J Periodontol Res*. Oct 2019;54(5):555-565.
 31. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 2010;95(4):1991-1997.
 32. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res*. Feb 2011;26(2):373-379.
 33. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. Apr 2008;19(4):399-428.
 34. Paul TV, Thomas N, Seshadri MS, Oommen R, Jose A, Mahendri NV. Prevalence of osteoporosis in ambulatory postmenopausal women from a semiurban region in Southern India: relationship to calcium nutrition and vitamin D status. *Endocr Pract*. Sep 2008;14(6):665-671.

35. Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, et al. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *J Dent Res*. Sep 2001;80(9):1818-1822.
36. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*. Sep 2000;71(9):1492-1498.
37. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S237-s248.
38. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000*. Oct 2000;24:28-55.
39. Blogger. Nedir? Kavramlar: Periodonsiyum, Periodontoloji, Periodontal Hastalık ve Tedavi. 2016; <http://disetisagligi.blogspot.com/2016/06/nedir-kavramlar-periodonsiyum.html>. Accessed 20.03, 2023.
40. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium. *Stem Cells Dev*. Aug 1 2019;28(15):974-985.
41. Balic A, Thesleff I. Tissue Interactions Regulating Tooth Development and Renewal. *Curr Top Dev Biol*. 2015;115:157-186.
42. 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.
43. Chu T-MG, Liu SS-Y, Babler WJ. Craniofacial biology, orthodontics, and implants. *Basic and applied bone biology*: Elsevier; 2014:225-242.
44. Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000*. 2006;40:29-49.
45. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*. Feb 2007;34(2):103-110.
46. Orban B. Classification of periodontal diseases. *Parodontopathies*. Dec 1949;3(4):159-168, 158 pl.
47. Weinmann JP. Periodontitis: Etiology, pathology, symptomatology. *J Am Dent Assoc*. Jun 1952;44(6):701-705.

48. Saxén L. Juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol*. Feb 1980;7(1):1-19.
49. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*. Nov-Dec 1967;38(6):Suppl:610-616.
50. Jensen SB, Löe H, Schiött CR, Theliade E. Experimental gingivitis in man. 4. Vancomycin induced changes in bacterial plaque composition as related to development of gingival inflammation. *J Periodontal Res*. 1968;3(4):284-293.
51. Perelson AS, Goldstein B. Antigen modulation of antibody forming cells: the relationship between direct plaque size, antibody secretion rate and antibody affinity. *J Immunol*. May 1977;118(5):1649-1654.
52. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc*. Dec 2000;66(11):594-597.
53. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. Dec 1999;4(1):1-6.
54. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S1-s8.
55. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S9-s16.
56. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S74-s84.
57. Seneviratne CJ, Zhang CF, Samaranayake LP. Dental plaque biofilm in oral health and disease. *Chin J Dent Res*. 2011;14(2):87-94.
58. Huang S, Li Z, He T, et al. Microbiota-based Signature of Gingivitis Treatments: A Randomized Study. *Sci Rep*. Apr 20 2016;6:24705.
59. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S28-s43.
60. Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI. The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. Apr 2015;42(4):356-362.

61. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*. Dec 1999;4(1):7-19.
62. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. Oct 2017;75(1):7-23.
63. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000*. Feb 2018;76(1):131-149.
64. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. Oct 2015;69(1):7-17.
65. Leite FRM, Nascimento GG, Baake S, Pedersen LD, Scheutz F, López R. Impact of Smoking Cessation on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Longitudinal Observational and Interventional Studies. *Nicotine Tob Res*. Nov 19 2019;21(12):1600-1608.
66. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med*. Jun 2018;54(6):831-841.
67. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. Jun 2020;83(1):59-65.
68. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:766944.
69. Khan MS, Alasqah M, Alammam LM, Alkhaibari Y. Obesity and periodontal disease: A review. *J Family Med Prim Care*. Jun 2020;9(6):2650-2653.
70. Pamuk F, Kantarci A. Inflammation as a link between periodontal disease and obesity. *Periodontol 2000*. Oct 2022;90(1):186-196.
71. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol*. Oct 1996;67(10 Suppl):1076-1084.
72. Yu B, Wang CY. Osteoporosis and periodontal diseases - An update on their association and mechanistic links. *Periodontol 2000*. Jun 2022;89(1):99-113.
73. Martelli ML, Brandi ML, Martelli M, Nobili P, Medico E, Martelli F. Periodontal disease and women's health. *Curr Med Res Opin*. Jun 2017;33(6):1005-1015.
74. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. Jul 2010;8(7):481-490.

75. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*. Aug 2003;30(8):671-681.
76. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. Nov 2014;93(11):1045-1053.
77. Cairo F, Landi L, Gatti C, Rasperini G, Aimetti M. Tooth Loss and Dental Implant Outcomes-Where is dentistry going? A Survey by SIdP, the Italian Society of Periodontology and Implantology. *Oral Dis*. Oct 2018;24(7):1379-1381.
78. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol*. Apr 2013;84(4 Suppl):S8-s19.
79. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. Jun 2018;89 Suppl 1:S159-s172.
80. Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2010;2:79-91.
81. Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. *J Clin Periodontol*. Apr 2015;42 Suppl 16:S59-70.
82. Giannobile WV, Braun TM, Caplis AK, Doucette-Stamm L, Duff GW, Kornman KS. Patient stratification for preventive care in dentistry. *J Dent Res*. Aug 2013;92(8):694-701.
83. Morelli T, Moss KL, Preisser JS, et al. Periodontal profile classes predict periodontal disease progression and tooth loss. *J Periodontol*. Feb 2018;89(2):148-156.
84. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(17):9312.
85. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. Feb 2014;64(1):57-80.
86. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. Jun 1997;14:9-11.
87. Ezzo PJ, Cutler CW. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2003;32:24-35.

88. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* Mar 1976;34(3):235-249.
89. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:57-71.
90. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000.* Jun 1997;14:33-53.
91. Amano A. Bacterial adhesins to host components in periodontitis. *Periodontol 2000.* Feb 2010;52(1):12-37.
92. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2001;25:8-20.
93. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:503754.
94. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* Aug 2008;79(8 Suppl):1560-1568.
95. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* Aug 2008;79(8 Suppl):1585-1591.
96. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Front Oral Biol.* 2012;15:41-55.
97. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, et al. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol 2000.* Feb 2016;70(1):142-163.
98. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* Jun 1997;14:112-143.
99. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2004;35:21-41.
100. Monti D, Ostan R, Borelli V, Castellani G, Franceschi C. Inflammaging and human longevity in the omics era. *Mech Ageing Dev.* Jul 2017;165(Pt B):129-138.
101. Bosma-den Boer MM, van Wetten ML, Pruimboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab (Lond).* Apr 17 2012;9(1):32.
102. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol.* Apr 2013;40 Suppl 14:S1-7.

103. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. Dec 2010;89(12):1349-1363.
104. Deo V, Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today*. Sep 2010;29(9):60-62, 64-66; quiz 68-69.
105. Kirichenko TV, Sobenin IA, Nikolic D, Rizzo M, Orekhov AN. Anti-cytokine therapy for prevention of atherosclerosis. *Phytomedicine*. Oct 15 2016;23(11):1198-1210.
106. Drutskaya MS, Efimov GA, Kruglov AA, Nedospasov SA. Can we design a better anti-cytokine therapy? *J Leukoc Biol*. Sep 2017;102(3):783-790.
107. Azodi S, Jacobson S. Cytokine Therapies in Neurological Disease. *Neurotherapeutics*. Jul 2016;13(3):555-561.
108. Garlet GP, Sfeir CS, Little SR. Restoring host-microbe homeostasis via selective chemoattraction of Tregs. *J Dent Res*. Sep 2014;93(9):834-839.
109. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*. Jul 2013;62(7):641-651.
110. Lai Y, Dong C. Therapeutic antibodies that target inflammatory cytokines in autoimmune diseases. *Int Immunol*. Apr 2016;28(4):181-188.
111. Blandizzi C, Gionchetti P, Armuzzi A, et al. The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. Jan-Mar 2014;27(1 Suppl):1-10.
112. Zhao B. TNF and Bone Remodeling. *Curr Osteoporos Rep*. Jun 2017;15(3):126-134.
113. Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem*. Jan 5 2001;276(1):563-568.
114. Kitaura H, Zhou P, Kim HJ, Novack DV, Ross FP, Teitelbaum SL. M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. *J Clin Invest*. Dec 2005;115(12):3418-3427.
115. Teitelbaum SL. Osteoclasts; culprits in inflammatory osteolysis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):201.
116. Zhao B. Intrinsic Restriction of TNF-Mediated Inflammatory Osteoclastogenesis and Bone Resorption. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:583561.

117. Baek K, Hwang HR, Park HJ, et al. TNF- α upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high-fat diet. *J Cell Physiol.* May 2014;229(5):640-650.
118. Zha L, He L, Liang Y, et al. TNF- α contributes to postmenopausal osteoporosis by synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation. *Biomed Pharmacother.* Jun 2018;102:369-374.
119. Schett G, Teitelbaum SL. Osteoclasts and arthritis. *J Bone Miner Res.* Jul 2009;24(7):1142-1146.
120. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* Nov 2012;8(11):656-664.
121. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF- α on Bone Homeostasis. *Front Immunol.* 2014;5:48.
122. Martínez-Aguilar VM, Carrillo-Ávila BA, Sauri-Esquivel EA, et al. Quantification of TNF- α in Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7984891.
123. Murshed M, Harmey D, Millán JL, McKee MD, Karsenty G. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone. *Genes Dev.* May 1 2005;19(9):1093-1104.
124. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* Feb 2011;26(2):229-238.
125. Balemans W, Van Hul W. Human genetics of SOST. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* Oct-Dec 2006;6(4):355-356.
126. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* Sep 1 2000;289(5484):1504-1508.
127. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* Mar 2012;39(3):239-248.
128. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:421746.
129. Schepetkin I. Osteoclastic bone resorption: normal and pathological. *Ann N Y Acad Sci.* Dec 15 1997;832:170-193.
130. Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med.* Jan 2 2018;8(1).
131. Willert K, Jones KA. Wnt signaling: is the party in the nucleus? *Genes Dev.* Jun 1 2006;20(11):1394-1404.

132. Collette NM, Genetos DC, Economides AN, et al. Targeted deletion of Sost distal enhancer increases bone formation and bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug 28 2012;109(35):14092-14097.
133. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *Embo j*. Dec 1 2003;22(23):6267-6276.
134. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. Feb 2013;19(2):179-192.
135. Kusu N, Laurikkala J, Imanishi M, et al. Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. *J Biol Chem*. Jun 27 2003;278(26):24113-24117.
136. Collette NM, Yee CS, Muruges D, et al. Sost and its paralog Sostdc1 coordinate digit number in a Gli3-dependent manner. *Dev Biol*. Nov 1 2013;383(1):90-105.
137. Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone*. Mar 2017;96:45-50.
138. Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci (Landmark Ed)*. Jan 1 2011;16(1):21-30.
139. Ota K, Quint P, Ruan M, et al. TGF- β induces Wnt10b in osteoclasts from female mice to enhance coupling to osteoblasts. *Endocrinology*. Oct 2013;154(10):3745-3752.
140. Winkler DG, Sutherland MS, Ojala E, et al. Sclerostin inhibition of Wnt-3a-induced C3H10T1/2 cell differentiation is indirect and mediated by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem*. Jan 28 2005;280(4):2498-2502.
141. Vasiliadis ES, Evangelopoulos DS, Kaspiris A, Benetos IS, Vlachos C, Pneumáticos SG. The Role of Sclerostin in Bone Diseases. *J Clin Med*. Feb 2 2022;11(3).
142. Leupin O, Piters E, Halleux C, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem*. Jun 3 2011;286(22):19489-19500.
143. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. Feb 29 2008;283(9):5866-5875.

144. Cao Y, Jansen ID, Sprangers S, et al. IL-1 β differently stimulates proliferation and multinucleation of distinct mouse bone marrow osteoclast precursor subsets. *J Leukoc Biol.* Sep 2016;100(3):513-523.
145. Cao Y, Jansen IDC, Sprangers S, de Vries TJ, Everts V. TNF- α has both stimulatory and inhibitory effects on mouse monocyte-derived osteoclastogenesis. *J Cell Physiol.* Dec 2017;232(12):3273-3285.
146. Ohori F, Kitaura H, Marahleh A, et al. Effect of TNF- α -Induced Sclerostin on Osteocytes during Orthodontic Tooth Movement. *J Immunol Res.* 2019;2019:9716758.
147. Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pinar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine.* Jan 2019;113:433-439.
148. Sankardas PA, Lavu V, Lakakula B, Rao SR. Differential expression of periostin, sclerostin, receptor activator of nuclear factor- κ B, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand genes in severe chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent.* Feb 2019;10(1):e12369.
149. Rezaei Esfahrood Z, Yadegari Z, Veysari SK, Kadkhodazadeh M. Gingival crevicular fluid levels of sclerostin in chronic periodontitis and healthy subjects. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* Dec 2018;44(6):289-292.
150. Napimoga MH, Nametala C, da Silva FL, et al. Involvement of the Wnt- β -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* Jun 2014;41(6):550-557.
151. Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B. Gingival Crevicular Fluid Levels of Sclerostin, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Periodontitis. *J Periodontol.* Dec 2015;86(12):1396-1404.
152. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am.* May 2010;48(3):483-495.
153. Gao Y, Huang E, Zhang H, et al. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and estrogen receptor signaling synergistically promotes osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. *PLoS One.* 2013;8(12):e82436.
154. Kondoh S, Inoue K, Igarashi K, et al. Estrogen receptor α in osteocytes regulates trabecular bone formation in female mice. *Bone.* Mar 2014;60:68-77.

155. Chung YE, Lee SH, Lee SY, et al. Long-term treatment with raloxifene, but not bisphosphonates, reduces circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* Apr 2012;23(4):1235-1243.
156. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol.* Jun 2009;36(6):458-467.
157. Armitage GC. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol.* Aug 2003;74(8):1237-1247.
158. Gleissner C, Kempfski O, Peylo S, Glatzel JH, Willershausen B. Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser Doppler flowmetry. *J Periodontol.* Oct 2006;77(10):1762-1771.
159. Gibbs CH, Hirschfeld JW, Lee JG, et al. Description and clinical evaluation of a new computerized periodontal probe--the Florida probe. *J Clin Periodontol.* Feb 1988;15(2):137-144.
160. Uitto VJ. Gingival crevice fluid--an introduction. *Periodontol 2000.* 2003;31:9-11.
161. Bostanci N, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontol 2000.* Feb 2018;76(1):68-84.
162. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000.* Feb 2016;70(1):53-64.
163. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31:55-76.
164. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31:32-42.
165. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 2003;31:43-54.
166. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, Sujith I, Joseph J, Syedshah YP. Gingival Crevicular Fluid: An Overview. *J Pharm Bioallied Sci.* May 2019;11(Suppl 2):S135-s139.
167. Trindade F, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ, Amado F, Gomes PS, Vitorino R. Uncovering the molecular networks in periodontitis. *Proteomics Clin Appl.* Oct 2014;8(9-10):748-761.
168. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol.* Jan 2010;37(1):30-36.

169. Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. Feb 24 2021;26(5).
170. Hatipoğlu H, Yamalik N, Berberoğlu A, Eratalay K. Impact of the distinct sampling area on volumetric features of gingival crevicular fluid. *Journal of periodontology*. 2007;78(4):705-715.
171. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. Mar 2007;1098:216-229.
172. Rüdin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta*. Apr 1970;14(1):21-26.
173. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. Jun 2018;45 Suppl 20:S149-s161.
174. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. Jul 2021;21(7):426-440.
175. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. Nov 2012;39(11):1065-1074.
176. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol*. Apr 2013;40 Suppl 14:S85-105.
177. Genco RJ, Van Dyke TE. Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol*. Sep 2010;7(9):479-480.
178. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*. Jun 2020;83(1):90-106.
179. Türer Ç C, Durmuş D, Ballı U, Güven B. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid and Serum Endocan, Vascular Endothelial Growth Factor-A, and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels. *J Periodontol*. May 2017;88(5):493-501.

180. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*. Jul 2009;36 Suppl 10:15-19.
181. Bajaj JS, Matin P, White MB, et al. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Nov 1 2018;315(5):G824-g837.
182. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Dec 2018;6(12):954-965.
183. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab*. Mar 2017;28(3):199-212.
184. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000*. Oct 2016;72(1):54-75.
185. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. Jan 2015;15(1):30-44.
186. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. Feb 2021;7(1):109-122.
187. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. Jul 11 2020;20(1):204.
188. Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, et al. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. Mar 2020;26(2):439-446.
189. Wang CJ, McCauley LK. Osteoporosis and Periodontitis. *Curr Osteoporos Rep*. Dec 2016;14(6):284-291.
190. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. Jun 1993;94(6):646-650.
191. Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, Maier AB. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia. *Ageing Res Rev*. Apr 2012;11(2):320-324.
192. Steiniche T. Bone histomorphometry in the pathophysiological evaluation of primary and secondary osteoporosis and various treatment modalities. *APMIS Suppl*. 1995;51:1-44.

193. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater.* Jun 22 2018;35:365-385.
194. Ettinger MP. Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly. *Arch Intern Med.* Oct 13 2003;163(18):2237-2246.
195. Rizzoli R. Postmenopausal osteoporosis: Assessment and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Oct 2018;32(5):739-757.
196. Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* Nov 2014;29(11):2520-2526.
197. Bartl R, Frisch B. *Osteoporosis: diagnosis, prevention, therapy*: Springer Science & Business Media; 2009.
198. Zupan J, Komadina R, Marc J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues. *J Biomed Sci.* Mar 1 2012;19(1):28.
199. Abildgaard J, Tingstedt J, Zhao Y, et al. Increased systemic inflammation and altered distribution of T-cell subsets in postmenopausal women. *PLoS One.* 2020;15(6):e0235174.
200. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, et al. Increase in cytokine production (IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* Jan 1997;26(1):63-71.
201. Cohen-Solal ME, Graulet AM, Denne MA, Gueris J, Baylink D, de Vernejoul MC. Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption: involvement of cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 1993;77(6):1648-1653.
202. Pietschmann P, Grisar J, Thien R, et al. Immune phenotype and intracellular cytokine production of peripheral blood mononuclear cells from postmenopausal patients with osteoporotic fractures. *Exp Gerontol.* Nov 2001;36(10):1749-1759.
203. Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. *J Clin Lab Anal.* Jan 2020;34(1):e23016.
204. Fallon MD, Whyte MP, Craig RB, Jr., Teitelbaum SL. Mast-cell proliferation in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1983;35(1):29-31.

205. Ahlborg H, Johnell O, Nilsson B, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson M. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone*. 2001;28(3):327-331.
206. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health*. Sep 1990;44(3):241-245.
207. Johansen A, Evans RJ, Stone MD, Richmond PW, Lo SV, Woodhouse KW. Fracture incidence in England and Wales: a study based on the population of Cardiff. *Injury*. Nov-Dec 1997;28(9-10):655-660.
208. Pasco JA, Lane SE, Brennan-Olsen SL, et al. The Epidemiology of Incident Fracture from Cradle to Senescence. *Calcif Tissue Int*. Dec 2015;97(6):568-576.
209. Conti V, Russomanno G, Corbi G, et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(3):5452-5466.
210. Kanis J. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. *WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases*. 2007.
211. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. May 18 2002;359(9319):1761-1767.
212. Pinar G, Kaplan S, Pinar T, et al. The prevalence and risk factors for osteoporosis among 18-to 49-year-old Turkish women. *Women & health*. 2017;57(9):1080-1097.
213. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis international*. 2012;23(3):949-955.
214. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. Oct 2014;25(10):2359-2381.
215. Lewiecki EM, Silverman SL. Redefining osteoporosis treatment: Who to treat and how long to treat. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Aug 2006;50(4):694-704.
216. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. Jan 1991;90(1):107-110.
217. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med*. Dec 1983;75(6):899-901.

218. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* Aug 1994;9(8):1137-1141.
219. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* May 1998;13(5):763-773.
220. Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* Dec 2013;9(12):699-712.
221. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* Sep 2015;173(3):R131-151.
222. Adams J, Bishop N. DXA in adults and children. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Washington, DC; 2008:152-158.*
223. Mohammed ZA, Almeshal MA, Aldawsari SA, et al. Prevalence of fracture and osteoporosis and awareness of osteoporosis among general population of Majmaah City IN 2018. *INDO AMERICAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES.* 2019;6(1):357-361.
224. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* Oct-Dec 2019;22(4):453-471.
225. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* May 2020;26(Suppl 1):1-46.
226. D. S, G. G. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi. *Türk Osteoporoz Dergisi.* 2015;21:23-29.
227. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* Jul 2008;47 Suppl 4(Suppl 4):iv9-16.

228. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* Aug 2000;15(8):1526-1536.
229. Lewiecki EM. Update on bone density testing. *Curr Osteoporos Rep.* Dec 2005;3(4):136-142.
230. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J.* Aug 2007;83(982):509-517.
231. Sievänen H, Kannus P, Oja P, Vuori I. Dual energy X-ray absorptiometry is also an accurate and precise method to measure the dimensions of human long bones. *Calcif Tissue Int.* Feb 1994;54(2):101-105.
232. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Klauber M, Sartoris D. A population-based comparison of quantitative dual-energy X-ray absorptiometry with dual-photon absorptiometry of the spine and hip. *Calcif Tissue Int.* Nov 1991;49(5):305-307.
233. Lewiecki EM, Richmond B, Miller PD. Uses and misuses of quantitative ultrasonography in managing osteoporosis. *Cleve Clin J Med.* Aug 2006;73(8):742-746, 749-752.
234. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj.* May 18 1996;312(7041):1254-1259.
235. McNamara LM. Osteocytes and Estrogen Deficiency. *Curr Osteoporos Rep.* Dec 2021;19(6):592-603.
236. Jayusman PA, Nasruddin NS, Baharin B, Ibrahim N, Ahmad Hairi H, Shuid AN. Overview on postmenopausal osteoporosis and periodontitis: The therapeutic potential of phytoestrogens against alveolar bone loss. *Front Pharmacol.* 2023;14:1120457.
237. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* Dec 2001;6(1):197-208.
238. Guiglia R, Di Fede O, Lo Russo L, Sprini D, Rini GB, Campisi G. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Jan 1 2013;18(1):e93-99.
239. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers.* Sep 29 2016;2:16069.

240. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci*. Jan 25 2022;23(3).
241. Ayed MS, Alsharif AF, Divakar DD, Jhugroo C, Alosaimi B, Mustafa M. Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women. *Dis Mon*. Jun 2019;65(6):193-215.
242. Luo K, Ma S, Guo J, Huang Y, Yan F, Xiao Y. Association between postmenopausal osteoporosis and experimental periodontitis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:316134.
243. Al-Daghri NM, Aziz I, Yakout S, et al. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis. *Medicine (Baltimore)*. Jan 2017;96(4):e5780.
244. Fang H, Deng Z, Liu J, Chen S, Deng Z, Li W. The Mechanism of Bone Remodeling After Bone Aging. *Clin Interv Aging*. 2022;17:405-415.
245. Manjunath SH, Rakhewar P, Nahar P, Tambe V, Gabhane M, Kharde A. Evaluation of the Prevalence and Severity of Periodontal Diseases between Osteoporotic and Nonosteoporotic Subjects: A Cross-sectional Comparative Study. *J Contemp Dent Pract*. Oct 1 2019;20(10):1223-1228.
246. Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou AD, et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. *Oral Dis*. May 2012;18(4):353-359.
247. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. May 2007;39(2):175-191.
248. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. Dec 1975;25(4):229-235.
249. Poulsen S. Epidemiology and indices of gingival and periodontal disease. *Pediatr Dent*. 1981;3:82-88.
250. Lin CY, Chen F, Hariri A, et al. Photoacoustic Imaging for Noninvasive Periodontal Probing Depth Measurements. *J Dent Res*. Jan 2018;97(1):23-30.
251. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.

252. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000*. Feb 2016;70(1):65-79.
253. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000*. 2001;25:37-58.
254. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol*. May 1983;10(3):257-265.
255. Penoni DC, Fidalgo TK, Torres SR, et al. Bone Density and Clinical Periodontal Attachment in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res*. Mar 2017;96(3):261-269.
256. Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS, et al. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteoporos Int*. Apr 2013;24(4):1275-1283.
257. Moeintaghavi A, Pourjavad M, Dadgar S, Tabbakh NS. Evaluation of the association between periodontal parameters, osteoporosis and osteopenia in post menopausal women. *J Dent (Tehran)*. Sep 2013;10(5):443-448.
258. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. Feb 2004;83(2):156-160.
259. Waerhaug J. The gingival pocket; anatomy, pathology, deepening and elimination. *Odontol Tidskr*. 1952;60(Suppl 1):1-186; 170 figures.
260. Grant MM, Taylor JJ, Jaedicke K, et al. Discovery, validation, and diagnostic ability of multiple protein-based biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid to distinguish between health and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. Jul 2022;49(7):622-632.
261. Bostanci N, Heywood W, Mills K, Parkar M, Nibali L, Donos N. Application of label-free absolute quantitative proteomics in human gingival crevicular fluid by LC/MS E (gingival exudatome). *J Proteome Res*. May 7 2010;9(5):2191-2199.
262. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol*. Mar 1997;2(1):123-137.
263. Lamster IB, Hartley LJ, Vogel RI. Development of a biochemical profile for gingival crevicular fluid. Methodological considerations and evaluation of collagen-degrading and ground substance-degrading enzyme activity during experimental gingivitis. *J Periodontol*. Nov 1985;56(11 Suppl):13-21.

264. Hancock EB, Cray RJ, O'Leary TJ. The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. *J Periodontol.* Jan 1979;50(1):13-19.
265. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* Jun 2006;33(6):385-392.
266. Becerik S, Öztürk V, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol.* Oct 2012;83(10):1304-1313.
267. Thorat M, Pradeep AR, Garg G. Correlation of levels of oncostatin M cytokine in crevicular fluid and serum in periodontal disease. *Int J Oral Sci.* Dec 2010;2(4):198-207.
268. Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- β in patients with different periodontal diseases. *J Periodontal Res.* Feb 2015;50(1):44-51.
269. Yavuzyılmaz E, Yamalik N, Bulut S, Ozen S, Ersoy F, Saatçi U. The gingival crevicular fluid interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha levels in patients with rapidly progressive periodontitis. *Aust Dent J.* Feb 1995;40(1):46-49.
270. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol.* Aug 2014;41(8):748-759.
271. Jeffcoat MK. Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol.* Jul 1998;3(1):312-321.
272. Reddy MS. Oral osteoporosis: is there an association between periodontitis and osteoporosis? *Compend Contin Educ Dent.* Oct 2002;23(10 Suppl):21-28.
273. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* Jun 1997;14:173-201.
274. Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin 1 beta, interleukin 6, beta 2-microglobulin, and transforming growth factor-alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol.* Jun 1999;44(6):535-539.

275. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis--the second decade. *Endocrinology*. Jun 1998;139(6):2659-2661.
276. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol*. Feb 2006;21(1):12-20.
277. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. Feb 2 1995;332(5):305-311.
278. Miyazaki T, Matsunaga T, Miyazaki S, Hokari S, Komoda T. Changes in receptor activator of nuclear factor-kappaB, and its ligand, osteoprotegerin, bone-type alkaline phosphatase, and tartrate-resistant acid phosphatase in ovariectomized rats. *J Cell Biochem*. Oct 15 2004;93(3):503-512.
279. Gomes FI, Aragão MG, Barbosa FC, Bezerra MM, de Paulo Teixeira Pinto V, Chaves HV. Inflammatory Cytokines Interleukin-1 β and Tumour Necrosis Factor- α - Novel Biomarkers for the Detection of Periodontal Diseases: a Literature Review. *J Oral Maxillofac Res*. Apr-Jun 2016;7(2):e2.
280. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016;2016:1804727.
281. Romas E, Martin TJ. Cytokines in the pathogenesis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997;7 Suppl 3:S47-53.
282. Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol*. 1990;35(6):431-434.
283. Gokul K, Faizuddin M, Pradeep AR. Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health & disease: A biochemical study. *Indian J Dent Res*. May-Jun 2012;23(3):348-352.
284. Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis. *J Periodontol*. Feb 2014;85(2):270-280.

285. Varghese SS, Thomas H, Jayakumar ND, Sankari M, Lakshmanan R. Estimation of salivary tumor necrosis factor-alpha in chronic and aggressive periodontitis patients. *Contemp Clin Dent*. Sep 2015;6(Suppl 1):S152-156.
286. Afacan B, Öztürk V, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*. Jul 2019;90(7):788-797.
287. Ursărescu I, Păsărin L, Solomon S, et al. THE ASSESSMENT OF SERUM AND GCF PROINFLAMMATORY CYTOKINES LEVELS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AND PERIODONTAL DISEASE. *Romanian Journal Of Oral Rehabilitation*. 2014;6(4).
288. Chatzopoulos GS, Koidou VP, Wolff LF. Expression of Wnt signaling agonists and antagonists in periodontitis and healthy subjects, before and after non-surgical periodontal treatment: A systematic review. *J Periodontal Res*. Aug 2022;57(4):698-710.
289. Robinson JA, Chatterjee-Kishore M, Yaworsky PJ, et al. Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone. *J Biol Chem*. Oct 20 2006;281(42):31720-31728.
290. Sheng Z, Tong D, Ou Y, et al. Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in central south Chinese postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jun 2012;76(6):797-801.
291. Reckelkamm SL, Hannemann A, Kocher T, et al. Association between bone turnover markers and periodontitis: A population-based cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. Jul 2022;49(7):633-641.
292. Ozden FO, Demir E, Lutfioglu M, Acarel EE, Bilgici B, Atmaca A. Effects of periodontal and bisphosphonate treatment on the gingival crevicular levels of sclerostin and dickkopf-1 in postmenopausal osteoporosis with and without periodontitis. *J Periodontal Res*. Aug 2022;57(4):849-858.
293. Pinho RCM, Pimentel LB, Bandeira FAF, Dias R, Cimões R. Levels of serum sclerostin, metabolic parameters, and periodontitis in -postmenopausal women with diabetes. *Spec Care Dentist*. Nov 2017;37(6):282-289.
294. Vincent C, Findlay DM, Welldon KJ, et al. Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF α induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *J Bone Miner Res*. Aug 2009;24(8):1434-1449.

295. Kim BJ, Bae SJ, Lee SY, et al. TNF- α mediates the stimulation of sclerostin expression in an estrogen-deficient condition. *Biochem Biophys Res Commun*. Jul 20 2012;424(1):170-175.
296. Kim JH, Lee DE, Woo GH, Cha JH, Bak EJ, Yoo YJ. Osteocytic Sclerostin Expression in Alveolar Bone in Rats With Diabetes Mellitus and Ligature-Induced Periodontitis. *J Periodontol*. Aug 2015;86(8):1005-1011.
297. Payne JB, Stoner JA, Lee HM, Nummikoski PV, Reinhardt RA, Golub LM. Serum bone biomarkers and oral/systemic bone loss in humans. *J Dent Res*. Jun 2011;90(6):747-751.
298. Taguchi A, Uemura Y, Tanaka S, et al. Influence of symptomatic periodontal disease on changes in skeletal bone density during medication therapy for osteoporosis in postmenopausal women: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-04 and JOINT-05. *Arch Osteoporos*. Dec 27 2021;17(1):7.
299. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol*. Nov 2005;76(11 Suppl):2116-2124.
300. von Wöern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol*. Dec 1994;65(12):1134-1138.
301. Kribbs PJ, Chesnut CH, 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *J Prosthet Dent*. Jan 1990;63(1):86-89.
302. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent*. Feb 1990;63(2):218-222.
303. Mashalkar VN, Suragimath G, Zope SA, Varma SA. A Cross-Sectional Study to Assess and Correlate Osteoporosis and Periodontitis among Postmenopausal Women: A Dual Energy X-Ray Absorptiometry Study. *J Midlife Health*. Jan-Mar 2018;9(1):2-7.
304. Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, et al. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. *J Periodontol*. Mar 2002;73(3):298-301.
305. Durnez A, Paternotte S, Fechtenbaum J, et al. Increase in bone density in patients with spondyloarthritis during anti-tumor necrosis factor therapy: 6-year followup study. *J Rheumatol*. Oct 2013;40(10):1712-1718.

- 306.** Fu SC, Wang P, Qi MX, et al. The associations of TNF- α gene polymorphisms with bone mineral density and risk of osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* Sep 2019;22(9):1619-1629.
- 307.** Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor α agents on bone. *Curr Opin Rheumatol.* Sep 2012;24(5):576-585.
- 308.** Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Jul 2014;142:155-170.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



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



Sayı : E-40465587-050.01.04-518
Konu : Etik Kurul

07.11.2022

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Post Menopozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum ve Diş Eti Oluğu Sıvısı Sklerostin ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa) Düzeyi ile Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 27.10.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2022/192 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : a54b0824b476 **Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>**

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

Bilgi için : BURAK HANKAYA
Bilgisayar İşletmeni



EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞ İMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Araştırmanın Adı: Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum ve Diş Eti Oluğu Sıvısı Sklerostin ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa) Düzeyi ile Periodontitis Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

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

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

Çalışmamızda, menopoz sonrası sağlıklı ve osteoporoz (kemik erimesi) olan kadınlarda; sağlıklı ve periodontitisli (diş eti hastalığı olan) dişlerin diş eti sıvısından ve kan örneklerinden elde edilen biyobelirteçlerden hastalık ve sağlık durumlarındaki değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

EK-2 (Devam). Aydınlatılmış Onam Formu

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- Sigara ve alkol kullanmamak,
- ≥ 6 ay boyunca menopoz sonrası ve hormon tedavisi almamış olmak,
- 45-70 yaş aralığındaki menopoz sonrası kadın olmak,
- Diş hekimi tarafından diş eti hastalığının varlığının tespiti,
- Önceki 3 ayda antibiyotik tedavisi; (damar içi ilaç uygulaması) daha önce osteoporoz (kemik erimesi) tedavisi için herhangi bir ilaç kullanmamış olmak,
- Önceki 6 ayda cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedavi (diş eti tedavileri) almamış olmak,
- Periodontal durumu etkilediği bilinen osteoporoz (kemik erimesi) dışında herhangi bir sistemik hastalığı (şeker hastalığı, kronik böbrek hastalığı vs.) bulunmamak.

Kan değerlerinize bakıldıktan ve kemik yoğunluk ölçümlerinizi (DXA) yaptıktan sonra dental muayene için RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne yönlendirileceksiniz. Burada dişeti ve ağız sağlığı muayeneniz gerçekleştirilecektir. Periodontal sonda ile girişimsel olmayan ve anestezi gerektirmeyen bir şekilde periodontal ölçümlerinizi yapılacaktır. Diş eti cebinden ince kağıt şeritlere dişeti sıvısı emdirilerek sıvı toplanacaktır. Çalışmada kullanılmak üzere aynı seans kan örneği alınacaktır.

Çalışmaya dahil* ve dahil edilmeme** kriterlerine göre gerekli sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılan ve gönüllü olarak çalışmayı kabul eden katılımcılarımızdan çalışma grupları oluşturulacaktır. Katılımcılar çalışmanın herhangi bir aşamasında ayrılma hakkına sahiptir.

Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymalı, diş hekiminin sorularına hiçbir tesir altında kalmadan doğru yanıt vermeli, araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz. Toplam gönüllü sayısı 80 kişi olarak planlanmıştır. Bir defaya mahsus olmak üzere örneklem temini katılımınız için

EK-2 (Devam). Aydınlatılmış Onam Formu

yeterlidir.

Çalışmamıza dahil edildiğinizde hem diş eti muayeneniz hem de kemik tarama testleriniz yapılacak, hem de erken dönem hastalık varlığının teşhisi ile tedavilerinin yapılarak, periodontal hastalık ve postmenapozal osteoporozun önlenmesi, hastalık ve sağlık durumlarının karşılaştırılması ile teşhis ile tedavide yöntemlerinde yeni bakış açılarının elde edilmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Rutin muayene işlemleri olduğundan ve herhangi girişimsel işlem yapılmayacağından dolayı herhangi bir risk söz konusu değildir. Katılım koşullarına uyum halinde herhangi bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir. Ayrıca araştırmada herhangi bir yiyecek ve içecek etkileşimine neden olabilecek bir durum söz konusu değildir.

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

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

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Çalışmamız üniversite bünyesinde gerçekleştirildiğinden, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi çalışmamızı destekleyen kurumdur.

EK-2 (Devam). Aydınlatılmış Onam Formu

Çalışmaya katılmanız durumunda, size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır. İstedığınız zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

EK-2 (Devam). Aydınlatılmış Onam Formu

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

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI & S OYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAşTIRMACININ		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-3. Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	: Müjde Çilkuş
Eğitim	
Lise	: Esenyurt Anadolu Lisesi (2009-2013)
Lisans	: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2013-2018)
Uzmanlık	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı (2020-2023)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	