

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TÜKÜRÜK ASPROSİN, IL-39, IL-40 VE IL-1 β SEVİYELERİNİN
PERİODONTİTİSLİ DİYABETİK HASTALARDA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe Hümeyra ORUÇ

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ OSMAN BABAYİĞİT

KONYA-2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TÜKÜRÜK ASPROSİN, IL-39, IL-40 VE IL-1 β SEVİYELERİNİN
PERİODONTİTİSLİ DİYABETİK HASTALARDA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe Hümeysra ORUÇ

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ OSMAN BABAYİĞİT

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 24DU24007 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2025

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Görevlisi **Ayşe Hümeysra ORUÇ**'un "**Tükürük asprosin, IL-39, IL-40 ve IL-1 β seviyelerinin periodontitisli diyabetik hastalarda değerlendirilmesi**" başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / 2025

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TAŞTAN EROĞLU
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Dekanlığı tarafından .././20.. tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

Ayşe Hümeyra ORUÇ

BENZERLİK RAPORU

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 8	% 5	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	Kundak, Kübra. "Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Tükürük Melatonin, Malondialdehit, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres Seviyeleri Üzerine Etkisi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023 Yayın	<% 1
6	Gemrekoglu, Nadin. "Baslangıç Periyodontal Tedavinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisizliğini Değerlendirmesi.", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023 Yayın	<% 1
7	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
9	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimin yürütülmesinde değerli bilgi ve tecrübelerini benimle her zaman özveriyle paylaşan, bilimsel yönünün yanında destekleyici tavrı ile de bu süreci benim için kolaylaştıran kıymetli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi birikimlerinden faydalandığım bölüm hocalarım Doç. Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TAŞTAN EROĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÖZKAN ŞEN'e,

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Fiziksel olarak yanımda olamasalar da her zaman manevi destekleriyle bana güç veren sevgili dostlarıma,

Hayatım boyunca olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen, bugünlerimi borçlu olduğum, varlıkları ve destekleri en büyük güç kaynağım olan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	i
BEYANAT	ii
BENZERLİK RAPORU	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontal Hastalıklar	5
2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	6
2.2.1. Periodontal Sağlık	7
2.2.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis	8
2.2.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları	9
2.2.4. Periodontitis	9
2.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	13
2.3.1. Periodontal Hastalıkta Sitokinler	16
2.4. Periodontal Hastalıkta Adipokinler	20
2.4.1. Asprosin	21
2.5. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar	24
2.5.1. Obezite	25
2.5.2. Diabetes Mellitus	26
2.6. Periodontal Hastalıkların Teşhisinde Kullanılan Yöntemler	33
2.7. Hipotez ve Amaç	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Etik Onay	37
3.2. Birey Seçimi	37
3.3. Çalışma gruplarının oluşturulması	38
3.4. Çalışma Dizaynı	38
3.5. Periodontal Klinik Parametrelerin Ölçülmesi	38

3.5.1. Plak İndeksi.....	39
3.5.2. Gingival İndeks.....	39
3.5.3. Sondalamada Kanama Yüzdesi.....	40
3.5.4. Sondalama Derinliği	40
3.5.5. Çekilme Derinliği.....	40
3.5.6. Klinik Ataşman Seviyesi.....	40
3.5.7. Radyografik Değerlendirme.....	41
3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması.....	41
3.7. Biyokimyasal Analiz.....	41
3.7.1. Tükürük Örneklerinin Analizi.....	41
3.8. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Demografik Bulgular	44
4.2. Tüm Ağız Klinik Periodontal Bulgular	45
4.3. Tükürük Biyobelirteçlerinin ELİSA Sonuçları.....	47
4.4. Klinik Parametreler ve ELİSA Sonuçları Arasındaki Korelasyon	48
4.5. ROC Analizi.....	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKÇA.....	73
8. EKLER.....	94
Ek 1. Etik kurul kararı	94
Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	95

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

%	: Yüzde
ADA	: Amerikan diyabet derneği
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
AUC	: Eğri altında kalan alan
APA	: Amerikan periodontoloji akademisi
APF	: Avrupa periodontoloji federasyonu
cAMP	: Siklik adenizoin monofosfat
CRP	: C reaktif protein
DÇ	: Diş eti çekilmesi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DM	: Diabetes Mellitus
DOS	: Diş eti oluğu sıvısı
DS	: Diş sayısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmünoSorbent Test)
FBN1	: Fibrillin-1
FPG	: Açlık plazma glukozu
Gİ	: Gingival İndeks
HbA1c	: Glikolize hemogloblin
ICAM	: Hücreler arası yapışma molekülü
IL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakkarit
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
KY	: Keratinize diş eti yüksekliği
mm	: milimetre
n	: Frekans
Ogtt	: Oral glikoz tolerans testi
OPG	: Osteoprotegerin
Pİ	: Plak indeksi
pg	: Pikogram
PGE2	: Prostaglandin E2

PKA	: Protein kinaz A
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
RA	: Romatoid artrit
RAGE	: İleri glikasyon son ürün reseptörü
RANK	: Nükleer faktör Kappa B'nin Reseptör Aktivatör
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa B'nin Reseptör Aktivatör Ligandı
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SD	: Sondalama Derinliği
SK	: Sondalamada Kanama
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TGF-β	: Transforming growth factor β
Th	: Yardımcı T hücre
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TLR	: Toll-like receptor (Toll benzeri reseptör)
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
VCAM	: Vasküler hücre yapışma molekülü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1.** SS-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC eğrisi 49
Grafik 2. T2D-GS ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC eğrisi 50
Grafik 3. T2D-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC eğrisi 51



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Asprosin'in glukoz metabolizması ve insülin salınımı üzerindeki rolü 22
- Şekil 2.** Asprosin'in hedef organlar üzerindeki etkileri ve sinyal yolları 24
- Şekil 3.** Tükürük örneklerinin analizi 42



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması	7
Tablo 2. Çalışmaya katılan bireylere ait demografik bulgular	44
Tablo 3. Gruplar arası yaş, VKİ ve HbA1c değişkenlerinin dağılımı	45
Tablo 4. Çalışmaya katılan bireylerin tüm ağız periodontal parametrelerinin gruplara göre dağılımı	46
Tablo 5. Tükürük ELİSA bulgularının gruplar arası karşılaştırması.....	47
Tablo 6. Tükürük biyobelirteçleri ile klinik ve metabolik değişkenler arasındaki korelasyonlar	48
Tablo 7. SS-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC analizi bulguları	49
Tablo 8. T2D-GS ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC analizi bulguları	50
Tablo 9. T2D-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC analizi bulguları	51



ÖZET

Tükürük Asprosin, IL-39, IL-40 ve IL-1 β Seviyelerinin Periodontitisli Diyabetik Hastalarda

Değerlendirilmesi

Ayşe Hümeýra ORUÇ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2025

Giriş: Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plaklara karşı gelişen konak yanıtının neden olduğu kronik inflamatuvar hastalıklardır. Diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar, periodontal dokulardaki inflamasyonu şiddetlendirebilir. Günümüzde, bu iki hastalığın ortak patogenezi aydınlatmaya yönelik biyobelirteç temelli araştırmalar önem kazanmıştır. Bu çalışmada, diyabet ve/veya periodontitis varlığının, tükürükteki interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-39 (IL-39), interlökin-40 (IL-40) ve Asprosin düzeyleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya toplam 88 birey dört gruba ayrılarak dahil edildi: Sistemik sağlıklı gingival sağlıklı, sistemik sağlıklı periodontitisli, diyabetik gingival sağlıklı ve diyabetik periodontitisli bireyler. Tüm katılımcılardan tükürük örnekleri alındı. Örneklerin IL-1 β , IL-39, IL-40 ve asprosin düzeyleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle analiz edildi. Ayrıca bireylerin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), glikolize hemogloblin (HbA1c) gibi sosyodemografik verileri kaydedildi. Periodontal klinik parametreler ölçüldü ve istatistiksel analizler gerçekleştirildi.

Bulgular: Asprosin düzeyleri, diyabetik ve/veya periodontitisli bireylerde sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Asprosin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. IL-1 β düzeyleri ise periodontitisli bireylerde belirgin şekilde artış göstermiştir ve IL-1 β için yapılan ROC analizinde yüksek tanısal ayırt edicilik saptanmıştır (AUC=0.975). IL-40 düzeyleri, özellikle diyabetik periodontitisli bireylerde diğer gruplara göre anlamlı şekilde artmış olup ($p<0,05$), bu sitokin de hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. IL-39 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) ve ROC analizinde düşük ayırt edicilik göstermiştir (AUC=0.436).

Sonuç: Bu çalışmada, tükürükteki IL-1 β , IL-40 ve asprosin biyobelirteçlerinin sistemik ve periodontal durumlara duyarlı olduğu saptanmıştır. Özellikle IL-1 β ve asprosinin, hem diyabet hem de periodontitisli bireylerde artmış düzeylerde bulunması, bu biyobelirteçlerin tanısal amaçla kullanılabilirliğini göstermektedir. Araştırmamızın sonuçlarına dayanarak, araştırılan her iki biyobelirteç de periodontitis patogeneziinde güçlü bir role sahip olabilir. IL-40'ın periodontal inflamasyon sürecinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Tükürük analizi, invaziv olmayan ve pratik bir yöntem olarak periodontal ve sistemik inflamasyonun izlenmesinde klinik değere sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Adipokin, Asprosin, Diabetes mellitus, Periodontitis, Sitokin

ABSTRACT

Evaluation of Salivary Asprosin, IL-39, IL-40, and IL-1 β Levels in Diabetic Patients with Periodontitis

Ayşe Hümeyra ORUÇ

PERIODONTOLOGY DEPARTMENT
SPECIALIZATION THESIS / KONYA – 2025

Introduction: Periodontal diseases are chronic inflammatory conditions resulting from the host response to microbial dental plaque. Systemic diseases such as diabetes mellitus may exacerbate inflammation in periodontal tissues. Recently, biomarker-based studies aiming to elucidate the common pathogenesis of these two conditions have gained significant importance. This study aimed to investigate the effects of diabetes and/or periodontitis on salivary levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-39 (IL-39), interleukin-40 (IL-40), and asprosin.

Methods: A total of 88 individuals were included in the study and divided into four groups: systemically healthy with gingival health, systemically healthy with periodontitis, diabetic with gingival health, and diabetic with periodontitis. Saliva samples were collected from all participants. IL-1 β , IL-39, IL-40, and asprosin levels were analyzed using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Sociodemographic data including age, sex, body mass index (BMI), and glycated hemoglobin (HbA1c) were recorded. Periodontal clinical parameters were also measured, and statistical analyses were performed.

Results: Asprosin levels were significantly higher in individuals with diabetes and/or periodontitis compared to systemically and periodontally healthy individuals ($p < 0.05$). A positive correlation was observed between asprosin levels and BMI. IL-1 β levels were notably elevated in individuals with periodontitis, and ROC analysis for IL-1 β demonstrated high diagnostic accuracy (AUC = 0.975). IL-40 levels were significantly increased in diabetic individuals with periodontitis compared to other groups ($p < 0.05$), indicating its association with disease severity. No statistically significant difference was observed in IL-39 levels among the groups ($p > 0.05$), and it showed low diagnostic accuracy in ROC analysis (AUC = 0.436).

Conclusion: In this study, salivary IL-1 β , IL-40, and asprosin levels were found to be sensitive to systemic and periodontal conditions. Especially the elevated levels of IL-1 β and asprosin in individuals with both diabetes and periodontitis suggest that these biomarkers may have diagnostic potential. Based on our findings, these biomarkers may play a significant role in the pathogenesis of periodontitis. IL-40 is thought to be involved in the periodontal inflammatory process. Salivary analysis, being non-invasive and practical, may have clinical value in monitoring both periodontal and systemic inflammation.

Keywords: Adipokine, Asprosin, Cytokine, Diabetes mellitus, Periodontitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis, diş yüzeyinde oluşan mikrobiyal biyofilmin neden olduğu, inflamasyona ve periodontal destek dokularının ilerleyici yıkımına yol açabilen kronik bir enfeksiyöz hastalıktır (Frencken ve ark., 2017). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021'de yayınladığı kılavuzda, 2017 yılında 3,5 milyardan fazla insanın ağız hastalıklarından etkilendiği gösterilmiştir. Bu kılavuza göre, yaşlı bireyler başta olmak üzere yaklaşık 796 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen şiddetli periodontal hastalık, diş kaybının önde gelen nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır (Peres ve ark., 2019). Bunun nedeni, periodontal ceplerde bulunan bakterilerin, diş etinde enfeksiyona, periodontal cep oluşumuna, ataşman kaybına ve alveoler kemik rezorpsiyonuna yol açan bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilmesi ve bunun sonucunda diş kaybına bağlı olarak çiğneme, konuşma ve estetik gibi temel ağız fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilmesidir (Aral ve ark., 2020). Primer etiyolojik etken mikrobiyal dental plak olmakla birlikte, hastalığın ilerlemesi ve şiddeti, dental biyofilmdeki patojen mikroorganizmalar ile konak yanıtı arasındaki etkileşimlere bağlıdır (Becerik ve ark., 2012). Bakteriler veya toksinleri nedeniyle oluşan konak cevabı, periodontitiste kemik kaybı oluşmasında önemli rol oynar (Gümüş ve ark., 2014).

Diabetes Mellitus (DM), bozulmuş glukoz toleransı ve hiperglisemi ile karakterize çok yönlü bir metabolik hastalıktır. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), insülin direncinin arka planında pankreatik β (beta)-hücre disfonksiyonuna bağlı olarak insülin sekresyonunda ilerleyici bir kayıp olduğunda ortaya çıkmaktadır. Diyabetteki sekonder patofizyolojik değişiklikler mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık) komplikasyonların gelişmesine yol açar. Periodontitis, günümüzde diyabetin “altıncı komplikasyonu” olarak kabul edilmektedir (Löe, 1993). Ayrıca inflamasyon varlığı hem periodontitis hem de DM'de önemli bir faktördür ve her iki hastalığın gelişimine katkısı iyi bilinmektedir (Păunică ve ark., 2023).

Sitokinler, hücre sinyallemeinden ve iletişiminden sorumlu olan peptid yapılı moleküllerdir. Sitokinler sadece kanda değil, aynı zamanda tükürük, diş eti oluğu sıvısı (DOS), plazma ve sinoviyal sıvı gibi çeşitli biyolojik örneklerde de tespit edilebilmektedir. Bu yönüyle, biyolojik örneklerde ölçülen sitokin düzeyleri; sistemik ve lokal inflamatuvar durumların izlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak

değerlendirilmektedir (Madson ve ark., 1994; Sorsa ve ark., 2016). Özellikle periodontitis gibi inflamatuvar hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde, tükürük ve DOS örneklerinden elde edilen sitokin düzeylerinin analizi klinik açıdan değerli bilgiler sunmaktadır (Pan ve ark., 2019). Periodontal patojenler, doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyararak, inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine artmasına yol açan biyolojik ajanların salınımına sebep olur. Bu durum, edinilmiş bağışıklık sistemini harekete geçirerek periodontitisin daha fazla ilerlemesine yol açar. İmmün yanıt devam ettikçe salınan sitokinler ve kemokinler periodontal ligamente, diş etlerine ve alveol kemiğine zarar verebilir.

İnflamatuvar bir süreç olan periodontal hastalık patogenezi, kazanılmış ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından yönetilmektedir. Periodontal dokularda kolonize olabilmeye, konağın savunma mekanizmalarını aşabilme ve doku yıkımına yol açabilme özelliklerine sahip olan patojenler konak cevabının oluşumuna neden olur (Graves, 2008). Bu immün yanıt, yıkıcı enzimlerin üretilmesi ve salınımı ile osteoklastogenezin uyarılması sonucunda periodontal dokularda yıkıma yol açmaktadır. Şiddetli periodontitis olgularında, konak savunmasının ilk aşaması olarak polimorfonükleer lökositler (PMNL), periodontal patojenlere yanıt olarak gingival sulkusa göç eder ve burada konumlanır. PMNL'ler, bölgeye göç ettikten sonra fagositoz yoluyla patojenleri elimine etmeye çalışırken, aynı zamanda degranülasyon yoluyla enzimler ve serbest oksijen radikalleri üretmektedir. Bu hücreler, antimikrobiyal savunmayı desteklemek amacıyla reaktif oksijen türleri (ROT) içeren moleküller salgılamaktadır. Ancak aşırı ROT üretimi, periodontal ligamentte, alveoler kemikte ve gingival dokularda oksidatif stresin gelişmesine neden olmaktadır. Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin, antioksidanlar aleyhine bozulması durumudur ve bu dengenin bozulması periodontal doku yıkımına katkıda bulunan önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Çanakçı ve ark., 2005).

Yağ dokusu, vücutta enerji depolamanın yanı sıra, endokrin bir organ olarak da önemli işlevlere sahiptir. Özellikle beyaz yağ dokusu, adipokin adı verilen çeşitli biyolojik aktif maddeleri üretir. Bu adipokinler, vücuttaki metabolik süreçleri ve inflamasyon yanıtlarını düzenleyen pro- veya anti-inflamatuvar sitokinlerdir. Adiponektin, visfatin, leptin ve resistin bu grup içinde yer alan başlıca adipokinlerdir ve her biri, farklı sağlık durumlarına etki ederek, metabolizmayı ve bağışıklık sistemini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Dilsiz ve ark., 2010; Zhu ve ark., 2017). Yeni bir

glukojenik protein adipokin olarak keşfedilen asprosin, beyaz yağ dokusundan salınır ve dolaşımında nanomolar düzeyde bulunur (Yuan ve ark., 2020). Asprosinin merkezi sinir sistemi, periferik dokular ve organlar üzerinde birden fazla etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Sırasıyla olfaktör reseptörü 4M1 ve protein tirozin fosfataz reseptörü δ adı verilen bir hücre yüzeyi reseptörü aracılığıyla glukojenik ve iştah uyarıcı hormon olarak etki eder (Mishra ve ark., 2022). Olfaktör reseptörü 4M1, insanlarda birincil asprosin reseptörü olarak kabul edilirken, farelerdeki ortologu OLFR734'tür. Dolaşımdaki asprosin, hepatositlerin yüzeyinde bulunan OLFR734 reseptörüne bağlanarak, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ikinci haberci sistemi aracılığıyla protein kinaz A (PKA) sinyal yolunu aktive eder. Buna bağlı olarak hepatik glikoz üretimini destekler. OLFR734, testis, karaciğer, böbrek, koku alma epitel dokusu ve koku alma soğanında belirgin bir şekilde eksprese edilmektedir (Romere ve ark., 2016). Asprosinin, birden fazla alt akış sinyal yolu aracılığıyla iştah, glikoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozu gibi olayları düzenlemede önemli bir etkisi vardır (Jung et al., 2019; Lee et al., 2019; Romere et al., 2016; Zhang et al., 2019). Araştırmalar asprosinin birçok hücre tipinin inflamatuvar yanıtlarında rol oynadığını ortaya koymuştur. TLR4-JNK yoluna göre asprosin, pankreas adacık hücrelerinin iltihaplanmasına ve işlevsiz hale gelmesine neden olur (Lee ve ark., 2019).

İnterlökin-39, IL-12 ailesinin en son keşfedilen üyesi olup, IL-23p19 ve Ebi3 alt birimlerinden oluşan 54 kDa'lık bir heterodimerdir. Literatürde, bu sitokin lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan B hücreleri tarafından salgılanmakta olup, uyarı süresi ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. IL-39'un mRNA'sı özellikle dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından ifade edilmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, IL-39'un IL-23R/gp130 reseptörüne bağlanarak STAT1 ve STAT3 sinyal moleküllerini aktive ettiğini ve böylece inflamatuvar yanıtları aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, IL-23p19'un endotel hücrelerinde hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu artırarak lökositlerin endotele bağlanmasını kolaylaştırdığı ve transendotelial geçişlerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Zundler ve Neurath, 2015; Lu ve ark., 2020).

IL-40, C17orf99 geni tarafından kodlanmaktadır ve bilinen diğer sitokin ailelerinden farklı bir yapıya sahiptir (Catalan-Dibene et al., 2017). IL-40, otoimmün

hastalıklarla ilişkili yakın zamanda keşfedilen bir sitokindir. IL-40'ın potansiyel olarak bağışıklık tepkilerini veya inflamasyon süreçlerini düzenlemede bir rolü olabileceği düşünülmektedir. IL-40, B lenfositleriyle ilişkilidir ve genellikle proinflamatuvar bir sitokin olarak kabul edilir (Navrátilová ve ark., 2021). Bu özellikleri nedeniyle, IL-40'ın immün yanıtın regülasyonunda ve inflamatuvar süreçlerin sürdürülmesinde rol oynaması, periodontal hastalık gibi kronik inflamatuvar durumlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

IL-1 β , periodontitiste immün-inflamatuvar yanıt ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olarak başlıca proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve ekstraselüler matrisi parçalayan enzimlerin salınımını indükler ve bu da periodontal doku yıkımına yol açar (Cekici ve ark., 2014; Papathanasiou ve ark., 2020) . IL-1 β seviyelerindeki artış, gingival inflamasyonun başlamasından kısa bir süre sonra DOS'ta ve tükürükte tespit edilebilir (Salah ve Abdulbaqi, 2023).

Bu bağlamda, mevcut çalışmada; periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerden alınan tükürük örneklerindeki IL-1 β , IL-39, IL-40 ve asprosin düzeylerinin değerlendirilmesi, bahsedilen adipokin ve sitokinlerin seviyesinin diyabetik hastalardaki değişiminin incelenmesi ve klinik parametreler ile aralarındaki olası korelasyonun incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum; diş eti, periodontal ligament, kök yüzeyini kaplayan sement ve alveol kemiğinden oluşan dokular bütünüdür. Bu dokularda meydana gelen kazanılmış ve genetik hastalıklarına periodontal hastalıklar adı verilmektedir. Periodontal hastalık, spesifik mikroorganizma veya mikroorganizma gruplarının neden olduğu aktif yıkım ve remisyon dönemleri gösteren, dişin vaskülarize destek dokularında kronik inflamasyon ve yıkım ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır (Goodson ve ark., 1982). 1960'lı yılların ortalarında yapılan araştırmalar, bu hastalığın bakteriyel bir etiolojiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Loe ve ark., 1965). Daha sonraki çalışmalarda ise, hastalığın yalnızca bakteriyel etkenlerle sınırlı olmadığı, konakçı bağışıklık yanıtının da hastalığın gelişiminde rol oynadığı kabul edilmiştir (Lang ve ark., 2009). Hastalığın başlaması ve ilerlemesinde bakteriyel komponentler, konağın immün yanıtı, çevresel ve genetik faktörler rol alır (Slots, 2013). Konak tarafından bakteriyel kolonizasyona karşı üretilen bazı medyatörler periodontal hastalıktaki doku yıkımından sorumludur. Aktif PMNL, fibroblastlar ve endotelial hücrelerden salınan bazı sitokinler bu yıkıma sebep olabilmektedir (Chapple ve Matthews, 2007).

Periodontal hastalığın patolojik süreci, öncelikle diş etinde sınırlı olan gingivitis ile başlar ve zamanla periodontal ligament ile alveoler kemiği de etkileyen periodontitise dönüşür (Kinane, 2000). Gingivitis, diş eti kenarının altına veya diş eti kenarında dental plak birikimine bağlı olarak gelişen yumuşak dokular ile sınırlı inflamatuvar tablodur (Loe ve ark., 1965). Periodontitis ise biyofilm ile konak arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan ve diş destekleyen dokularda ilerleyici yıkımla karakterize edilen, kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Periodontal hastalığın klinik belirtileri arasında gingival inflamasyon, ataşman kaybı, sondalama derinliğinde artış, alveol kemiği kaybı, dişlerde mobilite ve patolojik yer değiştirme yer almaktadır (Papapanou ve ark., 2018). Ayrıca çiğneme fonksiyonu, estetik, özgüven ve hayat kalitesini olumsuz etkileyecek seviyede diş kaybına neden olan ana unsurdur (Tonetti ve ark., 2017).

2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıkların sınıflandırılması, klinik tanı ve tedavi süreçlerinin etkin yönetiminin yanı sıra, bu hastalıkların etiyolojik faktörleri, patogenezi, doğal seyirleri ve tedavi yaklaşımları konusunda derinlemesine araştırmalar yapılabilmesine olanak tanır. Bu sınıflandırma, hastalıkların daha iyi anlaşılmasına ve daha hedeflenmiş tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlar (G. Caton ve ark., 2018). Periodontal hastalıklar, yüzyılı aşkın bir süredir tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Ancak bu hastalıkların tam olarak anlaşılması ve sınıflandırılması oldukça karmaşık bir süreç olduğundan, literatürde sürekli olarak güncellemeler yapılmaktadır (Van Der Velden, 2005). Bu amaçla 1870'li yıllardan günümüze kadar periodontal hastalıkların klinik, patolojik ve enfeksiyöz özellikleri temel alınarak çeşitli sınıflamalar yapılmıştır (Armitage, 2002). Amerikan Periodontoloji Akademisi (APA) tarafından 1999 yılında yapılmış olan sınıflamada; diş eti hastalıkları, kronik periodontitis, agresif periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olarak ortaya çıkan periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar, periodontal apseler, endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis, gelişimsel veya kazanılmış deformiteler olarak 8 kategoriye ayrılmıştır (Armitage, 1999). Bu sınıflama, takip eden 17 yıl boyunca periodontoloji alanındaki hem klinik uygulamalarda hem de bilimsel çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak hastalıkların patobiyolojilerinin birbirleriyle çakışması, net olmayan ayrımlar, kesin olmayan tanı ve uygulama zorlukları nedenleriyle APA ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (APF) tarafından 2017 yılında Dünya Periodontoloji Çalıştayı yapılarak yeni bir sınıflama tanımlanmıştır (G. Caton ve ark., 2018). Yeni sınıflama ile mevcut periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi belirlenirken aynı zamanda hastanın periodontitis için yatkınlığının ve/ya prognozunun belirlenmesi hedeflenmektedir. Güncellenen sınıflamaya göre periodontal hastalıklar:

- 1) Periodontal sağlık ve diş eti hastalıkları/durumları,
- 2) Periodontitis,
- 3) Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar,
- 4) Peri-implant hastalıklar ve durumlar olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması

Periodontal sağlık ve diş eti hastalıkları/ durumları	<ul style="list-style-type: none">• Periodontal ve Diş Eti Sağlığı• Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis• Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları
Periodontitis	<ul style="list-style-type: none">• Nekrotizan Periodontal Hastalıklar• Periodontitis• Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis
Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar	<ul style="list-style-type: none">• Periodontal Destekleyici Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar• Periodontal Apseler ve Endodontik Periodontal Lezyonlar• Mukogingival Deformiteler ve Durumlar• Travmatik Okluzal Durumlar• Plak kaynaklı Diş eti Hastalıkları/ Periodontitisi Modifiye Eden Protez ve Diş ile İlişkili Faktörler
Peri-implant hastalıklar ve durumlar	<ul style="list-style-type: none">• Peri-implant Sağlık• Peri-implant Mukozitis• Peri-implantitis• Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, periodontal hastalıkların tedavi sürecinde başarıyı değerlendirmede temel bir klinik kriter olarak kabul edilmektedir. DSÖ'ye göre sağlık; yalnızca hastalık veya sakatlık durumunun yokluğu değil, aynı zamanda tam bir fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik hâlidir. Bu tanıma paralel olarak, periodontal sağlık; bireyin fonksiyonlarını sorunsuz sürdürebilmesi ve geçmiş hastalıkların fiziksel ya da psikolojik etkilerinden korunmuş olmasıyla tanımlanmalıdır. Bu durumda, aktif inflamatuvar periodontal hastalıkların bulunmaması temel ölçüttür (Saxena ve Yasamy, 2020).

Periodontal sağlık, hastalık başlamadan önceki safhayı tanımlıyor olmakla birlikte hastalığın tedavisi sonrasında anatomik olarak azalmış periodonsiyum durumunu da içerebilir. 2017 sınıflamasına göre periodontal ve gingival sağlık, iki ana kategoride değerlendirilmektedir:

1. Sağlıklı periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı
2. Azalmış periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı (G. Caton ve ark., 2018).

Klinik olarak sağlıklı terimi hem doğal ve bozulmamış periodonsiyumda hem de geçmişte hastalık nedeniyle azalmış periodonsiyumda, sondalamada kanama, ödem,

eritem ve herhangi bir hastalık belirtisinin bulunmaması durumunu ifade etmektedir (Chapple ve ark., 2018).

2.2.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis

Dental plağa bağlı olarak ortaya çıkan gingivitis, serbest diş eti kenarı ve diş eti oluşunda biriken bakteriyel plağa karşı diş eti dokularında gelişen inflamatuvar bir yanıt olarak tanımlanır (Loe ve ark., 1965). Sadece diş etini etkilediği için ataşman ve alveol kemiği kaybı görülmez ve tedavi edildiği takdirde geri dönüşümlüdür (Armitage, 1999). Plağa bağlı gingivitis doğrudan diş kaybına sebep olmaz fakat periodontitis gelişimi için birincil risk faktörü olarak kabul edilir (Lang et al., 2009). Gingivitisin gelişebilmesi için biyofilmin bölgede bozulmadan birkaç gün boyunca kalması gerekir. Bu süreçte, biyofilm ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki simbiyotik denge bozulur ve disbiyozis ortaya çıkar. Konağın bağışıklık yanıtı ise endokrin bozukluklar, beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı ve hematolojik durumlar gibi faktörlerden etkilenebilir (Zmora ve ark., 2017).

Epidemiyolojik veriler, plağa bağlı gingivitisin dişleri bulunan her yaş grubundaki bireylerde görülebileceğini ve bunun en yaygın periodontal hastalık türü olduğunu ortaya koymaktadır (White ve ark., 2012). Sağlıklı bir periodonsiyumda plağa bağlı gingivitisin başlangıç aşamasında, klinik belirtiler belirgin olmayabilir (Takata ve ark., 1999). Gingivitisli bireylerde en sık karşılaşılan belirtiler arasında diş etinde kızarıklık, şişlik, kanama, hassasiyet, büyüme ve ilerlemiş lezyonlarda ağız kokusu yer alır (Quirynen ve ark., 2009). Sondalamada kanama yüzdesi, ataşman ve kemik kaybı olmayan bireylerde %10 veya daha fazla ise gingivitis varlığından bahsedilebilir. Plağa bağlı gingivitis, kanama yüzdesine göre yaygınlık açısından iki gruba ayrılır:

1. Kanama %10-30 arasında olduğunda lokalize gingivitis,
2. Kanama %30'un üzerinde olduğunda ise generalize gingivitis olarak sınıflandırılır (Chapple ve ark., 2018; Trombelli ve ark., 2018).

Gingivitisin bir diğer dikkat çekici belirtisi, portakal kabuğu görünümünün ödem nedeniyle kaybolmasıdır (Orban, 1948). Dental plak biyofilmi ile ilişkili gingivitisler, son güncellemeler doğrultusunda periodonsiyumun durumuna göre üç farklı kategoriye ayrılmıştır (Chapple ve ark., 2018):

1. Bozulmamış periodonsiyumda gelişen gingivitis,
2. Periodontitis kaynaklı olmayan azalmış periodonsiyumda gelişen gingivitis,

3. Başarılı bir şekilde tedavi edilmiş periodontitis sonrası azalmış periodonsiyumda gelişen gingivitis.

Periodontitis öyküsü bulunan ve azalmış periodonsiyuma sahip bireylerde, hastalığın tekrarlama riski diğer durumlara göre daha yüksektir. Bu nedenle, bu hastalarda düzenli bireysel risk değerlendirmesi yapılması, ideal hasta yönetimine önemli katkılar sağlar. Ayrıca araştırmalar, ataşman kaybının meydana geldiği bölgelerde zamanla daha fazla diş eti iltihabı görüldüğünü, buna karşın periodontal ataşmanın korunduğu alanlarda iltihaplanmanın daha az olduğunu ortaya koymuştur (Ramseier ve ark., 2017).

2.2.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları

Bakteriyel plağın neden olmadığı ve bu nedenle plağın uzaklaştırılmasıyla düzelmeyen gingival hastalıkların görüldüğü durumlardır. Bu tür gözlenen gingival durumlar, lokalize olabileceği gibi genel bir sistemik hastalığın yansıması olarak da ortaya çıkabilir. Dental plakla ilişkili olmayan gingival hastalıklar çeşitli başlıklar altında incelenir. Bunlar arasında genetik ve gelişimsel bozukluklar; bakteriyel, viral ve fungal kökenli spesifik enfeksiyonlar; inflamatuvar ve immün lezyonlar, epulis ve granülom gibi reaktif durumlar; premalign ve malign neoplazmlar; endokrin ve metabolik bozukluklar; travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar yer alır (Holmstrup ve ark., 2018).

Tanı, ayrıntılı bir anamnez, klinik muayene ve gerekli ise biyopsi, histopatolojik inceleme ya da mikrobiyolojik testlerle konur. Lezyonun klinik görünümü, lokalizasyonu, süresi ve hastanın sistemik durumu tanısal süreçte belirleyicidir. Tedavi, alta yatan nedene yöneliktir. Dental plağın yokluğu, tedavide plak kontrolünü önemsiz kılmaz; çünkü hijyenin sağlanması lezyonun sekonder enfeksiyon riskini azaltır ve iyileşme sürecini destekler (Holmstrup ve ark., 2018).

2.2.4. Periodontitis

Periodontitis, dental biyofilm ile konak arasındaki disbiyozis sonucu ortaya çıkan ve diş destekleyen dokularda ilerleyici yıkımla karakterize edilen, çok faktörlü kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Bu hastalığın temel klinik özellikleri arasında destek doku yıkımına bağlı klinik ataşman kaybı, radyografik olarak gözlemlenebilen alveol kemiği kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanaması yer alır (Papapanou ve ark., 2018).

Periodontitis, yaygınlığı yüksek olan ve kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların küresel yüküne önemli ölçüde katkıda bulunan bir halk sağlığı sorunudur (Tonetti ve ark., 2017). Küresel Hastalık Yüğü çalışmaları, hastalıkların ve yaralanmaların toplumlar üzerindeki etkisini ölüm oranları ve yaşam kalitesi kaybı gibi göstergelerle değerlendiren kapsamlı epidemiyolojik analizler sunar (Murray ve Lopez, 2013). Bu çalışmalara göre, periodontitis 1990 ile 2010 yılları arasında en yaygın hastalıklardan biri olarak sınıflandırılmış olup (Kassebaum ve ark., 2014), 2019 yılına kadar yapılan güncellemeler bu yaygınlığın hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini doğrulamaktadır (Wu ve ark., 2022).

Periodontitis, geçmişte evrensel olarak kabul görmüş çeşitli sınıflama sistemleri çerçevesinde, genellikle hastalıklı bireyin yaşı ve yıkım hızı gibi kriterlere göre sınıflandırılmıştır. 1989 yılında yapılan bir sınıflama sisteminde, erken yaşta başlayan periodontitis, "Erken Başlayan Periodontitis" olarak tanımlanmışken, 1999'daki güncellenmiş sınıflama ile bu form "Agresif Periodontitis" olarak yeniden adlandırılmıştır. Aynı şekilde, erişkinlerde daha sık görülen periodontitis, "Erişkin Periodontitis" olarak tanımlanırken, bu form daha sonra "Kronik Periodontitis" olarak değiştirilmiştir (Armitage, 1999).

Daha önce "kronik" veya "agresif" olarak tanımlanan periodontitis formları, günümüzde tek bir "periodontitis" kategorisi altında toplanmıştır. 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayında belirtilen güncel sınıflama kriterlerine göre, periodontitis teşhisi koyabilmek için, birbirine komşu olmayan en az iki dişte interdental ataşman kaybının varlığı ya da yine en az iki dişin oral ya da bukkal yüzeylerinde ≥ 3 mm sondalanabilir cep derinliği ile birlikte gözlemlenen, ≥ 3 mm klinik ataşman kaybı bulunması gerekmektedir. Ancak, travma kaynaklı diş eti çekilmeleri, dişin servikal hattına kadar ilerleyen çürükler, üçüncü büyük azı dişlerinin malpozisyonuna bağlı olarak gelişen ikinci büyük azı dişlerinin distalindeki klinik ataşman kaybı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar ve vertikal kök fraktürlerine bağlı oluşan klinik ataşman kayıpları, periodontitis tanısı için geçerli sayılmamaktadır (Holtfreter ve ark., 2015; Papapanou ve ark., 2018).

2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayında, periodontitis formları patofizyolojilerine göre üç alt grupta sınıflandırılmıştır (G. Caton ve ark., 2018):

1. Nekrotizan periodontal hastalıklar,

2. Sistemik bir hastalığın belirtisi olarak ortaya çıkan periodontitis,
3. Periodontitis.

2017 yılında kabul edilen Periodontal ve Periimplant Hastalık ve Durumlar Sınıflamasına göre periodontitis evre ve derece sistemiyle sınıflandırılmaktadır. Evre, büyük ölçüde hastalığın başlangıçtaki şiddetine ve hastalığın yönetiminin karmaşıklığına dayanır. Derece ise, hastalığın ilerleme hızının geçmiş verilere dayanarak analiz edilmesi, ilerleme riskinin değerlendirilmesi gibi biyolojik özellikler hakkında ek bilgiler sunar. Ayrıca, tedavinin beklenen sonuçları ile hastalığın ve tedavisinin hastanın genel sağlığına olası olumsuz etkilerinin değerlendirilmesi de bu sınıflamaya dahildir. Derece, klinisyenin bireysel hasta faktörlerini göz önünde bulundurarak kapsamlı bir vaka yönetimi yapmasına olanak tanır (G. Caton ve ark., 2018; Papapanou ve ark., 2018).

2.2.4.1. Periodontitisin Evreleri

Periodontitis, klinik ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı, furkasyon tutulumu, kemik yıkım şeklinin vertikal veya horizontal olması ve periodontal hastalık nedeniyle kaybedilen diş sayısı gibi verilere dayanarak, hastalığın şiddeti, yaygınlığı ve tedavi sürecinin karmaşıklığına göre dört evreye ayrılmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

- **Evre I periodontitis:** Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki geçiş aşamasıdır. Ataşman kaybının erken evrelerini temsil eder. Bu nedenle, evre I periodontitisli hastalarda, gingival inflamasyonun ve biyofilm disbiyozun devam etmesine yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. İnterdental klinik ataşman kaybı, kaybın en fazla olduğu bölgelerde 1-2 mm civarındadır. Radyografik incelemede ise alveoler kemik kaybı, koronal üçlüde %15'ten daha düşük olup, genellikle horizontal kemik kaybı görülür. Sondalanan maksimum cep derinliği 4 mm veya daha azdır; ancak tanının konulabilmesi için bu ceplerin komşu olmayan en az iki dişte tespit edilmesi gereklidir. Ayrıca periodontitis nedeniyle diş kaybı meydana gelmez.
- **Evre II Periodontitis:** Bu evre, diş destek dokularında belirgin doku hasarının gözlemlendiği bir aşamadır. En fazla kaybın olduğu bölgelerde interdental klinik ataşman kaybı 3-4 mm olarak ölçülür. Radyografik değerlendirmede genellikle horizontal kayıp vardır ve alveoler kemik kaybı koronal üçlüde %15-33 arasındadır. Sondalanan maksimum cep derinliği 5 mm veya daha azdır. Tanının

doğrulanabilmesi için bu ceplerin komşu olmayan en az iki dişte bulunması gerekmektedir. Bu evrede periodontitise bağlı diş kaybı bulunmaz.

- **Evre III Periodontitis:** Bu evrede epitelyal ataşmanda belirgin hasarlar bulunmaktadır ve tedavi edilmediği takdirde diş kayıpları yaşanabilir. En fazla kaybın görüldüğü bölgelerde interdental klinik ataşman kaybı 5 mm'nin üzerindedir. Radyografik incelemelerde, kemik kaybı kök orta üçlüsüne veya apikal üçlüye kadar ilerlemiş olabilir. Periodontitis kaynaklı diş kaybı, 4 veya daha az dişte görülebilir. Sondalanan maksimum cep derinliği 6 mm veya daha fazladır. Ayrıca, 3 mm veya daha fazla vertikal kemik kaybı ve Sınıf II veya III furkasyon tutulumu tespit edilebilir. Orta derecede kret defektleri bulunabilir, ancak diş kaybına rağmen çiğneme fonksiyonu korunmuş durumdadır.
- **Evre IV Periodontitis:** Periodontitis, periodontal destek dokularında ciddi hasara ve diş kaybına yol açarak çiğneme fonksiyonunun kaybına neden olabilir. En fazla kaybın bulunduğu bölgelerde interdental klinik ataşman kaybı 5 mm'den fazla olup, radyografik incelemede kemik kaybı kökün orta veya apikal bölgesine kadar ilerlemiş olabilir. Evre 3 periodontitise ek olarak çiğneme disfonksiyonu mevcuttur ve dişlerde Sınıf II veya daha ileri düzeyde mobilite gözlenir. Ayrıca, 5 veya daha fazla dişte periodontitis kaynaklı diş kaybı bulunabilir. Kret defektleri, dişlerde malpozisyonlar ve ağızda kalan diş sayısının 20'den az olması gibi durumlar da görülebilir.

2.2.4.2. Periodontitisin Dereceleri

Periodontitisin ilerleme hızı, hastalığın derecelendirilmesinde önemli bir faktördür. İlerleme hızı, genellikle diş etindeki inflamasyonun ne kadar hızlı bir şekilde kemik kaybına yol açtığını ve tedaviye ne kadar duyarlı olduğunu gösterir. Bu hız, bireysel farklılıklar gösterse de diyabet ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri hastalığın seyrini etkileyebilir. Bazı hastalarda tedaviye olumlu yanıt alınması daha zordur veya periodontal tedavi sonrasında hastanın sistemik sağlık durumu etkilenebilir. Bu klinik durumlar 2017 sınıflamasında derecelendirmeye ele alınmıştır (G. Caton ve ark., 2018).

- **Derece A:** Periodontitisli bireylerde hastalık yavaş bir hızda seyrederek ve kemik kaybı yüzdesi, hastanın yaşıyla oranlandığında minimal düzeyde kalır (kemik kaybı% / yaş <0.25). Bu durumda, kemik yıkımının biyofilme oranı da azdır ve çevresel faktörlerin (sigara kullanımı, diyabet gibi) etkisi daha sınırlıdır. Bu

bireylerde, beş yıl gibi bir süre boyunca ataşman kaybı ve kemik desteği kaybı görülmemesi, hastalığın kontrollü bir şekilde ilerlediğini ve düzenli bakım ile stabil kaldığını gösterir. Bu hastalarda ilerleme hızı düşük olduğu için tedaviye cevap verme olasılıkları daha yüksektir.

- **Derece B:** Periodontitisli bireylerde orta hızda ilerleyen bir hastalık söz konusudur. Kemik kaybı yüzdesi, hastanın yaşıyla oranlandığında orta seviyede (0.25-1) bir oranda kalır. Periodontal dokulardaki yıkım ile biriken biyofilm arasında doğrudan bir ilişki vardır. 5 yıldan uzun süreli takipte, ataşman kaybı genellikle <2 mm civarındadır. Sigara kullanımını bu bireylerde günde <10 sigara adediyle sınırlıdır ve bu hastaların HbA1c değerleri <7 olarak belirlenmiştir. Ancak HbA1c düzeyinin 7'nin üzerine çıkması ve günlük sigara kullanımının 10 adedin üzerinde olması, hastalığın doğrudan Derece C olarak sınıflandırılmasına neden olur. Bu tür bireyler için, sigara içme oranı ve diyabetin kontrol altında olması hastalığın derece B'de kalmasını sağlayan belirleyici faktörlerdendir.
- **Derece C:** Derece C periodontitis, hızlı ilerleyen ve ciddi kemik kaybına yol açabilen bir hastalık aşamasıdır. Kemik kaybı yüzdesi, hastanın yaşıyla oranlandığında 1'den fazla bir orana sahiptir, yani yaşa bağlı olarak beklenenden çok daha fazla kemik kaybı yaşanır. 5 yıl ve daha uzun süreli takiplerde ataşman kaybı ve kemik kaybı miktarı genellikle ≥ 2 mm'dir. Biriken biyofilm miktarına göre kemik yıkımı daha şiddetlidir. Bu bireylerde günlük sigara kullanımını >10 adet olması ve HbA1c değerinin ≥ 7 olması hastalığın ilerlemesini hızlandırır. Derece C periodontitisli bireyler genellikle daha agresif tedavi gerektirir, çünkü hastalık hızlı bir şekilde ilerleyebilir ve ciddi diş kaybına yol açabilir. Bu nedenle, sigara kullanımının azaltılması ve diyabetin iyi bir şekilde kontrol altına alınması tedaviye önemli katkılar sağlar.

2.3. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalıklar, diş eti oluğunda bulunan subgingival mikrobiyal dental plağın, immün sistemi ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Mikroorganizmaların baskın hale gelmesi, konak ile mikrobiyal faktörler arasındaki immün-inflamatuar dengeyi bozarak periodontal dokularda hasara yol açar. Bu süreç, konağın immün yanıtı ile bakteriyel faktörler arasındaki dengenin bozulmasıyla ilerler (Chang ve ark., 2021). Periodontal hastalık sürecinde meydana gelen doku yıkımının, biyofilm tabakasında bulunan ve hastalıkla ilişkisi gösterilmiş patojen bakterilerin ürettiği

yıkım ürünleri ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Temel yıkım nedeni, bu bakteriyel ürünlere karşı konağın bağışıklık tepkisi sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıtla ilişkilendirilmektedir (Socransky ve ark., 1999). Periodontal hastalıkların etiyopatogenezinde konak yanıtı önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, mikrobiyal dental plağın periodontal hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını; ancak hastalığın yalnızca bu etkenle açıklanamayacağını göstermektedir. Periodontal doku yıkımının şiddeti ve seyri, bireyin konak yanıtı ile doğrudan ilişkilidir. Bu immün yanıt ise genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörleri tarafından şekillendirilmektedir. (Page ve Kornman, 1997; Kinane ve Mark Bartold, 2007).

Periodontal sağlıkta subgingival florada, gram pozitif koklar ve çubuklar baskındır. *Actinomyces naeslundii*, sağlıklı bireylerde en yaygın bulunan subgingival türlerden biridir. Bunun yanı sıra, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces odontolyticus*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus gordonii*, *Peptostreptococcus micros* ve *Gemella morbillorum* da periodontal sağlık ile ilişkilendirilen bakteriler arasındadır. Ayrıca, gram negatif türler arasında *Veillonella parvula*, *Veillonella atypica*, *Capnocytophaga ochracea* ve *Capnocytophaga gingivalis* de bu mikroorganizmalara dahil edilmektedir (Curtis ve ark., 2020). Periodontal hastalık gelişimiyle birlikte, mikrobiyal flora değişime uğrayarak gram negatif anaerobik çomak bakterilerinin baskın hale gelmesiyle karakterize edilir (Newman ve ark., 1976).

Mikrobiyal dental plağın olgunlaşma sürecinde, pelikül yüzeyine ilk bağlanan mikroorganizmalar başlangıç kolonizasyonunu oluşturur. Bu süreçte, *Actinomyces* türleri ile birlikte *Streptococcus* türleri, *Capnocytophaga* türleri ve *Veillonella parvula* ile *Actinomyces odontolyticus* erken kolonizörler arasında yer almaktadır. Sağlıklı plaktaki ikinci baskın tür ise *Fusobacterium nucleatum* gibi bir gram negatif filamentli bakteridir.

Mikrobiyal dental plakta bulunan mikroorganizmalar, salgıladıkları proteolitik enzimler ile doğrudan periodontal doku yıkımına neden olur. Bunun yanı sıra, LPS'ler, peptidoglikanlar, lipoteikoik asitler ve proteaz gibi virülans faktörleri aracılığıyla konak hücrelerini uyararak makrofajlardan sitokin salınımını tetikler ve doku yıkım mekanizmalarının aktif hale gelmesine katkıda bulunur (Offenbachbr ve ark., 1985; Morikawa ve ark., 2008).

Periodontitisin başlıca patolojik özellikleri arasında; periodontal cebe komşu dokularda inflamatuvar infiltrat birikimi, bağ dokusu liflerinin parçalanması, epitel ataşmanın apikal yönde yer değiştirmesi ve alveoler kemiğin marjinal kısmında rezorpsiyon gelişimi yer alır. Bu süreçlerin ilerlemesiyle birlikte diş kaybı meydana gelir (Kinane, 2001).

Sağlıklı periodonsiyumdan periodontitise bağlı doku yıkımına ilerleyen süreçte, biyofilmde bulunan patojenlerin tetiklediği konak bağışıklık yanıtları belirleyici bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarla periodontal hastalığın klinik ve histopatolojik aşamalarını kategorize etmek için bir sistem geliştirilmiştir ve periodontal inflamatuvar değişikliklerin dört histopatolojik aşamasını tanımlanmıştır: Başlangıç, erken ve yerleşik diş eti lezyonları ve ileri periodontal lezyon (Page ve Schroeder, 1976).

- **Başlangıç Lezyon:** Biyofilm oluşumunun ardından, bakteri ve ürünlerinin birleşim epiteliyle temasına karşılık olarak konak yanıtı başlar ve bu süreçte ilk tepki, PMNL'lerin sulkusa göç etmesidir. Daha sonra vasküler ağ genişler ve damar geçirgenliği artar. Nötrofiller ve monositler, artan ICAM-1 ve E-selektin aracılığıyla diş eti kan dolaşımından bağ dokusuna ve diş eti oluştuktaki patojenik uyarana yönelir. Ayrıca, mikrodolaşımdaki hidrostatik basıncın yükselmesiyle birlikte, DOS miktarında da artış meydana gelir. Mikroskopik incelemede herhangi bir inflamasyon belirtisi yoktur.
- **Erken Lezyon:** Plak birikimi birkaç gün daha devam ederse, başlangıç lezyonu erken lezyon evresine ilerler. Bu süreç genellikle 4 ila 7 gün arasında gerçekleşir. Kapiller sayısının artışı ve vazodilatasyon gibi vasküler değişiklikler sebebiyle diş etinde eritem oluşurken, klinik olarak ödem de gözlenir. Artan vasküler geçirgenlik, DOS miktarında artışa yol açar. Histolojik incelemede, baskın hücreler nötrofiller ve lenfositlerdir. Bu aşamada, fibroblast dejenerasyonu ve kolajen yıkımı başlamıştır. Ancak erken lezyon, her bireyde daha ileri aşamalara ilerlemeyebilir.
- **Yerleşmiş Lezyon:** Biyofilme maruziyetin 2-3 hafta daha devam etmesi halinde, inflamasyonun hücre sel immün yanıttan humoral immüniteye yöneldiği görülür. Bu evre, kronik gingivitisin periodontitise ilerlediği ve birleşim epitelinin apikale doğru göç etmeye başladığı aşamadır. Yerleşmiş lezyonun çevresinde plazma hücreleri ve lenfositler baskın hale gelir. Nötrofiller dokularda birikerek lizozomal içeriklerini hücre dışına salgılar ve bu durum kolajen yıkımını artırır. Birleşim

epiteli ve sulkular epitel, diş yüzeyine gevşek bağlanan, yoğun nötrofil içeren ve alttaki bağ dokusuna bakteri ürünlerinin geçişine daha fazla izin veren geçirgen bir yapıya dönüşür, buna bağlı olarak sondalamada kanama bu aşamada klinik olarak gözlenen belirtilerden biridir.

- **İlerlemiş Lezyon:** Disbiyozisin derinleşmesi ve inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınamaması sonucunda, ilerlemiş lezyona geçiş meydana gelir. Bu lezyon aşamasında periodontal ligament ve alveoler kemiğe kadar uzanan kolajen yıkımı gözlemlenir. Cep epitelinde nötrofiller, bağ dokusunda ise plazma hücreleri çoğunluktadır. Birleşim epiteli, epitelyal bariyeri korumak için apikale doğru göç eder. Bakterilerin kemik dokusuna ulaşmasını engellemek amacıyla osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu başlatır. Bu aşamada periodontal cep oluşumu, cep epitelinde ülserasyon, süpürasyon, alveoler kemik ve periodontal ligament yıkımı, dişlerde mobilite ve migrasyon gözlemlenir. Ayrıca, T ve B hücreleri bu lezyonun baskın hücreleri arasındadır.

2.3.1. Periodontal Hastalıkta Sitokinler

Sitokinler, hedef hücreler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal kaskadlarını başlatan ve gen regülasyonunu değiştirerek hücrede fenotipik değişikliklere yol açan, polipeptid veya glikopeptid yapısına sahip düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir (Cekici ve ark., 2014). Sitokinler, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi yerleşik hücrelerden, inflamasyonun akut ve erken kronik evrelerinde nötrofiller ve makrofajlardan, yerleşik ve ilerlemiş lezyonlarda lenfositler gibi bağışıklık hücreleri tarafından üretilir (Ara ve ark., 2009). Sitokinler, vücuttaki lokalize bölmelerde ve sistemik dolaşımında önemli modülatörler olarak hareket ederek, hücreler arası iletişim, hematopoietik gelişim ve bağışıklık tepkileri dahil olmak üzere çok sayıda önemli süreci düzenlerler. Sitokinler, homeostazın sürdürülmesi ve immün yanıtların düzenlenmesinde kilit rol oynayan biyolojik düzenleyicilerdir. (Morris ve ark., 2022; Cheng ve Holland, 2024).

Sağlıklı ağız mukozasında, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklere sahip sitokinler arasındaki denge, doku homeostazı için önemlidir (Buchbender ve ark., 2022). Gingivitis ve periodontitiste, etkilenen dokuda proinflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyeleri tanımlanmıştır. Bu durum, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengeyi lokal inflamasyona doğru kaydırır (Alayan ve ark., 2007; Plemmenos ve ark., 2021). Sitokinler, periodontal alanda kemik rezorpsiyonunu da

kontrol edebilir. Özellikle, osteoblastlar, fibroblastlar ve lenfositler tarafından üretilen ve RANKL/RANK etkileşimleri aracılığıyla osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonunu başlatan "NF-kappaB ligandının reseptör aktivatörü" (RANKL) üretimini düzenlerler (Schett ve ark., 2005; Ahern ve ark., 2018). Bu süreç, RANKL'ye bağlanan ve RANKL/RANK etkileşimlerini önleyen osteoprotegerin (OPG) tarafından inhibe edilir. Bu nedenle, sitokinler periodontal ortamda sağlık, kemik ve doku homeostazisi için kritik öneme sahip pleiotropik anahtar yolları kontrol eder (Braz-Silva ve ark., 2019).

Mikroorganizmaların tanınması ve uygun hücelere sunulmasından sonra, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), IL-1 β ve IL-6 dahil olmak üzere doğuştan gelen yanıtın sitokinleri, periodontal hastalık patogenezi yollarında ilk ortaya çıkanlardır (Garlet, 2010). Ayrıca periodontal hastalıkta konak yanıtının antiinflamatuvar olarak inhibisyonunun, hastalığın ilerlemesini artıran etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir (Attström ve Schroeder, 1979).

2.3.1.1. Interlökin-1 beta

İnterlökin-1 ailesi, IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra ve IL-33 gibi 11'den fazla üyeden oluşur ve doğal bağışıklık sisteminin temel mediyatörleri arasında yer alır. Bu sitokinlerin başlıca hücre kaynakları monositler, makrofajlar ve PMNL'dir. İmmün hücrelerin yanı sıra, periodontal dokularda bulunan immün olmayan fibroblastlar, osteoblastlar, epitel hücreleri ve endotel hücreleri tarafından da üretilmektedir. Ayrıca, vücuttaki hemen hemen her dokuyu etkileyebilme kapasitesine sahip olması, onu diğer sitokinlerden ayıran önemli bir özelliktir (Dinarello, 1998).

IL-1'in α ve β olmak üzere ortak biyolojik fonksiyonlara sahip iki izoformu vardır. IL-1 α ve IL-1 β , sırasıyla kromozom 2'nin uzun kolunda (2q14.1) yan yana bulunan ve deoksiriboz nükleik asit (DNA) dizilerinin %45 homolojisine sahip olan IL-1 α ve IL-1 β genleri tarafından kodlanır (Greenstein ve Hart, 2002). IL-1 β yalnızca düşük ekspresyona sahip yerleşik makrofajlarda sürekli olarak ve inflamasyon üzerine kesinlikle indüklenebilir. Miyeloid kökenli hücrelerde, IL-1 β ekspresyonu Toll benzeri reseptör (TLR) ligandlarıyla stimülasyon üzerine veya IL-1 α gibi alarminlerin salınmasından sonra artar (Rider ve ark., 2011). IL-1 α , hücre içi aktivite gösteren bir sitokin olup, genellikle hücre nekrozu ve apoptoz durumlarında salgılanmaktadır. Buna karşılık, IL-1 β hücre dışında aktif olarak rol alır, IL-1 α 'ya kıyasla daha fazla

sentezlenir ve güçlü proinflamatuvar özellikleri nedeniyle inflamatuvar hastalıklarda önemli bir belirteç olarak öne çıkmaktadır (Hazuda ve ark., 1988). IL-1 α ve IL-1 β , strese ve anormal vücut koşullarına yanıt verme, gen ekspresyonunu düzenleme, inflamasyonu tetikleme ve bağışıklık yanıtını aktive etme gibi örtüşen roller üstlenir. Ancak, bu mekanizmaları farklı yollarla tetikleyebilirler. Etkileri hem lokal hem de sistemik düzeyde ortaya çıkabilir (Mantovani ve ark., 2019). IL-1 β hem sağlıklı hem de hastalıklı durumlarda dolaşımda bulunur (Hacham ve ark., 2002).

IL-1 β , vazodilatasyona yol açan, iltihaplı dokuya granülositlerin göçünü destekleyen ve akut inflamatuvar yanıt sırasında prostaglandin ekspresyonunu indükleyen güçlü bir proinflamatuvar medyatör olarak bilinmektedir. IL-1 β , yardımcı T17 hücreleri (Th17) tarafından sitokin üretimini destekleyerek kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimini kolaylaştırır (Sutton ve ark., 2009). T2D başlamadan önce subklinik bir inflamatuvar reaksiyon meydana geldiği bilinmektedir. Hiperglisemi, dolaşımdaki sitokin seviyelerinin artmasına yol açan proinflamatuvar bir durum olarak kabul edilmekte ve diyabetin bağışıklık aktivasyonunda nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Spranger ve ark., 2003). Proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler, diyabet ve periodontitise yatkınlık açısından potansiyel aday olarak değerlendirilmiştir. Diyabet ve periodontitis hastalarında, diyabeti olmayan kontrol gruplarıyla kıyaslandığında, DOS'ta önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde proinflamatuvar medyatörler tespit edilmiştir. İnflamasyon, periodontitisin klinik sonuçları üzerinde belirleyici bir faktör olup, inflamatuvar mekanizmaların diyabetik komplikasyonların gelişiminde de rol oynadığı gösterilmiştir. IL-1, kronik inflamasyonda merkezi bir rol oynayarak hem periodontitisin hem de diyabetin patogenezinde etkili olmaktadır (KS ve ark., 1997; Marculescu ve ark., 2002).

IL-1 β 'nın periodontal patogenezdaki rolü kapsamlı bir şekilde gösterilmiştir ve IL-1 β 'nın lokal aşırı üretimi periodontal doku yıkımına önemli bir katkıda bulunur. IL-1 gibi birincil araçların indüksiyonu, kemotaktik sitokinler olarak işlev gören ve prostaglandin üreten siklooksijenazlar dahil olmak üzere ikincil araçların üretimini teşvik eder. Bu, inflamatuvar yanıtın amplifikasyonuna, bağ doku yıkımını sağlayan enzimlerin indüksiyonuna ve osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yol açar (Graves ve Cochran, 2003).

2.3.1.2. Interlökin-39

IL-39, IL-12 ailesinin en yeni üyesi olup, IL-23p19 ve Ebi3 alt ünitelerinden oluşan 54 kDa ağırlığında bir heterodimerdir. LPS tarafından uyarılan B hücreleri tarafından salgılanır ve uyarı süresi ile pozitif bir korelasyon gösterir. Ayrıca, mRNA düzeyinde dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından da eksprese edilir. Yapılan son çalışmalar, IL-39'un IL-23R/gp130 reseptörü ile etkileşime girerek STAT1/STAT3 sinyal yolunu aktive ettiğini ve inflamatuvar yanıtları düzenleyerek proinflamatuvar bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Buna ek olarak, IL-23p19'un endotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1'in yüzey ekspresyonunu artırarak lökositlerin bağlanmasını ve transendotelial göçünü desteklediği gösterilmiştir (Zundler ve Neurath, 2015; Luo ve ark., 2017).

IL-39'un bağışıklık fonksiyonları üzerine yapılan araştırmalar halen erken aşamdadır. Ancak, lupus benzeri fare modellerinde IL-39'un proinflamatuvar etkilere sahip olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, IL-39'un sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilişkili immünopatojenik mekanizmalara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Xiaoqian Wang ve ark., 2016). Ayrıca, akut koroner sendromlu hastaların serumunda IL-39 seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, IL-39'un sistolik disfonksiyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir (Luo ve ark., 2017). Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları gibi inflamatuvar demiyelinizan otoimmün hastalıklarda, IL-39 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (M. G. Yang et al., 2020). IL-39 ayrıca serum interferon- γ , TNF- α ve IL-17 α konsantrasyonlarını artırarak proinflamatuvar bir durum ortaya çıkardı (Li ve ark., 2021). Bu çalışmalar IL-39'un insan inflamatuvar hastalıklarının patogeneğinde potansiyel rolüne işaret etmektedir.

2.3.1.3. Interlökin-40

Interlökin-40, ilk olarak 2017 yılında tanımlanan, öncelikle fetal karaciğer, kemik iliği ve aktive olmuş B hücreleri tarafından eksprese edilen, karakterize edilmemiş bir gen olan C17orf99 tarafından kodlanan 27 kDa moleküler ağırlığa sahip bir proteindir (Catalan-Dibene ve ark., 2017). IL-40, tanınan sitokin ailelerinin diğer üyeleriyle yapısal homojenitede değildir.

Transforming growth factor β (TGF- β) 'nın aktive edilmiş B hücrelerinde IL-40 ekspresyonunu artırmak için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir, ancak henüz

keşfedilmemiş diğer faktörlerin de ekspresyonunu artırabileceği görülmektedir (Catalan-Dibene ve ark., 2018). Farklı inflamatuvar ve otoimmün süreçlerdeki rolüne ilişkin ilk belirti, C17orf99 proteinini kodlayan genin sağlıklı kontrollerde mevcut olmamasına rağmen hepatit B virüsü ile ilişkili bir otoimmün otoantijen olarak tanımlanmasıyla sağlanmıştır (Zingaretti ve ark., 2012). Son dönemde yapılan çalışmalar, antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi sonrasında pnömoninin insan hücre modelinde C17orf99 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Bu durum, inflamasyonla ilişkili sitokinlerin varlığına işaret etmektedir. Bu bulgular, IL-40'ın inflamasyon ve otoimmün bozukluklarla ilişkili olabileceği olasılığını desteklemektedir (Gao ve ark., 2021).

İn vitro analizler, dalak B hücrelerinin anti-CD40 ve anti-IgM antikoları ile aktive edildiğinde IL-40 ve IL-4 üretebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, bu hücrelerin antiinflamatuvar sitokin olan TGF- β ile polarizasyon sonrasında önemli ölçüde daha yüksek IL-40 seviyeleri ürettiği belirlenmiştir (Catalan-Dibene ve ark., 2018). Güncel kanıtlar, IL-40'ın yalnızca B hücreleri tarafından değil, aynı zamanda CD68+ makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreleri gibi diğer bağışıklık hücreleri tarafından da üretildiğini göstermektedir. Araştırmalar, otoimmün romatizmal bir hastalık olan primer Sjögren sendromu hastalarının serumunda ve tükürük bezi dokularında IL-40'ın aşırı eksprese edildiğini ortaya koymuştur (Rizzo ve ark., 2021). Ayrıca, romatoid artrit (RA) hastalarının serumunda IL-40 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (AG Al Ghuraibawi ve ark., 2022). Bu bulgular, IL-40'ın inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. IL-40, 2023 yılında yürütülen çalışmada T2DM'nin bir biyobelirteci olarak kabul görülmüştür (Nussrat ve Ad'hiah, 2023b).

2.4. Periodontal Hastalıkta Adipokinler

Yağ dokusu yalnızca bir enerji depolama organı değil, aynı zamanda visfatin, leptin, asprosin, resistin ve adiponektin gibi biyoaktif moleküllerin salgılanmasını sağlayan bir endokrin organdır. Bu moleküller topluca adipokinler olarak adlandırılır (Krysiak ve ark., 2012). Bazı adipokinler doğrudan yağ hücreleri tarafından sentezlenirken, bazıları ise yağ dokusunun yağ hücresi içermeyen bileşenleri tarafından üretilir. Adipokinler, yalnızca insülin duyarlılığı ve enerji harcamasının düzenlenmesinde değil, aynı zamanda yara iyileşmesi ve inflamasyonun kontrolünde de önemli rol oynar (Clemente-Suárez ve ark., 2023). Proinflamatuvar ve

antiinflamatuvar adipokinler arasındaki dengenin bozulması, obezite ve DM gibi durumlarda görülen düşük dereceli kronik inflamasyona yol açmaktadır (Adamczak ve Wiecek, 2013). Adipokinlerin yalnızca obezitedeki subklinik inflamatuvar duruma katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda obezite ve periodontal enfeksiyon arasındaki kritik bir patomekanistik bağlantıyı oluşturabileceği düşünülmektedir (Checa-Ros ve ark., 2024). Çeşitli sistemik hastalıklarda gözlemlendiği gibi, plazmadaki proinflamatuvar adipokin seviyelerinin artması, etkilenen bireyleri periodontal enfeksiyona ve doku yıkımına karşı daha duyarlı hale getirebilir.

Adipokinler, hormonal özelliklere sahip olup, yağ dokusu tarafından üretilen ve sitokinlere benzer yapıda olan biyoaktif moleküllerdir. Periferik dokuların insüline duyarlılığını etkileyerek, konakçıya uzun vadeli enerji depolama durumu hakkında bilgi iletirler (Mancuso, 2016). Bunun yanı sıra adipokinler, immünolojik yanıt, kan basıncı kontrolü, üreme fonksiyonu ve enerji dengesi gibi çeşitli fizyolojik süreçler üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir (Scherer, 2006). Adipokinler ayrıca sistemik metabolizmayı bağışıklık fonksiyonuyla birleştirmede önemli bir rol oynayarak inflamasyon ve iyileşme süreçleri üzerinde de etkilere sahiptir (Kirichenko ve ark., 2022).

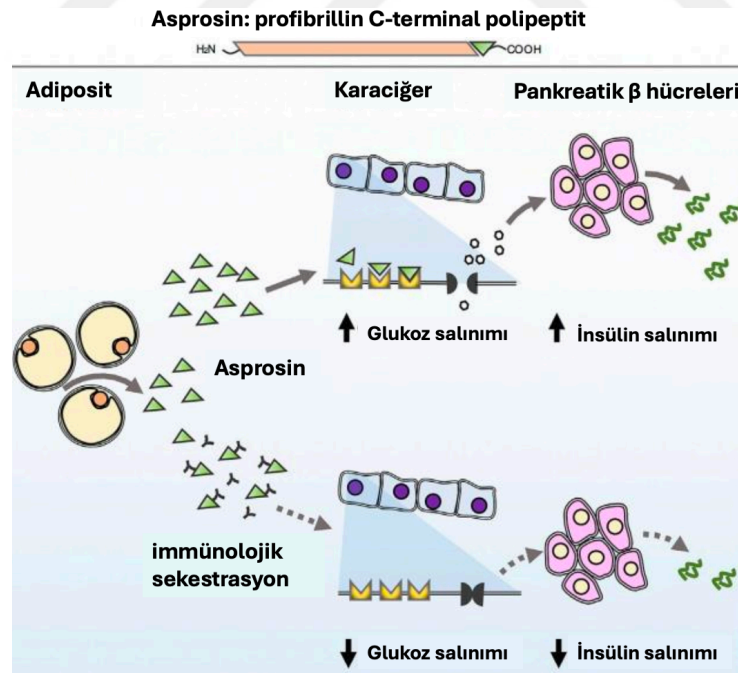
Obezite; yağ dokusunda ve diğer organlarda aşırı yağ birikimi ile karakterize olup, T2DM, hipertansiyon, felç, kalp hastalığı, bazı kanser türleri ve uyku apnesi gibi birçok morbidite riskinin artmasıyla ilişkilidir. Adiposit disfonksiyonu ve yağ dokusundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu, lokal ve sistemik subklinik inflamasyona ve insülin direncine neden olarak obeziteyle ilişkili komorbiditelerin gelişimine zemin hazırlar. VKİ her bir birim artışı, serebral iskemik inme riskinde %4 ve hemorajik inme riskinde %6 artış ile ilişkilidir (Kurth ve ark., 2002). Ayrıca, çeşitli çalışmalar obezitenin endotel disfonksiyonu, subklinik inflamasyon, aterosklerotik lipid birikimi ve artmış tromboplastik faktörler gibi farklı patofizyolojik mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler hastalıklara yol açabileceğini göstermektedir (Poirier ve ark., 2006). Adipokinler ise endokrin ve/veya parakrin yollarla bu hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir (Van Gaal ve ark., 2006).

2.4.1. Asprosin

Asprosin, Fibrillin 1 (FBN1) geni tarafından kodlanan pro-protein olan profibrillinin, furin aracılı C-terminal kesimi sonucunda fibrillin-1 (büyük, hücre dışı

matris glikoproteini) ile birlikte üretilmektedir (Romere ve ark., 2016). Memeli asprosini yaklaşık 30 kDa'dır ve 140 aminoasitten oluşur (Zhang ve ark., 2021). Hem insanlarda hem de farelerde, en yüksek FBN1 ekspresyonu beyaz yağ dokusunda, daha sonra akciğerlerde ve kalpte gözlemlenmiştir (Romere ve ark., 2016). FBN1 ekspresyonunun yağ hücresi farklılaşması sürecinde azaldığı gösterilmiş olmasına rağmen, asprosin olgun yağ hücreleri tarafından kolaylıkla salgılanır ve bu nedenle bir adipokin olarak kabul edilir (Davis ve ark., 2016; Krieg ve ark., 2020).

Asprosin, Romere ve çalışma arkadaşları tarafından 2016 yılında keşfilmiş olan yeni bir adipokindir ve bunun belirleyici metabolik işlevlere sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (Romere ve ark., 2016). Romere ve çalışma arkadaşlarına göre, asprosin seviyelerinin belirgin bir sirkadiyen ritme sahip olduğu ve 12 saat ışık/12 saat karanlık döngüsünde beslenen farelerin yeme alışkanlıklarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Açlık durumunda asprosin seviyeleri keskin bir şekilde düşerken, yemek sonrasında kan glikoz düzeyleri yükselmektedir. Bu bulgular, asprosinin glikoz düzenleyici bir ajan olarak rol oynayabileceğini göstermektedir (Romere ve ark., 2016).

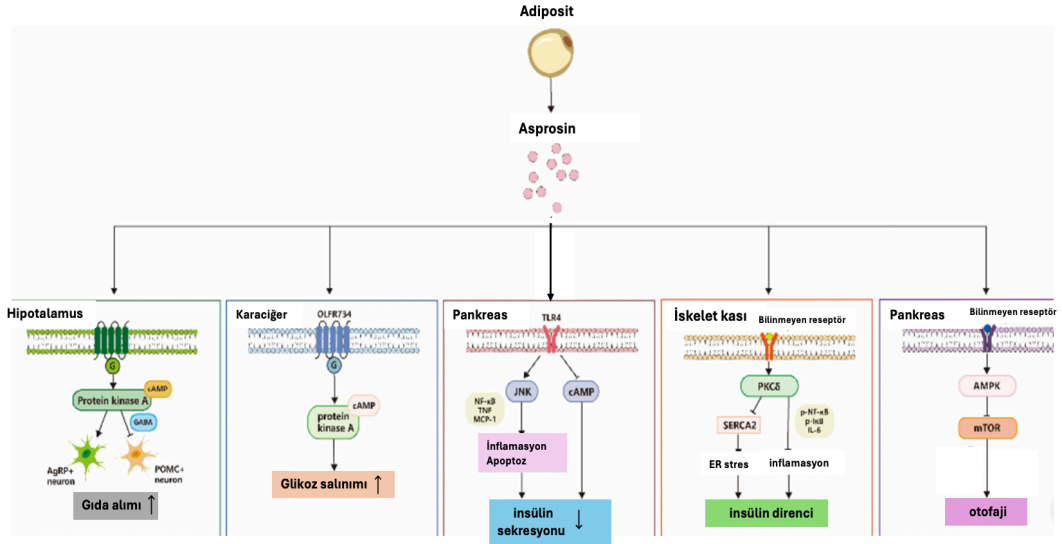


Şekil 1. Asprosin'in glukoz metabolizması ve insülin salınımı üzerindeki rolü: Asprosin, hedef hücre olarak öncelikle karaciğeri seçerek hepatik glukoz salınımını artırır. Asprosin, hepatositlerde hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlandıktan sonra, ikinci haberci sistemleri (cAMP) aktive eder ve böylece glukozun kana salınmasını uyarır. Bu artan kan glukoz düzeyi, pankreastaki β-hücrelerini uyararak insülin salınımını tetikler. Ayrıca, asprosinin immünolojik olarak nötralize edilmesi veya etkisizleştirilmesi durumunda, karaciğerden glukoz salınımı azalır ve buna bağlı olarak insülin sekresyonu da baskılanır.

Asprosinin merkezi reseptörleri ağırlıklı olarak hipotalamik arkuat çekirdekte bulunur ve iştahın artışına katkı sağlar. Hipotalamus, beslenme kontrol merkezi olarak iştahı iki ana nöronal popülasyon aracılığıyla düzenler: anoreksijenik pro-opiomelanokortin nöronları ve oreksijenik agouti ile ilişkili peptit nöronları (Sohn, 2015). Asprosin, agouti ile ilişkili peptit nöronlarının genliğini artırarak membran potansiyellerinde değişikliklere yol açar ve bu nöronların aktivitesini G proteinleri-cAMP-PKA yolu üzerinden yükseltir. Bununla birlikte, bu sinyal mekanizması Gamma-Aminobutirik Asit'e bağımlı bir şekilde POMC nöronlarının aktivitesini baskılar, böylece gıda alımını teşvik eder ve enerji dengesinin korunmasına katkıda bulunur (Duerrschmid ve ark., 2017).

Önceki araştırmalara göre, yağ hücreleri dokular ve organlar üzerinde çeşitli olumsuz etkiler yaratabilir. Örneğin, yağ hücreleri, yağ dokusunda iltihaplanmayı teşvik eden çeşitli maddeler salgılayarak doğrudan insülin toleransını etkileyebilir ve bu durum T2DM riskini artırabilir (Mastrototaro ve Roden, 2021). Mevcut çalışmalar, asprosinin glukagon ile benzer işlevlere sahip olduğunu ve dolaşıma girdikten sonra karaciğer hücreleri, hipotalamik nöronlar, adacık β hücreleri ve iskelet kas dokusu üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Asprosin, glikoz salınımı, besin alımı, insülin salgılanması ve insülin duyarlılığını düzenleyerek sonuçta kan glikoz seviyesini artırıcı bir etkiye sahiptir (Lee ve ark., 2019; Wang ve Hu, 2021). Yapılan çalışmalar T2DM bireylerinde dolaşımdaki asprosin seviyelerinin yükseldiğini bildirmiştir (Diao ve ark., 2023). Asprosin, hücrel cAMP seviyelerini artırarak hepatik glukoneogenezi uyarır ve kan glikoz seviyelerini yükselterek diyabet gelişimine katkıda bulunur (Romere ve ark., 2016). Glukoneojenik işlevinin yanı sıra, asprosin hayvan modellerinde cAMP aracılı bir mekanizma ile iştahın uyarılmasına da katkı sağlar (Duerrschmid ve ark., 2017).

Bunun yanı sıra asprosin, inflamasyonu ve endoplazmik retikulum stresini artırarak pankreas β hücrelerinde ve iskelet kasında insülin sinyalini zayıflatabilir ve böylece insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabilir (Lee ve ark., 2019; Wang ve Hu, 2021).



Şekil 2. Asprosin'in hedef organlar üzerindeki etkileri ve sinyal yolları

2.5. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar

Periodontitis, disbiyotik mikrobiyom ile konakçının inflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşimlerin neden olduğu mikroorganizma kaynaklı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık, ağız bakteriyel florasında oluşan disbiyoz ile başlar ve bağışıklık sisteminin bu değişikliğe verdiği aşırı veya kontrolsüz yanıtla devam eder. Bu patolojik durum, inflamasyonun devamlılığını sağlayarak periodontal dokuların progresif doku yıkımına neden olur (Williams ve ark., 2021). Tedavi edilmediği takdirde; periodontitis, periodontal dokuların ilerleyici yıkımına ve sonunda diş kaybına yol açarken, çiğneme ve estetiği tehlikeye atar ve yaşam kalitesini etkiler (Durham ve ark., 2013).

Periodontitis kardiyovasküler hastalık, T2DM, obezite, RA, osteoporoz, solunum yolu enfeksiyonları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Alzheimer hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve bazı kanserler dahil olmak üzere diğer hastalıklarla epidemiyolojik olarak bağlantılıdır (Hajishengallis, 2015; Genco ve Sanz, 2020).

Periodontitis ile ilişkili sistemik inflamasyonun, periodontal mikroorganizmaların kan dolaşımına geçişi veya inflamatuvar sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin periodonsiyumdan dolaşıma taşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Schenkein ve ark., 2020). Ayrıca, lokal olarak aktive olan lenfositlerin lenfatik dolaşım yoluyla ekstraoral dokulara yayılabileceği ve burada doku inflamasyonunu şiddetlendirebileceği öne sürülmüştür (Kitamoto ve ark., 2020).

Periodontitisle ilişkili sistemik inflamasyon, kemik iliğindeki hematopoetik progenitör hücrelerinin yeniden yapılanmasına katkıda bulunabilir. Bu süreç, artmış inflamatuvar yanıtı olgun miyeloid hücrelerinin üretimini teşvik eder. Bu fenomen, "eğitilmiş miyelopoez" olarak bilinen bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. Eğitilmiş miyelopoez, bağışıklık sisteminin daha hızlı ve güçlü bir şekilde yanıt vermesine yol açan bir adaptasyon mekanizmasıdır, ancak bu süreçte aşırı veya kontrolsüz hücre üretimi, potansiyel olarak birden fazla komorbiditeyi etkileyebilir. Periodontal hastalığın bu sistemik etkileri, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi diğer sağlık sorunlarının gelişimine de katkıda bulunabilir (Chavakis ve ark., 2019; Hajishengallis ve Chavakis, 2021).

2.5.1.Obezite

Aşırı kilo ve obezite, sağlığı bozabilecek aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Bir bireyin boy ve kilo oranına göre vücut yağ durumunu değerlendiren basit ve yaygın ölçüt VKİ'dir. VKİ; ≥ 25 ise aşırı kilolu, ≥ 30 ise obez kabul edilir. Obezite ve fazla kilo, modern çağın önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir ve 1980'den bu yana küresel çapta yaygınlığı artış göstermektedir. Bu sorun dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkilemektedir (Issrani ve ark., 2023). Obezite ve aşırı kilo her yıl yaklaşık 3,4 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (Adams ve ark., 2006).

Obezitenin, düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi önemli kronik hastalıklara yanı sıra periodontitis riskini de artırabileceği belirlenmiştir (Suvan ve ark., 2011). Obezite ile periodontitis arasında ilk ilişki 1977'de yapılan bir çalışmada obez sıçanların periodonsiyumunda değişiklikler bulunmasıyla bildirilmiştir (Perlstein ve Bissada, 1977). Ayrıca obeziteye sahip periodontitis hastalarının cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra normal kiloya sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötü sonuçlarının olduğu da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Suvan ve ark., 2014).

Obezitenin konak bağışıklık tepkisini modüle ettiği, bunun sonucunda çeşitli enfeksiyonlara karşı duyarlılığın arttığı ve konak bağışıklık tepkilerinin bunlara karşı abartılı olduğu gösterilmiştir (Falagas ve Kompoti, 2006). Obez kişilerde, yağ dokusundan salınan adipokinlerin (TNF- α , IL-6, CRP gibi) seviyeleri genellikle yükselir. Proinflamatuvar sitokinlerdeki bu artış hücrel metabolizmayı değiştirir ve

bu da insülin direncine, lipolize ve hepatik trigliserit salgılanmasına yol açar (Weisberg ve ark., 2003). İnflamatuar sitokinlerdeki bu dengesizlik, periodontal ataşman kaybı ve kemik rezorpsiyonuyla sonuçlanan matris metalloproteinazların ve diğer proteazların yükselmesine yol açar (Garlet, 2010).

Obezite ve periodontitis arasındaki bağlantı için düşünülen diğer teoriler ise, obezitenin neden olduğu periodontal mikro dolaşımın bozulmasıyla birlikte periodontal patojenlerin disbiyozisi ile ilişkilidir (Green ve Beck, 2017). Çalışmalara göre, periodontitis ile obezite arasındaki çift yönlü ilişkinin, ortak paylaşılan inflamatuvar yollar aracılığıyla gerçekleştiği görünmektedir (Chaffee ve Weston, 2010; Suvan ve ark., 2011).

2.5.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, kronik bir metabolik hastalık olup, kan şekeri seviyelerinin düzensizleşmesine yol açar. DSÖ'ye göre diyabet; insülin sekresyonu, insülin etkinliği ya da her iki mekanizmadaki bozukluklara bağlı olarak gelişen, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında çeşitli düzensizliklere neden olan, çok etmenli ve kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık olarak tanımlamaktadır (Balkau ve Charles, 1999). Tip 1 diyabet (T1D), pankreasın beta hücrelerinin yeterli insülin üretememesi sonucu ortaya çıkarken, T2D ise vücudun insüline karşı duyarlılığının azalması ile gelişir. Bu hastalık türleri bağımsız olarak görülebileceği gibi, bazı durumlarda birlikte de ortaya çıkabilir. Tüm yaş grupları bu durumdan etkilenebilir (Stanko ve Holla, 2014).

Ağız koşulları ve genel sağlık arasındaki tüm olası bağlantılar arasında, periodontal hastalık ve T2DM arasındaki ilişki en iyi bilinenidir. Bu iki hastalık arasındaki bağlantının çift yönlü olduğu görülmektedir (Preshaw ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar, T2DM'nin periodontal mikrobiyotaya karşı hiperinflamatuvar bir yanıtı yol açtığını ve inflamasyonun ve onarımın çözülmesini bozduğunu, bu durumun da periodontal doku yıkımının hızlanmasına neden olduğunu göstermektedir. Prediyabet ve erken diyabet etkili bir şekilde tedavi edilirse, hipergliseminin ilerlemesi önlenebilir veya geciktirilebilir ve bu da sonuç olarak periodontitisin ilerlemesinin yavaşlamasını sağlayabilir (Phillips ve ark., 2014).

2.5.2.1. Diyabetin Epidemiyolojisi

DM'nin küresel yaygınlığı, nüfusun yaşlanması, kentleşmenin artması ve buna bağlı yaşam tarzı değişiklikleri gibi etkenler nedeniyle hızlı bir artış göstermektedir (Zimmet ve ark., 2001). 2010 yılı itibarıyla dünya genelinde DM tanısı almış birey sayısının yaklaşık 285 milyon olduğu tahmin edilmekte olup, bu kişilerin yaklaşık %90'ını T2DM hastaları oluşturmaktadır. Küresel ölçekte DM görülme sıklığının artmaya devam edeceği öngörülmektedir. Yapılan projeksiyonlara göre, 2030 yılına kadar diyabetle yaşayan birey sayısının 439 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu rakam, 20-79 yaş aralığındaki dünya genelindeki yetişkin nüfusun yaklaşık %7,7'sine karşılık gelmektedir (Shaw ve ark., 2010).

Eskiden yalnızca erişkinlere özgü bir metabolik bozukluk olarak değerlendirilen T2DM, günümüzde yalnızca genç erişkinlerde değil, aynı zamanda ergenler ve hatta bazı çocuklar arasında da giderek daha sık görülmektedir (Pinhas-Hamiel ve Zeitler, 2005). Güncel veriler, T2DM'nin pediatrik diyabet vakaları içerisindeki oranının belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Yaklaşık yirmi yıl önce çocukluk çağında görülen diyabet vakalarının %4'ünden daha azını oluştururken, günümüzde özellikle Amerikan yerlileri, Asya kökenli topluluklar ve Pasifik Adalıları gibi bazı etnik gruplarda, ergenlik döneminde ortaya çıkan yeni diyabet olgularının %80'inden fazlası T2DM olarak tanımlanmaktadır (Kitagawa ve ark., 1998; Dabelea ve ark., 2007).

Türkiye'de diyabetin görülme sıklığı ve diyabetli birey sayısı, küresel eğilimlerle benzerlik göstermekte olup artış eğilimi dünya genelindeki verilerle örtüşmektedir. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması verilerine göre, 1998 ile 2010 yılları arasında ülkede diyabet prevalansı %90 oranında artış göstermiştir; bu durum, hastalığın toplum genelinde %7,2'den %13,7'ye yükseldiğini ortaya koymaktadır. Aynı dönemde, diyabetin en önemli risk faktörlerinden biri olan obezitenin de yaklaşık %40 oranında arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, Türkiye'de diyabet tanısı almış bireylerin yaklaşık %45'inin hastalıklarının farkında olmadığı saptanmıştır (Satman ve ark., 2013).

2.5.2.2. Diyabetin Patofizyolojisi

Metabolik bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi durumu, diyabet olarak adlandırılır. T1DM ve T2DM; yaş, ırk, etnik köken, coğrafi faktörler ve

sosyoekonomik durum gibi değişkenlere bağlı olarak farklı popölasyonlarda farklı yaygınlık göstermektedir. Hem T1D hem de T2D, genellikle küçük etki büyüklüğüne sahip birçok yaygın genetik varyantın toplamda hastalık riskini etkilediği poligenik hastalıklardır (Prasad ve Groop, 2015). Bazı genetik varyantlar hem T1D hem de T2D ilişkili olsa da bu iki hastalık büyük ölçüde farklı genetik temellere sahiptir ve bu farklılık, diyabetin sınıflandırılmasında kullanılabilir (Oram ve ark., 2016). Ebeveynlerden birinde T2DM bulunması, bireyin yaşam boyu bu hastalığa yakalanma riskini yaklaşık %40 oranında artırır ve bu risk, diyabetli ebeveynin anne olması durumunda daha da yüksek olabilir (Groop ve ark., 1996).

Her iki hastalığın da genetik temelleri olmasına rağmen, T1D ve T2D'nin küresel yaygınlığı, genetik çeşitlilikten daha hızlı bir artış göstermektedir. Bu durum, çevresel faktörlerin her iki diyabet türünde de önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Diyet alışkanlıkları, endokrin bozucular, çevresel kirleticiler ve bağırsak mikrobiyomunun bileşimi gibi yaygın çevresel etmenler, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet ile ilişkilidir (Skyler ve ark., 2017). Egzersiz eksikliği genellikle obeziteye yol açarken, buna kas kütesinde azalma ve insülin direncinin gelişimi eşlik eder. Obezite, özellikle yaşlı ve orta yaşlı bireylerin sayısındaki artışla birlikte hızla yaygınlaşmaktadır. Obeziteye katkıda bulunan ve glikoz toleransını olumsuz etkileyen bazı faktörler arasında düşük diyet lifi alımı, yüksek yağ tüketimi, artan basit şeker tüketimi ve azalan nişasta alımı yer almaktadır (Halim ve Halim, 2019).

Diyabetin altında yatan patofizyolojik mekanizmadan bağımsız olarak çoğu diyabet vakasının ortak özelliği, β -hücre yıkımı veya işlev bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemidir. Zamanla insülin yetersizliğinin artmasıyla birlikte ilerleyici bir disglisemi süreci gözlenir. T2D öncelikli olarak insülin salgılama kusurlarıyla ilişkilendirilse de β hücre kütesi bu hastalarda azalmıştır (Butler ve ark., 2003).

2.5.2.3. Tip 2 Diyabette İnflamasyon

Oksidatif stres ve inflamasyon, organizmada koruyucu işlevleri olan temel fizyolojik süreçlerdir. Oksidatif stres, ROT aracılığıyla patojenleri ortadan kaldırmaya ve doku onarımını desteklemeye yardımcı olurken, inflamasyon ise zararlı uyarınları izole edip ortadan kaldırarak iyileşme sürecini başlatır. Bu süreçlerin aşırı aktivasyonu hastalıkların gelişimine yol açabilir. Bu nedenle, oksidatif stres ve inflamasyonun dengeli bir şekilde düzenlenmesi, ilgili hastalıkların önlenmesi ve tedavisi açısından

büyük önem taşımaktadır. Oksidatif stres süreci, inflamatuvar mediyatörlerin üretimini teşvik ederek ROT oluşumunu artırır. ROT'un aşırı üretimi hücrel bileşenlere zarar vererek proteinlerin, lipitlerin ve DNA'nın hasar görmesine neden olabilir (Oguntibeju, 2019). Hipergliseminin serbest radikal oluşumunu tetiklediği ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla endojen antioksidan savunma sistemlerini bozduğu düşünülmektedir (Papachristoforou ve ark., 2020).

Sitokinler, ROT üretimini artırarak patojenlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynayan makrofajları aktive edebilir ve bu süreç oksidatif stresi tetikleyebilir. T2DM ile ilişkili kronik inflamasyonda, makrofajlar fenotiplerini ağırlıklı olarak antiinflamatuvar M2 tipinden, artan oranda proinflamatuvar M1 tipine dönüştürür. Bu dönüşüm, inflamasyonun başlaması ve ilerlemesi açısından kritik bir rol oynar (Tsalamandris ve ark., 2019).

İnflamasyon, T2D'nin gelişiminde önemli bir etken olan insülin direncinin oluşumunda kritik bir rol oynayan temel etiyolojik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca diyabetin öngörülen komplikasyonlarına da katkıda bulunur. Bu görüş, T2D gelişimi, dolaşımdaki akut faz inflamatuvar belirteçlerinin artan seviyeleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmaların bulgularına dayanmaktadır (Greenfield ve Campbell, 2006). T2DM'nin gelişiminde farklı çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Obezite, inflamatuvar durumun artışı ve periferik dokularda insülin direncinin gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğundan, T2D'nin önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. İnflamatuvar yanıtlar, insülin direncine katkıda bulunarak T2D'nin gelişiminde rol oynayabilir veya hiperglisemiye bağlı olarak diyabet komplikasyonlarının ilerlemesini tetikleyebilir (Cruz ve ark., 2013).

Devam eden inflamasyon ve artan oksidatif stres, insülin direncinin gelişiminde rol oynayarak hiperglisemiyi tetikleyebilir. Öte yandan, yüksek glikoz seviyeleri serbest radikal üretimini artırarak kronik inflamasyonu başlatabilir. İnflamasyon, oksidatif stres, insülin direnci ve hiperglisemi arasındaki bu karşılıklı etkileşim, diyabetle ilişkili komplikasyon riskini artırarak zararlı bir döngünün oluşmasına neden olur (Papachristoforou ve ark., 2020).

2.5.2.4. Diyabet İçin Tanı Testleri

Glisemik kontrolün faydaları literatürde hem T1D hem de T2D için gösterilmiştir (DM ve ark., 1993). Glisemik kontrol tedavisine başlayabilmek için öncelikle hastalığın teşhis edilmesi gerekir. Diyabet tanısı; açlık plazma glikoz düzeyi, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında ölçülen 2 saatlik plazma glikoz değeri veya HbA1c seviyelerine dayalı tanı kriterlerine göre konulabilir (Gillett, 2009). Bu testlerin hepsi tanısal tarama için eşit derecede uygundur.

2.5.2.4.1. Diyabet Tanısında Hba1c Testinin Rolü

HbA1c, 1988 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından önerilmesinden bu yana diyabetli bireylerde glisemik kontrolün değerlendirilmesinde temel ölçütlerden biri olarak kabul edilmektedir (Wang ve Hng, 2021). HbA1c, hemoglobinin glikoza maruziyeti ile oluşan stabil bir bileşiktir ve ortalama kan şekeri düzeyini yaklaşık 8–12 haftalık bir süre boyunca yansıtır. Bu özelliği sayesinde, sadece o andaki glikoz seviyesini değil, bireyin uzun vadeli glisemik kontrolünü de değerlendirmede kullanılır (Nathan ve ark., 2008).

Başlangıçta diyabet tanısı koymak amacıyla kullanılmayan HbA1c testi, zamanla laboratuvar tekniklerinin gelişmesiyle daha güvenilir hale gelmiştir. Bu gelişmeler doğrultusunda ADA, 2010 yılında HbA1c değerinin %6,5 ve üzerinde olmasını diyabet tanısı için geçerli bir ölçüt olarak kabul etmiştir. Ayrıca, %5,7 ile %6,4 arasındaki değerler prediyabet olarak değerlendirilirken, %5,7'nin altındaki düzeyler normal glisemik durumu yansıtmaktadır (Elsayed ve ark., 2023)

HbA1c testi, açlık plazma glukozu (FPG) ve OGTT ile karşılaştırıldığında, çeşitli pratik avantajlar sunmaktadır. Bu avantajlar arasında, testin uygulanması için açlık gerektirmemesi, preanalitik açıdan daha stabil olması ve stres, geçici diyet değişiklikleri ya da akut hastalık gibi günlük değişkenlerden daha az etkilenmesi yer almaktadır. Ancak, demir eksikliği anemisi, gebelik ve hemoglobin varyantları gibi bazı durumlarda HbA1c düzeyleri anormal derecede yüksek olabilirken; hemolitik anemi, ciddi hemoraji, karaciğer sirozu, renal anemi ve neonatal diyabet gibi durumlarda ise HbA1c düzeyleri beklenenden düşük saptanabilir. Bu nedenle, tüm diyabetli bireylerde glisemik kontrolün değerlendirilmesinde HbA1c testi her zaman güvenilir bir ölçüt olmayabilir (Nakao ve ark., 1998; Joy ve ark., 2002).

2.5.2.5. Diyabetin Periodontal Hastalıklar Üzerine Etkisi

Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetin periodontitis riskinin artmasıyla tutarlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (Preshaw ve ark., 2012; Nascimento ve ark., 2018). Diyabetin periodontitis riskini artırıcı etkisinin, diğer komplikasyonlarda olduğu gibi glisemik kontrol düzeyine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, HbA1c düzeyinin yaklaşık %7 (53 mmol/mol) veya daha düşük olduğu iyi kontrollü diyabet durumunda, periodontitis riski üzerindeki etkisinin azaldığı görülmektedir (Tsai ve ark., 2002). Ancak glisemik kontrol kötüleştikçe bu risk artmaktadır. Genel olarak, diyabetli bireylerde periodontitis riskinin 2 ila 3 kat arttığı tahmin edilmektedir (Mealey ve Ocampo, 2007).

Diyabet, periodontitisin yaygınlığını, etkilediği diş sayısını ve hastalığın şiddetini artırmaktadır. Diyabetli bireylerde periodontitisin karakteristik bir klinik özelliği bulunmamakla birlikte, bu hastaların tekrarlayan periodontal apseler ile diş hekimine başvurma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Preshaw ve ark., 2012; Casanova ve ark., 2015).

Diyabetin periodontitis üzerindeki etkilerine ek olarak, çeşitli diğer oral durumların da diyabetle ilişkili olabileceği bilinmektedir. Diyabetli birçok hasta, hipertansiyon tedavisinde kullanılan amlodipin ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerlerini kullanmakta ve bu ilaçlar bazı bireylerde diş eti hiperplazisine neden olabilmektedir (Srivastava ve ark., 2010; Mainas ve ark., 2024). Diyabetin diğer oral sonuçları arasında; çürük, kandidiyazis, kronik ağız ülserleri ve kserostomiye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar yer almaktadır (Rohani, 2019).

Diyabet ile periodontitis arasındaki bağlantıyı açıklayan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da inflamasyon, bağışıklık sistemi işlevleri, nötrofil aktivitesi ve sitokin biyolojisi gibi süreçlerin bu ilişkide rol oynadığı düşünülmektedir (Taylor ve ark., 2013). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet, inflamasyonun sistemik belirteçlerinin yüksek seviyeleri ile ilişkilidir. Diyabet, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar medyatörlerin düzeylerini artırarak periodontal dokularda inflamasyonu şiddetlendirebilir (Engebretson ve ark., 2004). Periodontal hastalık da diyabetli bireylerde TNF- α gibi inflamatuvar medyatörlerin artmış seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (Engebretson ve ark., 2007). Ayrıca, ROT birikimi, oksidatif stres ve periodontal dokularda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ile bunların reseptörleri

(RAGE) arasındaki etkileşimler, inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (Taylor ve ark., 2013).

2.5.2.6. Diyabet ve Periodontitis Arasındaki İlişki Mekanizması

Hem periodontitis hem de diyabet, sıklıkla aynı bireylerde görülen ve birbirlerini karşılıklı ve olumsuz yönde etkileyen kronik, iltihap kaynaklı hastalıklardır. Her iki hastalık için risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, ırk veya etnik köken, düşük sosyoekonomik durum, genetik yatkınlık (çoğunlukla zayıflamış bağışıklık/iltihap tepkileri için), sigara içme, obezite, düşük fiziksel aktivite seviyesi ve sağlıklı beslenme yer alır (Genco ve Borgnakke, 2013).

Her iki hastalık da artmış inflamasyon ve bozulmuş immün yanıtlarla ilişkilidir (Knight ve ark., 2016). IL-1 β ve IL-6 gibi sistemik inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz inflamasyon belirteci C-reaktif proteinin (CRP) yükselmiş düzeyleri, T2D’te ve periodontitiste sürekli olarak gözlenir. Her iki durumda da sistemik bir inflamatuvar duyarlılık gözlenir ve sonunda, potansiyel olarak subklinik olsa da inflamatuvar uyaranlara karşı artmış bir yanıtla birlikte görülür. Kontrolsüz diyabetli kişilerde inflamasyonun sistemik belirteçlerindeki artışa, diş etinde lokal bir proinflamatuvar ortam eşlik eder (Polepalle ve ark., 2015; Liu ve ark., 2016).

Periodontitisin diyabet üzerindeki etkisi, bakterilerin veya bunların bozunma ürünlerinin sistemik dolaşıma nüfuz etmesiyle ilişkili olabilir (Hayashi ve ark., 2010). Subgingival bakterilere karşı abartılı sistemik inflamatuvar yanıtın aktivasyonu, akut faz protein patlamasına ve sistemik olarak yükselmiş seviyelerde proinflamatuvar mediyatörlere yol açar (Acharya ve ark., 2018). Bu döngü, patojenik bir etkileşimi doğrudan yansıtmakta olup; diyabet ve periodontitis, birbirlerinin progresyonunu doğrudan tetikleyen iki kronik hastalık olarak karşılıklı etkileşim içerisindedir. İnsülin direnci ve sistemik inflamasyon belirteçleri, prediyabet aralıklarındaki glikoz konsantrasyonlarında giderek artar (Rhee ve ark., 2006).

Doğal bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonu ile diyabet ve periodontitisin başlıca risk faktörleri arasındaki ilişkiler, her iki durum arasında bir bağ olduğu fikrini desteklemektedir. Yaş, obezite, cinsiyet, sigara kullanımı, genetik faktörler ve sosyoekonomik durum, subklinik inflamasyona katkıda bulunabilir (Pink ve ark., 2015). Ancak, bir ilişkinin varlığı nedensellik için hiçbir kanıt sağlamaz. Bu durum ortak risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle şekillenen çok etmenli bir etkileşimi

yansıtıyor olabilir. (Eke ve ark., 2016). Ayrıca periodontitisin ilerlemesi artmış glikozlanmış hemogloblin konsantrasyonu ile ilişkilidir (Demmer ve ark., 2010).

2.5.2.7. Periodontal Sağlığın Diyabet Yönetimindeki Rolü

Periodontal patojenik biyofilmin varlığı, konağın inflamatuvar ve immün mekanizmalarını harekete geçirir ve bunun sonucunda inflamatuvar yanıt oluşur. Bu süreç, diş eti dokularında ve diş destek yapılarında, özellikle de alveoler kemikte doku değişikliklerine yol açar (Preshaw ve ark., 2012). Periodontitisin çok faktörlü etiolojisiyle ilişkili birden fazla konak risk faktörü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar hastalığa genetik yatkınlığın yanı sıra diyet, diyabet, sigara kullanımı, yetersiz ağız hijyeni gibi çevresel etkenlerle güçlü bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Bu faktörler, periodontitisin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitisin diyabet üzerindeki etkisi, bakterilerin veya bozunma ürünlerinin konak dokularına nüfuz ederek sistemik dolaşıma yayılmasıyla bağlantılı olabilir. Subgingival bakterilere karşı gelişen aşırı sistemik inflamatuvar yanıt, akut faz proteinlerinin artışına ve insülin direncini kolaylaştıran sistemik düzeyde yükselmiş proinflamatuvar medyatör seviyelerine yol açabilir (Acharya ve ark., 2018). Diyabetik hastalarda periodontitis riskinin artışı, diğer komplikasyonlarda olduğu gibi glisemik kontrol düzeyiyle ilişkilidir. HbA1c yaklaşık %7 (53 mmol/mol) seviyesinde olan ve iyi kontrol edilen hastalarda periodontitis riski daha düşükken, glisemik kontrol bozuldukça bu riskin katlanarak arttığı gözlemlenmektedir (Al-Khabbaz, 2014). Benzer şekilde, periodontal tedavinin de glisemik kontrolü iyileştirdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda periodontal tedavi sonrasında başlangıç seviyesine göre HbA1c'de düşüş olduğu gözlenmiştir (Teeuw ve ark., 2010). Bunun meydana geldiği mekanizmalar hala net olmasa da periodontal inflamasyonun tedavisi ardından sistemik inflamasyonun azalmasına ve buna bağlı olarak TNF- α , IL-6 gibi medyatörlerin serum seviyelerinde azalmasıyla ilişkilidir (Preshaw ve ark., 2012).

2.6. Periodontal Hastalıkların Teşhisinde Kullanılan Yöntemler

Başarılı bir tedavi için doğru teşhis büyük önem taşımaktadır. Periodontal durumun teşhisi; hastalığın geçmişi ve klinik belirtilerini değerlendirmenin yanı sıra, hastalığın varlığı, tipi, oluşumu ve nedenleri hakkında bilgi sağlayarak tedavi sürecini yönlendirmektedir. Periodontal hastalıkların teşhisinde geleneksel yöntemler görsel ve

fiziksel muayeneyi içermektedir. Tanıda dikkate alınan başlıca kriterler arasında diş eti dokusunun rengi ve konturu, sondalama sırasında kanama, diş eti çekilme miktarı, cep derinliği ve ataşman seviyesi, süpürasyon varlığı, diş mobilitesi, furkasyon tutulumunun varlığı ve radyografik olarak alveoler kemik kaybının değerlendirilmesi yer almaktadır. Ancak, konvansiyonel periodontal teşhis yöntemlerinin tekrarlanabilirliği sınırlıdır ve genellikle klinisyene objektif bilgi sağlamada yetersiz kalmaktadır (Eley ve Cox, 1998).

Bu eksiklikler nedeniyle ileri teşhis yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Gelişmiş tanı teknikleri arasında otomatik sondlar, rezonans frekans analizi, periotest kullanımı, ısı ölçümleri ve hasta başı teşhis kitleri gibi çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Ayrıca, periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan testlerde serum, DOS, subgingival plak, doku biyopsileri ve tükürük gibi biyolojik materyaller önemli kaynaklar olarak değerlendirilmektedir (Eley ve Cox, 1998).

Tükürük, tükürük bezlerinin ekzokrin salgılarıyla birlikte, DOS, mikrobiyal bileşenler ve gıda kalıntılarını içeren biyolojik bir sıvıdır. Ayrıca, serum albümini, antimikrobiyal proteinler ve bağışıklık yanıtını düzenleyici bileşenler açısından zengindir (Taba ve ark., 2005). Tükürük, sublingual, submandibular ve parotis olmak üzere üç majör tükürük beziyle birlikte palatinal, bukkal ve labial dokulardaki birçok minör tükürük bezi tarafından üretilir (Thirrunavukkarasu, 2010).

Tükürük, farklı mekanizmalar aracılığıyla oral mikrobiyotanın bileşimini ve aktivitesini düzenlemede kritik bir rol üstlenir. Tükürük, ağız yüzeylerini nemlendirir, demineralizasyonu azaltır ve dişlerin yapısal bütünlüğünü koruyarak önemli bir işlev görür. Dental plak biyofilmlerinde mikroorganizmaların, ağız ortamına alınan serbest şekerleri metabolize etmesiyle oluşan asitlerin tamponlanması, remineralizasyon süreçlerinin desteklenmesi ve oral homeostazın sürdürülmesine katkı sağlar. Ayrıca, konak savunma sisteminin hem doğuştan gelen hem de adaptif bileşenlerini içeren önemli immün faktörlerin salınımına aracılık eder (Marsh ve ark., 2016). Tükürük ayrıca ağızda kolonileşen mikroorganizmalar ve diğer eksojen maddeler içerir ve bu nedenle potansiyel olarak konakçının çevre ile ilişkisine dair bir fikir verebilir (Proctor, 2016). Metabolitler, sitokinler, sinyal molekülleri ve hormonların çoğu, pasif filtrasyon yoluyla belirli oranlarda tükürüğe geçer ve tükürükteki seviyeleri genellikle plazma düzeylerini yansıtır (Loo ve ark., 2010).

Tükürüğün tanı materyali olarak kullanılmasının önemli bir avantajı, laboratuvar testleri için noninvaziv ve tekrar edilebilir bir şekilde elde edilebilmesidir (Nunes ve ark., 2015). Tükürük, kendi bileşenlerinin yanı sıra sulküler sıvı içerikleri, mikroorganizmalar, periodontal inflamasyon ürünleri, metabolitler ve sistemik süreçlerle ilişkili sinyal moleküllerini içeren oldukça karmaşık bir biyolojik sıvıdır. Bazı bileşenleri, özellikle proteolitik enzimler, farklı kaynaklardan gelebilir; bunlar yalnızca PMNL ve periodontal mikroorganizmalar tarafından değil, aynı zamanda kan dolaşımı yoluyla da tükürüğe ulaşabilir. Benzer şekilde, inflamasyon ürünleri hem lokal hem de sistemik kökenli olabilir. Enzimler spesifik ve spesifik olmayan proteinler, antikolar ve diğer biyomoleküller, periodontal hastalıklar ve bazı sistemik hastalıklar için potansiyel tükürük biyobelirteçleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle tükürük, proteomik araştırmalarda, bireysel proteinlerin dizilim ve bileşimlerinin incelenmesi açısından ilgi çekici bir çalışma alanı haline gelmiştir (Podzimek ve ark., 2016).

Tüm bunların yanı sıra tükürük analizinin, tükürük üretimi ve akış hızının çeşitli faktörlerden etkilenmesi gibi dezavantajları vardır. Bu faktörler arasında sirkadyen ritim, yaş, numune toplama süresi, sıcaklık, bireyin hidrasyon durumu, sistemik sağlık durumu ve duygusal faktörler bulunmaktadır (Wu ve ark., 1995; A ve ark., 1996; Cassolato ve Turnbull, 2003).

Tükürük örneklerinden elde edilen biyobelirteçlerin analizi için çeşitli geleneksel laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında elektroforez (Zhang ve ark., 2015), kromatografi (Jedličková ve ark., 2002), polimeraz zincir reaksiyonu (Zhang ve ark., 1995), ELİSA (Yılmaz ve ark., 2006), spektrofotometri (Liang ve ark., 2016) kemilüminesans (Nagababu ve Rifkind, 2010) ve elektrokimyasal yöntemler (İdris ve ark., 2017) yer almakta olup, bu teknikler biyobelirteçlerin konsantrasyonlarını belirlemede yüksek doğruluk ve güvenilirlik sunmaktadır. ELİSA, biyobelirteçlerin nicel olarak tespiti amacıyla yaygın şekilde kullanılan, yüksek özgüllüğe ve hassasiyete sahip bir immünoanaliz yöntemidir (Clark ve ark., 1986). Bu teknikte, hedef protein ya da antijene özgü antikolar, katı yüzeye immobilize edilir. Tükürük gibi biyolojik örnekler bu yüzeye temas ettiğinde, içerdikleri spesifik antijenler antikolara bağlanır. Ardından, bu bağlanmayı tespit etmek amacıyla enzimle işaretlenmiş ikinci bir antikor kullanılır. Enzim substratla reaksiyona girdiğinde oluşan renk değişimi, spektrofotometrik olarak ölçülerek

antijenin miktarı kantitatif olarak belirlenir. ELİSA yöntemi, düşük konsantrasyonlardaki analitleri dahi güvenilir şekilde tespit edebilmesi, maliyet etkinliği ve yüksek örnekleme kapasitesi nedeniyle tükürük biyobelirteç analizlerinde sık tercih edilen bir yaklaşımdır (Lequin, 2005).

2.7. Hipotez ve Amaç

Tip 2 diyabet ve periodontitis, kronik inflamatuvar süreçlerin ön planda olduğu, birbirini karşılıklı olarak etkileyebilen sistemik ve periodontal hastalıklardır. Her iki hastalığın da ortak patogeneğinde inflamatuvar yanıtın ve immün sistemi düzenleyen moleküllerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu doğrultuda, IL-39 ve IL-40 gibi yeni tanımlanmış interlökinlerin yanı sıra, metabolik düzenlemede rol oynayan bir adipokin olan asprosinin hem sistemik hem de lokal inflamasyon süreçlerindeki potansiyel rolleri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Ancak, bu biyobelirteçlerin tükürükteki düzeylerinin diyabet ve periodontitisin birlikte görüldüğü bireylerde nasıl değiştiğine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca, glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c düzeyleri ve obezite göstergesi olarak kabul edilen VKİ'nin, bu biyobelirteçlerle olan ilişkisi henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışma, IL-1 β , IL-39, IL-40 ve asprosinin tükürük düzeylerini sistemik ve periodontal sağlık durumuna göre değerlendirmeyi, ayrıca bu biyobelirteçlerin HbA1c ve VKİ ile olan ilişkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu doğrultuda, diyabet ve/veya periodontitis varlığının söz konusu biyobelirteçlerin tükürük düzeylerini anlamlı düzeyde etkilediği; ayrıca HbA1c ve VKİ gibi metabolik parametrelerin, bu biyobelirteçlerle anlamlı ilişkiler gösterdiği hipotez edilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30/05/2024 tarihli toplantısında 2024/442 sayı ile onay alındıktan sonra başlandı (Ek 1). Araştırmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılarak, bireylerin yazılı ve sözlü onamları alındı (Ek 2).

3.2. Birey Seçimi

Bu çalışmaya, Kasım 2024 – Ocak 2025 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran ve belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 88 birey dahil edilmiştir. Katılımcılar; sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli bireyler (n=22), sistemik olarak sağlıklı ve gingival sağlıklı bireyler (n=22), T2D tanısı almış ve gingival sağlıklı bireyler (n=22) ile T2D tanılı ve periodontitisli bireyler (n=22) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında:

- 18-60 yaş aralığında olan bireyler,
- Periodontal muayene sonucunda evre 2 veya evre 3 periodontitis tanısı almış olması,
- Ağızda en az 20 doğal dişin bulunması (3. molar dişler hariç),
- Tip 2 diyabetli gruplar (T2D + gingival sağlıklı / T2D + periodontitisli) için T2DM tanısı almış olması ve diyabet dışında herhangi başka bir sistemik hastalığa sahip olmaması,
- Çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler olarak belirlendi.

Çalışmadan hariç tutma kriterleri arasında:

- Herhangi bir otoimmün hastalığa sahip olan bireyler (RA, ailevi akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, behçet, psöriyazis vb.)
- Nefrotik sendrom, kronik renal hastalık ve kardiyovasküler hastalık gibi herhangi bir sistemik hastalığı olan bireyler
- Sigara ve alkol kullananlar
- Kemoterapi, radyoterapi ya da immunsupresyon tedavisi gören bireyler

- Son 6 ay içinde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltilmesi tedavisi görmüş bireyler
- Herhangi sebeple son 6 ayda antibiyotik kullananlar
- Hamilelik veya emzirme döneminde olanlar yer almaktadır.

3.3. Çalışma gruplarının oluşturulması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler aşağıdaki şekilde gruplandırıldı:

SS-P: Sistemik olarak sağlıklı periodontitisi olan bireyler, n= 22 hasta

T2D-P: Tip 2 diyabeti ve periodontitisi olan bireyler, n=22 hasta

SS-GS: Sistemik olarak sağlıklı gingival sağlıklı bireyler, n=22 hasta

T2D-GS: Tip 2 diyabeti olan gingival sağlıklı bireyler, n=22 hasta

3.4. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran ve belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 88 birey dahil edildi. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi ilaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.05.2024 tarihli toplantısında 2024\442 sayı ile onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya katılacak tüm bireylerin demografik veriler toplandıktan sonra, klinik ve radyografik periodontal durumları değerlendirildi ve detaylı periodontal parametrelerinin ölçümleri kaydedildi. Bireylerin genel sistemik durumları sorgulandı ve anamnez kayıtları oluşturuldu.

Hastaların periodontal hastalık durumu, tedavi geçmişi ve bireysel ağız hijyeni alışkanlıklarını değerlendirmek amacıyla, en son diş hekimi kontrolü, diş fırçalama sıklığı ve arayüz temizliği araçlarının kullanım sıklığına ilişkin bilgiler elde edildi.

Ertesi gün hastalar tekrar çağırıldı ve tükürük örnekleri toplandı.

3.5. Periodontal Klinik Parametrelerin Ölçülmesi

Çalışmada yer alan bireylerin 3. molar dişler dışındaki tüm dişlerinin 4 noktasından (mezyal, distal, fasiyal ve oral) plak indeksi (Pİ-Silness ve Løe 1964), gingival indeks (Gİ-Løe ve Silness 1963), sondalamada kanama yüzdesi (SK%), sondalama derinlikleri (SD) ve diş eti çekilmeleri (DÇ) Williams periodontal sondu

(Chicago, IL, USA) kullanılarak ölçüldü. Her hastanın tedavi öncesi periodontal parametreleri periodontal indeksler doğrultusunda skorlandı ve kaydedildi. Ölçümlerin standardizasyonunu sağlamak amacıyla, tüm klinik parametreler tek bir araştırmacı (A.H.O.) tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.5.1. Plak İndeksi

Mevcut plak varlığı, Loe ve Silness'in Plak İndeksi temel alınarak değerlendirildi. Dişlerin kurutulmasının ardından, her dişin dört yüzeyinden (mezyal, distal, fasiyal ve oral) plak varlığı kaydedildi. Elde edilen plak skorlarının aritmetik ortalaması hesaplanarak her dişe 0 ile 3 arasında bir indeks değeri verildi (Loe, 1967). Pİ skorlarının açıklamaları aşağıdaki şekildedir:

0: Diş etine komşu bölgede dental plak gözlenmemektedir.

1: Serbest diş eti kenarında ve dişe komşu bölgede plak birikimi bulunmaktadır. Bu plak birikimi, yalnızca bir boyama solüsyonu kullanılarak veya periodontal sond sulkus içinde gezdirildiğinde görünür hale gelmektedir.

2: Diş yüzeyinde veya diş eti bölgesinde ince veya orta kalınlıkta plak birikimi mevcuttur. Plak gözle görülebilecek düzeydedir.

3: Diş yüzeyinde, diş eti kenarında ve interdental bölgede gözle görülebilen kalın plak tabakası vardır.

3.5.2. Gingival İndeks

Diş etindeki klinik inflamatuvar durumu değerlendirmek için Loe ve Silness'in Gingival İndeks skorları kullanılmıştır. Tüm dişlerde Williams tipi sond gingival sulkusta gezdirilip ve her dişin toplam 4 yüzeyinden (mezyal, distal, fasiyal ve oral) ölçümler alınmıştır. Elde edilen skorların aritmetik ortalaması hesaplanarak her dişe 0 ile 3 arasında bir indeks değeri verildi. Gİ skorlarının açıklamaları aşağıdaki şekildedir:

0: Sağlıklı diş eti

1: Hafif iltihap: Diş etinde hafif renk değişikliği ve hafif ödem mevcuttur. Sondalamada kanama gözlenmez.

2: Orta derecede iltihap: Diş etinde kızarıklık, ödem ve parlaklık mevcuttur. Sondalamada kanama vardır.

3: Şiddetli iltihap: Belirgin kızarıklık, ödem ve ülserasyonlar mevcuttur. Sondalamada kanama vardır ve/veya spontan kanama eğilimi gözlenir.

3.5.3. Sondalamada Kanama Yüzdesi

Her dişin altı bölgesinde (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal ve distopalatinal) diş eti oluğu hafifçe sondalandıktan sonra, ilgili alanda 10-15 saniye içinde kanama olup olmadığı değerlendirildi. Kanama meydana gelmesi durumunda “+”, kanama gözlenmemesi durumunda ise “-” olarak kaydedildi. Kanama görülen alanların toplamının sondalanan toplam bölge sayısına oranının 100 ile çarpılmasıyla tüm ağız sondalamada kanama yüzdesi hesaplandı. Örnek alınan dişlere ait SK% ise, sondalanan sulkusta kanama varsa “100”, kanama yoksa “0” olarak skorlandı (Joss ve ark., 1994).

3.5.4. Sondalama Derinliği

Her dişin meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal ve distopalatinal olmak üzere 6 bölgesinden Williams periodontal sondu kullanılarak ölçüm yapıldı. Sond, diş yüzeyine paralel bir pozisyonda tutulmuş ve en fazla 20-25 g (0.20–0.25 N) kuvvet olacak şekilde ölçümler gerçekleştirilmiştir. Serbest diş eti kenarının cep tabanına olan mesafesi milimetre cinsinden ölçüldü. Tüm ağızda elde edilen sondalama derinliği değerleri, ölçüm yapılan bölge sayısına bölünerek her birey için ortalama sondalama derinliği hesaplanmıştır.

3.5.5. Çekilme Derinliği

Dişlerin mine sement birleşim seviyesinden, serbest diş eti marjininin koronali arasındaki mesafenin periodontal sond ile ölçülüp milimetre cinsinden değeri kaydedildi.

3.5.6. Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi (KAS), her dişin altı noktasından, mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek kaydedilmiştir. Her birey için ortalama KAS, tüm ağızda elde edilen KAS değerlerinin toplanması ve ölçüm yapılan bölge sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır.

3.5.7. Radyografik Değerlendirme

Tüm bireylerden klinik muayene öncesinde, alveoler kemik seviyesinin belirlenmesi ve periodontitisin evre ile derecesinin tespit edilmesi amacıyla panoramik radyografiler çekilmiştir.

3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Sondalama sırasında tükürüğün olası kanamadan etkilenmesini önlemek için periodontal ölçümler yapıldıktan sonra uyarılmamış tükürük örnekleri toplandı. Katılımcılardan numune alımından en az iki saat önce yemek yememeleri ve herhangi bir şey içmemeleri, diş fırçalamamaları ve tükürük hormonu ölçümlerini etkilemeyecek şekilde her türlü besin maddesinden, şekerli sakızdan, ruj gibi kozmetik ürünlerden ve her türlü ilaçtan uzak durmaları istendi (Gilbert ve ark., 1993; Hugoson ve ark., 1998; Fukai ve ark., 1999; Chiappin ve ark., 2007). Her hastadan sabah 9:00 ile 10:00 saatleri arasında her bir marker için bir tane olmak üzere toplam 4 adet 2 ml numune alındı (Navazesh ve Christensen, 1982) Alınan örnekler pipet yardımıyla polipropilen Eppendorf tüplere yerleştirildi ve analize kadar -20°C saklandı (Hansen ve ark., 2008). Tüm örnekleme işlemleri, standardizasyonu sağlamak amacıyla aynı araştırmacı (A.H.O.) tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.7. Biyokimyasal Analiz

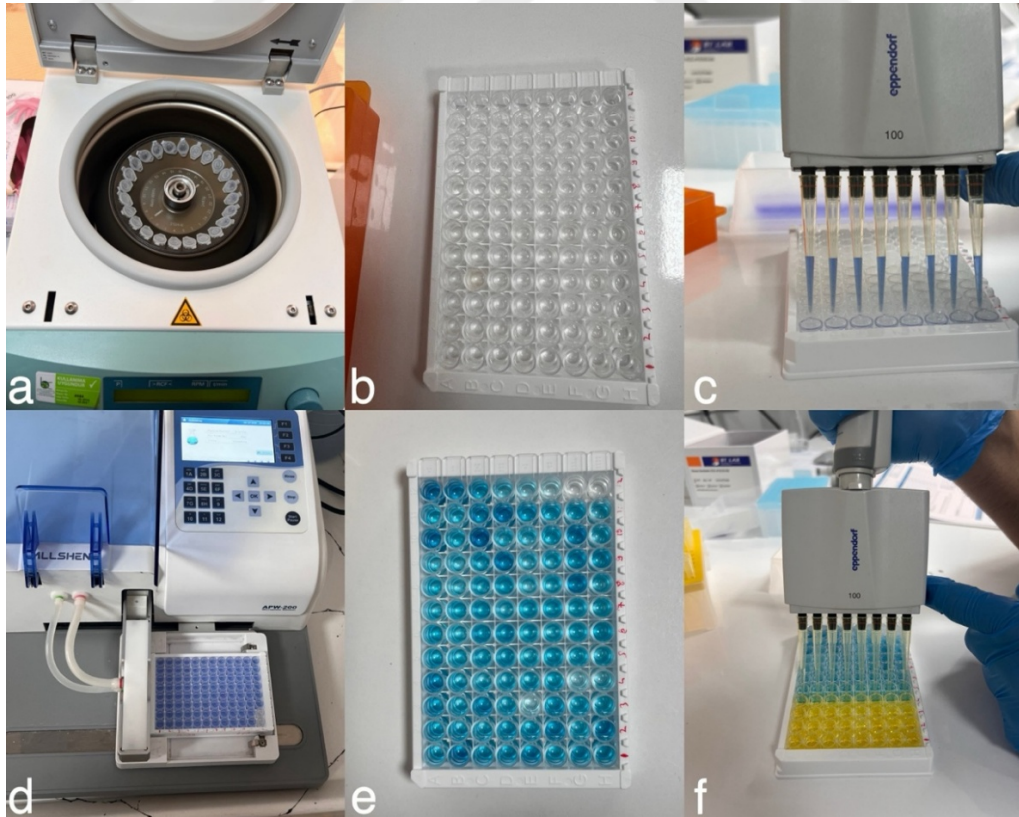
ELİSA yöntemi kullanılarak, tükürük örneklerindeki asprosin, IL-39, IL-40 ve IL-1 β seviyeleri ticari kitler aracılığıyla analiz edilmiştir. Analizlerin tüm aşamaları üretici firmanın kullanım talimatlarında belirttiği gibi steril bir ortamda sağlandı.

3.7.1. Tükürük Örneklerinin Analizi

1. Kullanmadan önce, kit ve numune doğal olarak oda sıcaklığına 30 dakika ısıtılmıştır.
2. Mikrosantrifüj cihazı (Eppendorf AG, 5415D Centrifuge, Hamburg, Almanya) kullanılarak eppendorf tüpleri 800 g (2900 rpm)'de 10 dakika santrifüje edildi (Minetto ve ark., 2007). Standart kuyucuğa 50 μ l standart eklendi.
3. Üretici firma talimatlarına göre (Bioassay Technology Laboratory Asprosin, IL-39, IL-40 ve IL-1 β ELİSA kiti, Shanghai Korain Biotech Co., Şanghay, Çin) bütün biyobelirteçler için ELİSA kitleri standart solüsyonları seri dilüsyon ile hazırlandı.
4. Örnekler, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak her biri çift kuyucuk olacak şekilde 40 μ l hacminde mikrokuyucuklara aktarıldı. Standart kuyucuklar hariç tüm

örnek kuyucuklarına 10 µl sitokinlere özgü antikorlar eklendi. Ardından, boş standart kuyucuklar dışında kalan tüm kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu ilave edildi.

5. Solüsyonlar iyice karıştırıldıktan sonra plaklar örtüldü ve 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. Plaklar inkübasyon sonrası yıkayıcı solüsyon ile otomatik yıkayıcıda (HydroFlex™ ELİSA configuration, Tecan Trading AG, İsviçre) 5 kez yıkandı ve kağıt havlular ile kurutuldu.
6. Tüm kuyucuklara önce 50 µl substrat A solüsyonu, ardından 50 µl substrat B solüsyonu eklendi. Plaklar yeniden bant ile kapatılarak karanlık bir ortamda 37°C’de 10 dakika inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 50µl Durdurma Solüsyonu eklenerek reaksiyona son verildi ve kuyucuklardaki mavi rengin hızla sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
8. Plaklardaki kuyucukların optik yoğunluk ölçümleri, 450 nm dalga boyunda mikropalak okuyucu (Synergy HT, Biotek Instruments, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilerin ortalamaları hesaplanarak güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 3. Tükürük örneklerinin analizi a) Tükürük örneklerinin santrifüj edilmesi b) Örneklerin kuyucuğa aktarılması c) Kuyucuklara antikorların eklenmesi d) Plakların yıkanması e) Kuyucuklara substrat A ve B'nin eklenmesi f) Durdurma solüsyonları ile reaksiyonun bitirilmesi

3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde veriler IBM SPSS v 27 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Veriler sürekli ise ortalama, standart sapma, medyan(ortanca), minimum ve maksimum ile ifade edilirken, kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle karşılaştırılmasında Pearson Ki kare ve Fisher Freman Halton testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro- Wilk testiyle incelenmiştir. Değişkenlerin bazıları normal dağılıma uygun olup bazıları normal dağılıma uygun değildir. İki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında Tek yönlü ANOVA testi ve Kruskall Wallis H testi kullanılmıştır. Post-Hoc analizi (çoklu karşılaştırma) Bonferroni ve Dunn testi ile yapılmıştır. Değişkenlerin birbirleriyle korelasyonu Spearman korelasyon testi ile yapılmıştır. Korelasyon katsayısı yorumlanırken 0-0,29 zayıf, 0,30-0,70 orta, 0,71-1,0 güçlü olarak alınmıştır. Tükürük biyobelirteçlerinin hastalıkları tahmin etmede cut-off (kesim değeri), AUC (eğri altında kalan alan), duyarlılık ve özgüllük değeri için ROC analiz yapılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya, sistemik sağlıklı periodontitis 22 birey (SS-P), sistemik sağlıklı gingival sağlık 22 birey (SS-GS), T2DM olan gingival sağlık 22 birey (T2D-GS), T2DM olan periodontitis 22 birey (T2D-P) dahil edilmiştir. Çalışmamızda yer alan gruplara ait demografik veriler dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya katılan bireylere ait demografik bulgular

		SS-P	SS-GS	T2D-GS	T2D-P	Toplam	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	10 (45,5)	9 (40,9)	12 (54,5)	12 (54,5)	43 (48,9)	0,746
	Kadın	12 (54,5)	13 (59,1)	10 (45,5)	10 (45,5)	45 (51,1)	
Öğrenim Düzeyi	Düşük	13 (59,1)	0 (0,0)	11 (50,0)	12 (54,5)	36 (40,9)	<0,001
	Orta	6 (27,3)	0 (0,0)	6 (27,3)	5 (22,7)	17 (19,3)	
	Yüksek	3 (13,6) ^b	22 (100,0) ^a	5 (22,7) ^b	5 (22,7) ^b	35 (39,8)	
Diş Hekimine Gitme Sıklığı	Hiç	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	3 (3,4)	<0,001
	Nadir	2 (9,1)	0 (0,0)	5 (22,7)	3 (13,6)	10 (11,4)	
	Şikâyet oldukça	10 (45,5)	4 (18,2)	12 (54,5)	16 (72,7)	42 (47,7)	
	Düzenli	8 (36,4) ^b	18 (81,8) ^a	4 (18,2) ^b	3 (13,6) ^b	33 (37,5)	
Diş Fırçalama Sıklığı	Hiç	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (9,1)	2 (9,1)	6 (6,8)	<0,001
	Nadiren	7 (31,8)	0 (0,0)	7 (31,8)	6 (27,3)	20 (22,7)	
	Günde 1	8 (36,4)	0 (0,0)	7 (31,8)	9 (40,9)	24 (27,3)	
	Günde 2	5 (22,7) ^b	22 (100,0) ^a	6 (27,3) ^b	5 (22,7) ^b	38 (43,2)	
Arayüz Bakımı	-	22 (100,0)	2 (9,1)	20 (90,9)	21 (95,5)	65 (73,9)	<0,001
	+	0 (0,0) ^b	20 (90,9) ^a	2 (9,1) ^b	1 (4,5) ^b	23 (26,1)	
Meslek	Çalışıyor	11 (50,0) ^b	19 (86,4) ^a	12 (54,5) ^b	9 (40,9) ^b	51 (58,0)	0,014
	Çalışmıyor	11 (50,0)	3 (13,6)	10 (45,5)	13 (59,1)	37 (42,0)	

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. SS-P: sistemik sağlıklı periodontitis, SS-GS: sistemik sağlıklı gingival sağlık, T2D-GS: T2DM olan gingival sağlık, T2D-P: T2DM olan periodontitis. Pearson Ki-kare- Fisher Freman Halton testleri

Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p>0,05$). Öğrenim düzeyleri değerlendirildiğinde SS-GS grubundaki bireylerin tamamının yüksek öğrenimli olduğu görülmüştür. Diğer gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p <0,001$). Düzenli diş hekimine gitme sıklığı SS-GS (%81,8) gruplarında daha yaygındır. T2D-P grubunda en sık (%72,7) şikâyet oldukça hekime gitme görülmüştür. Ağız diş sağlığı

alışkanlıkları SS-GS grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde daha düzenli görülmüştür ($p < 0,001$). Ayrıca SS-GS grubunda çalışan birey oranı oldukça yüksektir.

Tablo 3. Gruplar arası yaş, VKİ ve HbA1c değişkenlerinin dağılımı

	SS-P	SS-GS	T2D-GS	T2D-P	Toplam	p	
Yaş	Ortalama±ss	43,4±8,3	43±3,5	46±12,1	45,8±5,2	44,6±8	0,506*
	Medyan (min-maks)	41,5(30-65)	43(35-49)	46(24-68)	47(33-53)	45(24-68)	*
VKİ	Ortalama±ss	27,924±4,99 ^b	23,95±3,78 ^a	29,41±3,8 ^b	28,36±4,41 ^b	27,41±4,69	<0,001
	Medyan (min-maks)	28,17(19,47-41,52)	22,44(18,42-31,74)	29,35(23,43-36,85)	27,54(21,16-38,67)	27,26(18,42-41,52)	**
HbA1c	Ortalama±ss	.	.	6,55±1,74 ^a	8,47±1,94 ^b	7,51±2,06	<0,001
	Medyan (min-maks)	.	.	6,04(5,04-11,09)	8,07(6,03-12)	7,03(5,04-12)	*

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. SS-P: sistemik sağlıklı periodontitis, SS-GS: sistemik sağlıklı gingival sağlık, T2D-GS: T2DM olan gingival sağlık, T2D-P: T2DM olan periodontitis, ss:standart sapma VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1c: Glikolize hemoglobin. **Kruskall Wallis testi, *Mann Whitney U

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlarının istatistiksel analizinde; gruplar arasında yaş ortalamaları benzerdir. $p = 0,506$ bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Hastaların VKİ analizinde en yüksek ortalama T2D-GS grubunda bulunurken, en düşük ortalama SS-GS grubunda bulunmuştur. SS-GS grubu ile diğer gruplar arasında arasında anlamlı olarak farklılık gözlenmiştir ($p < 0,001$). HbA1c düzeyleri yalnızca diyabetik gruplarda değerlendirilmiş olup, T2D-GS grubundaki bireylerde HbA1c ortalaması $6,55 \pm 1,74$ olarak tespit edilmiştir. T2D-P grubundaki bireylerde ise ortalama HbA1c düzeyinin $8,47 \pm 1,94$ ile anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$).

4.2. Tüm Ağız Klinik Periodontal Bulgular

Çalışma gruplarına ait tüm ağız DS, SK%, SD, KAS, Gİ, Pİ, DÇ ve KY değerleri ve bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 4'te toplu olarak verilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya katılan bireylerin tüm ağız periodontal parametrelerinin gruplara göre dağılımı

	SS-P	SS-GS	T2D-GS	T2D-P	Toplam	p	
DS	Ortalama±ss	26,82±1,99 ^{ab}	28,05±2,03 ^a	26,91±3,35 ^{ab}	25,55±2,69 ^b	26,83±2,68	0.020
	Medyan(min-maks)	27(22-30)	28(25-32)	27(20-32)	24,5(22-32)	27(20-32)	
SK %	Ortalama±ss	80,72±11,5 ^b	4,48±2,94 ^a	5,39±3,05 ^a	76,27±11,5 ^{2b}	41,71±37,9 ⁴	<0.001
	Medyan(min-maks)	82,4(50-100)	4,9(0-8)	6,5(0-9,3)	75(53,5-100)	29,65(0-100)	
SD	Ortalama±ss	3,53±0,63 ^b	1,8±0,41 ^a	1,57±0,34 ^a	3,69±1,06 ^b	2,65±1,18	<0.001
	Medyan(min-maks)	3,35(2,8-5,1)	1,85(1,2-2,7)	1,65(1-2,1)	3,4(2-7)	2,5(1-7)	
KAS	Ortalama±ss	4,38±0,71 ^b	0,18±0,5 ^a	0,32±0,57 ^a	4,54±1,14 ^b	2,36±2,25	<0.001
	Medyan(min-maks)	4,05(3-6,2)	0(0-2)	0(0-2)	4,3(3,5-9)	2,5(0-9)	
Gİ	Ortalama±ss	1,91±0,53 ^b	1,05±0,21 ^a	1,05±0,21 ^a	1,95±0,38 ^b	1,49±0,57	<0.001
	Medyan(min-maks)	2(1-3)	1(1-2)	1(1-2)	2(1-3)	1(1-3)	
Pİ	Ortalama±ss	2,27±0,7 ^b	1±0 ^a	1,32±0,48 ^a	2,59±0,59 ^b	1,8±0,83	<0.001
	Medyan(min-maks)	2(1-3)	1(1-1)	1(1-2)	3(1-3)	2(1-3)	
DÇ	Ortalama±ss	1,01±0,46 ^b	0,18±0,5 ^a	0,27±0,46 ^a	0,85±0,54 ^b	0,58±0,6	<0.001
	Medyan(min-maks)	1(0-2)	0(0-2)	0(0-1)	1(0,1-2)	0,5(0-2)	
KY	Ortalama±ss	3,79±0,57 ^b	4,87±0,72 ^a	4,67±0,59 ^a	3,99±0,67 ^b	4,33±0,78	<0.001
	Medyan(min-maks)	4(2,9-5)	5(3,3-6,1)	4,85(4-6)	3,95(2,5-5,4)	4,15(2,5-6,1)	

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. SS-P: sistemik sağlıklı periodontitis, SS-GS: sistemik sağlıklı gingival sağlık, T2D-GS: T2DM olan gingival sağlık, T2D-P: T2DM olan periodontitis, DS: Diş sayısı, Sk%: Sondalamada kanama yüzdesi SD: Sondalama derinliği KAS: Klinik ataşman seviyesi Gİ: Gingival indeks Pİ: Plak indeksi DÇ: Diş eti çekilmesi KY: Keratinize diş eti yüksekliği. Kruskal-Wallis testi ve tek yönlü ANOVA testi

Çalışma kapsamında elde edilen klinik periodontal parametreler incelendiğinde, periodontitisli gruplar (SS-P ve T2D-P) ile gingival sağlıklı gruplar (SS-GS ve T2D-GS) arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle SK%, SD, KAS, GI, PI ve DÇ gibi temel periodontal göstergeler, periodontitisli bireylerde diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Diş sayısı T2D-P grubunda en düşük (25,5), SS-GS grubunda en yüksek (28,05) olarak bulunmuş ve gruplar arasında bu açıdan da anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,020).

4.3. Tükürük Biyobelirteçlerinin ELİSA Sonuçları

Çalışmamızda yer alan bireylerin tükürük biyobelirteçlerinin ELİSA testindeki sonucu (pg/ml) Tablo 5’ te verilmiştir.

Tablo 5. Tükürük ELİSA bulgularının gruplar arası karşılaştırması

	SS-P	SS-GS	T2D-GS	T2D-P	Toplam	p
IL-1β (pg/ml)	Ortalama±ss 1529,54±234,9 1 ^b	1011,59±239,7 5 ^a	1419,72±356,3 1 ^b	1601,72±241,7 9 ^b	1390,64±353,05	<0,00 1
	Medyan(min- maks) 1559,31(1226, 78-1971,61)	1022,61(332,3 8-1573,45)	1359,36(998,5 3-2349,33)	1536,05(1281, 41-2168,88)	1379,33(332,3 8-2349,33)	
IL-39 (pg/ml)	Ortalama±ss 122,02±21,48	158,75±83,67	142,64±67,54	116,34±24,13	134,94±57,71	0.430
	Medyan(min- maks) 122,2(81,38- 166,64)	130,51(76,63- 361,39)	122,6(62,88- 359,6)	106,74(84,82- 188,72)	122,46(62,88- 361,39)	
IL-40 (ng/ml)	Ortalama±ss 35,53±5,21 ^b	27,82±8,79 ^a	32,69±9,14 ^{ab}	36,73±5,52 ^b	33,19±8,04	<0,00 1
	Medyan(min- maks) 36,03(26,05- 47,31)	25,38(11,33- 44,32)	30,46(16,692- 52,23)	37,77(23,543- 45,75)	33,31(11,33- 52,23)	
ASPROSİ N (ng/ml)	Ortalama±ss 29,83±6,1 ^b	22,08±6,16 ^a	26,71±4,78 ^b	30,82±4,63 ^b	27,36±6,37	<0,00 1
	Medyan(min- maks) 29,66(20,64- 43,97)	23,24(10,72- 31,55)	27,61(15,47- 34,04)	30,29(22,45- 40,73)	27,73(10,72- 43,97)	

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. SS-P: sistemik sağlıklı periodontitis, SS-GS: sistemik sağlıklı gingival sağlık, T2D-GS: T2DM olan gingival sağlık, T2D-P: T2DM olan periodontitis, Pg/ml: pikogram/milimetre Ss: standart sapma, min-maks: minimum maksimum değerler. Kruskal–Wallis testi ve tek yönlü ANOVA testi

Çalışmada, tükürükteki sitokin düzeylerinin karşılaştırıldığı ELİSA analizleri sonucunda, IL-1β, IL-40 ve Asprosin düzeylerinin çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir (p<0,001). IL-1β düzeyleri, periodontitisli ve/veya diyabetik bireylerde (SS-P, T2D-GS, T2D-P) anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken, SS-GS grubunda bu düzeylerin belirgin olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, IL-40 düzeyleri SS-P ve T2D-P gruplarında daha yüksek saptanmış, SS-GS grubunda ise anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Asprosin seviyeleri SS-GS grubunda en düşük T2D-P grubunda ise en yüksek belirlenmiştir ve SS-GS grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna karşılık, IL-39 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir

fark tespit edilmemiştir (p=0,430). IL-39 düzeyi en yüksek SS-GS grubunda, en düşük ise T2D-P grubunda tespit edilmiştir.

4.4. Klinik Parametreler ve ELİSA Sonuçları Arasındaki Korelasyon

Çalışmada, biyobelirteçler (IL-1 β , IL-39, IL-40, Asprosin), periodontal klinik parametreler ve metabolik göstergeler (VKİ, HbA1c) arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir ve Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tükürük biyobelirteçleri ile klinik ve metabolik değişkenler arasındaki korelasyonlar

	VKİ	HbA1c	IL-1 β	IL-39	IL-40	ASPROSİN
VKİ	1	-0,172	0,349**	-0,035	0,19	0,284**
HbA1c	-0,172	1,000	0,173	-0,309*	0,134	0,199
DS	-0,106	0,113	-0,248*	0,190	-0,168	-0,273*
SK %	0,094	0,464**	0,478**	-0,150	0,344**	0,373**
SD	0,120	0,488**	0,499**	-0,086	0,421**	0,381**
KAS	0,146	0,507**	0,611**	-0,051	0,459**	0,431**
Gİ	0,116	0,439**	0,477**	-0,018	0,433**	0,397**
Pİ	0,262*	0,451**	0,585**	-0,105	0,374**	0,467**
DÇ	0,147	0,291	0,541**	-0,043	0,297**	0,359**
KY	-0,109	-0,418**	-0,303**	0,179	-0,215*	-0,221*

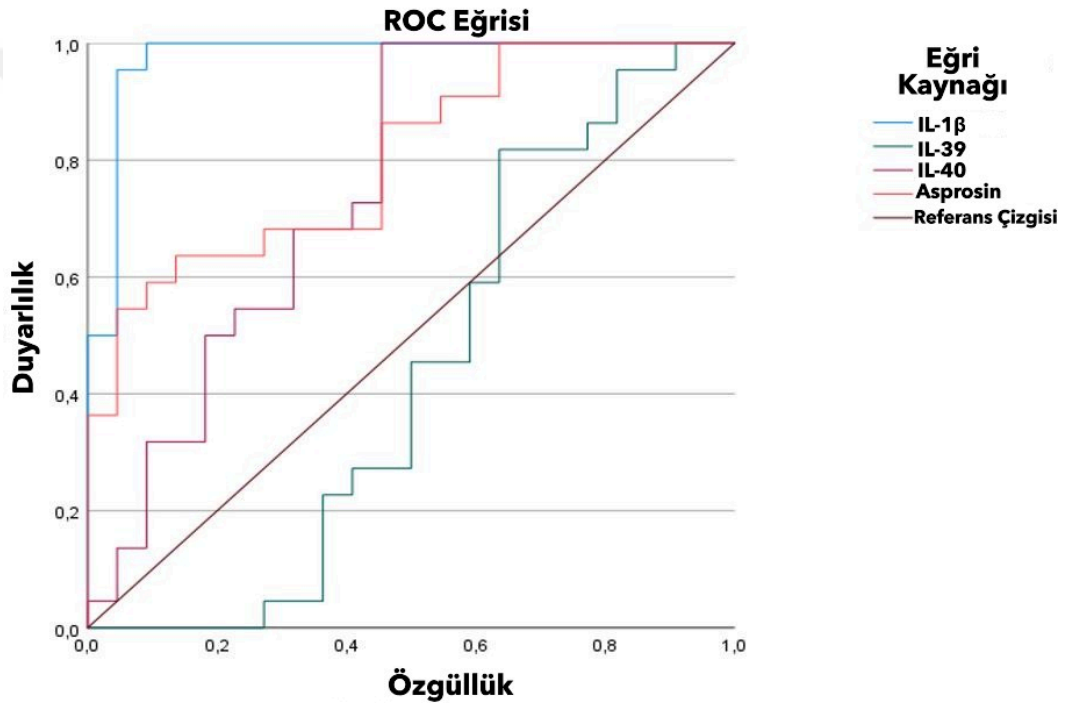
*:p<0.05, **:p<0.001 VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1c: Glikolize hemoglobin, DS: Diş sayısı, SK%: Sondalamada kanama yüzdesi, SD: Sondalama derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi, Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeksi, DÇ: Diş eti çekilmesi, KY: Keratinize diş eti yüksekliği. Spearman korelasyon testi

IL-1 β ve asprosin düzeyleri, HbA1c dışındaki tüm parametrelerle anlamlı korelasyon göstermiştir. DS ve KY ile negatif anlamlı korelasyon, diğer tüm parametrelerle pozitif anlamlı korelasyon göstermiştir. HbA1c yalnızca IL-39 ile zayıf düzeyde anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir. IL-40 SK%, SD, KAS, GI, PI, DÇ ile pozitif anlamlı korelasyon, KY ile negatif anlamlı korelasyon göstermiştir. VKİ yalnızca tükürük IL-1 β ve asprosin düzeyleri ile pozitif ve anlamlı korelasyon göstermiştir.

4.5. ROC Analizi

ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi, bir biyobelirtecın tanısal doğruluğunu grafiksel olarak göstermektedir. Bu eğrilerde eğrinin altında kalan alan (AUC- Area Under Curve), testin doğruluğunun özet bir ölçütüdür. AUC değeri 1'e yaklaştıkça tanısal başarı artmaktadır. Biyobelirteçlerin (IL-1 β , IL-39, IL-40, Asprosin) periodontitis ve/veya diyabet ayırt etme başarısını görsel olarak değerlendirmek için kullanılmıştır. SS-P (Grafik 1), T2D-GS (Grafik 2), T2D-P (Grafik 3) grupları için ayrı ayrı ROC eğrileri verilmiştir.

Grafik 1. SS-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC eğrisi



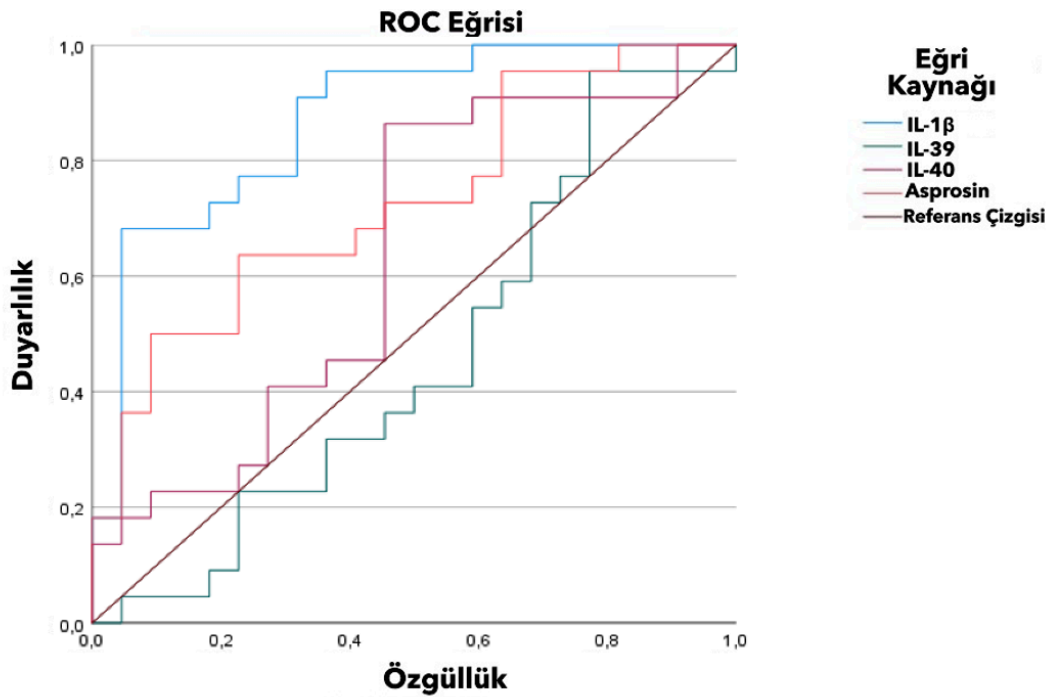
Tablo 7. SS-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC analizi bulguları

	Cut-off	Eğri altında kalan alan (AUC)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
IL-1 β	1228779,5	0,975 (0,929-1,000)	95,5	95,5	<0,001
IL-39	106109,5	0,436 (0,257-0,615)	81,8	36,4	0,467
IL-40	25849,5	0,750 (0,602-0,898)	100,0	54,5	0,005
ASPROSİN	29021,5	0,804 (0,676-0,931)	54,5	95,5	0,001

ROC analizine göre değerlendirilen biyobelirteçler arasında IL-1 β , 0,975 (GA: 0,929–1,000) AUC değeriyle en yüksek tanısal doğruluğa sahip biyobelirteç olarak

öne çıkmıştır. %95,5 duyarlılık ve %95,5 özgüllük değerleri ile hem hastalığı saptama hem de sağlıklı bireyleri dışlama konusunda güçlü bir performans göstermiştir ($p<0,001$). Asprosin, AUC değeri 0,804 (GA: 0,676–0,931) ile oldukça iyi bir tanı gücüne sahip olup, özgüllük açısından %95,5 gibi yüksek bir değere ulaşmıştır. Ancak duyarlılığı %54,5 ile sınırlı kalmıştır ($p=0,001$). IL-40, AUC değeri 0,750 (GA: 0,602–0,898) ile orta düzeyde tanısal performans sergilemiş ve %100 duyarlılık ile tüm hastaları doğru şekilde saptayabilmiştir. Ancak özgüllük değeri %54,5 ile sınırlı kalmıştır ($p=0,005$). Öte yandan, IL-39’un AUC değeri 0,436 (GA: 0,257–0,615) olup, tanı gücü zayıf bulunmuştur.

Grafik 2. T2D-GS ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC eğrisi

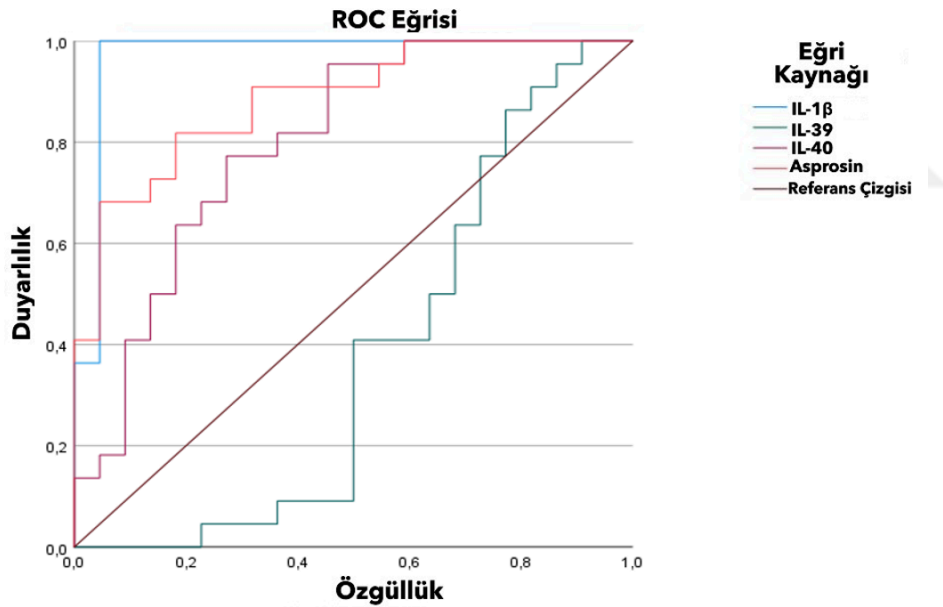


Tablo 8. T2D-GS ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC analizi bulguları

	Cut-off	Eğri altında kalan alan (AUC)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
IL-1 β	1243176	0,872 (0,767-0,977)	68,2	95,5	<0,001
IL-39	102476	0,461 (0,286-0,636)	72,7	31,8	0,660
IL-40	25877	0,634 (0,465-0,804)	86,4	54,5	0,120
ASPROSİN	26397	0,729 (0,581-0,878)	63,6	77,3	0,003

ROC analizine göre değerlendirilen biyobelirteçler arasında IL-1 β için AUC değeri 0,872 (GA: 0,767–0,977) olarak hesaplanmış olup, bu değer yüksek düzeyde tanısal doğruluğa işaret etmektedir. %68,2 duyarlılık ve %95,5 özgüllük değerleri bulunmuştur (p<0,001). Asprosin, AUC değeri 0,729 (GA: 0,581–0,878) ile orta düzeyde tanısal yeterliliğe sahip bir belirteç olarak dikkat çekmektedir. %77,3'lük özgüllüğü ve %63,6'lık duyarlılığı anlamlı p-değeri (p=0,003) bu sonucun istatistiksel güvenilirliğini desteklemektedir. IL-40 için elde edilen AUC değeri 0,634 (GA: 0,465–0,804) olup, bu belirteç %86,4 gibi yüksek bir duyarlılığa ulaşmış fakat %54,5 özgüllük ile sınırlı kalmıştır. P-değerinin 0,120 olması bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Öte yandan, IL-39 belirteci en düşük AUC değerine (0,461; GA: 0,286–0,636) sahip olup, %72,7 duyarlılık göstermesine karşın yalnızca %31,8 özgüllüğe ulaşabilmiş ve p=0,660 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Grafik 3. T2D-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC eğrisi



Tablo 9. T2D-P ve SS-GS grupları arasında biyobelirteçlerin ROC analizi bulguları

	Cut-off	Eğri altında kalan alan (AUC)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	P
IL-1 β	1254661	0,971 (0,914-1,000)	100,0	95,5	<0,001
IL-39	102419	0,376 (0,202-0,550)	63,6	31,8	0,159
IL-40	33312,5	0,8 (0,667-0,932)	77,3	72,7	0,001
ASPROSİN	26632	0,884 (0,788-0,981)	81,8	81,8	<0,001

ROC eğrisi analizine göre, çalışmada değerlendirilen biyobelirteçler arasında IL-1 β en yüksek tanısal doğruluğa sahip parametre olarak öne çıkmıştır. Bu belirteç, AUC değeri açısından 0,971 (CI: 0,914–1,000) ile “mükemmel” düzeyde sınıflandırılmıştır. Ayrıca %100 duyarlılık ve %95,5 özgüllük değerleriyle hem hastalık varlığını hem de yokluğunu doğru biçimde tanımlayabilmiştir ($p < 0,001$). Asprosin ise AUC değeri 0,884 (CI: 0,788–0,981) ile oldukça yüksek düzeyde tanısal doğruluk göstermiş ve hem duyarlılık hem özgüllük açısından %81,8 değerleriyle IL-1 β 'den sonra ikinci sırada yer almıştır ($p < 0,001$). IL-40'ın AUC değeri 0,800 (CI: 0,667–0,932) olup, bu belirteç de %77,3 duyarlılık ve %72,7 özgüllük değerleri ile klinik olarak anlamlı ve kullanılabilir bir performans sergilemiştir ($p = 0,001$). Ancak, IL-39 için hesaplanan AUC değeri 0,376 (CI: 0,202–0,550) olup, bu değer tanı açısından kabul edilebilir sınırların oldukça altında kalmaktadır. Aynı zamanda, IL-39'un özgüllük (%31,8) ve duyarlılık (%63,6) değerleri de düşüktür ve p değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,159$).

5. TARTIŞMA

Periodontal sağlık; dişleri çevreleyen dokularda herhangi bir inflamasyon, doku yıkımı ya da patolojik değişiklik olmaksızın, ağız ve diş sağlığının dengeli ve sürdürülebilir şekilde devam ettiği durumu ifade eder (Chapple ve ark., 2018). Bununla beraber, gingivitis ve periodontitis gibi periodontal hastalıklar, ağızda biriken mikrobiyal dental plağa karşı konağın bağışıklık sisteminin geliştirdiği yanıt sonucu ortaya çıkan, diş çevresi destek dokularda inflamasyonla seyreden kronik enfeksiyöz hastalıklardır. Bu süreç ilerledikçe alveoler kemikte yıkım, diş etinde çekilme, periodontal ataşmanın kaybı ve sonuç olarak diş kaybı gibi klinik belirtiler görülebilir ve bireyin hayat kalitesini düşürür (Ferreira ve ark., 2017). 20. yüzyılda yapılan araştırmalarda, periodontitisin esas olarak belirli mikroorganizmalar tarafından kaynaklandığı dşnlmekteydi (Socransky ve ark., 1998). Ancak günümüzde, hastalığın gelişiminde sadece mikrobiyal etkenlerin değil, konak yanıtının da kritik bir rol oynadığı netlik kazanmıştır. Periodontitis, etiyolojisi karmaşık ve çok faktörlü olan kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın gelişiminde aynı anda birden fazla etken rol almakta ve bu etkenler birbiriyle etkileşime girerek bireyin bağışıklık yanıtında dengesizliklere yol açmaktadır. Disbiyotik mikrobiyal biyofilm oluşumu ise, zaten bozulmuş ya da yetersiz işleyen konak yanıtını daha da zorlayarak inflamatuvar sürecin devamlılığını sağlayan bir kısır döngünün oluşmasına katkıda bulunabilmektedir (Lopez ve ark., 2015; Loos ve Van Dyke, 2020). Bu bağlamda, çalışmamızda; sistemik olarak sağlıklı ve/veya T2D tanılı bireylerden alınan tükürük örneklerinde, IL-1 β , IL-39, IL-40 ve asprosin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Katılımcılar periodontal sağlık ve hastalık durumlarına göre dört gruba ayrılmış; elde edilen biyobelirteç düzeyleri periodontal klinik parametreler ve sistemik/metabolik göstergeler ile ilişkilendirilerek, bu biyobelirteçlerin tanısals potansiyelleri ve olası patojenik rolleri analiz edilmiştir.

Periodontal hastalık, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda bu hastalığın küresel yükünde belirgin bir artış yaşanmış olup, giderek artan sayıda çalışma periodontal hastalık ile çeşitli sistemik hastalıklar arasında anlamlı ve güçlü ilişkiler olduğunu ortaya koymaktadır. Literatür incelendiğinde, periodontitisin daha çok erkek bireyleri etkilediği görülmektedir

(Gilbert ve ark., 1993; Hugoson ve ark., 1998). Bu durum, erkeklerin kadınlara kıyasla genellikle daha düşük düzeyde oral hijyen alışkanlıklarına sahip olmalarıyla ilişkilendirilmektedir (Fukai ve ark., 1999; Ioannidou, 2017). Ancak, mevcut çalışmamızda, cinsiyetler arasında ve cinsiyet ile periodontal sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Periodontitis genellikle erişkin bireylerde yaygın olmakla birlikte, çocukluk ve ergenlik döneminde de görülebilmektedir. Hastalığa bağlı doku yıkımı, çoğunlukla dental plak birikimi, konakçı savunma mekanizmalarının etkinliği ve bireye özgü risk faktörlerinin varlığı ile doğru orantılı olarak gelişmektedir. Yetişkin bireylerde periodontitis prevalansı oldukça yüksektir. Özellikle 30 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık yarısında bu hastalık görülmekte olup, yaş ilerledikçe görülme sıklığı belirgin şekilde artmaktadır. 65 yaş ve üzeri bireylerde ise periodontitis yaygınlığı %70'e yaklaşmaktadır (Eke, Page, ve ark., 2012; Eke, Thornton-Evans, ve ark., 2012). Çalışmamızda dört farklı grupta yer alan bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yaş hem periodontitisin hem de T2D'nin patogenezinde etkili olabilecek başlıca değişkenlerden biridir. Gruplar arasında yaş açısından homojen bir dağılımın olması, yaşa bağlı immün yanıt farklılıkları gibi karıştırıcı etkenlerin çalışma bulguları üzerindeki etkisini azaltarak analizlerin güvenilirliğini artırmıştır.

Periodontal hastalık en yaygın olarak diabet varlığı, sigara kullanımı ve yetersiz ağız hijyeni gibi çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Bakdash, 1994). Plak ve diş taşı birikimi, genellikle yetersiz diş fırçalama alışkanlıkları, interdental temizliğin ihmal edilmesi ve düzenli diş hekimi kontrollerinin aksatılması sonucu oluşmaktadır (Lang ve Bartold, 2018). Bu birikim, öngörülebileceği üzere, diş eti dokularında inflamatuvar yanıtı tetikleyerek gingivitis gelişimine yol açar. Uzun süre devam eden gingival inflamasyon, periodontal ataşmanın kaybı için önemli bir öngörücü olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda, yetersiz oral hijyen, periodontitisin ortaya çıkmasında yaygın olarak kabul gören ve güçlü bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Chapple ve ark., 2018). Yapılan çeşitli çalışmalar, yetersiz ağız hijyeninin periodontitis gelişimi üzerindeki etkisinin, DM, sigara kullanımı ve obezite gibi diğer sistemik risk faktörlerine kıyasla daha belirgin ve güçlü olduğunu ortaya koymuştur (Nelson ve ark., 1990; Papapanou, 1996; Suvan ve ark., 2011). Çalışmamızın

bulguları, mevcut literatürle uyumlu olarak, oral hijyen alışkanlıklarının periodontal sağlık üzerindeki belirleyici rolünü desteklemektedir. Diş fırçalama açısından en iyi alışkanlıklara sahip bireylerin, sistemik olarak sağlıklı ve periodontal açıdan gingival sağlıklı grupta yer aldığı görülmüştür. Bu gruptaki tüm bireylerin günde iki kez diş fırçaladığı tespit edilmiş olup, bu alışkanlık, iyi periodontal sağlık durumu ile doğrudan ilişkilidir. Diğer gruplarda ise diş fırçalama sıklığının azalmasıyla birlikte periodontal durumun hastalık yönünde olumsuz etkilendiği gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, arayüz temizliği uygulaması yalnızca sistemik ve gingival sağlıklı grupta anlamlı düzeyde yüksektir. Periodontitisli gruplarda arayüz bakım oranları son derece düşüktür ve bu durum, periodontal hastalığın varlığı ile paralellik göstermektedir. Bu bulgular, diş fırçalama sıklığı ve arayüz bakımının yetersizliğinin özellikle periodontitisli bireylerde belirgin şekilde daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, çalışmamızda diş hekimine gitme sıklığı da periodontal durum ile ilişkili önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğunun (%81,8) düzenli diş hekimi kontrolüne gittiğini gösterirken, periodontitisli ve/veya diyabetli bireylerin büyük kısmının yalnızca şikayet oldukça ya da nadiren hekime başvurduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, düzenli diş hekimi kontrollerinin aksatılmasının periodontal hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisini güçlendirmektedir.

Sigara kullanımı, periodontal hastalıkların hem başlangıcında hem de ilerleyişinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada, sigara içen bireylerde periodontitis gelişme riskinin içmeyenlere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Johnson ve Hill, 2004; Leite ve ark., 2018). Ayrıca, sigaranın yalnızca hastalığın görülme sıklığını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda periodontal doku yıkımının şiddetini de belirgin şekilde artırdığı belirtilmektedir (Bergström ve ark., 2004). Bu nedenle, çalışmamızda biyobelirteç düzeylerinin periodontal hastalık ve sistemik durumla ilişkisini doğru ve tarafsız bir şekilde değerlendirebilmek adına, sigara kullanımının potansiyel etkisini elimine etmek amacıyla yalnızca sigara kullanmayan bireyler dahil edilmiştir.

Periodontal klinik parametreler, periodontal tedavinin olumlu etkilerini ortaya koyabilen ve birçok hastada sağlıklı ya da hastalıklı durumu değerlendirmede faydalı olan araçlardır. Ancak bu parametreler, hastalığın mevcut aktivitesini ve ilerleyişini tam olarak yansıtmakta yetersiz kalabilir. Bu nedenle, klinik verileri tamamlayıcı

nitelikte olan biyobelirteçlerin kullanımı giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Biyobelirteçler, gelecekte periodontitisin erken tanısında, daha net bir şekilde evrenmesi ve şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olabilir (Tonetti ve ark., 2018). Dede ve arkadaşlarının 2016'da gerçekleştirdiği çalışmada, periodontitisli ve gingivitisli bireylerden elde edilen PI, GI, SD, SK% ve KAS değerlerinin, periodontal olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Öngöz Dede ve ark., 2017). Benzer şekilde, Shojaee ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada, GI, KAS, SD ve SK% değerlerinin, periodontitisli bireylerde hem gingivitisli hem de sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu, ayrıca gingivitisli bireylerin de bu parametreler açısından sağlıklı bireylere göre daha yüksek değerlere sahip olduğu belirlenmiştir (Shojaee ve ark., 2013). Çalışmamızın bulguları literatürdeki verilerle uyum göstermektedir. Periodontitis varlığı, incelenen tüm klinik periodontal parametrelerde anlamlı düzeyde kötüleşmeye neden olmuştur. Özellikle T2DM eşlik eden periodontitisli bireyler, en yüksek SD, KAS, GI ve PI gibi parametre değerlerine sahip olup, bu durum diyabetin periodontal hastalığın şiddetini artırıcı etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Öte yandan, yalnızca diyabet varlığı, bazı periodontal parametreleri olumsuz yönde etkileyebilse de bu etkinin periodontitis varlığı kadar belirleyici ve güçlü olmadığı görülmüştür. Ayrıca PI, hastaların oral hijyen alışkanlıklarıyla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Periodontitisli bireylerin yer aldığı SS-P ve T2D-P gruplarında PI skorları SS-GS ve T2D-GS gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Gingival sağlıklı bireylerin (SS-GS ve T2D-GS) PI skorlarının sırasıyla 1 ± 0 ve $1,32 \pm 0,48$ olması, yeterli oral hijyenin periodontal sağlığın korunmasında temel bir belirleyici olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, sistemik durumdan bağımsız olarak, oral hijyenin yetersizliği periodontitis varlığı ile doğrudan ilişkili görünmektedir.

Sondalamada kanama, gingival inflamasyonun ve periodontal hastalık aktivitesinin varlığını değerlendirmek amacıyla klinik uygulamada en sık başvuru olan tanısal göstergelerden biridir. Bununla birlikte, sondalamada kanamanın bulunmaması, periodontal dokuların stabil olduğunu ve aktif inflamasyonun bulunmadığını göstermesi açısından önemli bir klinik göstergedir (Haffajee ve ark., 1983; Greenstein, 1984; Lang ve ark., 1990). Çalışmamızda SK% değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. SS-GS ve T2D-GS gruplarında bu parametrenin sırasıyla $\%4,48 \pm 2,94$ ve $\%5,39 \pm 3,05$ düzeyinde olması, periodontal

dokularda aktif inflamasyonun minimal düzeyde olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, sondalamada kanamanın varlığının periodontitisli bireylerde aktif enflamasyonun bir göstergesi olabileceğini ve periodontal hastalıkların tanı ve takibinde bu parametrenin dikkate alınmasının gerekli olduğunu desteklemektedir.

Periodontitis, daha önceki çalışmalarda ağız boşluğundaki periodontal dokuları etkileyen lokalize bir inflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmiştir (Schroeder ve Listgarten, 1997). Ancak son kırk yıl içinde, periodontal hastalık ile çeşitli kronik sistemik hastalıklar ve durumlar arasındaki olası ilişkiler konusunda bilimsel farkındalık belirgin şekilde artmış ve bu alandaki araştırmalar yoğunlaşmıştır (Genco ve Sanz, 2020). DM, periodontitis gelişimi açısından önemli bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir. Özellikle glisemik kontrolün yetersiz olduğu bireylerde periodontal hastalıkların görülme sıklığı ve şiddeti belirgin şekilde artmaktadır. Bu hastalarda alveoler kemik kaybı da daha yaygın ve hızlı seyretmektedir (Mealey ve Oates, 2006; Taylor ve Borgnakke, 2008). Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, diyabet ve periodontitis arasında karşılıklı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur (Wu ve ark., 2020; Păunică ve ark., 2023). Buna göre; diyabet, periodontal dokuların enfeksiyona karşı savunma mekanizmalarını zayıflatarak periodontitis gelişimine zemin hazırlar. Öte yandan, kronik periodontal inflamasyonun sistemik düzeyde sitokin salınımını artırarak insülin direncini tetiklediği ve böylece glisemik kontrolün bozulmasına katkı sağladığı ileri sürülmektedir. Bu iki hastalık arasındaki bu çift yönlü ilişki, hem periodontal sağlığın korunmasının sistemik sonuçlarını hem de sistemik hastalık yönetiminin ağız sağlığı üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır (Graziani ve ark., 2018; Dicembrini ve ark., 2021). Diyabetin, periodontal doku kaybını ve diğer diyabetik komplikasyonları artırmasındaki temel mekanizmalardan biri, periodontal patojenlere karşı konak yanıtını değiştirmesidir (Salvi ve ark., 1997). Hiperglisemiye bağlı olarak artan oksidatif stres, AGE birikimi ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun yükselmesi, periodontal dokularda inflamatuvar cevabın şiddetlenmesine neden olur (Khader ve ark., 2006).

Sitokinler, patojenlere karşı erken savunma yanıtının oluşmasında görev alan hem inflamatuvar yanıtları hem de doku homeostazını düzenleyen temel biyolojik araçlardır (Graves, 2008). Periodontitisin ilerlemesinde rol oynayan temel unsur, proinflamatuvar sitokinlerin düzenlediği kronik inflamatuvar yanıt sonucu meydana gelen doku yıkımıdır (Marchesan ve ark., 2020). Periodontal hastalıkların

patogenezinde konak savunma mekanizmaları önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, inflamatuvar yanıtın erken evrelerinde görev alan nötrofiller, bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını oluşturmaktadır. Nötrofiller tarafından salgılanan başlıca proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 β ve TNF- α , periodontal dokularda inflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde etkili olmaktadır. Bizim çalışmamızda yer alan IL-1 β , IL-39, IL-40 ve asprosin gibi biyobelirteçler, inflamasyon ve metabolizma üzerinde önemli rollere sahiptir. IL-1 β , periodontitisin en belirgin proinflamatuvar belirteçlerinden biridir (Graves, 2008). IL-39 ve IL-40 ise daha yeni tanımlanan interlökinler olup, sistemik hastalıklarla ilişkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır (Dabbagh-Gorjani, 2024; Cui ve ark., 2025). Asprosin ise özellikle diyabet ve obezite ile ilişkili bir adipokin olup, glukoz metabolizması ve iştah kontrolü gibi süreçlerde yer almaktadır. Bu moleküllerin tükürükteki seviyelerinin incelenmesi, hem non-invaziv tanı yöntemlerinin gelişmesine katkı sağlayabilir hem de diyabet ve periodontitisin ortak biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Yapılan çeşitli araştırmalar, periodontal hastalık varlığında hem tükürükte hem de DOS'ta bu sitokinlerin seviyelerinde anlamlı artışlar olduğunu göstermektedir (Taba ve ark., 2005; GURSOY ve ark., 2010). Bununla birlikte, başarılı bir periodontal tedavi sonrasında bu proinflamatuvar medyatörlerin seviyelerinde belirgin azalmalar kaydedildiği bildirilmiştir (Kurtiş ve ark., 2005; Kaushik ve ark., 2011).

2016 yılında yapılan bir çalışmada, IL-23'ün p19 alt birimi ile EBI3 molekülünün heterodimerizasyonu sonucu oluşan yeni bir sitokin olan IL-39, fare modellerinde tanımlanmıştır. Bu sitokinin, özellikle aktive edilmiş B hücreleri tarafından üretildiği ve nötrofillerin aktivasyonunu teşvik ederek lupus benzeri inflamatuvar yanıtların gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Xiaoqian Wang ve ark., 2016; X. Wang ve ark., 2016). Yapılan çeşitli araştırmalarda IL-39'un hastalık patogenezindeki rolü, özellikle akut koroner sendrom bağlamında ele alınmaktadır. Bu çalışmalar, IL-39'un serum düzeylerinin akut koroner sendrom tanısı almış bireylerde, koroner arterleri normal olan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, IL-39'un kardiyovasküler inflamasyon süreçlerinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Luo ve ark., 2017; Lu ve ark., 2020). Yapılan bir diğer çalışmada, generalize periodontitisli T2D'li bireylerde DOS'ta IL-39 düzeyleri değerlendirilmiştir (S. shabaan Hassan ve ark., 2024). Bulgular, IL-39 konsantrasyonlarının hem periodontitisli hem de diyabetli bireylerde

anlamli düzeyde yu'ksek oldu'ğunu ortaya koymuştur. En yu'ksek ortalama d'zeyler, periodontitis ve diyabetin birlikte g'ru'ld'đ'đ' grupta tespit edilirken, yalnızca periodontitisli bireylerde bu d'zeyler daha d'uř'uk bulunmuştur. En d'uř'uk IL-39 d'zeyleri ise istatistiksel olarak anlamli şekilde, periodontal ve sistemik a'ıdan sa'lıklı kontrol grubunda saptanmıştır (S. shabaan Hassan ve ark., 2024). Sari ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yapılan bir 'alışmada da benzer sonu'lar bulunmuştur (Sari ve ark., 2022). 'te yandan, IL-39'un ya'đ dokusunda farklı bir biyolojik işlev 'stlendiği g'sterilmiştir. Yapılan deneysel 'alışmalar, bu sitokinin adip'z dokuda antiinflamatuvar gen ekspresyonunu mod'le ettiğini ve parakrin/otokrin yolla ins'lin duyarlılığını artırıcı etkiler g'sterebildiğini ortaya koymuştur (Rao ve ark., 2014). Ayrıca, IL-39'un kas ve ya'đ dokuları arasındaki 'apraz iletişimi destekleyerek beyaz ya'đ dokusunun esmerleşmesiyle ilişkili genlerin ekspresyonunu teşvik ettiği de bildirilmiştir (Li ve ark., 2015; Zheng ve ark., 2016). Ba'ışıklık sisteminde 'eşitli d'zenleyici roller 'stlenen IL-39'un, terap'itik potansiyeli do'đrultusunda onkolojik alanlarda da araştırıldığı g'ru'lmektedir. 'zellikle mesane kanseri h'creleri 'zerinde yapılan 'alışmalarda, IL-39'un antiproliferatif ve proapoptotik etkiler g'sterdiği bildirilmiştir. Bu sitokinin, t'umor h'cre 'o'đalmasını baskılayarak h'cre 'l'um'nu teşvik edebileceği ve b'ylece mesane kanseri tedavisinde hedef molek'le olarak değerlendirilebileceği 'ne s'ru'lmektedir (Xiao ve ark., 2021). Glisemik kontrol'n sitokin yanıtları 'zerinde etkili olabileceği y'ndeki bulgular do'đrultusunda, T2D patogenezinde IL-39'un olası rol'nu daha kapsamlı değerlendirebilmek amacıyla bir 'alışma ger'ekleştirilmiştir. Bu kapsamda, bireylerin HbA1c d'zeyleri y'zdelik dilimlere ayrılarak IL-39 konsantrasyonları ile ilişkisi analiz edilmiştir. Ancak elde edilen sonu'lar, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmadığını ve IL-39 d'zeylerinin HbA1c'den ba'ımsız seyrettiğini ortaya koymuştur (Nussrat ve Ad'hiah, 2023a). Ancak bazı 'alışmalar, insan ba'ışıklık h'crelerinde IL-39'un ekspresyonu ve biyolojik işlevine dair kanıtların sınırlı oldu'đunu ya da mevcut verilerin 'elişkili oldu'đunu bildirmektedir (Bridgewood ve ark., 2019; Ecoeur ve ark., 2020). Bununla birlikte, farklı bir araştırmada IL-39'un d'uř'uk düzeyde sentezlenmesinin ve yetersiz 'retiminin bazı otoimm'n hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği 'ne s'ru'lm'řt'ur. 'alışmaya hashimoto tiroiditi olan 48 birey, graves hastalığı olan 50 birey ve 45 sa'lıklı birey katılmıştır. Sa'lıklı kontrol grubunun diğer gruplara kıyasla anlamli derecede yu'ksek serum IL-39 seviyesine sahip oldu'đu g'ru'lm'řt'ur. Ayrıca ROC eğrisi analizine g're, IL-39 d'zeylerinin tek başına

hashimoto ve graves tanısında sınırlı bir ayırt edici güce sahip olduğu belirlenmiştir (Weng ve ark., 2022). Çalışmamızda elde edilen bulgular, tiroid hastalıkları üzerine yapılan önceki çalışmaya benzerlik göstermektedir. Sistemik olarak sağlıklı ve periodontal açıdan gingival sağlık grubuna dahil bireylerde, diğer çalışma gruplarıyla karşılaştırıldığında tükürükteki IL-39 düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda IL-39 biyobelirteci için yapılan ROC analizleri, bu molekülün periodontitis tanısında anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olmadığını ortaya koymuştur. SS-P grubunda AUC değeri 0,436 (0,257–0,615) olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, T2D-GS grubunda AUC 0,461 (0,286–0,636) ve T2D-P grubunda 0,376 (0,202–0,550) olarak saptanmış ve bu değerler de istatistiksel anlamlılık eşiğinin altında kalmıştır. Her üç grupta da AUC değerlerinin 0,5'in oldukça altında olması, IL-39'un rastgele tahmin gücüne yakın bir düzeyde sınırlı tanısal kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu veriler ışığında, IL-39'un hem sistemik olarak sağlıklı hem de T2D'li bireylerde periodontitisin ayırt edilmesinde klinik olarak anlamlı bir biyobelirteç olmadığı sonucuna varılmıştır.

Nusratt ve arkadaşları tarafından yapılan ve IL-39 ile VKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki nadir çalışmalardan biri olan araştırmada, IL-39 düzeylerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Nussrat ve Ad'hiah, 2023a). Ancak bizim çalışmamızda, IL-39 ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın, çalışmamızdaki gruplar arasında VKİ dağılımının homojen olmamasından ve grup yapısındaki değişkenlikten kaynaklanabileceği düşünülmektedir

IL-40, henüz yeni tanımlanmış bir sitokin olup, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde potansiyel rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Navrátilová ve ark., 2023). Bu molekülün bağışıklık yanıtının düzenlenmesindeki işleviyle ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar IL-40'ın immün aracılı inflamatuvar süreçlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir (Catalan-Dibene ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada, ankilozan spondilit hastalarının serumlarında IL-40 düzeylerini değerlendirerek, bu sitokinin ankilozan spondilit patogenezindeki rolünü ve biyobelirteç potansiyelini araştırmayı amaçlamıştır. Bu çalışma, IL-40 düzeylerinin ankilozan spondilit hastalarında anlamlı şekilde yükseldiğini ve bu sitokinin ankilozan spondilit için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Jaber ve Ad'hiah, 2023). IL-40'ın T2DM için potansiyel

bir biyobelirteç olarak değerlendirildiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, T2DM hastalarının serumlarında IL-40 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, IL-40'ın T2DM tanısında potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Nussrat ve Ad'hiah, 2023b). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, Sjögren sendromu hastalarında da diyabetli bireylerde gözlemlenen bulgulara benzer şekilde, IL-40 ve TGF- β düzeylerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Bu artışların hem mRNA ekspresyon düzeylerinde hem de protein düzeylerinde eş zamanlı olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu durum, IL-40'ın Sjögren sendromunun immünopatogenezinde de rol oynayabileceğine işaret etmektedir (Rizzo ve ark., 2021). RA hastalarında IL-40 sitokin düzeylerini ve bu düzeylerin hastalık aktivitesine etkisini inceleyen bir çalışmada, RA hastalarının sinovyal dokularında ve serumlarında IL-40 düzeylerinin arttığı ve tedaviden sonra IL-40 seviyelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir (Navrátilová ve ark., 2021). Graves hastalığı ve otoimmün hipotiroidizm hastalarında yapılan bir çalışmanın bulgularına göre, IL-40 düzeyleri bu hastalardan alınan serum örneklerinde anlamlı düzeyde artış göstermiştir (Abed ve ark., 2023). Periodontal hastalıklarda IL-40 düzeylerine ilişkin mevcut literatür oldukça sınırlıdır. Bu alanda gerçekleştirilen çalışmalardan birinde, periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli olmak üzere toplam 120 birey değerlendirilmiştir. Gingivitis tanısı alan bireylerin tükürük IL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, IL-40 düzeylerinin periodontal hastalığa ilişkin klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (Babun ve ark., 2024). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgulara göre, en yüksek IL-40 düzeyleri diyabetik periodontitis hastalarında saptanmıştır. Ayrıca, sistemik olarak sağlıklı ve gingival açıdan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem diyabetik hem de sistemik olarak sağlıklı periodontitisli gruplarda IL-40 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, IL-40'ın periodontal inflamasyonun şiddeti ve sistemik durumla ilişkili olarak artabileceğini ve potansiyel bir inflamatuvar biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca IL-40 seviyesi ve birçok periodontal klinik parametreler arasında pozitif anlamlı korelasyon tespit edildi. DÇ, SK%, SD, KAS, GI ve Pİ gibi inflamasyon ve periodontal yıkım göstergeleri arttıkça IL-40 düzeyi de artmaktadır, ancak KY ile negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda IL-40 biyobelirtecine ilişkin yapılan ROC analizi sonuçları, bu molekülün özellikle bazı alt gruplarda periodontitisin tanısal ayırt edilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerden elde edilen verilerde, IL-40 için AUC 0,750 (0,602–0,898) olarak bulunmuş, bu değer istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,005$). Duyarlılığın %100 gibi oldukça yüksek bir düzeyde olması, IL-40'ın bu grupta periodontitis varlığını saptamada yüksek hassasiyete sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Öte yandan, T2D'li ve periodontitisli bireylerden oluşan T2D-P grubunda IL-40'ın tanısal gücü daha belirgin şekilde ortaya çıkmıştır. Bu grupta AUC değeri 0,800 (0,667–0,932) olup, duyarlılık %77,3 ve özgüllük %72,7 olarak hesaplanmış ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Bu sonuçlar, IL-40'ın özellikle sistemik inflamasyonun ve periodontal destrüksiyonun bir arada bulunduğu durumlarda, yani diyabet eşliğinde gelişen periodontitis vakalarında, hastalık varlığını ayırt etmede etkili bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda IL-40, kombine sistemik ve periodontal patolojilerde tanısal doğruluğu artırabilecek tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilmeye açıktır.

IL-1 β , periodontal hastalıkların tanısında ve ilerleyişinin izlenmesinde önemli bilgiler sunan değerli bir tükürük biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Makrofajlar, monositler ve nötrofiller gibi bağışıklık hücreleri tarafından üretilen bu proinflamatuvar sitokin, inflamatuvar yanıtın başlatılmasında ve şiddetlendirilmesinde kilit bir rol oynamaktadır (Graves ve ark., 2019). IL-1 β , prostaglandinler ve büyüme faktörleri gibi medyatörlerin üretimini uyararak, bağ dokusunun yıkımı ve alveoler kemik rezorpsiyonunu kolaylaştıran patolojik süreçlere katkıda bulunmaktadır (Aljehani, 2014). IL-1 β , diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli sistemik durumlarla ilişkilendirilmiştir ve bu sitokinin periodontal tedaviler aracılığıyla modüle edilebilmesi, sistemik sağlığın iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Zhu ve ark., 2015; Gu ve ark., 2025). Yüksek düzeyde dolaşımda bulunan inflamatuvar sitokinlerin eşlik ettiği sistemik inflamasyon; T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve bunama gibi çeşitli kronik hastalıkların gelişimi ve progresyonuyla nedensel olarak ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda gerçekleştirilen çeşitli kesitsel ve prospektif çalışmalar, T2DM hastalarında yalnızca C-reaktif protein düzeylerinin değil, aynı zamanda IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin de dolaşımda anlamlı şekilde artmış olduğunu ortaya koymuştur (Knudsen ve Pedersen, 2015). Mevcut

bilimsel kanıtlar, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin, β hücresi hasarı ve insülin direnci gelişiminde temel araçlar olduğunu göstermektedir (Donath, 2014). Bu doğrultuda, IL-1 β 'nin farmakolojik olarak inhibe edilmesinin, T2D'li bireylerde β hücresi fonksiyonunun korunmasına ve glukoz homeostazının iyileştirilmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (Larsen ve ark., 2007).

Periodontal hastalıkta IL-1 β düzeylerindeki değişimleri inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu kapsamda, 2019 yılında Yavuz ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada; periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerden oluşan üç farklı gruptan tükürük ve DOS örnekleri toplanmıştır. Çalışmanın bulgularına göre, periodontal hastalık şiddeti arttıkça hem tükürükte hem de DOS'ta IL-1 β düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (Yavuz ve ark., 2019). Benzer şekilde, gerçekleştirilen başka bir çalışmada da periodontitisli bireylerle periodontitis bulunmayan gruplar arasında DOS örneklerindeki IL-1 β düzeyleri karşılaştırılmış ve IL-1 β konsantrasyonlarının, periodontitis gruplarında gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Afacan ve ark., 2023).

IL-1 β , inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde temel rol oynayan başlıca sitokinlerden biridir. Bu özelliği nedeniyle hem diyabet hem de periodontal hastalıklar gibi kronik inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, IL-1 β 'nin bu hastalıklardaki rolünü inceleyen çalışma sayısı literatürde oldukça fazladır. Son dönemde gerçekleştirilen bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavinin inflamatuvar belirteçler üzerindeki kısa vadeli etkileri ile bu etkinin bireylerin glisemik durumu ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir (Rabelo ve ark., 2021). Çalışma kapsamında hem diyabetik hem de sistemik olarak sağlıklı bireylerden serum, tükürük ve DOS örnekleri toplanmıştır. Tedavi sonrasında tüm periodontitis gruplarında, özellikle tükürük ve DOS'taki IL-1 β düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiş; buna paralel olarak klinik periodontal parametrelerde de belirgin iyileşmeler rapor edilmiştir. Mevcut çalışmada, IL-1 β tükürük seviyeleri, başlangıçta periodontitisli deneklerde kontrollerden önemli ölçüde daha yüksekti (Rabelo ve ark., 2021). Benzer şekilde, Sexton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sistemik olarak sağlıklı bireyler arasında periodontitisli ve periodontitis olmayan gruplar karşılaştırıldığında, tükürükteki IL-1 β düzeylerinin anlamlı ölçüde farklılık gösterdiği rapor edilmiştir (Sexton ve ark., 2011).

Ancak, Teles ve arkadaşlarının, periodontitisli bireylerle sağlıklı kontroller arasında tükürük ile yaptığı çalışmada IL-1 β 'nin yanı sıra çeşitli sitokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Teles ve ark., 2009). Yoon ve arkadaşları ise, IL-1 β tükürük düzeylerinin periodontal hastalıkla ilişkili olduğunu, ancak bu düzeylerin T2D varlığıyla anlamlı bir ilişki göstermediğini bildirmiştir (Yoon ve ark., 2012).

Çalışmamızda, IL-1 β düzeylerinin periodontitisli bireylerde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Elde edilen bulgular, IL-1 β düzeylerinin yalnızca periodontitisin varlığı ile değil, aynı zamanda sistemik bir durum olan diyabetle de anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, diyabetin IL-1 β üzerindeki etkisinin, periodontal hastalığın etkisine kıyasla daha sınırlı olduğu gözlemlenmiştir. IL-1 β 'nin, insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini (ototransferaz ve otosfosforilasyon süreçlerini) engelleyerek bir insülin antagonisti gibi davranabildiği gösterilmiştir (Costantino ve ark., 1996; Costa ve ark., 2010). Ayrıca, bu sitokinin düzeyinin oral hipoglisemik ajanlar, eksojen insülin ya da her iki tedavi yaklaşımını alan diyabetik bireylerde azalabileceği öne sürülmüştür (Yoon ve ark., 2012). Çalışmamız, diyabet tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların tükürük IL-1 β düzeylerine etkisini doğrudan incelememiş olmakla birlikte, söz konusu ilaçların IL-1 β üzerindeki olası baskılayıcı etkisi, diyabet varlığı ile IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamasını kısmen açıklayabilir. Ayrıca çalışmamızda, diyabetik gingival sağlıklı bireyler ile hem sistemik hem de gingival sağlıklı bireyler arasında tükürük IL-1 β konsantrasyonları açısından anlamlı düzeyde farklılıklar tespit edilmiştir. Diyabetik grupta, sistemik olarak sağlıklı gruba kıyasla IL-1 β düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, her iki grubun klinik olarak benzer periodontal durum sergilemesine rağmen, T2D'li bireylerde inflamatuvar biyolojik yanıtların artmış olabileceğini ve bu durumun periodontal hastalık gelişimine zemin hazırlayabilecek bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, çalışmamızda IL-1 β düzeyleri; SK %, SD, KAS, GI ve PI olmak üzere çeşitli klinik periodontal parametrelerle anlamlı ve güçlü pozitif korelasyonlar göstermiştir. Bu bulgular, IL-1 β 'nin periodontal inflamasyonun şiddeti ile yakından ilişkili bir biyobelirteç olduğunu doğrulamaktadır.

Günümüzde obezite, yalnızca metabolik bir bozukluk olarak değil, aynı zamanda düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize bir süreç olarak

değerlendirilmektedir. Adipoz doku, endokrin ve parakrin fonksiyonlar gösteren aktif bir organ olup, IL-1 β gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır. VKİ ile IL-1 β düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bu bağlamda önem taşımaktadır (Manica-Cattani ve ark., 2010; Todoric ve ark., 2014; Thrum ve ark., 2022). Bu çalışmalardan birinde, RA'lı aşırı kilolu hastalarda serum IL-1 β düzeylerinin arttığı ve inflamatuvar hücre yanıtının yukarı regülasyona uğradığı gösterilmiştir. Bu bulgular, obezitenin inflamatuvar yanıtları güçlendirme potansiyeline sahip olduğunu ve IL-1 β düzeyleriyle VKİ arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini desteklemektedir (Shoda ve ark., 2017). Başka bir çalışmada, VKİ'nin periodontal hastalığa sahip bireylerde tükürükteki IL-1 β düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre, tüm tükürük IL-1 β konsantrasyonları obez bireylerde, normal kilolu ve fazla kilolu bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Ali ve ark., 2025). Çalışmamızdan elde edilen bulgular da mevcut literatürü destekler niteliktedir. Yapılan korelasyon analizinde, VKİ ile tükürükteki IL-1 β düzeyleri arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuç, artan vücut kütlelerinin periodontal dokularda inflamatuvar yanıtı kuvvetlendirebileceğini ve bunun da IL-1 β düzeylerini yükseltebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, obezitenin yalnızca sistemik sağlık üzerinde değil, aynı zamanda periodontal inflamasyonun şiddeti üzerinde de etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, IL-1 β düzeylerinin izlenmesi, özellikle obez bireylerde periodontal hastalık riskinin öngörülmesinde faydalı bir biyobelirteç olabilir.

Beyaz yağ dokusu, vücudun genel enerji dengesini sağlamakta kilit bir işlev görür (Schneider ve Chan, 2013). Bu doku, 2016 yılında Romere ve arkadaşlarının tanımladığı Asprosin adlı hormonun başlıca kaynaklarından biridir (Romere ve ark., 2016). Asprosin, memelilerde beyaz yağ dokusu tarafından üretilen bir peptid hormonu olup, özellikle glikoz metabolizması gibi çeşitli metabolik süreçlerde doğrudan rol oynar (Dodd ve ark., 2015). Karaciğerde glikoz üretimini uyararak pankreas β -hücrelerine bağlı inflamasyonu artırdığı ve aynı zamanda insülin salınımını baskılayarak kan şekeri düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir (Feng ve ark., 2023). Mevcut literatürde yapılan birçok çalışma, T2DM hastalarında serum asprosin düzeylerinin sistemik olarak sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir (L. Zhang ve ark., 2019; Diao ve ark., 2023). Wang ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdiği ve 143 bireyin dahil edildiği çalışmada,

plazma asprosin düzeylerinin hem T2DM hastalarında hem de glukoz metabolizmasında düzensizlik gösteren bireylerde anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2018). Yapılan bir araştırma, insan tükürük bezlerinde asprosinin, diğer bazı tükürük proteinlerinde olduğu gibi asiner hücreler tarafından sentezlendiğini ve ekzokrin yolla salgılandığını ortaya koymuştur (Ugur ve Aydın, 2019). Bu durum, tükürüğün asprosin düzeylerinin değerlendirilmesinde uygun ve biyolojik olarak anlamlı bir örnekleme materyali olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, asprosinin yalnızca metabolik süreçlerde değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıtlarla da ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Mazur-Bialy, 2023; Shabir ve ark., 2023; Xu ve ark., 2024). Çalışmalar asprosinin, inflamatuvar yanıtta da rol oynayan cAMP'yi ikinci haberci olarak kullanarak hepatik glikoz üretimini indüklediğini ortaya koymuştur (Duerrschmid ve ark., 2017; Wang ve ark., 2020). Tutuş ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, periodontal hastalıkların varlığında asprosin hormonunun tükürük, DOS ve serum düzeyleri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, periodontal inflamasyonun asprosin düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir. Periodontitisli bireylerde tükürük, DOS ve serum asprosin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (Tutuş ve ark., 2025). Gül ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, periodontitis ve ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında serum asprosin düzeylerini ve bu düzeylerin periodontal parametrelerle ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmaya göre serum asprosin düzeyleri, klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SD ve KAS) ve CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, asprosinin hem periodontal hastalıkların hem de kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceğini ve potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Gül, Birdal, ve ark., 2024).

Asprosin, obez bireylerde düzeyi artan ve periodontal hastalıkların dokularda oluşturduğu tahribatı artırabilen bir adipokin olarak sınıflandırılmaktadır (Checa-Ros ve ark., 2024). Adipositler tarafından salgılanan sitokin benzeri moleküller olan adipokinler, yalnızca insülin duyarlılığı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde değil, aynı zamanda immün-inflamatuvar yanıtların oluşumu ve doku iyileşme süreçlerinde de önemli roller üstlenir. Bu nedenle, adipokinler hem fizyolojik hem de çeşitli patolojik durumların gelişiminde etkin bir şekilde yer almaktadır (Ahmed ve ark., 2021). Obez sıçanlarda yapılan bir çalışmada plazma asprosin düzeylerinin

artışının, periodontal inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Araştırmacılar, obezite ile ilişkili metabolik değişikliklerin, periodontal dokularda inflamatuvar yanıtları artırabileceğini ve bu durumun periodontal hastalıkların ilerlemesine neden olabileceğini öne sürmektedir (Zhang ve ark., 2023). Sadeghi ve arkadaşları tarafından 2025 yılında gerçekleştirilen ve 30 kilolu/obez kadının dahil edildiği çalışmada, vücut ağırlığı ile VKİ değerlerindeki azalmanın glukoz homeostazında iyileşme sağladığı ve bu metabolik değişikliklerin serum asprosin düzeylerinde düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, asprosinin glisemik kontrol üzerindeki potansiyel düzenleyici rolünü desteklemektedir (Sadeghi ve ark., 2025). Gül ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, periodontitisli bireylerde serum ve tükürük asprosin düzeylerinin periodontal sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, artan VKİ ile birlikte asprosin konsantrasyonlarının da anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, asprosinin hem periodontal inflamasyon hem de obeziteyle ilişkili metabolik süreçlerde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Gül, Eminoğlu, ve ark., 2024). Benzer şekilde, asprosin hormonunun serum ve tükürükteki düzeylerini değerlendirerek obezite ile ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada, toplam 116 birey incelenmiştir. Bu çalışmada, asprosin düzeylerinin zayıf bireylerdeki seviyesinin obez bireylere göre daha az olduğu gösterilmiştir. Elde edilen veriler, asprosin düzeylerinin VKİ ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ve VKİ arttıkça serum ve tükürükteki asprosin konsantrasyonlarının da anlamlı şekilde yükseldiğini göstermektedir (Ugur ve Aydın, 2019).

Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde gruplar arasında asprosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Her iki periodontitis grubumuzda da tükürükteki asprosin seviyesi sistemik olarak sağlıklı gingival sağlık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Ayrıca gingival sağlık olduğu halde T2DM olan bireyler ile sistemik sağlıklı gingival sağlık olan bireyler arasında da anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bu durum periodontitisin ve T2DM'nin hastalardaki inflamatuvar yükü arttırmasıyla alakalı olabilir. Hem sistemik hem gingival olarak sağlıklı bireylerin olduğu grubun asprosin seviyesi, tüm gruplar arasında en düşük asprosin düzeylerine sahip olması, bu gruptaki bireylerin metabolik açıdan daha stabil, glisemik kontrolü daha iyi veya daha düşük inflamasyon düzeyine sahip olduğunu gösterebilir. Diyabetik bireylerde artan insülin direnci, hepatik glukoz

üretimi ve sistemik inflamasyonun, asprosin üretimini uyarabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, SS-GS ve T2D-GS grupları arasında yalnızca diyabet değişkeninin bulunması, gözlenen farkın temel nedeninin diyabetin varlığı olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca periodontitis varlığına bakılmaksızın, diyabetik bireylerde asprosin düzeylerinin sistemik sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde yüksek oluşu, bu biyobelirtecin diyabete özgü metabolik etkilerle ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda asprosin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen korelasyon analizinde, bu iki değişken arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, artan VKİ ile birlikte tükürükteki asprosin düzeylerinin de yükseldiğini göstermektedir. Literatürde, obez bireylerde asprosin düzeylerinin hem serumda hem de diğer biyolojik sıvılarda artış gösterdiği bildirilmiştir (Ugur ve Aydın, 2019; Liang ve ark., 2025). Bu bağlamda, çalışmamızda gözlenen pozitif korelasyon, artan yağ dokusu miktarının tükürük asprosin sekresyonunu artırabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, asprosinin bir adipokin olarak enerji metabolizmasında ve obezite ile ilişkili süreçlerde rol oynadığına dair literatürle tutarlıdır. Ayrıca, bu ilişki asprosinin metabolik durumun bir biyobelirteci olmasının yanı sıra, periodontal dokularda inflamasyonla ilişkili mekanizmalarda da rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

HbA1c, uzun dönemli glisemik kontrolü değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir biyokimyasal göstergedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, asprosin düzeyleri ile HbA1c konsantrasyonları arasında anlamlı ilişkiler rapor edilmiştir (H. J. Hassan ve ark., 2024; Senyigit ve ark., 2024). T2DM hastalarında glisemik kontrol düzeyine göre asprosin hormonunun ve oksidatif stres belirteçlerinin seviyelerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada iyi glisemik kontrolü olan ($HbA1c < 7$) grubun, kötü glisemik kontrollü ($HbA1c \geq 7$) gruba göre serum asprosin düzeylerinin anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmüştür. Aynı zamanda asprosin düzeylerinin VKİ ile de aralarında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Senyigit ve ark., 2024). Çalışmamızın bulguları, literatürde yer alan bu çalışmayla paralellik göstermektedir. Özellikle glisemik kontrolü sağlanmış T2D'li bireylerde, kontrolsüz diyabeti olan bireylere kıyasla tükürük asprosin düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, asprosinin glisemik kontrol durumu ile ilişkili bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Ek olarak, asprosinin insülin duyarlılığını modüle ederek glukoz homeostazını düzenleme mekanizması, bu molekülün diyabet

yönetiminde prognostik ve tanısal uygulamalara yönelik ileri düzey çalışmalarda ele alınmasını gerektirmektedir.

Diyabetik bireylerde periodontitisin şiddeti, büyük ölçüde metabolik durumlarıyla ilişkilidir (Banjar ve ark., 2023; Costa ve ark., 2023). Periodontitis ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklayan biyolojik mekanizmalar uzun süredir araştırılmaktadır. Mevcut bulgular, kronik sistemik inflamasyonun insülin direncini artırarak HbA1c düzeylerinde yükselmeye neden olabileceğini ve bu durumun zamanla diyabetin gelişimi ile komplikasyonlarına zemin hazırlayabileceğini göstermektedir (Shoelson ve ark., 2006). Bu bağlamda, zayıf glisemik kontrol, periodontitisin gelişiminde temel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Genco ve ark., 2020). Periodontitisli bireylerin sistemik dolaşımında çeşitli proinflamatuvar medyatörlerin konsantrasyonları anlamlı biçimde artarken, uygulanan etkili periodontal tedavilerin ardından bu inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde azalma gözlenmektedir (Beiler ve ark., 2020; Chavez ve ark., 2025). Dolayısıyla, periodontitisin neden olduğu uzun süreli inflamatuvar durumun, glisemik kontrolün bozulmasına katkıda bulunarak diyabetin seyrini olumsuz yönde etkileyebileceği biyolojik açıdan makul kabul edilmektedir (Stanko ve Holla, 2014). Literatürdeki çeşitli çalışmalar; yaş, cinsiyet ve ağız hijyeni gibi periodontitis üzerinde etkisi olan değişkenler kontrol altına alındığında, diyabet hastalarında periodontitis görülme riskinin diyabeti olmayan bireylere göre yaklaşık üç kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Pranckeviciene ve ark., 2014; Isola ve ark., 2020). Banjar ve arkadaşları tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, periodontitisin glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir etkisinin bulunduğu ortaya konmuştur (Banjar ve ark., 2023). Çalışma bulguları, periodontitis tanısı almış bireylerin, periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek ortalama HbA1c düzeylerine sahip olma eğiliminde olduklarını göstermiştir. Bu sonuç, periodontitisin yalnızca lokal bir inflamatuvar hastalık olmakla kalmayıp, sistemik metabolik parametreler üzerinde de belirgin etkiler yaratabileceğini desteklemektedir (Banjar ve ark., 2023). Bu doğrultuda, çalışmamızda T2DM tanısı almış ancak periodontal olarak sağlıklı gingival dokuya sahip bireylerde, HbA1c düzeylerinin periodontitisli diyabetik bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, kötü glisemik kontrolün periodontal dokular üzerinde olumsuz etkiler yaratarak periodontitis gelişimini kolaylaştırabileceğini ve dolayısıyla

glisemik kontrolün periodontal sağlığın korunmasında kritik bir rol oynadığını desteklemektedir. Ayrıca alışmamızda HbA1c düzeyleri ile çeşitli periodontal parametreler ve biyobelirteçler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. HbA1c ile SK%, SD, KAS, Gİ ve Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular, glisemik kontrol düzeyi kötüleştikçe periodontal doku harabiyetinin ve inflamasyonun da arttığını göstermektedir. Bununla birlikte HbA1c ile IL-39 arasında negatif yönde ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, IL-39'un diyabetik durumdan farklı şekilde etkilendiğini veya immün yanıtlar üzerinde farklı regülasyonlara tabi olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, HbA1c ile IL-1 β , IL-40 ve asprosin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

6. SONUÇ

1. Tükürükte IL-1 β düzeyleri, periodontitisli bireylerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, özellikle T2D-P grubunda en yüksek değeri göstermiştir. Bu durum, IL-1 β 'nın hem lokal inflamasyonu hem de sistemik etkileri yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.
2. Asprosin düzeyleri, diyabetik ve/veya periodontitisli bireylerde sistemik ve periodontal sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, asprosinin yalnızca metabolik regülasyonla sınırlı kalmayıp inflamatuvar yanıtların da bir yansıması olabileceğini göstermektedir.
3. Asprosin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum, obezitenin periodontal dokularda inflamasyonu şiddetlendirebilecek metabolik bir arka plan oluşturduğunu göstermektedir.
4. Tükürükteki IL-40 konsantrasyonu, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hem periodontal hastalıkta hem de sistemik hastalık eşliğinde artış göstermiştir. Ayrıca IL-40 düzeyleri ile birçok periodontal klinik parametre (SK%, SD, KAS, Gİ, Pİ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, IL-40'ın hem sistemik hem de lokal periodontal inflamasyon süreçlerinde rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.
5. IL-39 düzeyleri, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. ROC analizlerinde de düşük AUC değerleri ve anlamlı olmayan p değerleri ile IL-39'un tanısal güç açısından yetersiz olduğu görülmüştür.
6. HbA1c ile çeşitli periodontal parametreler (SK%, SD, Gİ, KAS) arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Bu bulgular, kötü glisemik kontrolün periodontal doku yıkımını arttırabileceğini desteklemektedir.
7. Yapılan ROC analizleri, biyobelirteçlerin tanısal performanslarını karşılaştırmalı olarak değerlendirme imkânı sunmuştur. IL-1 β hem duyarlılık hem özgüllük bakımından istatistiksel olarak anlamlı ve dengeli sonuçlar vermiştir. Bu durum, IL-1 β 'nın tükürükte ölçümüyle periodontitisin yüksek doğrulukla tanınabileceğini göstermektedir. Asprosin ise özellikle T2D-P grubunda güçlü bir tanısal performans sergilemiş ve hem metabolik hem inflamatuvar bileşenleri yansıtabilen etkili bir biyobelirteç olarak dikkat çekmiştir. IL-40, SS-P ve T2D-P gruplarında anlamlı AUC değerleri ile orta düzeyde tanısal güce sahip bulunmuş, özellikle sistemik hastalık eşliğinde inflamasyonu ayırt etmede etkili olabileceği gösterilmiştir. Buna karşın IL-

39'un AUC değerleri tüm gruplarda 0,5'in altında kalmış ve istatistiksel anlamlılık göstermemiştir; bu da IL-39'un tükürükte lldğnde periodontitis varlığını ayırt etmede klinik olarak yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı güçlü yönleri olmakla birlikte, dikkat edilmesi gereken limitasyonları da bulunmaktadır. HbA1c düzeylerinin yanı sıra VKİ'nin de değerlendirilmiş olması önemli bir metodolojik avantajdır. Ancak, alışma grupları arasında VKİ açısından homojenitenin sağlanamamış olması, obezitenin düşük dereceli sistemik inflamasyon ve metabolik disfonksiyonla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, biyobelirteç düzeylerini etkileyebilecek potansiyel bir karıştırıcı değişken oluşturmaktadır. Ayrıca biyobelirteç analizi için yalnızca tükürük örneklerinin kullanılması da önemli bir sınırlılıktır. Tükürük non-invaziv ve pratik bir örneklem yöntemi olsa da DOS gibi inflamasyonun daha lokalize ve konsantre olarak izlendiği biyolojik örneklerle kıyasla daha seyreltilmiş bir matristir. Bu durum, bazı biyobelirteçlerin lokal inflamatuvar durumu yansıtma duyarlılığını sınırlayabilir. Buna ek olarak, çalışmanın kesitsel tasarımı ve sınırlı örneklem büyüklüğü de genellenebilirliği kısıtlayan unsurlardır. Gelecek çalışmalarda gruplar arası VKİ standardizasyonunun sağlandığı, daha geniş örneklemli ve prospektif tasarımı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, tükürük örneklemine ek olarak DOS ve serum biyobelirteç analizlerinin de dahil edilmesi önerilmektedir.

7. KAYNAKÇA

- A, V., FK, S. ve A, V. N. A. (1996) "Aging and saliva: a review of the literature", *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 16(3), 95-103.
- Abed, R. M., Abdulmalek, H. W., Yaaqoob, L. A., Altaee, M. F. ve Kamona, Z. K. (2023) "Serum Level and Genetic Polymorphism of IL-38 and IL-40 in Autoimmune Thyroid Disease", *Iraqi Journal of Science*, 64(6), 2786-2797.
- Acharya, A. B., Thakur, S., Muddapur, M. V. ve Kulkarni, R. D. (2018) "Systemic Cytokines in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis", *Current diabetes reviews*, 14(2), 182-188.
- Adamczak, M. ve Wiecek, A. (2013) "The adipose tissue as an endocrine organ", *Seminars in nephrology*, 33(1), 2-13.
- Adams, K. F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A. ve Leitzmann, M. F. (2006) "Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old", *The New England journal of medicine*, 355(8), 763-778.
- Afacan, B., Ilhan, H. A., Köse, T. ve Emingil, G. (2023) "Gingival crevicular fluid galectin-3 and interleukin-1 beta levels in stage 3 periodontitis with grade B and C", *Clinical Oral Investigations*, 27(7), 3749-3758.
- AG Al Ghuraibawi, Z., Sharquie, I. K. ve Gorial, F. I. (2022) "Diagnostic potential of interleukin-40 (IL-40) in rheumatoid arthritis patients", *The Egyptian Rheumatologist*, 44(4), 377-380.
- Ahern, E., Smyth, M. J., Dougall, W. C. ve Teng, M. W. L. (2018) "Roles of the RANKL-RANK axis in antitumour immunity - implications for therapy", *Nature reviews. Clinical oncology*, 15(11), 676-693.
- Ahmed, B., Sultana, R. ve Greene, M. W. (2021) "Adipose tissue and insulin resistance in obese", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 137.
- Alayan, J., Gemmell, E., Ford, P., Hamlet, S., Bird, P. S., Ivanovski, S. ve Farah, C. S. (2007) "The role of cytokines in a Porphyromonas gingivalis-induced murine abscess model", *Oral microbiology and immunology*, 22(5), 304-312.
- Ali, D., Mikami, T. ve Alkazemi, F. (2025) "Correlation between periodontal status, whole salivary interleukin-1beta levels and oral yeasts carriage among individuals with varying ranges of body mass index", *Acta odontologica Scandinavica*, 84, 119-127.
- Aljehani, Y. A. (2014) "Risk factors of periodontal disease: Review of the literature", *International Journal of Dentistry*, 2014.
- Al-Khabbaz, A. K. (2014) "Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease severity", *Oral health & preventive dentistry*, 12(1), 77-82.
- Ara, T., Kurata, K., Hirai, K., Uchihashi, T., Uematsu, T., Imamura, Y., Furusawa, K., Kurihara, S. ve Wang, P. L. (2009) "Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease", *Journal of periodontal research*, 44(1), 21-27.
- Aral, K., Milward, M. R., Kapila, Y., Berdeli, A. ve Cooper, P. R. (2020) "Inflammasomes and their regulation in periodontal disease: A review", *Journal of periodontal research*, 55(4), 473-487.
- Armitage, G. C. (1999) "Development of a classification system for periodontal diseases and conditions", *Annals of periodontology*, 4(1), 1-6.

- Armitage, G. C. (2002) "Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma", *Periodontology* 2000, 30(1), 9-23.
- ATTSTRÖM, R. ve SCHROEDER, H. E. (1979) "Effect of experimental neutropenia on initial gingivitis in dogs", *Scandinavian journal of dental research*, 87(1), 7-23.
- Babun, F. K., Kayar, N. A. ve Hatipoğlu, M. (2024) "Investigating the role of salivary Interleukin-40 levels in diagnosing periodontal diseases", *Oral Diseases*, 30(8).
- Bakdash, B. (1994) "Oral Hygiene and Compliance as Risk Factors in Periodontitis", *Journal of Periodontology*, 65(5S), 539-544.
- Balkau, B. ve Charles, M. A. (1999) "Comment on the provisional report from the WHO consultation", *Diabetic Medicine*, 16(5), 442-443.
- Banjar, A., Alyafi, R., AlGhamdi, A., Assaggaf, M., Almarghlani, A., Hassan, S. ve Mealey, B. (2023) "The relationship between glycated hemoglobin level and the stage of periodontitis in individuals without diabetes", *PLoS ONE*, 18(1 January).
- Becerik, S., Öztürk, V. Ö., Atmaca, H., Atilla, G. ve Emingil, G. (2012) "Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases", *Journal of periodontology*, 83(10), 1304-1313.
- Beiler, T. F. C. S. B., de Mello Neto, J. M., Alves, J. C., Hamlet, S., Ipe, D. ve da Silva Figueredo, C. M. (2020) "Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism", *Odontology*, 108(4), 646-652.
- Bergström, J., Babcan, J. ve Eliasson, S. (2004) "Tobacco smoking and dental periapical condition", *European Journal of Oral Sciences*, 112(2), 115-120.
- Braz-Silva, P. H., Bergamini, M. L., Mardegan, A. P., De Rosa, C. S., Hasseus, B. ve Jonasson, P. (2019) "Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review", *Acta odontologica Scandinavica*, 77(3), 173-180.
- Bridgewood, C., Alase, A., Watad, A., Wittmann, M., Cuthbert, R. ve McGonagle, D. (2019) "The IL-23p19/EBI3 heterodimeric cytokine termed IL-39 remains a theoretical cytokine in man", *Inflammation Research*, 68(6), 423-426.
- Buchbender, M., Fehlhofer, J., Proff, P., Möst, T., Ries, J., Hannig, M., Neurath, M. F., Gund, M., Atreya, R. ve Kesting, M. (2022) "Expression of inflammatory mediators in biofilm samples and clinical association in inflammatory bowel disease patients-a preliminary study", *Clinical oral investigations*, 26(2), 1217-1228.
- Butler, A. E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A. ve Butler, P. C. (2003) "Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes", *Diabetes*, 52(1), 102-110.
- Casanova, L., Hughes, F. J. ve Preshaw, P. M. (2015) "Diabetes and periodontal disease", *BDJ Team 2015 1:1*, 1(1), 7-11.
- Cassolato, S. F. ve Turnbull, R. S. (2003) "Xerostomia: clinical aspects and treatment", *Gerodontology*, 20(2), 64-77.
- Catalan-Dibene, J., McIntyre, L. L. ve Zlotnik, A. (2018) "Interleukin 30 to Interleukin 40", *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 38(10), 423-439.
- Catalan-Dibene, J., Vazquez, M. I., Luu, V. P., Nuccio, S.-P., Karimzadeh, A., Kastenschmidt, J. M., Villalta, S. A., Ushach, I., Pone, E. J., Casali, P., Raffatellu, M., Burkhardt, A. M., Hernandez-Ruiz, M., Heller, G., Hevezi, P. A.

- ve Zlotnik, A. (2017) "Identification of IL-40, a Novel B Cell-Associated Cytokine", *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 199(9), 3326-3335.
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H. ve Van Dyke, T. E. (2014) "Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease", *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80.
- Chaffee, B. W. ve Weston, S. J. (2010) "Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis", *Journal of periodontology*, 81(12), 1708-1724.
- Chang, A. M., Kantrong, N. ve Darveau, R. P. (2021) "Maintaining homeostatic control of periodontal epithelial tissue", *Periodontology 2000*, 86(1), 188-200.
- Chapple, I. L. C. ve Matthews, J. B. (2007) "The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction", *Periodontology 2000*, 43(1), 160-232.
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., Shapira, L., Tatakis, D. N., Teughels, W., Trombelli, L., Walter, C., Wimmer, G., Xenoudi, P. ve Yoshie, H. (2018) "Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions", *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S68-S77.
- Chavakis, T., Mitroulis, I. ve Hajishengallis, G. (2019) "Hematopoietic progenitor cells as integrative hubs for adaptation to and fine-tuning of inflammation", *Nature immunology*, 20(7), 802-811.
- Chavez, M., Ramirez, A., Hernández-Vásquez, A., Comandé, D. ve Azañedo, D. (2025) "Impact of subgingival periodontal treatment on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a systematic review of randomized clinical trials", *Frontiers in Oral Health*, 5, 1465820.
- Checa-Ros, A., Hsueh, W. C., Merck, B., González-Torres, H., Bermúdez, V. ve D'Marco, L. (2024) "Obesity and Oral Health: The Link Between Adipokines and Periodontitis", *touchREVIEWS in Endocrinology*, 20(1), 25.
- Cheng, A. ve Holland, S. M. (2024) "Anti-cytokine autoantibodies: mechanistic insights and disease associations", *Nature reviews. Immunology*, 24(3), 161-177.
- Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R. ve De Palo, E. F. (2007) "Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation", *Clinica Chimica Acta*, 383(1-2), 30-40.
- Clark, M. F., Lister, R. M. ve Bar-Joseph, M. (1986) "ELISA techniques", *Methods in Enzymology*, 118(C), 742-766.
- Clemente-Suárez, V. J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A. I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., Laborde-Cárdenas, C. C. ve Tornero-Aguilera, J. F. (2023) "The Role of Adipokines in Health and Disease", *Biomedicines*, 11(5).
- Costa, P. P., Trevisan, G. L., Macedo, G. O., Palioto, D. B., Souza, S. L. S., Grisi, M. F. M., Novaes, A. B. ve Taba, M. (2010) "Salivary Interleukin-6, Matrix Metalloproteinase-8, and Osteoprotegerin in Patients With Periodontitis and Diabetes", *Journal of Periodontology*, 81(3), 384-391.

- Costa, R., Ríos-Carrasco, B., Monteiro, L., López-Jarana, P., Carneiro, F. ve Relvas, M. (2023) "Association between Type 1 Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases", *Journal of Clinical Medicine*, 12(3).
- Costantino, A., Vinci, C., Mineo, R., Frasca, F., Pandini, G., Milazzo, G., Vigneri, R. ve Belfiore, A. (1996) "Interleukin-1 blocks insulin and insulin-like growth factor-stimulated growth in MCF-7 human breast cancer cells by inhibiting receptor tyrosine kinase activity", *Endocrinology*, 137(10), 4100-4107.
- Cruz, N. G., Sousa, L. P., Sousa, M. O., Pietrani, N. T., Fernandes, A. P. ve Gomes, K. B. (2013) "The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 99(2), 85-92.
- Cui, X., Liu, W., Jiang, H., Zhao, Q., Hu, Y., Tang, X., Liu, X., Dai, H., Rui, H. ve Liu, B. (2025) "IL-12 family cytokines and autoimmune diseases: A potential therapeutic target?", *Journal of Translational Autoimmunity*, 10.
- Curtis, M. A., Diaz, P. I. ve Van Dyke, T. E. (2020) "The role of the microbiota in periodontal disease", *Periodontology 2000*, 83(1), 14-25.
- Çanakçı, C. F., Çiçek, Y. ve Çanakçı, V. (2005) "Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases", *Biochemistry. Biokhimiia*, 70(6), 619-628.
- Dabbagh-Gorjani, F. (2024) "A Comprehensive Review on the Role of Interleukin-40 as a Biomarker for Diagnosing Inflammatory Diseases", *Autoimmune Diseases*, 2024.
- Dabelea, D., Bell, R. A., D'Agostino, R. B., Imperatore, G., Johansen, J. M., Linder, B., Liu, L. L., Loots, B., Marcovina, S., Mayer-Davis, E. J., Pettitt, D. J. ve Waitzfelder, B. (2007) "Incidence of diabetes in youth in the United States", *JAMA*, 297(24), 2716-2724.
- Davis, M. R., Arner, E., Duffy, C. R. E., De Sousa, P. A., Dahlman, I., Arner, P. ve Summers, K. M. (2016) "Expression of FBN1 during adipogenesis: Relevance to the lipodystrophy phenotype in Marfan syndrome and related conditions", *Molecular Genetics and Metabolism*, 119(1-2), 174-185.
- Demmer, R. T., Desvarieux, M., Holtfreter, B., Jacobs, D. R., Wallaschofski, H., Nauck, M., Völzke, H. ve Kocher, T. (2010) "Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP)", *Diabetes care*, 33(5), 1037-1043.
- Diao, H., Li, X., Xu, Y., Xing, X. ve Pang, S. (2023) "Asprosin, a novel glucogenic adipokine implicated in type 2 diabetes mellitus", *Journal of diabetes and its complications*, 37(11).
- Dicembrini, I., Barbato, L., Serni, L., Caliri, M., Pala, L., Cairo, F. ve Mannucci, E. (2021) "Glucose variability and periodontal disease in type 1 diabetes: a cross-sectional study—The 'PAROdontopatia e DIAbete' (PARODIA) project", *Acta Diabetologica*, 58(10), 1367-1371.
- Dilsiz, A., Kiliç, N., Aydın, T., Ates, F. N., Zihni, M. ve Bulut, C. (2010) "Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement.", *The Angle orthodontist*, 80(3), 504-8.
- Dinarello, C. A. (1998) "Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist", *International reviews of immunology*, 16(5-6), 457-499.
- DM, N., S, G., J, L., P, C., O, C., M, D., L, R. ve C, S. (1993) "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus", *The New England journal of medicine*, 329(14), 977-986.

- Dodd, G. T., Decherf, S., Loh, K., Simonds, S. E., Wiede, F., Balland, E., Merry, T. L., Münzberg, H., Zhang, Z. Y., Kahn, B. B., Neel, B. G., Bence, K. K., Andrews, Z. B., Cowley, M. A. ve Tiganis, T. (2015) “Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat”, *Cell*, 160(1-2), 88-104.
- Donath, M. Y. (2014) “Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: Time to start”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(6), 465-476.
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C., Saha, P. K., Lee, M. E., Phillips, K. J., Jain, M., Jia, P., Zhao, Z., Farias, M., Wu, Q., Milewicz, D. M., Sutton, V. R., Moore, D. D., Butte, N. F., Krashes, M. J., Xu, Y. ve Chopra, A. R. (2017) “Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone”, *Nature Medicine*, 23(12), 1444-1453.
- Durham, J., Fraser, H. M., McCracken, G. I., Stone, K. M., John, M. T. ve Preshaw, P. M. (2013) “Impact of periodontitis on oral health-related quality of life”, *Journal of Dentistry*, 41(4), 370-376.
- Ecoeur, F., Weiss, J., Schleeger, S. ve Guntermann, C. (2020) “Lack of evidence for expression and function of IL-39 in human immune cells”, *PLoS ONE*, 15(12 December).
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G. ve Genco, R. J. (2012) “Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis”, *Journal of Periodontology*, 83(12), 1449-1454.
- Eke, P. I., Thornton-Evans, G., Dye, B. ve Genco, R. (2012) “Advances in Surveillance of Periodontitis: The Centers for Disease Control and Prevention Periodontal Disease Surveillance Project”, *Journal of Periodontology*, 83(11), 1337-1342.
- Eke, P. I., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., Borrell, L. N., Borgnakke, W. S., Dye, B. ve Genco, R. J. (2016) “Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012”, *Journal of periodontology*, 87(10), 1174-1185.
- Eley, B. M. ve Cox, S. W. (1998) “Advances in periodontal diagnosis. 5. Potential inflammatory and immune markers”, *British dental journal*, 184(5), 220-223.
- Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., Murdock, L., Perry, M. Lou, Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C. ve Gabbay, R. A. (2023) “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023”, *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S19-S40.
- Engelbreton, S., Chertog, R., Nichols, A., Hey-Hadavi, J., Celenti, R. ve Grbic, J. (2007) “Plasma levels of tumour necrosis factor- α in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes”, *Journal of Clinical Periodontology*, 34(1), 18-24.
- Engelbreton, S. P., Hey-Hadavi, J., Ehrhardt, F. J., Hsu, D., Celenti, R. S., Grbic, J. T. ve Lamster, I. B. (2004) “Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 β and Glycemic Control in Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes”, *Journal of Periodontology*, 75(9), 1203-1208.
- Falagas, M. E. ve Kompoti, M. (2006) “Obesity and infection”, *The Lancet. Infectious diseases*, 6(7), 438-446.
- Feng, B., Liu, H., Mishra, I., Duerrschmid, C., Gao, P., Xu, P., Wang, C. ve He, Y. (2023) “Asprosin promotes feeding through SK channel-dependent activation of AgRP neurons”, *Science Advances*, 9(8).

- Ferreira, M. C., Dias-Pereira, A. C., Branco-de-Almeida, L. S., Martins, C. C. ve Paiva, S. M. (2017) "Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review", *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 651-665.
- Frencken, J. E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Lavery, D. ve Dietrich, T. (2017) "Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review", *Journal of clinical periodontology*, 44 Suppl 18, S94-S105.
- Fukai, K., Takaesu, Y. ve Maki, Y. (1999) "Gender differences in oral health behavior and general health habits in an adult population.", *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 40(4), 187-193.
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K., Mealey, B., Papapanou, P. N., Sanz, M. ve S. Tonetti, M. (2018) "A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification", *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S1-S8.
- Van Gaal, L. F., Mertens, I. L. ve De Block, C. E. (2006) "Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease", *Nature*, 444(7121), 875-880.
- Gao, X., Chan, P. K. S., Lui, G. C. Y., Hui, D. S. C., Chu, I. M. T., Sun, X., Tsang, M. S. M., Chan, B. C. L., Lam, C. W. K. ve Wong, C. K. (2021) "Interleukin-38 ameliorates poly(I:C) induced lung inflammation: therapeutic implications in respiratory viral infections", *Cell Death & Disease* 2021 12:1, 12(1), 1-18.
- Garlet, G. P. (2010) "Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints", *Journal of dental research*, 89(12), 1349-1363.
- Genco, R. J. ve Borgnakke, W. S. (2013) "Risk factors for periodontal disease", *Periodontology 2000*, 62(1), 59-94.
- Genco, R. J., Graziani, F. ve Hasturk, H. (2020) "Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus", *Periodontology 2000*, 83(1), 59-65.
- Genco, R. J. ve Sanz, M. (2020) "Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview", *Periodontology 2000*, 83(1), 7-13.
- Gilbert, G. H., Duncan, R. P., Crandall, L. A., Heft, M. W. ve Ringelberg, M. L. (1993) "Attitudinal and behavioral characteristics of older Floridians with tooth loss", *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 21(6), 384-389.
- Gillett, M. J. (2009) "International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes: Diabetes Care 2009; 32(7): 1327-1334", *The Clinical Biochemist Reviews*, 30(4), 197.
- Goodson, J. M., Tanner, A. C. R., Haffajee, A. D., Sornberger, G. C. ve Socransky, S. S. (1982) "Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease", *Journal of clinical periodontology*, 9(6), 472-481.
- Graves, D. (2008) "Cytokines that promote periodontal tissue destruction", *Journal of periodontology*, 79(8 Suppl), 1585-1591.
- Graves, D. T. ve Cochran, D. (2003) "The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction", *Journal of periodontology*, 74(3), 391-401.
- Graves, D. T., Corrêa, J. D. ve Silva, T. A. (2019) "The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases", *Journal of Dental Research*, 98(2), 148-156.
- Graziani, F., Gennai, S., Solini, A. ve Petrini, M. (2018) "A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of

- periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review”, *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 167-187.
- Green, W. D. ve Beck, M. A. (2017) “Obesity altered T cell metabolism and the response to infection”, *Current opinion in immunology*, 46, 1-7.
- Greenfield, J. ve Campbell, L. (2006) “Relationship Between Inflammation, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: Cause or Effect?”, *Current Diabetes Reviews*, 2(2), 195-211.
- Greenstein, G. (1984) “The Role of Bleeding upon Probing in the Diagnosis of Periodontal Disease: A Literature Review”, *Journal of Periodontology*, 55(12), 684-688.
- Greenstein, G. ve Hart, T. C. (2002) “A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis”, *Journal of Periodontology*, 73(2), 231-247.
- Groop, L., Forsblom, C., Lehtovirta, M., Tuomi, T., Karanko, S., Nissén, M., Ehrnström, B. O., Forsén, B., Isomaa, B., Snickars, B. ve Taskinen, M. R. (1996) “Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects”, *Diabetes*, 45(11), 1585-1593.
- Gu, Y., Golub, L. M., Lee, H. M. ve Walker, S. G. (2025) “Diabetes, periodontal disease, and novel therapeutic approaches- host modulation therapy”, *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 6.
- Gursoy, U. K., Könönen, E., Pradhan-Palikhe, P., Tervahartiala, T., Pussinen, P. J., Suominen-Taipale, L. ve Sorsa, T. (2010) “Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis”, *Journal of Clinical Periodontology*, 37(6), 487-493.
- Gül, S. N. S., Birdal, O. ve Laloğlu, E. (2024) “Serum asprosin levels are increased in patients with periodontitis and ST-segment elevation myocardial infarction and correlated with periodontal parameters: A case–control study”, *Journal of Periodontal Research*, 59(2), 259-266.
- Gül, S. N. S., Eminoğlu, D. Ö., Laloğlu, E., Aydın, T. ve Dilsiz, A. (2024) “Salivary and serum asprosin hormone levels in the 2018 EFP/AAP classification of periodontitis stages and body mass index status: a case-control study”, *Clinical Oral Investigations*, 28(1), 91.
- Gümüş, P., Nizam, N., Lappin, D. F. ve Buduneli, N. (2014) “Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis”, *Journal of periodontology*, 85(2), 270-280.
- Hacham, M., Argov, S., White, R. M., Segal, S. ve Apte, R. N. (2002) “Different patterns of interleukin-1 α and interleukin-1 β expression in organs of normal young and old mice”, *European Cytokine Network*, 13(1), 55-65.
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S. ve Goodson, J. M. (1983) “Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity”, *Journal of Clinical Periodontology*, 10(3), 257-265.
- Hajishengallis, G. (2015) “Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation”, *Nature reviews. Immunology*, 15(1), 30-44.
- Hajishengallis, G. ve Chavakis, T. (2021) “Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities”, *Nature reviews. Immunology*, 21(7), 426-440.
- Halim, M. ve Halim, A. (2019) “The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes)”, *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(2), 1165-1172.

- Hansen, Å. M., Garde, A. H. ve Persson, R. (2008) "Sources of biological and methodological variation in salivary cortisol and their impact on measurement among healthy adults: a review", *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 68(6), 448-458.
- Hassan, H. J., Hameed, E. K. ve Mohammad, T. U. (2024) "Asprosin: the potential player in combined double diabetes and hypothyroidism", *Irish Journal of Medical Science*, 193(6).
- Hassan, S. shabaan, Abdelkawy, M., Shaker, O. G. ve Tarrad, N. A. F. (2024) "IL-39 and IL-35 gingival crevicular fluid levels in diabetic patients with generalized periodontitis", *Clinical Oral Investigations*, 28(2).
- Hayashi, C., Gudino, C. V., Gibson, F. C. ve Genco, C. A. (2010) "Review: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways", *Molecular oral microbiology*, 25(5), 305-316.
- Hazuda, D. J., Lee, J. C. ve Young, P. R. (1988) "The kinetics of interleukin 1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta.", *Journal of Biological Chemistry*, 263(17), 8473-8479.
- Holmstrup, P., Plemons, J. ve Meyle, J. (2018) "Non-plaque-induced gingival diseases", *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S28-S43.
- Holtfreter, B., Albandar, J. M., Dietrich, T., Dye, B. A., Eaton, K. A., Eke, P. I., Papapanou, P. N. ve Kocher, T. (2015) "Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group", *Journal of clinical periodontology*, 42(5), 407-412.
- Hugoson, A., Norderyd, O., Slotte, C. ve Thorstensson, H. (1998) "Oral hygiene and gingivitis in a Swedish adult population 1973, 1983 and 1993", *Journal of Clinical Periodontology*, 25(10), 807-812.
- Idris, A., Saleh, T. A., Sanhoob, M. A., Muraza, O. ve Al-Betar, A. R. (2017) "Electrochemical detection of thiocyanate using phosphate-modified zeolite carbon paste electrodes", *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 72, 236-243.
- Ioannidou, E. (2017) "The sex and gender intersection in chronic periodontitis", *Frontiers in Public Health*, 5(AUG).
- Isola, G., Matarese, G., Ramaglia, L., Pedullà, E., Rapisarda, E. ve Iorio-Siciliano, V. (2020) "Association between periodontitis and glycosylated haemoglobin before diabetes onset: a cross-sectional study", *Clinical Oral Investigations*, 24(8), 2799-2808.
- Issrani, R., Reddy, J., Bader, A. K., Albalawi, R. F. H., Alserhani, E. D. M., Alruwaili, D. S. R., Alanazi, G. R. A., Alruwaili, N. S. R., Sghaireen, M. G. ve Rao, K. (2023) "Exploring an Association between Body Mass Index and Oral Health-A Scoping Review", *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(5).
- Jaber, A. S. ve Ad'hiah, A. H. (2023) "A novel signature of interleukins 36 α , 37, 38, 39 and 40 in ankylosing spondylitis", *Cytokine*, 162.
- Jedličková, V., Paluch, Z. ve Alušík, Š. (2002) "Determination of nitrate and nitrite by high-performance liquid chromatography in human plasma", *Journal of Chromatography B*, 780(1), 193-197.
- Johnson, G. K. ve Hill, M. (2004) "Cigarette Smoking and the Periodontal Patient", *Journal of Periodontology*, 75(2), 196-209.

- Joss, A., Adler, R. ve Lang, N. P. (1994) "Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice", *Journal of clinical periodontology*, 21(6), 402-408.
- Joy, M. S., Cefalu, W. T., Hogan, S. L. ve Nachman, P. H. (2002) "Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis", *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 39(2), 297-307.
- Jung, T. W., Kim, H. C., Kim, H. U., Park, T., Park, J., Kim, U., Kim, M. K. ve Jeong, J. H. (2019) "Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle", *Journal of cellular physiology*, 234(11), 20888-20899.
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L. ve Marcenes, W. (2014) "Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression", *Journal of dental research*, 93(11), 1045-1053.
- Kaushik, R., Yeltiwar, R. K. ve Pushpanshu, K. (2011) "Salivary Interleukin-1 β Levels in Patients With Chronic Periodontitis Before and After Periodontal Phase I Therapy and Healthy Controls: A Case-Control Study", *Journal of Periodontology*, 82(9), 1353-1359.
- Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A. ve Batayha, W. Q. (2006) "Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis", *Journal of Diabetes and its Complications*, 20(1), 59-68.
- Kinane, D. F. (2000) "Aetiology and pathogenesis of periodontal disease", *Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons*, 15, 42-50.
- Kinane, D. F. (2001) "Causation and pathogenesis of periodontal disease", *Periodontology 2000*, 25(1), 8-20.
- Kinane, D. F. ve Mark Bartold, P. (2007) "Clinical relevance of the host responses of periodontitis", *Periodontology 2000*, 43(1), 278-293.
- Kirichenko, T. V., Markina, Y. V., Bogatyreva, A. I., Tolstik, T. V., Varaeva, Y. R. ve Starodubova, A. V. (2022) "The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity", *International journal of molecular sciences*, 23(23).
- Kitagawa, T., Owada, M., Urakami, T. ve Yamauchi, K. (1998) "Increased Incidence of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Among Japanese Schoolchildren Correlates with an Increased Intake of Animal Protein and Fat", *Clinical Pediatrics*, 37(2), 111-116.
- Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Jiao, Y., Gilliland, M. G., Hayashi, A., Imai, J., Sugihara, K., Miyoshi, M., Brazil, J. C., Kuffa, P., Hill, B. D., Rizvi, S. M., Wen, F., Bishu, S., Inohara, N., Eaton, K. A., Nusrat, A., Lei, Y. L., Giannobile, W. V. ve Kamada, N. (2020) "The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis", *Cell*, 182(2), 447-462.e14.
- Knight, E. T., Liu, J., Seymour, G. J., Faggion, C. M. ve Cullinan, M. P. (2016) "Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases", *Periodontology 2000*, 71(1), 22-51.
- Knudsen, S. H. ve Pedersen, B. K. (2015) "Targeting Inflammation Through a Physical Active Lifestyle and Pharmaceuticals for the Treatment of Type 2 Diabetes", *Current Diabetes Reports*, 15(10).
- Krieg, L., Schaffert, A., Kern, M., Landgraf, K., Wabitsch, M., Beck-Sickinger, A. G., Koerner, A., Blüher, M., von Bergen, M. ve Schubert, K. (2020) "An MRM-Based Multiplexed Quantification Assay for Human Adipokines and Apolipoproteins", *Molecules 2020, Vol. 25, Page 775*, 25(4), 775.

- Krysiak, R., Handzlik-Orlik, G. ve Okopien, B. (2012) "The role of adipokines in connective tissue diseases", *European journal of nutrition*, 51(5), 513-528.
- KS, K., A, C., HY, W., FS, di G., MG, N., FW, P., TG, W., FL, H. ve GW, D. (1997) "The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease", *Journal of clinical periodontology*, 24(1), 72-77.
- Kurth, T., Gaziano, J. M., Berger, K., Kase, C. S., Rexrode, K. M., Cook, N. R., Buring, J. E. ve Manson, J. A. E. (2002) "Body mass index and the risk of stroke in men", *Archives of internal medicine*, 162(22), 2557-2562.
- Kurtiş, B., Tüter, G., Serdar, M., Akdemir, P., Uygur, C., Firatli, E. ve Bal, B. (2005) "Gingival Crevicular Fluid Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With Chronic and Aggressive Periodontitis", *Journal of Periodontology*, 76(11), 1849-1855.
- Lang, N. P., Adler, R., Joss, A. ve Nyman, S. (1990) "Absence of bleeding on probing An indicator of periodontal stability", *Journal of Clinical Periodontology*, 17(10), 714-721.
- Lang, N. P. ve Bartold, P. M. (2018) "Periodontal health", *Journal of periodontology*, 89, S9-S16.
- Lang, N. P., Schätzle, M. A. ve Löe, H. (2009) "Gingivitis as a risk factor in periodontal disease", *Journal of clinical periodontology*, 36 Suppl 10(SUPPL. 10), 3-8.
- Larsen, C. M., Faulenbach, M., Vaag, A., Vølund, A., Ehses, J. A., Seifert, B., Mandrup-Poulsen, T. ve Donath, M. Y. (2007) "Interleukin-1–Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus", *New England Journal of Medicine*, 356(15), 1517-1526.
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H. ve Jung, T. W. (2019) "Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation", *Molecular and cellular endocrinology*, 486, 96-104.
- Leite, F. R. M., Nascimento, G. G., Scheutz, F. ve López, R. (2018) "Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression", *American Journal of Preventive Medicine*, 54(6), 831-841.
- Lequin, R. M. (2005) "Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)", *Clinical Chemistry*, 51(12), 2415-2418.
- Li, Y., Gong, L., Weng, L., Pan, X., Liu, C. ve Li, M. (2021) "Interleukin-39 exacerbates concanavalin A-induced liver injury", *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 43(1), 94-99.
- Li, Z. Y., Song, J., Zheng, S. L., Fan, M. B., Guan, Y. F., Qu, Y., Xu, J., Wang, P. ve Miao, C. Y. (2015) "Adipocyte Metrnl Antagonizes Insulin Resistance Through PPAR γ Signaling", *Diabetes*, 64(12), 4011-4022.
- Liang, D., Li, X., Xiang, C., Xu, M., Ren, Y., Zheng, F., Ma, L., Yang, J., Wang, Y. ve Xu, L. (2025) "The correlation between serum asprosin and type 2 diabetic patients with obesity in the community", *Frontiers in endocrinology*, 16.
- Liang, Y., Yan, C., Guo, Q., Xu, J. ve Hu, H. (2016) "Spectrophotometric determination of ammonia nitrogen in water by flow injection analysis based on NH₃- o-phthalaldehyde -Na₂SO₃ reaction", *Analytical Chemistry Research*, 10, 1-8.
- Liu, C., Feng, X., Li, Qi, Wang, Y., Li, Qian ve Hua, M. (2016) "Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis", *Cytokine*, 86, 100-109.
- LOE, H., THEILADE, E. ve JENSEN, S. B. (1965) "Experimental Gingivitis in Man", *The Journal of Periodontology*, 36(3), 177-187.

- Loo, J. A., Yan, W., Ramachandran, P. ve Wong, D. T. (2010) “Comparative human salivary and plasma proteomes”, *Journal of dental research*, 89(10), 1016-1023.
- Loos, B. G. ve Van Dyke, T. E. (2020) “The role of inflammation and genetics in periodontal disease”, *Periodontology 2000*, 83(1), 26-39.
- Lopez, R., Hujoel, P. ve Belibasakis, G. N. (2015) “On putative periodontal pathogens: An epidemiological perspective”, *Virulence*, 6(3), 249-257.
- Löe, H. (1967) “The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems”, *Journal of periodontology*, 38(6), 610-616.
- Löe, H. (1993) “Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus.”, *Diabetes care*, 16(1), 329-34.
- Lu, Z., Xu, K., Wang, X., Li, Y. ve Li, M. (2020) “Interleukin 39: a new member of interleukin 12 family”, *Central European Journal of Immunology*, 45(2), 214-217.
- Luo, Y., Liu, F., Liu, H., Chen, H., Cheng, W., Dong, S. ve Xiong, W. (2017) “Elevated serum IL-39 in patients with ST-segment elevation myocardial infarction was related with left ventricular systolic dysfunction”, *Biomarkers in medicine*, 11(6), 419-426.
- Madson, K. L., Moore, T. L., Lawrence, J. M. ve Osborn, T. G. (1994) “Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis.”, *The Journal of Rheumatology*, 21(12), 2359-2363.
- Mainas, G., Santamaria, P., Zoheir, N., Alamri, M. M., Hughes, F., Lu, E. M. C. ve Nibali, L. (2024) “Association between calcium-channel blockers and gingival enlargement: A case-control study”, *Journal of Dentistry*, 149.
- Mancuso, P. (2016) “The role of adipokines in chronic inflammation”, *ImmunoTargets and therapy*, 5, 47-56.
- Manica-Cattani, M. F., Bittencourt, L., Rocha, M. I. U., Algarve, T. D., Bodanese, L. C., Rech, R., Machado, M. M., Santos, G. F. F., Gottlieb, M. G. V., Schwanke, C. H. A., Piccoli, J. E. C., Duarte, M. F. F. ve Cruz, I. B. M. (2010) “Association between interleukin-1 beta polymorphism (+3953) and obesity”, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 314(1), 84-89.
- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M. ve Garlanda, C. (2019) “Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity”, *Immunity*, 50(4), 778-795.
- Marchesan, J. T., Ginary, M. S., Moss, K., Monaghan, E. T., Egnatz, G. J., Jiao, Y., Zhang, S., Beck, J. ve Swanson, K. V. (2020) “Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics”, *Periodontology 2000*, 82(1), 93-114.
- Marculescu, R., Endler, G., Schillinger, M., Iordanova, N., Exner, M., Hayden, E., Huber, K., Wagner, O. ve Mannhalter, C. (2002) “Interleukin-1 receptor antagonist genotype is associated with coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes”, *Diabetes*, 51(12), 3582-3585.
- Marsh, P. D., Do, T., Beighton, D. ve Devine, D. A. (2016) “Influence of saliva on the oral microbiota”, *Periodontology 2000*, 70(1), 80-92.
- Mastrototaro, L. ve Roden, M. (2021) “Insulin resistance and insulin sensitizing agents”, *Metabolism*, 125, 154892.
- Mazur-Bialy, A. I. (2023) “Asprosin Enhances Cytokine Production by a Co-Culture of Fully Differentiated Mature Adipocytes and Macrophages Leading to the Exacerbation of the Condition Typical of Obesity-Related Inflammation”, *International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 5745*, 24(6), 5745.

- Mealey, B. L. ve Oates, T. W. (2006) "Diabetes mellitus and periodontal diseases", *Journal of periodontology*, 77(8), 1289-1303.
- Mealey, B. L. ve Ocampo, G. L. (2007) "Diabetes mellitus and periodontal disease", *Periodontology 2000*, 44(1), 127-153.
- Minetto, M. A., Gazzoni, M., Lanfranco, F., Baldi, M., Saba, L., Pedrola, R., Komi, P. V. ve Rainoldi, A. (2007) "Influence of the sample collection method on salivary interleukin-6 levels in resting and post-exercise conditions", *European Journal of Applied Physiology*, 101(2), 249-256.
- Mishra, I., Xie, W. R., Bournat, J. C., He, Yang, Wang, C., Silva, E. S., Liu, H., Ku, Z., Chen, Y., Erokwu, B. O., Jia, P., Zhao, Z., An, Z., Flask, C. A., He, Yanlin, Xu, Y. ve Chopra, A. R. (2022) "Protein tyrosine phosphatase receptor δ serves as the orexigenic asprosin receptor", *Cell metabolism*, 34(4), 549-563.e8.
- Morikawa, M., Chiba, T., Tomii, N., Sato, S., Takahashi, Y., Konishi, K., Numabe, Y., Iwata, K. ve Imai, K. (2008) "Comparative analysis of putative periodontopathic bacteria by multiplex polymerase chain reaction", *Journal of periodontal research*, 43(3), 268-274.
- Morris, E. C., Neelapu, S. S., Giavridis, T. ve Sadelain, M. (2022) "Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy", *Nature reviews. Immunology*, 22(2), 85-96.
- Murray, C. J. L. ve Lopez, A. D. (2013) "Measuring the Global Burden of Disease", *New England Journal of Medicine*, 369(5), 448-457.
- Nagababu, E. ve Rifkind, J. M. (2010) "Measurement of plasma nitrite by chemiluminescence.", *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 610, 41-49.
- Nakao, T., Matsumoto, H., Okada, T., Han, M., Hidaka, H., Yoshino, M., Shino, T., Yamada, C. ve Nagaoka, Y. (1998) "Influence of Erythropoietin Treatment on Hemoglobin A1c Levels in Patients with Chronic Renal Failure on Hemodialysis", *Internal Medicine*, 37(10), 826-830.
- Nascimento, G. G., Leite, F. R. M., Vestergaard, P., Scheutz, F. ve López, R. (2018) "Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies", *Acta Diabetologica*, 55(7), 653-667.
- Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R., Zheng, H., Schoenfeld, D. ve Heine, R. J. (2008) "Translating the A1C assay into estimated average glucose values", *Diabetes care*, 31(8), 1473-1478.
- Navazesh, M. ve Christensen, C. M. (1982) "A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures", *Journal of dental research*, 61(10), 1158-1162.
- Navrátilová, A., Andrés Cerezo, L., Hulejová, H., Bečvář, V., Tomčík, M., Komarc, M., Veigl, D., Tegzová, D., Závada, J., Olejárová, M., Pavelka, K., Vencovský, J. ve Šenolt, L. (2021) "IL-40: A New B Cell-Associated Cytokine Up-Regulated in Rheumatoid Arthritis Decreases Following the Rituximab Therapy and Correlates With Disease Activity, Autoantibodies, and NETosis", *Frontiers in immunology*, 12.
- Navrátilová, A., Bečvář, V., Hulejová, H., Tomčík, M., Štolová, L., Mann, H., Ruzičková, O., Šléglová, O., Závada, J., Pavelka, K., Vencovský, J., Šenolt, L. ve Andrés Cerezo, L. (2023) "New pro-inflammatory cytokine IL-40 is produced by activated neutrophils and plays a role in the early stages of seropositive rheumatoid arthritis", *RMD Open*, 9(2).

- Nelson, R. G., Shlossman, M., Budding, L. M., Pettitt, D. J., Saad, M. F., Genco, R. J. ve Knowler, W. C. (1990) "Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians", *Diabetes Care*, 13(8), 836-840.
- Newman, M. G., Socransky, S. S., Savitt, E. D., Propas, D. A. ve Crawford, A. (1976) "Studies of the Microbiology of Periodontosis", *Journal of Periodontology*, 47(7), 373-379.
- Nunes, L. A. S., Mussavira, S. ve Bindhu, O. S. (2015) "Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review", *Biochemia medica*, 25(2), 177-192.
- Nussrat, S. W. ve Ad'hiah, A. H. (2023a) "Interleukin-39 is a novel cytokine associated with type 2 diabetes mellitus and positively correlated with body mass index", *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 6(3).
- Nussrat, S. W. ve Ad'hiah, A. H. (2023b) "Interleukin-40 is a promising biomarker associated with type 2 diabetes mellitus risk", *Immunology letters*, 254, 1-5.
- Offenbachbr, S., Odle, B. ve Van Dyke, T. (1985) "The microbial morphotypes associated with periodontal health and adult periodontitis: composition and distribution", *Journal of clinical periodontology*, 12(9), 736-749.
- Oguntibeju, O. O. (2019) "Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links", *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 11(3), 45.
- Oram, R. A., Patel, K., Hill, A., Shields, B., McDonald, T. J., Jones, A., Hattersley, A. T. ve Weedon, M. N. (2016) "A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults", *Diabetes care*, 39(3), 337-344.
- Orban, B. (1948) "Clinical and histologic study of the surface characteristics of the gingiva", *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 1(9), 827-841.
- Öngöz Dede, F., Balli, U., Bozkurt Doğan ve Güven, B. (2017) "Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment", *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 397-407.
- Page, R. C. ve Kornman, K. S. (1997) "The pathogenesis of human periodontitis: an introduction", *Periodontology 2000*, 14, 9-11.
- Page, R. C. ve Schroeder, H. E. (1976) "Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work.", *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 34(3), 235-249.
- Pan, W., Wang, Q. ve Chen, Q. (2019) "The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis", *International journal of oral science*, 11(3).
- Papachristoforou, E., Lambadiari, V., Maratou, E. ve Makrilakis, K. (2020) "Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications", *Journal of Diabetes Research*, 2020(1), 7489795.
- Papapanou, P. N. (1996) "Periodontal diseases: epidemiology.", *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 1(1), 1-36.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G. J., Teles, R. ve Tonetti, M. S. (2018) "Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the

- 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions”, *Journal of Periodontology*, 89, S173-S182.
- Papathanasiou, E., Conti, P., Carinci, F., Lauritano, D. ve Theoharides, T. C. (2020) “IL-1 Superfamily Members and Periodontal Diseases”, *Journal of dental research*, 99(13), 1425-1434.
- Păunică, I., Giurgiu, M., Dumitriu, A. S., Păunică, S., Pantea Stoian, A. M., Martu, M.-A. ve Serafinceanu, C. (2023) “The Bidirectional Relationship between Periodontal Disease and Diabetes Mellitus-A Review.”, *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(4).
- Peres, M. A., Macpherson, L. M. D., Weyant, R. J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M. R., Listl, S., Celeste, R. K., Guarnizo-Herreño, C. C., Kearns, C., Benzian, H., Allison, P. ve Watt, R. G. (2019) “Oral diseases: a global public health challenge”, *The Lancet*, 394(10194), 249-260.
- Perlstein, M. I. ve Bissada, N. F. (1977) “Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats”, *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 43(5), 707-719.
- Phillips, L. S., Ratner, R. E., Buse, J. B. ve Kahn, S. E. (2014) “We can change the natural history of type 2 diabetes”, *Diabetes care*, 37(10), 2668-2676.
- Pinhas-Hamiel, O. ve Zeitler, P. (2005) “The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents”, *Journal of Pediatrics*, 146(5), 693-700.
- Pink, C., Kocher, T., Meisel, P., Dörr, M., Markus, M. R. P., Jablonowski, L., Grotevendt, A., Nauck, M. ve Holtfreter, B. (2015) “Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis”, *Journal of clinical periodontology*, 42(11), 988-997.
- Plemmenos, G., Evangelidou, E., Polizogopoulos, N., Chalazias, A., Deligianni, M. ve Piperi, C. (2021) “Central Regulatory Role of Cytokines in Periodontitis and Targeting Options”, *Current medicinal chemistry*, 28(15), 3032-3058.
- Podzimek, S., Vondrackova, L., Duskova, J., Janatova, T. ve Broukal, Z. (2016) “Salivary Markers for Periodontal and General Diseases”, *Disease markers*, 2016.
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X. ve Eckel, R. H. (2006) “Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism”, *Circulation*, 113(6), 898-918.
- Polepalle, T., Moogala, S., Boggarapu, S., Pesala, D. S. ve Palagi, F. B. (2015) “Acute Phase Proteins and Their Role in Periodontitis: A Review”, *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 9(11), ZE01-ZE05.
- Pranckeviciene, A., Siudikiene, J., Ostrauskas, R. ve Machiulskiene, V. (2014) “Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes”, *Biomedical Papers*, 158(1), 117-123.
- Prasad, R. B. ve Groop, L. (2015) “Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities”, *Genes*, 6(1), 87-123.
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K. ve Taylor, R. (2012) “Periodontitis and diabetes: a two-way relationship”, *Diabetologia*, 55(1), 21-31.
- Proctor, G. B. (2016) “The physiology of salivary secretion”, *Periodontology 2000*, 70(1), 11-25.

- Quirynen, M., Dadamio, J., Van Den Velde, S., De Smit, M., Dekeyser, C., Van Tornout, M. ve Vandekerckhove, B. (2009) "Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic", *Journal of clinical periodontology*, 36(11), 970-975.
- Rabelo, M. de S., Gomes, G. H., Foz, A. M., Stadler, A. F., Cutler, C. W., Susin, C. ve Romito, G. A. (2021) "Short-term effect of non-surgical periodontal treatment on local and systemic cytokine levels: Role of hyperglycemia", *Cytokine*, 138.
- Ramseier, C. A., Anerud, A., Dulac, M., Lulic, M., Cullinan, M. P., Seymour, G. J., Faddy, M. J., Bürgin, W., Schätzle, M. ve Lang, N. P. (2017) "Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years", *Journal of clinical periodontology*, 44(12), 1182-1191.
- Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Svensson, K. J., Lou, J., Lokurkar, I., Jedrychowski, M. P., Ruas, J. L., Wrann, C. D., Lo, J. C., Camera, D. M., Lachey, J., Gygi, S., Seehra, J., Hawley, J. A. ve Spiegelman, B. M. (2014) "Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis", *Cell*, 157(6), 1279-1291.
- Rhee, E. J., Kim, Y. C., Lee, W. Y., Jung, C. H., Sung, K. C., Ryu, S. H., Oh, K. W. ve Kim, S. W. (2006) "Comparison of insulin resistance and serum high-sensitivity C-reactive protein levels according to the fasting blood glucose subgroups divided by the newly recommended criteria for fasting hyperglycemia in 10059 healthy Koreans", *Metabolism: clinical and experimental*, 55(2), 183-187.
- Rider, P., Carmi, Y., Guttman, O., Braiman, A., Cohen, I., Voronov, E., White, M. R., Dinarello, C. A. ve Apte, R. N. (2011) "IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation", *Journal of Immunology*, 187(9), 4835-4843.
- Rizzo, C., Lo Pizzo, M., Mohammadnezhad, L., Lentini, V. L., Di Liberto, D., Grasso, G., Ruscitti, P., Giacomelli, R., Ciccia, F. ve Guggino, G. (2021) "POS0177 POTENTIAL INVOLVEMENT OF IL-40 AND IL-40-PRODUCING CELLS IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME (pSS) AND pSS-ASSOCIATED LYMPHOMA", *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1), 301-302.
- Rohani, B. (2019) "Oral manifestations in patients with diabetes mellitus", *World Journal of Diabetes*, 10(9), 485.
- Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., Saha, P. K., Del Solar, M., Zhu, B., York, B., Sarkar, P., Rendon, D. A., Gaber, M. W., LeMaire, S. A., Coselli, J. S., Milewicz, D. M., Sutton, V. R., Butte, N. F., Moore, D. D. ve Chopra, A. R. (2016) "Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone", *Cell*, 165(3), 566-579.
- Sadeghi, A., Nazarali, P., Alizadeh, R., Ceylan, H. İ. ve Nobari, H. (2025) "Effect of submaximal and maximal training on serum levels of asprosin, metabolic parameters and body composition in overweight and obese women", *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 24(1).
- Salah, R. ve Abdulbaqi, H. R. (2023) "Short-Term (4 Day) Effects of Oral Rinsing with Miswak and Green Tea on Gingival Crevicular Fluid Flow and IL-1 β Levels: A Pilot Study", *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(2).
- Salvi, G. E., Yalda, B., Collins, J. G., Jones, B. H., Smith, F. W., Arnold, R. R. ve Offenbacher, S. (1997) "Inflammatory Mediator Response as a Potential Risk

- Marker for Periodontal Diseases in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients”, *Journal of Periodontology*, 68(2), 127-135.
- Sari, A., Dogan, S., Nibali, L. ve Koseoglu, S. (2022) “Evaluation of IL-23p19/Ebi3 (IL-39) gingival crevicular fluid levels in periodontal health, gingivitis, and periodontitis”, *Clinical Oral Investigations*, 26(12), 7209-7218.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dincag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B. ve Tuomilehto, J. (2013) “Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults”, *European journal of epidemiology*, 28(2), 169-180.
- Saxena, S. ve Yasamy, M. T. (2020) “World Health Organization (WHO)”, *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Cham, 2357-2359.
- Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R. ve Sanz, M. (2020) “Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease”, *Periodontology 2000*, 83(1), 90-106.
- Scherer, P. E. (2006) “Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ”, *Diabetes*, 55(6), 1537-1545.
- Schett, G., Hayer, S., Zwerina, J., Redlich, K. ve Smolen, J. S. (2005) “Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease”, *Nature clinical practice. Rheumatology*, 1(1), 47-54.
- Schneider, K. S. ve Chan, J. Y. (2013) “Emerging role of Nrf2 in adipocytes and adipose biology”, *Advances in Nutrition*, 4(1), 62-66.
- Schroeder, H. E. ve Listgarten, M. A. (1997) “The gingival tissues: the architecture of periodontal protection”, *Periodontology 2000*, 13(1), 91-120.
- Senyigit, A., Durmus, S., Gelisgen, R. ve Uzun, H. (2024) “Oxidative Stress and Asprosin Levels in Type 2 Diabetic Patients with Good and Poor Glycemic Control”, *Biomolecules*, 14(9), 1123.
- Sexton, W. M., Lin, Y., Kryscio, R. J., Dawson, D. R., Ebersole, J. L. ve Miller, C. S. (2011) “Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment”, *Journal of Clinical Periodontology*, 38(5), 434-441.
- Shabir, K., Gharanei, S., Orton, S., Patel, V., Chauhan, P., Karteris, E., Randeve, H. S., Brown, J. E. ve Kyrou, I. (2023) “Asprosin Exerts Pro-Inflammatory Effects in THP-1 Macrophages Mediated via the Toll-like Receptor 4 (TLR4) Pathway”, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1).
- Shaw, J. E., Sicree, R. A. ve Zimmet, P. Z. (2010) “Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030”, *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4-14.
- Shoda, H., Nagafuchi, Y., Tsuchida, Y., Sakurai, K., Sumitomo, S., Fujio, K. ve Yamamoto, K. (2017) “Increased serum concentrations of IL-1 beta, IL-21 and Th17 cells in overweight patients with rheumatoid arthritis”, *Arthritis Research and Therapy*, 19(1).
- Shoelson, S. E., Lee, J. ve Goldfine, A. B. (2006) “Inflammation and insulin resistance”, *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1793-1801.
- Shojaee, M., Golpasha, M. F., Maliji, G., Bijani, A., Mir, S. M. A. ve Kani, S. N. M. (2013) “C - Reactive Protein Levels in Patients with Periodontal Disease and Normal Subjects”, *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 2(3), 151.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P. H. ve

- Ratner, R. E. (2017) "Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis", *Diabetes*, 66(2), 241-255.
- Slots, J. (2013) "Periodontology: past, present, perspectives", *Periodontology 2000*, 62(1), 7-19.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. ve Kent, R. L. (1998) "Microbial complexes in subgingival plaque", *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134-144.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Ximenez-Fyvie, L. A., Feres, M. ve Mager, D. (1999) "Ecological considerations in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis periodontal infections", *Periodontology 2000*, 20(1), 341-362.
- Sohn, J. W. (2015) "Network of hypothalamic neurons that control appetite", *BMB reports*, 48(4), 229-233.
- Sorsa, T., GURSOY, U. K., NWHATOR, S., HERNANDEZ, M., TERVAHARTIALA, T., LEPPILAHTI, J., GURSOY, M., KÖNÖNEN, E., EMINGIL, G., PUSSINEN, P. J. ve MÄNTYLÄ, P. (2016) "Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases", *Periodontology 2000*, 70(1), 142-163.
- Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H. ve Pfeiffer, A. F. H. (2003) "Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study", *Diabetes*, 52(3), 812-817.
- Srivastava, A., Kundu, D., Bandyopadhyay, P. ve Pal, A. (2010) "Management of amlodipine-induced gingival enlargement: Series of three cases", *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14(4), 279.
- Stanko, P. ve Holla, L. I. (2014) "Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review", *Biomedical Papers*, 158(1), 35-38.
- Sutton, C. E., Lalor, S. J., Sweeney, C. M., Brereton, C. F., Lavelle, E. C. ve Mills, K. H. G. (2009) "Interleukin-1 and IL-23 Induce Innate IL-17 Production from $\gamma\delta$ T Cells, Amplifying Th17 Responses and Autoimmunity", *Immunity*, 31(2), 331-341.
- Suvan, J., D'Aiuto, F., Moles, D. R., Petrie, A. ve Donos, N. (2011) "Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review", *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(5).
- Suvan, J., Petrie, A., Moles, D. R., Nibali, L., Patel, K., Darbar, U., Donos, N., Tonetti, M. ve D'Aiuto, F. (2014) "Body mass index as a predictive factor of periodontal therapy outcomes", *Journal of dental research*, 93(1), 49-54.
- Taba, M., Kinney, J., Kim, A. S. ve Giannobile, W. V. (2005) "Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases", *Dental clinics of North America*, 49(3), 551-571.
- Takata, T., Matsuura, M., Murashima, M., Miyauchi, M. ve Nikai, H. (1999) "Periodontitis in the house musk shrew (Suncus murinus): a potential animal model for human periodontal disease", *Journal of periodontology*, 70(2), 195-200.
- Taylor, G. W. ve Borgnakke, W. S. (2008) "Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications", *Oral Diseases*, 14(3), 191-203.

- Taylor, J. J., Preshaw, P. M. ve Lalla, E. (2013) "A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes", *Journal of clinical periodontology*, 40 Suppl 14(SUPPL. 14).
- Teeuw, W. J., Gerdes, V. E. A. ve Loos, B. G. (2010) "Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis", *Diabetes care*, 33(2), 421-427.
- Teles, R. P., Likhari, V., Socransky, S. S. ve Haffajee, A. D. (2009) "Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: A cross-sectional study", *Journal of Periodontal Research*, 44(3), 411-417.
- Thirrunavukkarasu, N. (2010) "SALIVA AS A POTENTIAL DIAGNOSTIC TOOL", *Indian Journal of Medical Sciences*, 64(7).
- Thrum, S., Sommer, M., Raulien, N., Gericke, M., Massier, L., Kovacs, P., Krasselt, M., Landgraf, K., Körner, A., Dietrich, A., Blüher, M., Rossol, M. ve Wagner, U. (2022) "Macrophages in obesity are characterised by increased IL-1 β response to calcium-sensing receptor signals", *International Journal of Obesity* 2022 46:10, 46(10), 1883-1891.
- Todoric, K., Zhou, H., Zhang, H., Mills, K., Peden, D. B. ve Hernandez, M. L. (2014) "BMI correlates with pollutant-induced interleukin-1 beta in sputum and blood", *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 114(3), 251.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H. ve Kornman, K. S. (2018) "Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition", *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S159-S172.
- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L. ve Otomo-Corgel, J. (2017) "Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action", *Journal of clinical periodontology*, 44(5), 456-462.
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O. ve Tatakis, D. N. (2018) "Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations", *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S44-S67.
- Tsai, C., Hayes, C. ve Taylor, G. W. (2002) "Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population", *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 30(3), 182-192.
- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G. A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., Devereux, S. ve Tousoulis, D. (2019) "The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives", *European cardiology*, 14(1), 50-59.
- Tutuş, S., Tanık, A., Arpağ, O. F. ve Önderci, M. (2025) "Is there a relationship between periodontal conditions and asprosin levels in gingival crevicular fluid, saliva and serum?", *BMC Oral Health*, 25(1).
- Ugur, K. ve Aydin, S. (2019) "Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity", *International Journal of Endocrinology*, 2019.
- Van Der Velden, U. (2005) "Purpose and problems of periodontal disease classification", *Periodontology 2000*, 39, 13-21.
- Wang, M. ve Hng, T. M. (2021) "HbA1c: More than just a number", *Australian Journal of General Practice*, 50(9), 628-632.
- Wang, M., Yin, C., Wang, L., Liu, Y., Li, H., Li, M., Yi, X. ve Xiao, Y. (2020) "Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity", *Annals of Nutrition and Metabolism*, 75(4), 205-212.

- Wang, R. ve Hu, W. (2021) “Asprosin promotes β -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway”, *Journal of Cellular Physiology*, 236(1), 215-221.
- Wang, X., Liu, X., Zhang, Y., Wang, Z., Zhu, G., Han, G., Chen, G., Hou, C., Wang, T., Ma, N., Shen, B., Li, Y., Xiao, H. ve Wang, R. (2016) “Interleukin (IL)-39 [IL-23p19/Epstein–Barr virus-induced 3 (Ebi3)] induces differentiation/expansion of neutrophils in lupus-prone mice”, *Clinical and Experimental Immunology*, 186(2), 144-156.
- Wang, Xiaoqian, Wei, Y., Xiao, H., Liu, X., Zhang, Y., Han, G., Chen, G., Hou, C., Ma, N., Shen, B., Li, Y., Egwuagu, C. E. ve Wang, R. (2016) “A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice”, *European Journal of Immunology*, 46(6), 1343-1350.
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., Zheng, Y. ve Zheng, H. (2018) “Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion”, *Mediators of Inflammation*, 2018.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L. ve Ferrante, A. W. (2003) “Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue”, *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1796-1808.
- Weng, L., Huang, G., Gong, L., Xu, J., Mao, Y., Li, Y. ve Li, M. (2022) “Low levels of serum IL-39 are associated with autoimmune thyroid disease”, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(4).
- White, D. A., Tsakos, G., Pitts, N. B., Fuller, E., Douglas, G. V. A., Murray, J. J. ve Steele, J. G. (2012) “Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population”, *British dental journal*, 213(11), 567-572.
- Williams, D. W., Greenwell-Wild, T., Brenchley, L., Dutzan, N., Overmiller, A., Sawaya, A. P., Webb, S., Martin, D., Hajishengallis, G., Divaris, K., Morasso, M., Haniffa, M. ve Moutsopoulos, N. M. (2021) “Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity”, *Cell*, 184(15), 4090-4104.e15.
- Wu, A. J., Baum, B. J. ve Ship, J. A. (1995) “Extended stimulated parotid and submandibular secretion in a healthy young and old population”, *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 50A(1), M45-M48.
- Wu, C. Z., Yuan, Y. H., Liu, H. H., Li, S. S., Zhang, B. W., Chen, W., An, Z. J., Chen, S. Y., Wu, Y. Z., Han, B., Li, C. J. ve Li, L. J. (2020) “Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus”, *BMC Oral Health*, 20(1).
- Wu, L., Zhang, S. Q., Zhao, L., Ren, Z. H. ve Hu, C. Y. (2022) “Global, regional, and national burden of periodontitis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019”, *Journal of periodontology*, 93(10), 1445-1454.
- Xiao, H., Alisic, H., Reiman, B. T., Deng, Z., Zhu, Z., Givens, N. T., Bai, Q., Tait, A., Wakefield, M. R. ve Fang, Y. (2021) “Il-39 reduces proliferation and promotes apoptosis of bladder cancer by altering the activity of cyclin e and fas”, *Anticancer Research*, 41(5), 2239-2245.
- Xu, M., Zhang, C., Zhang, L., Qu, H. ve Wang, Y. (2024) “Plasma Asprosin Concentrations are Associated with Progression of Diabetic Kidney Disease”, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 17, 2235-2242.

- Yang, M. G., Tian, S., Zhang, Q., Han, J., Liu, C., Zhou, Y., Zhu, J. ve Jin, T. (2020) "Elevated serum interleukin-39 levels in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders correlated with disease severity", *Multiple sclerosis and related disorders*, 46.
- Yavuz, M. C., Pekbağrıyanık, T., Sağlam, M. ve Köseoğlu, S. (2019) "Evaluation of milk fat globule-epidermal growth factor-factor VIII and IL-1 β levels in gingival crevicular fluid and saliva in periodontal disease and health", *Odontology*, 107(4), 449-456.
- Yilmaz, Ö., Sen, N., Küpeliöğlu, A. A. ve Simsel, I. (2006) "Detection of H pylori infection by ELISA and Western blot techniques and evaluation of anti CagA seropositivity in adult Turkish dyspeptic patients", *World Journal of Gastroenterology*, 12(33), 5375-5378.
- Yoon, A. J., Cheng, B., Philipone, E., Turner, R. ve Lamster, I. B. (2012) "Inflammatory biomarkers in saliva: Assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden", *Journal of Clinical Periodontology*, 39(5), 434-440.
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B. ve Wu, J. (2020) "Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases", *Frontiers in endocrinology*, 11.
- Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y. ve Cheng, X. (2019) "Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride", *Clinica Chimica Acta*, 489, 183-188.
- Zhang, Q., Maddukuri, N. ve Gong, M. (2015) "A direct and rapid method to determine cyanide in urine by capillary electrophoresis", *Journal of Chromatography A*, 1414, 158-162.
- Zhang, Y., Isaacman, D. J., Wadowsky, R. M., Rydquist-White, J., Post, J. C. ve Ehrlich, G. D. (1995) "Detection of Streptococcus pneumoniae in whole blood by PCR", *Journal of Clinical Microbiology*, 33(3), 596-601.
- Zhang, Y., Zhu, Z., Zhai, W., Bi, Y., Yin, Y. ve Zhang, W. (2021) "Expression and purification of asprosin in Pichia pastoris and investigation of its increase glucose uptake activity in skeletal muscle through activation of AMPK", *Enzyme and Microbial Technology*, 144, 109737.
- Zhang, Yuwei, Zhang, Yifei, Tan, Y., Luo, X. ve Jia, R. (2023) "Increased RBP4 and Asprosin Are Novel Contributors in Inflammation Process of Periodontitis in Obese Rats", *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23).
- Zhang, Z., Tan, Y., Zhu, L., Zhang, B., Feng, P., Gao, E., Xu, C., Wang, X., Yi, W. ve Sun, Y. (2019) "Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway", *Life sciences*, 231.
- Zheng, S. L., Li, Z. Y., Song, J., Liu, J. M. ve Miao, C. Y. (2016) "Metrl: A secreted protein with new emerging functions", *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(5), 571-579.
- Zhu, H., Lin, X., Zheng, P. ve Chen, H. (2015) "Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease", *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(2), 2214.
- Zhu, J., Guo, B., Gan, X., Zhang, L., He, Y., Liu, B., Chen, X., Zhang, S. ve Yu, H. (2017) "Association of circulating leptin and adiponectin with periodontitis: a systematic review and meta-analysis", *BMC oral health*, 17(1).
- Zimmet, P., Alberti, K. G. M. M. ve Shaw, J. (2001) "Global and societal implications of the diabetes epidemic", *Nature*, 414(6865), 782-787.

- Zingaretti, C., Arigò, M., Cardaci, A., Moro, M., Crosti, M., Sinisi, A., Sugliano, E., Cheroni, C., Marabita, F., Nogarotto, R., Bonnal, R. J. P., Marcatili, P., Marconi, M., Zignego, A., Muratori, P., Invernizzi, P., Colombatto, P., Brunetto, M., Bonino, F., De Francesco, R., Geginat, J., Pagani, M., Muratori, L., Abrignani, S. ve Bombaci, M. (2012) “Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL4 neutralization in autoimmune hepatitis”, *Molecular and Cellular Proteomics*, 11(12), 1885-1897.
- Zmora, N., Bashardes, S., Levy, M. ve Elinav, E. (2017) “The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease”, *Cell metabolism*, 25(3), 506-521.
- Zundler, S. ve Neurath, M. F. (2015) “Interleukin-12: Functional activities and implications for disease”, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26(5), 559-568.



8. EKLER

Ek 1. Etik kurul kararı



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı: 41

Toplantı Tarihi: 30.05.2024

Karar Sayısı:2024/442: (Başvuru ID: 19656) N.E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT'in "Tükürük asprosin, IL-39, IL-40 ve IL-1 β seviyelerinin periodontitisli diyabetik hastalarda değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili başvurusu görüşüldü. Arş. Gör. Ayşe Hümeyra ORUÇ'un uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT'in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacıya aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT
Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Ayşe Hümeyra ORUÇ

ASLI GİBİDİR

30.05.2024



Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
---	--

ÇALIŞMA: Bu çalışma üniversitemiz içerisinde yapılan akademik bir araştırmadır.

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; diyabeti olan hastalarda ve sistemik sağlıklı farklı periodontal durumlara sahip hastalardaki tükürük asprosin, IL-39, IL-40 ve IL-1 β düzeylerinin ölçülerek, periodontitisin erken teşhisinde kullanılabilmesinin değerlendirilmesidir.

UYGULANACAK TEDAVİLER: Uygulanacak herhangi bir tedavi yoktur.

UYGULANACAK YÖNTEMLER: Kayıtlı her hastadan, örneklemmeden önceki 12 saat boyunca yeme, içme ve ağız hijyeni uygulamalarından kaçınması istenecektir. Diş muayenesinden önce sabah 8:00 ile 10:00 saatleri arasında her hastada tükürük örneği alınacaktır.

GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI: Kendisine sözlü veya yazılı bildirilen önerilere uymak, beklenmedik bir durumda karşılaştığında kendisi ile paylaşılmış irtibat numaraları üzerinden iletişime geçmek.

ARAŞTIRMANIN DENEYSEL KISIMLARI: Araştırmanın herhangi bir deneysel kısmı yoktur.

GÖNÜLLÜNÜN MARUZ KALACAĞI RİSKLER: Herhangi bir hayati risk yoktur.

HEDEFLENEN KLİNİK YARAR: Bu araştırma ile; diyabetik ve sistemik sağlıklı bireylerde asprosin, IL-39, IL-40 ve IL-1 β ile periodontal durum arasındaki ilişkisinin ortaya çıkarılması ve ileride bu ilişkiye yönelik tedavilerin araştırılabilmesi gibi yararları bulunmaktadır.

UYGULANABİLECEK ALTERNATİF YÖNTEMLER: Bu araştırmaya alternatif bir yöntem hastaya sunulmamaktadır.

MEVZUAT GEREĞİNCE GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER: Gönüllünün / hastanın yasal hakları dışında, bu araştırmanın yapımı esnasında ve/veya sonucunda herhangi bir tazminat veya sağlanacak tedavi planlanmamıştır.

GÖNÜLLÜNÜN ARAŞTIRMADAN ÇEKİLEBİLME HAKKI: Gönüllünün araştırmaya katılımı rızasına bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma tabi olmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya dahil olmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi bilgilendirilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN GİZLİLİĞİ: İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilir, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

DİĞER BİLGİLER: Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesine neden olacak durumlar veya nedenler yoktur. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için planlanan süre, tükürük örneklerinin alınması ve rutin periodontal muayene kayıtlarının alınması kadardır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 88'dir.

GÖNÜLLERİN / HASTALARIN İHTİYAÇ HALİNDE ERİŞEBİLECEĞİ KİŞİ VE İRTİBAT NUMARASI: Osman BABAYİĞİT +905063208474

GÖNÜLLÜ / HASTA ONAMI: "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum."

Gönüllünün / Hastanın Adı Soyadı

İmzası

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmzası

Tarih

Tanığın / Yasal Temsilcinin Adı Soyadı

İmzası

Tarih