

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN TİP 2  
DİYABETLİ VE SİSTEMİK OLARAK SAĞLIKLI BİREYLERDE  
DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SKLEROSTİN, İRİSİN,  
RANKL\OPG, IL-6 VE TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİSİ**

ÜMMÜHAN TEKİN ATAY

UZMANLIK TEZİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA UÇAN YARKAÇ

KONYA 2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN TİP 2  
DİYABETLİ VE SİSTEMİK OLARAK SAĞLIKLI BİREYLERDE  
DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SKLEROSTİN, İRİSİN,  
RANKL\OPG, IL-6 VE TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİSİ**

ÜMMÜHAN TEKİN ATAY

UZMANLIK TEZİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA UÇAN YARKAÇ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü tarafından 201924006 nolu proje ile desteklenmiştir.

KONYA 2021

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Görevlisi **Ümmühan TEKİN ATAY**'ın "**Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Tip 2 Diyabetli ve Sistemik Olarak Sağlıklı Bireylerde Diş Eti Oluğu Sıvısındaki Sklerostin, İrisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  Seviyeleri Üzerindeki Etkisi**" başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / 2021

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ

İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından .....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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih 17.05.2021

Ümmühan TEKİN ATAY

İmzası

## BENZERLİK RAPORU

CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN TİP 2 DİYABETLİ VE SİSTEMİK OLARAK SAĞLIKLI BİREYLERDE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SKLEROSTİN, İRİSİN, RANKL\OPG, IL-6 VE TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>19</b>	% <b>15</b>	% <b>5</b>	% <b>9</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>2</b>	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	% <b>2</b>
<b>3</b>	<a href="http://abis-files.erciyes.edu.tr">abis-files.erciyes.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	Submitted to Izmir Katip Āelebi Āniversitesi Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080">acikerisim.selcuk.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	<a href="http://earsiv.atauni.edu.tr">earsiv.atauni.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://nek.istanbul.edu.tr:4444">nek.istanbul.edu.tr:4444</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>8</b>	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez dönemim boyunca her aşamada büyük bir sabırla ve özveriyle bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimiyle bu meslekte ilerlememe ışık tutan, çalışkanlığını ve disiplinli kişiliğini örnek aldığım kıymetli tez danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ'a,

Periodontoloji eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgmeden benimle paylaşan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, mesleki duruşuna büyük saygı duyduğum çok değerli hocam sayın Doç. Dr. Elif ÖNCÜ'ye,

Bana her zaman dostluklarıyla, samimiyet ve sevgileriyle destek olan arkadaşlarım Dilek ÖZKAN ŞEN ve Betül IRIZ'a,

Berber çalışmaktan keyif aldığım, eğlendiğim çok sevgili bölüm arkadaşlarım ve bölüm personeline,

Koşulsuz sevgi ve sonsuz fedakarlıklarıyla her daim yanımda olan, benim hayatımı kendi hayatlarının önünde tutan, bugünlere gelmemdeki emekleriyle haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım aileme,

Uzmanlık eğitimim boyunca en çok kahrımı çeken, yollarda birlikte koşup, patikada elimden tutan ve her zaman benimle birlikte yürüyen yol arkadaşım biricik eşime,

*sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
BEYANAT .....	iii
BENZERLİK RAPORU .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT .....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Hastalıklar.....	3
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	3
2.2.1.1. Periodontal Sağlık .....	6
2.2.1.2. Gingival Hastalık ve Durumlar .....	7
2.2.1.3. Periodontitis.....	8
2.1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi.....	13
2.1.3. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü.....	15
2.2.3.1. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ).....	16
2.2.3.2. IL-6.....	18
2.2.3.3. RANKL/OPG.....	19
2.2.3.4. Sklerostin .....	21
2.2.3.5. İrisin.....	24
2.2. Periodontal Hastalığın Teşhisinde Kullanılan Yöntemler .....	27
2.3. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS).....	28

2.3.1. DOS Toplama Yöntemleri .....	28
2.3.1.1. Gingival Yıkama Metodu .....	29
2.3.1.2. Mikropipetler (Kapiller Tüpler) Yöntemi .....	29
2.3.1.3. Kağıt Şerit Yöntemi .....	29
2.4. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi .....	30
2.5. Diabetes Mellitus (DM).....	30
2.5.1. Diyabetin Tanımı.....	30
2.5.2. Diyabetin Epidemiyolojisi .....	31
2.5.3. Diyabetin Tanısı .....	32
2.5.3.1.HbA1c .....	32
2.5.4. Diyabetin Sınıflandırılması .....	33
2.5.5. Tip 2 Diyabet.....	34
2.5.5.1. Tip 2 Diyabetin Klinik Belirtileri.....	35
2.5.5.2. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları.....	35
2.5.5.3. Tip 2 Diyabetin Patogenezi.....	37
2.6. Tip 2 Diyabet ile Periodontal Hastalık İlişkisi.....	41
2.6.1. Tip 2 Diyabetin Periodontal Hastalık Patogenezi Üzerine Etkisi.....	42
2.6.2. Periodontal Hastalıkların Tip 2 Diyabet Üzerine Etkisi.....	43
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>46</b>
3.1. Hasta Seçimi.....	46
3.2. Çalışma Dizaynı .....	46
3.3. Klinik Değerlendirmeler.....	48
3.3.1. Plak İndeksi (PI).....	48
3.3.2. Gingival İndeks (GI).....	49
3.3.3. Sondlamada Cep Derinliği (SCD).....	50
3.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) .....	50
3.4. Radyografik Değerlendirme .....	50

3.5. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi .....	50
3.6. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi.....	51
3.7. Biyokimyasal Analizler.....	52
3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	54
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>55</b>
4.1. Demografik Bulgular.....	55
4.2. Metabolik Bulgular.....	56
4.3. Klinik Bulgular.....	56
4.3.1. Plak İndeksi.....	57
4.3.2. Gingival İndeks .....	57
4.3.3. Sondlamada Cep Derinliği .....	57
4.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi.....	58
4.4. Laboratuvar Bulguları .....	58
4.4.1. TNF- $\alpha$ seviyeleri .....	59
4.4.2. IL-6 seviyeleri .....	59
4.4.3. RANKL seviyeleri.....	59
4.4.4. OPG seviyeleri .....	60
4.4.5. RANKL/OPG oranı .....	60
4.4.6. Sklerostin seviyeleri .....	61
4.4.7. İrisin Seviyeleri .....	61
4.4.8. RANKL/İrisin oranı.....	62
4.4.9. Sklerostin/İrisin oranı .....	62
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>63</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>74</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>75</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>94</b>

<i>EK-A: Etik Kurul Onay Belgesi</i> .....	94
<i>EK-B: Gönüllü Onam Formu</i> .....	95



## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>ADB</b>	: Amerikan Diyabet Birliği
<b>AGE</b>	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glikozu
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>DCCT</b>	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DOS</b>	: Diş eti Oluğu Sıvısı
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
<b>Gİ</b>	: Gingival İndeks
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografisi
<b>HRP</b>	: Horseradish Peroxidase
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	: İnterferon gamma
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IRS</b>	: İnsülin Reseptör Substratı
<b>KAS</b>	: Klinik Ataşman Seviyesi
<b>LDL</b>	: Düşük Densiteli Lipoprotein
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>LRP</b>	: Düşük Densiteli Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein
<b>m RNA</b>	: Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>MAPK</b>	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nükleer faktör-kappa B
<b>NGSP</b>	: Ulusal Glikohemoglobin Setifika Programı
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>OPG</b>	: Osteoprotegerin
<b>PBS</b>	: Fosfat Tamponlu Salin
<b>PDGF</b>	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

<b>PGE2</b>	: Prostaglandin E2
<b>Pİ</b>	: Plak İndeksi
<b>RAGE</b>	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
<b>RANK</b>	: Nükleer Faktör kappa-betanın Reseptör Aktivatörü
<b>RANKL</b>	: Nükleer Faktör kappa-betanın Reseptör Aktivatörü Ligandı
<b>Runx2</b>	: Runt-ilışkili Transkripsiyon Faktörü 2
<b>SCD</b>	: Sondlamada Cep Derinliği
<b>TGF-β</b>	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta
<b>Th</b>	: T helper
<b>TNF-α</b>	: Tümör Nekroz Faktör alfa
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WAT</b>	: Beyaz Yağ Dokusu
<b>Wnt</b>	: Wingless and INT-1
<b>°C</b>	: Derece Santigrat
<b>μL</b>	: Mikrolitre
<b>dk</b>	: Dakika
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>sn</b>	: Saniye

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Periodontal Hastalıkların ve Durumların Sınıflandırılması.....	6
Şekil 2.2: Bozulmamış Periodonsiyumda Klinik Sağlık ve Gingivitis .....	8
Şekil 2.3: Azalmış Periodonsiyumda Klinik Sağlık ve Gingivitis .....	8
Şekil 2.4: Periodontal Hastalık Patogenezi.....	14
Şekil 2.5: TNF- $\alpha$ , IL-6, RANKL\ OPG ve kemik yıkımı.....	21
Şekil 2.6: Sklerostin ve Kemik Yıkım Mekanizması .....	23
Şekil 2.7: İrisin ve Kemik Metabolizması .....	26
Şekil 2.8: IL-6 ve İnsülin Direnci .....	39
Şekil 2.9: Diyabette Kemik Yıkım Metabolizması .....	40
Şekil 2.10: Diyabet ve Periodontal Hastalığın Etkileşim Yolları .....	41
Şekil 3.1: Çalışma dizaynı .....	47
Şekil 3.2: DOS Örneklerinin Elde Edilmesi .....	50
Şekil 3.3: ELISA Kit İçeriği .....	51
Şekil 3.4: (A) Vortex Cihazı; (B) Santrifüj Cihazı .....	52
Şekil 3.5: Spektrofotometre .....	52

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2.1:</b> Periodontitisin Evrelendirmesi .....	11
<b>Tablo 2.2:</b> Periodontitisin Derecelendirmesi.....	13
<b>Tablo 4.1.</b> Hastalara Ait Demografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	54
<b>Tablo 4.2.</b> Hastalara Ait Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi.....	55
<b>Tablo 4.3.</b> Hastalara Ait Periodontal Durumların Dağılımı .....	56
<b>Tablo 4.3.1.</b> Plak İndeksi Skorlarının Değerlendirilmesi .....	56
<b>Tablo 4.3.2.</b> Gingival İndeks Skorlarının Değerlendirilmesi .....	56
<b>Tablo 4.3.3.</b> Sondlamada Cep Derinliği Ölçümlerinin Değerlendirilmesi .....	57
<b>Tablo 4.3.4.</b> Klinik Ataşman Seviyesi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi .....	57
<b>Tablo 4.4.1.</b> TNF- $\alpha$ Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	58
<b>Tablo 4.4.2.</b> IL-6 Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	58
<b>Tablo 4.4.3.</b> RANKL Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	59
<b>Tablo 4.4.4.</b> OPG Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	59
<b>Tablo 4.4.5.</b> RANKL/OPG Oranının Değerlendirilmesi .....	60
<b>Tablo 4.4.6.</b> Sklerostin Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	60
<b>Tablo 4.4.7.</b> İrisin Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	60
<b>Tablo 4.4.8.</b> RANKL/İrisin Oranının Değerlendirilmesi .....	61
<b>Tablo 4.4.9.</b> Sklerostin/İrisin Oranının Değerlendirilmesi .....	61

## ÖZET

### CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN TİP 2 DİYABETLİ VE SİSTEMİK OLARAK SAĞLIKLI BİREYLERDE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SKLEROSTİN, İRİSİN, RANKL/OPG, IL-6 VE TNF- $\alpha$ SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Ümmühan TEKİN ATAY

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2021

**Giriş:** Diyabet ve periodontitis benzer patogeneze sahip, klinik ve immünolojik olarak karşılıklı ilişkileri olan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabeti olan ve sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerde periodontal klinik parametreler ve diş eti oluğu sıvısında (DOS) sklerostin, irisin, nükleer faktör kappa B reseptör aktivatör ligandı (RANKL)/osteoprotegerin (OPG), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) seviyelerini belirlemek ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu klinik parametreler ve biyobelirteçler üzerindeki etkisinin değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışma kapsamında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran; tip 2 diyabetli ve periodontitisli (DMP grubu) 25 hasta ve sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli (SSP grubu) 25 hasta olmak üzere, toplam 50 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her bireyin klinik periodontal kayıtları (gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlamada cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS)) alındıktan sonra, DOS örnekleri elde edildi ve cerrahi olmayan periodontal tedavileri tamamlandı. Bireyler 3 ay sonra kontrollere çağırılarak, klinik periodontal ölçümleri ve DOS örneklerinin toplanması işlemleri tekrarlandı. DOS örneklerinde biyobelirteçlerin seviyeleri ELISA (Enzyme Linked İmmünosorbent Assay) yöntemi ile tespit edildi.

**Bulgular:** Cerrahi olmayan periodontal tedavi her iki grupta da periodontal parametrelerde anlamlı bir azalma sağladı ( $p<0.05$ ). SSP grubunda sklerostin, TNF- $\alpha$ , IL-6, RANKL, RANKL/OPG seviyeleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterirken, irisin seviyelerinde anlamlı düzeyde bir artış olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). DMP grubunda ise cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sklerostin, RANKL ve OPG seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olurken ( $p<0.05$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6 ve irisin seviyelerinin değişmediği gözlemlendi ( $p>0.05$ ). TNF- $\alpha$ , OPG ve RANKL/OPG düzeyleri tedavi sonrası DMP grubunda SSP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Diyabeti olan ve sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerde periodontal tedavi hem klinik hem de biyokimyasal belirteçler üzerinde olumlu bir etki sağlamaktadır. İlaveten, periodontal tedavi sonrası RANKL/OPG ve sklerostin/irisin seviyelerinde benzer bir azalma olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın sınırları dâhilinde, sklerostinin ve irisinin kemik metabolizmasını etkileyerek, periodontal tedavinin etkinliğini ve periodontal dokuların iyileşmesinin değerlendirilmesinde alternatif belirteçler olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi; Diş Eti Oluğu Sıvısı; İrisin; Periodontitis; Sklerostin

## ABSTRACT

### EFFECTS OF NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY ON TYPE 2 DIABETES AND SYSTEMICALLY HEALTHY INDIVIDUALS ON SCLEROSTIN, IRISIN, RANKL\OPG, IL-6 AND TNF- $\alpha$ IN THE GINGIVAL CREVICULAR FLUID

Ümmühan TEKİN ATAY

PERIODONTOLOGY DEPARTMENT

SPECIALIZATION THESIS / KONYA 2021

**Introduction:** Diabetes and periodontitis are chronic inflammatory diseases with similar pathogenesis and clinical and immunological interrelationships. The aim of this study is to determine periodontal clinical parameters and sclerostin, irisin, Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL)/Osteoprotegerin (OPG), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels in gingival crevicular fluid (GCF) in individuals with type 2 diabetes and systemically healthy periodontitis and to evaluate the effect of non-surgical periodontal therapy on these clinical parameters and biomarkers.

**Method:** Within the scope of this study, applying to Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry Periodontology Clinic; A total of 50 individuals, including 25 patients with type 2 diabetes and periodontitis (DMP group) and 25 patients with systemically healthy and periodontitis (SSP group), were included in the study. After recording the clinical periodontal parameters (gingival index (GI), plaque index (PI), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL)) of each individual included in the study, GCF samples were obtained and non-surgical periodontal therapy were completed. The individuals were invited to the controls 3 months later and the procedures for clinical periodontal measurements and DOS samples collection were repeated. Levels of biomarkers in DOS samples were determined by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method.

**Results:** Nonsurgical periodontal treatment provided a significant decrease in periodontal parameters in both groups ( $p < 0.05$ ). In the SSP group, sclerostin, TNF- $\alpha$ , IL-6, RANKL, RANKL/OPG levels showed a statistically significant decrease after treatment, while a significant increase in irisin levels was observed ( $p < 0.05$ ). In the DMP group, there was a statistically significant decrease in sclerostin, RANKL and OPG levels after non-surgical periodontal treatment ( $p < 0.05$ ), while levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and irisin did not change ( $p > 0.05$ ). TNF- $\alpha$ , OPG and RANKL/OPG levels were statistically significantly higher in the DMP group compared to the SSP group after treatment ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Periodontal treatment provides a positive effect on both clinical and biochemical markers in individuals with diabetes and systemically healthy periodontitis. In addition, there appears to be a similar reduction in RANKL/OPG and sclerostin/irisin levels after periodontal treatment. Within the limits of this study, it was concluded that sclerostin and irisin may be alternative markers for evaluating the efficacy of periodontal therapy and the healing of periodontal tissues by affecting bone metabolism.

**Keywords:** Gingival Crevicular Fluid; Irisin; Non-Surgical Periodontal Therapy; Periodontitis; Sclerostin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar dental plak biofilmi içerisinde yerleşim gösteren periodontopatojenik mikroorganizmalar ile konak immün-enflamatuvar cevabı arasındaki kompleks etkileşimler sonucu meydana gelen ve dişleri destekleyen kemik ve bağ dokusunda yıkıma neden olan, multifaktöriyel etiyolojiye sahip kronik enflamatuvar hastalıklardır (Offenbacher ve ark. 2007; Kornman 2008). Periodontal hastalığın yaygınlığı ve şiddeti genetik, sigara, yaş, diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, hormonal değişiklikler ve konağın savunma mekanizması tarafından modifiye edilir (Pihlstrom ve ark. 2005).

Plak mikroorganizmaları ve ürünleri, periodontal hastalığı doğrudan başlatan başlıca etiyolojik faktörlerdir. Bununla birlikte periodontal yıkımda; endojen proteazlar, prostaglandin E2 (PGE2), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi enflamatuvar mediyatörler de rol oynar ve kemiğin yıkım mekanizmasını aktive ederler (Bascones-Martínez ve ark. 2009; Buduneli ve Kinane 2011). Hem fizyolojik hem de patolojik kemik rezorpsiyonunda, kemiğin oluşumunda çeşitli sitokinlerin etkili olduğu gösterilmiştir (Q. Zhang ve ark. 2014). Osteoklast prekürsör hücreleri ve olgun osteoklastlarda interlökin (IL)-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin reseptörlerinin kemik yıkım sürecinde aktif rol aldığı rapor edilmiştir (McCormick 2007). Kemik metabolizmasında önemli rol oynayan diğer mekanizmalar; kemik hücre aktivitesini düzenleyen nükleer faktör kapp B reseptör aktivatörü (RANK) ve ligandı (RANKL)-osteoprotegerin (OPG) ekspresyonu (Hofbauer ve Heufelder 2001), Wnt (*Wingless and INT-1*)/ $\beta$ -katenin yolağının en önemli düzenleyicilerinden olan sklerostin (Hienz ve ark. 2015) ve irisindir (Colaianni ve ark. 2014; Qiao ve ark. 2016a). Yapılan çalışmalarda periodontitisli bireylerde diş eti oluşu sıvısında (DOS) sklerostin seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (Balli ve ark. 2015; Esfahrood ve ark. 2018). İrisin seviyelerinin de osteoblastik aktivitenin negatif regülatörü olan sklerostin seviyeleri ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Colaianni ve ark. 2019). Bütün bu sitokinler ve enflamatuvar mediyatörler periodontitisin ilerlemesi ile karakterize periodontal doku yıkımını regüle ettiği bilinmektedir (Pihlstrom ve ark. 2005).

Diyabet, insülinin salgılanması ve/ya etkisinin yetersizliği ile meydana gelen ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Çoklu etiyolojiye sahip olan diyabet; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır (Association 2010).

Konağın savunma mekanizmasını olumsuz etkileyen sistemik hastalıklardan olan diyabet ile periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Diyabetin, periodontal dokularda gingival enflamasyonunun artışında, derin periodontal ceplerin meydana gelmesinde, klinik ataşman ve kemik kaybının artmasında etkili olduğu bilinmektedir. Dahası, periodontitis diyabetin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (Mealey ve Oates 2006). Periodontal enfeksiyonlar da insülin direncinin artmasında ve glisemik kontrolün azalmasında etkili olabilirler. Hem diyabetin hem de periodontal hastalıkların her ikisinin de multifaktöriyel etiyolojiye sahip olması, patogenezlerinin benzerlik göstermesi, immünojenik ve genetik bazı ortak noktalarının olması, hastalıklardan birinin tedavisi ile diğerinde de düzelmeye sağlandığının görülmesi, bu iki hastalığın tedavisini yakınlaştırmıştır. Literatürde, tip 2 diyabetli hastalarda kronik periodontitise bağlı olarak kan glikoz düzeyinde görülen yükselmenin, bu enfeksiyonun ortadan kaldırılması ile normale döndüğü gösterilmektedir (Strode ve ark. 1999). Bu nedenle, periodontal enflamasyonu azaltan tedavi yaklaşımlarının insülin metabolizması üzerinde olumlu etki oluşturarak, metabolik kontrolün iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Genco ve ark. 2005).

Çalışmanın amacı;

1- Klinik periodontal parametrelerin ve sitokinlerin periodontitis ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin patofizyolojisindeki rolünü değerlendirmek,

2- Cerrahi olmayan periodontal tedavinin tip 2 diyabeti olan ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında klinik periodontal parametrelere ve diş eti oluşu sıvısındaki sklerostin, irisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerine etkisini değerlendirmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Periodontal Hastalıklar**

Periodonsiyum; sement, periodontal ligament, alveol kemik ve diş etinden oluşan dinamik bir yapıdır. Estetik ve fonksiyonel özelliklerin yerine getirilebilmesi için diş çevreleyen, destekleyen ve besleyen bu dört komponentin bütünlüğünün bozulmaması gerekmektedir. Bu yapıları etkileyen hastalıklar ise ‘periodontal hastalıklar’ olarak adlandırılmaktadır (Bartold ve Narayanan 2006).

Periodontal hastalıkların oluşmasında majör etiyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır (Armitage 1999). Mikrobiyal dental plak, diş yüzeyinde birçok bakterinin bir arada bulunmasını sağlayan biyofilm yapısıdır. Bu biyofilm, ekstraselüler matriks içerisinde iyi organize olmuş, bakteriyel hücre kolonilerinden oluşan primitif bir iletişim sistemidir. Primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak olsa da bireyin mikrobiyal dental plağa karşı vereceği immün ve enflamatuvar cevabın niteliği periodontal dokularda oluşacak yıkım üzerinde kritik rol oynamaktadır (Murakami ve ark. 2018).

#### **2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması**

Günümüze kadar periodontal hastalıklar çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır (Orban 1949; Weinmann 1952; Saxén 1980). Periodontoloji tarihinin ilk zamanlarında biyoloji hakkında çok fazla bilgiye sahip olunamamasından dolayı klinik gözlem ve meslekteki tecrübeye dayanan sınıflamalar yapılmıştır. Sonraki yıllarda mikroorganizmalar araştırılmaya başlanmış ve Loe'nün 1968 yılında öğrenciler üzerinde yaptığı deneysel gingivitis çalışmalarında konak-bakteri ilişkisi incelenmiş, sonuçlar spesifik ve non-spesifik plak bakteri teorisine ışık tutmuştur (Loe ve ark. 1965; Jensen ve ark. 1968; Perelson ve Goldstein 1977; ski Krzemiń 1977). 1977 ve 1986 yıllarında Amerika Periodontoloji Akademisi'nin yayınladığı sınıflamada periodontal hastalık yaş ve ilerleme hızına göre sınıflandırılmıştır (Wiebe ve Putnins 2000). 1999 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'nda ise periodontal hastalıkların epidemiyolojisini, etiyolojisini, tedavi şeklini ve etkinliğini değerlendirmek ve meslektaşlar arasında uzlaşma sağlayabilmek amacıyla yeni bir sınıflandırma yapılmıştır (Armitage 1999).

Amerika Periodontoloji Akademisi'nin 1999'da yayınladığı periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında hastalıkların ayırıcı kriterleri, hastalığın başlama yaşı ve ilerleme hızına göre değil; genetik faktörler, etiyoloji ve histopatolojiye göre belirlenmiştir. Bu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar ana başlıklarıyla şu şekilde sınıflandırılmıştır (Armitage 1999):

- Diş Eti Hastalıkları
- Kronik Periodontitis
- Agresif Periodontitis
- Sistemik Hastalıkların Bir Göstergesi Olan Periodontitis
- Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
- Periodontal Apseler
- Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis
- Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler

2017 yılında Amerika Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'ndan uzman katılımcıların olduğu toplantı sonucu yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Bu sınıflamada periodontal durumun ve hastalığın etiyolojisi, patogenezi, oluşma sebeplerinin yanı sıra tedavi edilmiş durumlar ve peri-implant hastalıklar da sınıflamaya dahil edilmiştir. Yeni sınıflama ile mevcut periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi belirlenirken aynı zamanda hastanın periodontitis için yatkınlığının ve/ya prognozunun belirlenmesi hedeflenmektedir. Sınıflandırmanın, gelecekte ortaya çıkabilecek klinik veya biyolojik ilerlemelere uyum sağlamak için düzenli olarak güncellenebilecek canlı bir sistem olarak düşünülerek, yeni sınıflamada periodontal hastalıklar ana başlıklar halinde şu şekilde belirtilmiştir (Caton ve ark. 2018).

- **Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar**
  - Periodontal ve Gingival Sağlık
  - Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen)
  - Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen)
- **Periodontitis**
  - Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
  - Periodontitis
  - Sistemik Bir Hastalığın Bulgusu Olarak Periodontitis

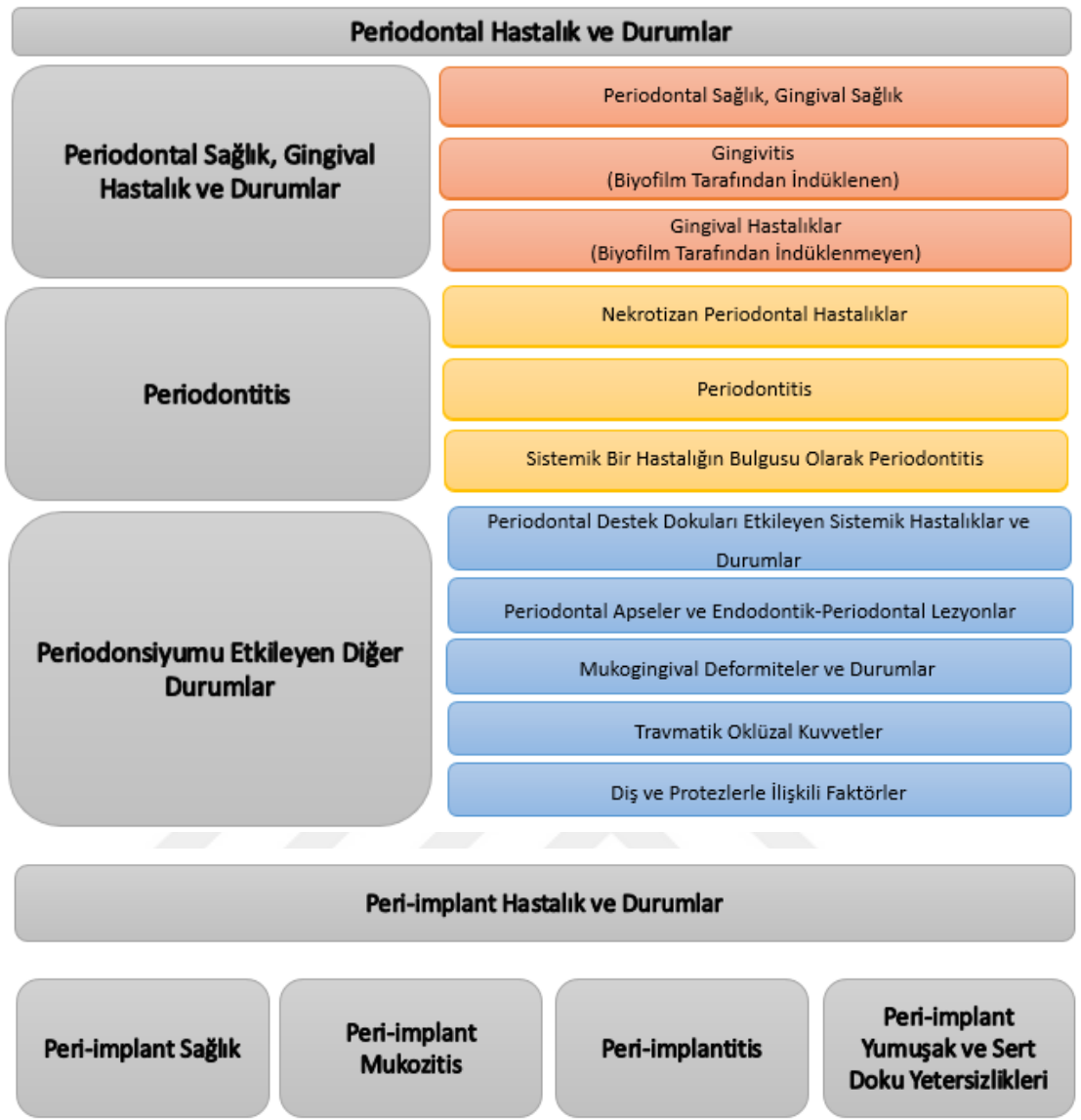
- **Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar**

- Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar
- Periodontal Apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar
- Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
- Travmatik Oklüzal Kuvvetler
- Diş ve Protezlerle İlişkili Faktörler

- **Peri-implant Hastalık ve Durumlar**

- Peri-implant Sağlık
- Peri-implant Mukozitis
- Peri-implantitis
- Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri





Şekil 2.1: Periodontal Hastalıkların ve Durumların Sınıflandırılması (Caton ve ark. 2018)

### 2.2.1.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, enflamatuvar periodontal hastalığın olmadığı durum olarak tanımlanmaktadır. Literatürde mutlak periodontal sağlık ve klinik periodontal sağlık olmak üzere iki farklı tanımlama yapılmaktadır (Lang ve Bartold 2018).

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

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

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

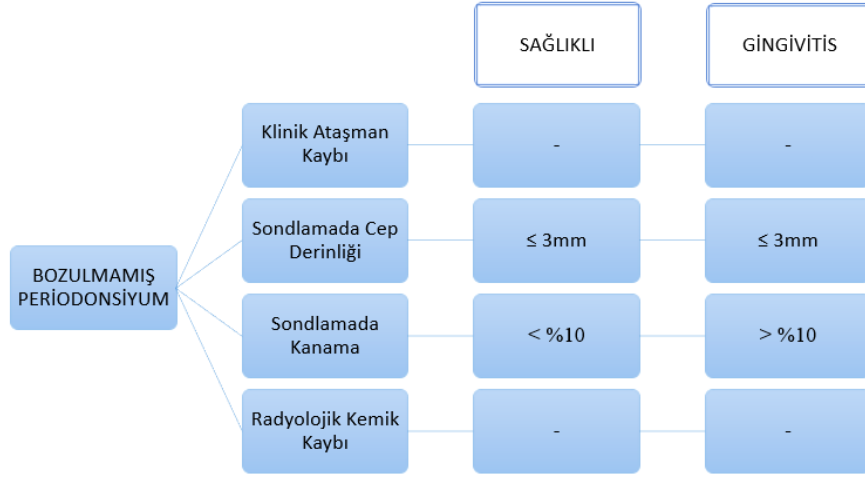
**Azalmış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık:** Sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının, periodontal patolojik cebin bulunmadığı ancak klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybının bulunduğu bir durumu tarif eder (Lang ve Bartold 2018).

#### **2.2.1.2. Gingival Hastalık ve Durumlar**

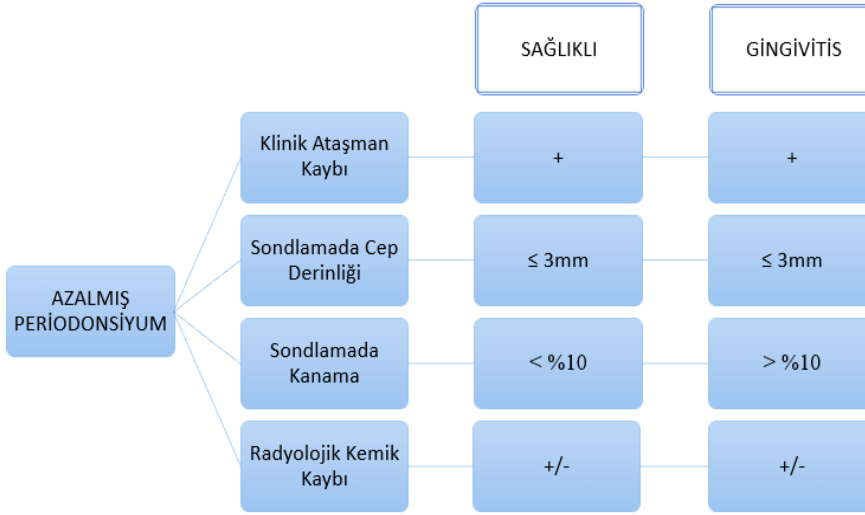
Gingival hastalık ve durumlar ‘gingival hastalıklar (biyofilm tarafından indüklenmeyen)’ ve ‘gingivitis (biyofilm tarafından indüklenen)’ olmak üzere 2 ana başlık altında incelenmektedir:

**Gingival hastalıklar (biyofilm tarafından indüklenmeyen):** Bakteriyel plağın sebep olmadığı ve dolayısıyla plağın uzaklaştırılması ile düzelmeyen gingival hastalık tablosunun görüldüğü durumlardır (Holmstrup ve ark. 2018).

**Gingivitis (biyofilm tarafından indüklenen):** Diş yüzeyinde plak varlığı sonucu diş etinde klinik ve histopatolojik olarak gingivitis bulgularının görüldüğü tablodur. Plağın uzaklaştırılması ile gingivitis tablosu da elimine edilebilir (Lindhe ve Nyman 1984).



Şekil 2.2: Bozulmamış Periodonsiyumda Klinik Sağlık ve Gingivitis (I. L. Chapple ve ark. 2018)



Şekil 2.3: Azalmış Periodonsiyumda Klinik Sağlık ve Gingivitis (I. L. Chapple ve ark. 2018)

### 2.2.1.3. Periodontitis

Periodontitis, bakteriyal plaktaki mikroorganizma gruplarının içindeki spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, diş etinde enflamasyon, cep oluşumu ve/ya çekilme, klinik ataşman ve alveoler kemik kaybının geliştiği dişin destek dokularını etkileyen kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Garlet 2010).

2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'nda, periodontitis formları patofizyolojisine göre 3 alt grupta sınıflandırılmıştır: nekrotizan periodontal hastalıklar, sistemik bir hastalığın bulgusu olarak periodontitis ve periodontitis.

Bu sınıflamaya göre:

1-Komşu olmayan iki veya daha fazla dişte interdental klinik ataşman kaybı veya,

2- İki veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep ile bukkal veya oral klinik ataşman kaybının 3 mm veya daha fazla olması durumu, periodontitis olarak kabul edilmiştir (Tonetti ve ark. 2018).

Ancak belirlenen klinik ataşman kaybı; travma kaynaklı diş eti çekilmesi, servikal bölgeye uzanan çürük, 3. moların çekimi veya malpozisyonuyla ilişkili 2. molar dişin distalinde klinik ataşman kaybı olması, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon, vertikal kök kırığı gibi periodontal kaynaklı olmayan nedenlerden kaynaklanmamalıdır (Tonetti ve ark. 2018).

2017 yılında yapılan bu sınıflamada, zamanla ortaya çıkabilecek yeni kanıtlara adapte olabilecek, çok boyutlu evreleme ve derecelendirme sistemine dayanan bir sınıflandırma üzerinde karara varılmıştır.

**Evreleme (Stage):** Büyük ölçüde hastalığın şiddeti ve yönetiminin karmaşıklığı hakkında bilgi verir. Evreleme dört kategoriye içermektedir (evre I'den IV'e kadar). Evre; klinik ataşman kaybı, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, sondlama cep derinliği, açısız kemik defektlerinin varlığı ve şiddeti, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve periodontal kaynaklı diş kaybı gibi değişkenlere bakılarak belirlenmektedir (Needleman ve ark. 2018; Papapanou ve ark. 2018; Tonetti ve ark. 2018). Hastalığın evre skoru, esas olarak interdental klinik ataşman kaybına dayanmakta ve en kötü etkilenen dişe göre belirlenmektedir.

Komplekslilik faktörü; vertikal defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, diş malpozisyonu, diş kaybı, alveoler kret defektleri ve çiğneme işlevi kaybı gibi faktörlerin değerlendirilmesini içermektedir. Komplekslilik faktörleri, evreyi daha yüksek bir evreye kaydırabilir, örneğin, furka tutulumu sınıf II veya III, klinik ataşman kaybından bağımsız olarak Evre III veya IV'e kaydırabilir. Evre III ve Evre IV arasındaki ayrım öncelikle komplekslilik faktörlerine dayanmaktadır. Bununla birlikte, verilen herhangi bir durum için, komplekslilik faktörlerinin sadece bir kısmı bulunabilir, genel olarak, teşhisin daha yüksek bir

evreye kaydırılması için sadece bir komplekslik faktörü yeterlidir (Tonetti ve ark. 2018).

### **Periodontitis Evreleri**

**Evre I, Başlangıç Periodontitis:** Gingivitis ve periodontitis arasındaki sınırdır ve klinik ataşman kaybının erken evresini temsil eder. Bu evrede interdental klinik ataşman kaybı 1-2 mm'dir. Radyografik kemik kaybı koronal üçlüde ve kök uzunluğunun %15'inden azdır. Periodontal kaynaklı diş kaybı yoktur, sondlamada cep derinliği (SCD)≤4 mm ve kemik kaybı genellikle horizontal seyredir.

**Evre II, Orta Düzeyde Periodontitis:** Bu evrede interdental klinik ataşman kaybı 3-4 mm'dir. Radyografik kemik kaybı koronal üçlüde ve kök uzunluğunun %15-33'ü arasındadır. Periodontal kaynaklı diş kaybı yoktur. SCD≤5 mm ve kemik kaybı genellikle horizontal seyredir.

**Evre III, Şiddetli Periodontitis (Ek diş kaybı potansiyeli olan):** İnterdental klinik ataşman kaybı 5 mm veya daha fazladır. Bu evre, kökün orta kısmına veya apikal üçlüsüne uzanan derin kemik içi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu (sınıf II ve III), periodontal kaynaklı diş kaybı öyküsü (en fazla 4 diş) ve lokalize kret defektlerinin bulunması ile komplike hale gelen derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir. Bu evrede periodontal hastalık nedeniyle diş kaybı olmasına rağmen, çiğneme fonksiyonu korunmuştur.

**Evre IV, Şiddetli Periodontitis (Dentisyon kaybı potansiyeli olan):** Bu evrede periodontal destek dokular fazla miktarda zarar görmüştür. Oluşan bu hasar, diş ve çiğneme fonksiyonunun kaybına neden olur. Periodontitisin düzenli kontrolü ve yeterli tedavisinin yapılmaması durumunda diş kaybı riski artar. İnterdental klinik ataşman kaybı 5 mm'den fazladır. Kökün orta kısmına veya apikal üçlüsüne uzanan periodontal lezyonların varlığı ve periodontal kaynaklı çoklu diş kaybıyla (≥5 diş) karakterizedir. Durum sıklıkla sekonder oklüzal travmaya bağlı diş hipermobilitesi ve diş kaybının sekelleri ile daha da komplike hale gelir. Çoğunlukla çiğneme fonksiyonu stabilizasyonunu/restorasyonunu gerektirir.

Evreleme sisteminden bağımsız olarak, periodontitis ilerleyişi kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Bazı hastalarda periodontal tedaviye verilen yanıt iyi olmayıp genel sağlığı etkileyebilmektedir.

**Tablo 2.1:** Periodontitisin Evrelendirmesi (Tonetti ve ark. 2018)

PERİODONTİTİS EVRELERİ		EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
		Hafif periodontitis	Orta periodontitis	Şiddetli periodontitis (Ek diş kaybı potansiyeli olan)	Şiddetli periodontitis (dentisyon kaybı potansiyeli olan)
Şiddet	<b>En Fazla Kayıp Olan Bölgedeki İnterdental KAS</b>	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	<b>Radyografik Kemik Kaybı</b>	Koronal üçlü (<% 15)	Koronal Üçlü (% 15-% 33)	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan
	<b>Diş Kaybı</b>	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok		Periodontal kaynaklı diş kaybı ≤4 diş	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≥5 diş
Komplekslik	<b>Lokal SCD</b>	Max.SCD ≤4 mm Genelde horizontal kemik kaybı	Max.SCD ≤5mm Genelde horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: SD ≥ 6mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3 Furka tutulumu Sınıf II veya III Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak: Kompleks rehabilitasyon ihtiyacı nedenleri: Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma (mobilite derecesi ≥2) Şiddetli kret defekti Bite kollaps, drifting, flaring 20 den az kalan diş (10 karşıt çift)
Boyut ve dağılım	<b>Tamamlayıcı Olarak Evreye Ekle</b>	Lokalize (<% 30) Generalize Molar-keser dağılımı			

**Derecelendirme (Grade):** Hastalığın ilerleme riskini, tedavi sonuçlarını, hastalığı veya tedaviyi olumsuz olarak etkileyebilecek faktörleri değerlendiren, hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlayan ve ilerleme hızına dair geçmişe dayalı bilgi veren bir değerlendirmedir (Papapanou ve ark. 2018; Tonetti ve ark. 2018). Derecelendirme üç seviyeden oluşmaktadır ve periodontitis ilerleyişine ek olarak genel sağlık durumu, sigara içme ve diyabette metabolik kontrol gibi diğer durumları da kapsamaktadır. Derecelendirme hastalığın kapsamlı tedavisinde oldukça kritik olan hasta ile ilişkili faktörlerin, teşhise dahil edilmesi için klinisyene imkan sağlar. Hastada periodontal hastalığın ilerleyiş hızını arttıran veya tedaviye

verilen yanıtı azaltan risk faktörleri varsa bu faktörler hastalığın prognozunu tahmin etmek için kullanılabilir. Bu nedenle, risk faktörü varlığında derece skoru yüksek bir değere taşınmalıdır.

Periodontal teşhiste hastalığın derecesi öncelikle B olarak ele alınmalıdır, daha sonrasında derece A veya derece C'ye kayması için belirli kanıtların varlığı sorgulanmalıdır (Tonetti ve ark. 2018).

**Derece A (Yavaş hızda ilerleme):** Son 5 yılda radyografik kemik kaybı ve klinik ataşman kaybı olmaması durumudur. Radyografik kemik kaybı/yaş oranı 0.25'ten azdır. Biofilm birikimi fazla ancak kemik yıkım fazla değildir. Diyabet ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri yoktur.

**Derece B (Orta hızda ilerleme):** Radyografik kemik kaybı ya da klinik ataşman kaybı 5 yıldan fazla sürede 2 mm'den az olması durumudur. Radyografik kemik kaybı/yaş oranı 0.25-1 arasındadır. Biyofilm miktarı ile uyumlu kemik yıkımı mevcuttur. Hastalarda sigara kullanımı günde <10 ve HbA1c  $\leq 7$ 'dir.

**Derece C (Hızlı ilerleme):** Radyografik kemik kaybı ya da klinik ataşman kaybı 5 yıldan fazla sürede 2 mm veya daha fazla olması durumudur. Radyografik kemik kaybı/yaş oranı >1'dir. Mevcut biyofilme göre daha fazla kemik yıkımı görülür. Hastalarda sigara kullanımı günde  $\geq 10$  adet ve HbA1c değeri >7'dir.

**Tablo 2.2:** Periodontitisin Derecelendirmesi (Tonetti ve ark. 2018)

PERIODONTİTİS DERECEŚİ			Derece A:	Derece B:	Derece C:
			Yavaş hızda ilerleme	Orta hızda ilerleme	Hızlı ilerleme
Primer kriter	Direkt ilerlemenin kanıtı	Longitudinal data (Radyografik kemik kaybı veya CAL)	5 yıldan fazla kayıp yok	<2mm 5 yıldan fazla	≥2mm 5 yıldan fazla
	İndirekt ilerlemenin kanıtı	% Kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25-1	>1
		Fenotip	Düşük düzeyde yıkımı olan fazla biyofilm birikintileri	Biyofilme uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım: Hızlı progresyon ve/ya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller(örn. Molar-kesici paterni, standart tedaviye beklenen yanıtın olmaması)
Dereceyi modifiye ediciler	Risk faktörleri	Sigara	-	<10sigara/gün	≥10sigara/gün
		Diyabet	-	HbA1c<7	HbA1c≥7

### 2.1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontal hastalıkta primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır. Periodontal cep içinde 500'den fazla mikroorganizma tespit edilmiş ancak bunların sadece bir kısmı patojen olarak tanımlanmıştır (Moore ve Moore 1994). Periodontal mikroorganizmaların patojenite gösterebilmeleri için en az 3 özelliğe sahip olmaları gerekmektedir. Bu özellikler; mikroorganizmaların periodontal dokularda koloni oluşturabilmesi, konağın savunma mekanizmalarını aşabilmesi ve doğrudan doku yıkımına neden olabilecek maddeler salgılama yeteneğine sahip olmasıdır (Flemmig 1999). Periodontopatojenler salgıladıkları virülans faktörleri ve enzimler ile diş eti bağ dokusundaki kollajenleri parçalayabilmektedirler ancak sadece bu etki periodontal hastalık gelişimi için yeterli değildir. Konağın bakteriyel metabolitlere karşı oluşturduğu enflamatuvar ve immün yanıt periodontal hastalığın gelişimini ve ilerleyişini değiştirmektedir. Oluşan yanıtlar çoğunlukla genetik kontrol altındadır ve koruyucudur, fakat risk faktörlerinin varlığında mikrobiyal birikim, sitokin ve enflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyararak enflamasyonun artmasına neden olabilmektedir (Abe ve ark. 1991).



Şekil 2.4: Periodontal Hastalık Patogenezi (Pushpa Latha ve ark.)

Mikroorganizmalara bağlı gelişen periodontal doku yıkımı ikiye ayrılır:

1- Mikroorganizmaların salgıladıkları amonyak, uçucu sülfür bileşikleri, bakteriyel enzimler ve toksinler gibi konak hücrelerinin metabolizmalarını etkileyen veya büyümesini engelleyen bakteriye bağlı virülans faktörlerinin salınımıyla oluşan direkt doku yıkımı,

2- Periodontopatojen bakterilerin, yerleştikleri doku içerisinde elastaz ve matriks metalloproteinaz (MMP) gibi konak dokuya ait proteinazların salgılanmasını uyarmasıyla gelişen, akut iltihabi hücreler (nötrofil) ile adaptif hücrelerin (monosit/makrofaj ve lenfosit) aktiviteleri ile yönlendirilen, konak cevabına bağlı meydana gelen indirekt doku yıkımıdır (Singer ve Buckner 1981; Yoshimura ve ark. 1997; Kinane ve ark. 1999; Amano 2010).

Periodontal sağlık, pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar mekanizmalar arasında oluşturulan dinamik denge halidir (Jaradat ve ark. 2012).

Doku içinde bulunan nötrofil, antikor ve kompleman sistemi arasındaki denge periodontal patojenlerin neden olduğu yıkıcı etkilere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Dental plaktan birleşim epiteli boyunca görülen çok sayıda metabolit salgılanır. Birleşim epitelinden salınan ve pro-enflamatuvar görev yapan moleküller, birleşim epitelini aşip bağ dokusuna ulaşır (Abe ve ark. 1991). Birleşim epitelinde, pro-enflamatuvar yanıtın oluşumuyla birlikte lokal akut iltihabi yanıt oluşur. İlk yanıt epitel altındaki venüllerin aktive olması, damar geçirgenliğinin artması, lökosit

bağlayan moleküllerin sentezi ve salınımı olarak sıralanabilir. Periodontal iltihabın akut döneminde en önemli lokal yanıt endotellerden göç eden çok sayıda nötrofil tarafından verilir (Dennison ve Van Dyke 1997). İltihaplı damarı terk eden lökosit, kemoatraktan yoğunluğunu takip ederek damar epitelinden çıkar, bağ dokusu boyunca ilerler ve diş eti oluşuna ulaşarak subgingival plak ve diş eti arasında bir bariyer oluşturur (Waldrop ve ark. 1987).

Akut iltihabi cevabın başlamasından hemen sonra T ve B lenfositler enflamatuvar hücre infiltratı içinde yoğunlaşmaya başlar. Antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler genişleyip çoğalarak cluster of differentiation (CD) 4+ ve CD8+ T hücrelerini oluştururlar ve B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür (Kornman ve ark. 1997). Akut iltihabi yanıtta aktif olarak nötrofiller rol oynarken yerini bağışık yanıtta makrofajlara bırakırlar. Makrofajlar doku içinde lipopolisakkaritler (LPS) ile karşılaşarak aktif hücreler haline gelirler. Aktive olan makrofajlar ve fibroblastlardan salınan PGE2, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar sitokinler alveoler kemik yıkımına yol açar (Page 1998). Bu ürünler patojeni doğrudan hedef alan, antijene özgü immün cevabı başlatır ve iltihabi yanıtı şiddetlendirir. Proteazlar da dokulardaki kollajen yıkımına neden olarak periodontal dokularda yıkımı başlatır ve böylece enflamasyon kronikleşir (Reynolds ve Meikle 1997).

Bakteri atağının lokal bağışık yanıt ile sınırlandırılmadığı durumlarda, konak dokularında bakteri ürünleri ve konak hücrelerinin bu bakteri ürünlerinin etkisi ile ortaya çıkan sitokin ve enzimler doku hasarına neden olurlar. Konak hücreleri tarafından ortama kollajen yıkımında rol alan ve alveoler kemik rezorpsiyonuna yol açan moleküller salgılanır. Periodontal dokularda ödem ve enflamasyon meydana gelir ve birleşim epitel hücreleri apikale doğru kök yüzeyi boyunca ilerleme gösterirler ve gingival sulkus derinleşerek periodontal cep haline gelir. Subgingival plak birikimi artmaya devam ettikçe periodontal doku yıkımı da devam eder (Schwartz ve ark. 1997).

### **2.1.3. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü**

Sitokinler; çeşitli hücre tipleri tarafından salgılan, enflamasyon, hücre büyümesi, doku tamiri ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içeren bağışıklığı ve

enflamatuvar olayları düzenleyen polipeptit yapıdaki sinyal molekülleri olarak tanımlanmaktadır. Sitokinler, otokrin ve parakrin bir etkiye sahip olup kendi salınımlarını kontrol edebilirler (Cardoso ve ark. 2018).

Çok düşük konsantrasyonlarda üretilen sitokinler farklı hücre mekanizmaları üzerinde etki gösterirler ve spesifik hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime girerler. Hem lenfosit, makrofaj, granülosit ve nötrofiller gibi immün sistem hücrelerinden hem de endotel, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilirler (Taylor ve ark. 2004). Hücreler arası etkileşimlerde mesaj iletici olarak görev yapan sitokinler, immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkileyip, birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar.

Sitokinler enflamatuvar özelliklerine göre, anti-enflamatuvar ve pro-enflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki denge hastalığın karakterini belirleyen bir faktördür. Pro-enflamatuvar sitokinler; enflamatuvar olaylarda immün cevabın başlaması ve sürdürülmesini sağlayan sitokinlerdir. IL-1 (IL-1a, IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-12 ve IL-17 pro-enflamatuvar sitokinlere örnek olarak verilebilir. Anti-enflamatuvar sitokinler ise enflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınarak aşırı sistemik enflamasyonun kötü sonuçlarını önlerler. Anti-enflamatuvar sitokinlere örnek olarak IL-4, IL-10 ve IL-13 verilebilir (Jaffer ve ark. 2010).

İltihabi birçok hastalıkta olduğu gibi sitokinler periodontal hastalıklarda da doku yıkımı ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. Periodontal hastalıkların patogeneğinde sitokinlerin öneminin anlaşılmasıyla beraber DOS'ta sitokinlerin varlığı ve patogeneğdeki rolleri araştırılmaya başlanmıştır (Burtis 1999).

### **2.2.3.1. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$ , aktive mononükleer fagositler tarafından sentezlenen pro-enflamatuvar bir sitokindir (Erdemir ve ark. 2004). Periodonsiyumda; monositler, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, gingival ve periodontal ligament fibroblastları, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, osteoblastlar gibi birçok kaynaktan üretilebilirler (Baqui ve ark. 2000). TNF- $\alpha$  dış eti fibroblastlarını uyarıp, fibroblastlardan kollajenaz üretimine neden olarak yumuşak doku yıkımına;

osteoklastları uyararak ise sert dokuda yıkıma neden olur (Baqui ve ark. 2000). TNF- $\alpha$  salınımı, prostaglandinleri üreten siklooksijenazlar gibi sekonder mediyatörleri ve kemotaktik sitokinler olarak rol oynayan kemokinlerin üretimini uyararak immün cevapta multipotent bir düzenleyici olarak görev alır (Ataoglu ve ark. 2002).

TNF- $\alpha$  bağışıklık cevabının temel mediyatörlerindedir. Nötrofil aktivitesini ve MMP salınımını arttırarak doku ve hücre yenilenmesini sağlar. Osteoklast gelişimini stimüle eder ve fibroblastlardaki apoptozis artışı üzerinden doku tamirini sınırlar. TNF- $\alpha$  özellikle bakteriyel lipopolisakkaritlere cevap olarak, aktive makrofajlardan salınır. TNF- $\alpha$ 'nın pro-enflamatuvar etkileri sıralanırken; endotel hücrelerini uyararak lökosit birikimini hızlandırmasından, aktive makrofajlardan IL-1 $\beta$  sentezini ve salınımını artırmasından, makrofaj ve gingival fibroblastlardan PGE2 salınımını artırmasından mutlaka söz edilmelidir (Page 1991). TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ile benzer fonksiyonlar ve sinerjistik etkiler göstermektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ile birlikte enflamatuvar süreçte rol oynayan anahtar sitokinlerin başında gelmektedir. Ayrıca makrofajları etkileyerek anjiogenezise neden olmakta ve periodontal hastalıkta görülen vasküler değişikliklerde rol oynamaktadır (Erdemir ve ark. 2004).

TNF- $\alpha$ , kemik rezorpsiyonunu stimüle ve kemik apozisyonu inhibe eder. Bu etkilerini osteoblastlardan ve fibroblastlardan proteolitik enzimlerin salınımını ve çeşitli hücrelerden prostoglandin sekresyonunu stimüle ederek gerçekleştirir (Okada ve Murakami 1998). Böylelikle osteoklastik proliferasyon ve differansiyasyon üzerine etki ederek bağ doku yıkımını ve periodontitis şiddetini arttırırlar (L. Boström ve ark. 1999; Erdemir ve ark. 2004; Wei ve ark. 2005; Schulz ve ark. 2012).

Gingival enflamasyonun artmasıyla DOS'taki TNF- $\alpha$  miktarı da artar ve yüksek seviyelerdeki TNF- $\alpha$  varlığı periodontitis oluşumunda direkt etkilidir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi pro-enflamatuvar sitokinlere periodontitisli hastaların DOS'larında yüksek miktarda rastlanması, bu sitokinlerin periodontal doku yıkımından sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur (Afacan ve ark. 2019; Yavuz ve ark. 2019). Literatürde, TNF- $\alpha$ 'nın osteoblastlarda ve periodontal ligament hücrelerinde RANKL ekspresyonunu ve RANKL eksprese edebilen lenfositlerin ekstravazasyonunu uyararak osteoklast oluşumuna da aracılık edebildiği gösterilmiştir (Briscoe ve ark. 1992; Wada ve ark. 2004; Kawai ve ark. 2006; Allam ve ark. 2010; Pacios ve ark. 2015). Periodontitiste bu sitokinleri inhibe eden reseptörlerin etkilerini değerlendiren

bir çalışmada, inhibitör reseptörlerin enjeksiyonuyla kemik rezorpsiyonunda %60. osteoklast formasyonunda ise %67 azalma olduğu görülmüş ve bu sitokinlerin periontal hastalıkta önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır (Assuma ve ark. 1998). Başka bir çalışmada deneysel periodontitis modelinde, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  antagonistlerinin papiller enjeksiyonu sonucunda, kemik kaybında kontrol grubuna oranla %50 azalma olduğu gözlenmiştir (Oates ve ark. 2002). Periodontitisi olan diabetik sıçanlarda da TNF- $\alpha$  antagonisti ile tedavinin alveoler kemik kaybını, osteoklast oluşumunu ve RANKL-pozitif osteositlerin sayısını azalttığını ve buna ek olarak, TNF- $\alpha$  antagonisti uygulanan bu sıçanlarda yüksek osteoid oluşumu ve sklerostin pozitif osteosit hücrelerinin sayısının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (J.-H. Kim ve ark. 2017). Kim ve arkadaşlarının osteoporoz farelerde yaptığı çalışmada TNF- $\alpha$ 'nın eflamatuvar koşullar altında SOST ekspresyonunu uyardığını görmüşlerdir (B.-J. Kim ve ark. 2012). Bu çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın, periodontitisi diyabetli bireylerde RANKL ve sklerostin ekspresyonuna aracılık edebileceğini göstermektedir.

#### **2.2.3.2. IL-6**

IL-6, 184 aminoasitten oluşan monosit kaynaklı pro-enflamatuvar bir sitokindir. B lenfositlerinden immünglobulin sekresyonunu stimüle eden, T hücrelerini aktive eden, hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezini ve kompleman sistemini aktive eden IL-6, multifonksiyonel bir proteindir. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentezlenir. Kemikteki ana IL-6 kaynakları osteoblastik hücreler ve stromal hücrelerdir (Cole ve ark. 2008). IL-6 osteoklastik aktiviteyi, osteoblastik ve osteoklastik etkileşimleri artırır. Bununla birlikte, IL-1, TNF- $\alpha$ , trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve IF- $\gamma$  da IL-6 gen ekspresyonunu artırıcı etkiye sahiptirler. TNF- $\alpha$ 'nın da osteoblastlardan ve osteoblasta benzer osteosarkom hücrelerinden IL-6 üretimini artırdığı rapor edilmiştir (Gemmell ve ark. 1997).

IL-6, enflamatuvar periodontal hastalıklar ile ilişkili moleküler olaylarda önemli bir rol oynar ve enflamasyon alanlarında artmış IL-6 düzeyinin, periodontal hastalıklarda artmış kemik kaybına neden olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ross ve ark. 2010). Periodontal hastalıklarda enflamatuvar alanlarda

artan IL-6 seviyesi fibroblastların büyümesini inhibe eder, osteoklast sayısını artırır, osteoblastların alkalen fosfataz aktivitesini ve kollajen sentezini inhibe eder. Böylece kemik yıkımının artmasında etkili bir rol almış olur. Periodontitisli hastalardan alınan iltihaplı diş eti dokusunda, DOS'ta ve plazmada artmış IL-6 seviyelerinin bulunduğu belgelenmiştir (Takahashi ve ark. 1994; Lee ve ark. 1995). Yapılan çalışmalar periodontal hastalığı olan bireylerde periodontal tedavi sonrası DOS'taki IL-6 seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir (D'Aiuto ve ark. 2004; Vidal ve ark. 2009). Yüksek seviyelerdeki IL-6 miktarı RANKL oranlarını ve kemik rezorpsiyonunu artırırken, fizyolojik miktarları diğer sitokinlerle etkileşim içinde olmadığı sürece bu işlevi görmezler (Johnson ve Serio 2001).

### **2.2.3.3. RANKL/OPG**

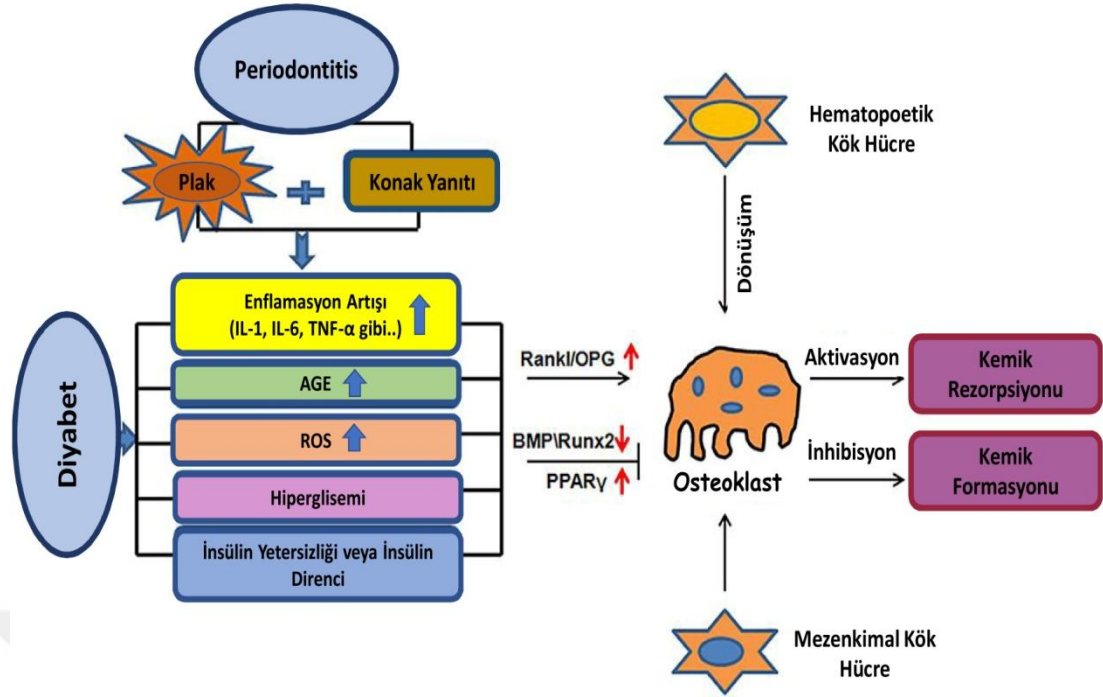
RANK, osteoklastlar ve osteoklast öncü hücreleri tarafından eksprese edilen bir hücre yüzeyi reseptörüdür (Hofbauer ve Heufelder 2001). Osteoklastik öncü hücreler, B ve T hücreleri, dentritik hücreler ve fibroblastların dâhil olduğu monosit/makrofaj sisteminde bulunur (Walsh ve ark. 2013). RANK; osteoklastların sayıca artmasının yanında, kalsemi için pro-rezortif sitokinlerin salınımı ve kalsiyum tropik hormonların uyarımı açısından da önem taşımaktadır (Nakashima ve ark. 2000).

RANKL, TNF ailesine bağlı çözümlü bir membran proteinidir. RANKL, osteoblastlar, fibroblastlar veya aktive edilmiş T ve B hücreleri tarafından zara bağlı veya salgılanan bir ligand olarak üretilir (Ikeda ve ark. 2001). RANKL membran bağlı molekül olarak fonksiyon gösterir ve hücre yüzeyinden çözümlü bir molekül olarak salınır. Hem çözümlü hem de membran bağlı RANKL, RANK için agonistik bir etki gösterir ve osteoklastlar için kemotaktik ve yaşamsal bir faktördür. RANK'ın RANKL ile bağlanması monosit/makrofaj prekürsör hücrelerinin osteoklastik ayrımına girmesine ve osteoklastların aktivasyonuna neden olur. Osteoklastogenezis için osteoklast prekürsör hücrelerinden RANK ve osteoblastlardan RANKL ekspresyonu önemlidir (Nakagawa ve ark. 1998; Walsh ve ark. 2013). RANKL'ın osteoklast aktivasyonunu ve osteoklastların kemik yüzeyine tutunmasını arttırdığı ve osteoklast apoptozunu azalttığı bulunmuştur. RANKL olmadığı durumda da kemik rezorpsiyonunun azaldığı görülmüştür (Taylor ve ark. 2013).

RANKL, osteotropik etkisinin yanında önemli immünmodülatör fonksiyonlara da sahiptir. RANKL'ın T hücre aktivasyonunu düzenlediği ve dendritik hücrelerin immünstimülatör aktivitelerini arttırdığı gözlenmiştir (Belibasakis ve Bostanci 2012).

TNF reseptörlerinden çözünebilir bir protein olan OPG ise, RANKL ile ters biyolojik etkilere sahip olup RANKL etkileşimini baskılayan bir inhibitör gibi davranarak osteoklastogeneziste azalmaya neden olan protein olarak tanımlanmıştır (Simonet ve ark. 1997; Yasuda ve ark. 1998). OPG, kemik iliği stromal hücreleri tarafından eksprese edilir ve tuzak reseptör işlevi görerek, reseptör ve ligand arasındaki etkileşimi hedef alır (Baud'huin ve ark. 2013). OPG ekspresyonu kemik homeostazında etkili birçok faktör tarafından pozitif (örneğin; transforme edici büyüme faktörü (TGF)-  $\beta$ , IL-1, TNF- $\alpha$ , östrojen, Wnt ligandları) veya negatif yönde regüle edilebilir (Baud'huin ve ark. 2013).

RANKL ve OPG'nin periodontitis patogenezindeki rolleri ayrıntılı biçimde araştırıldığında, periodontitisli dokulardaki RANKL salınımı olan bölgelerde, RANKL salınımı olmayan bölgelere oranla daha derin periodontal ceplerin bulunduğu tespit edilmiştir (Wan ve ark. 2009). Bu sonuçlara paralel olarak bir başka çalışmada, şiddetli periodontitis grubundaki RANKL mesajcı ribonükleik asit (mRNA) düzeylerinin, orta şiddetli periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı gruplara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (Nagasawa ve ark. 2002). Crotti ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, periodontitisli dokulardaki RANKL düzeyi daha yüksek, OPG düzeyi ise daha düşük bulunmuştur (Crotti ve ark. 2003). Mogi ve arkadaşları da periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerden topladıkları DOS örneklerinde RANKL ve OPG konsantrasyonlarını değerlendirmiş ve periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde yüksek RANKL, düşük OPG konsantrasyonlarına rastlamışlardır (Mogi ve ark. 2004). Bu sonuçlar, artan RANKL üretiminin alveoler kemik yıkımıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.



Şekil 2.5: TNF- $\alpha$ , IL-6, RANKL\ OPg ve kemik yıkımı (Wang ve ark. 2020)

#### 2.2.3.4. Sklerostin

Sklerostin, SOST geni tarafından kodlanan osteosit kaynaklı bir proteindir (Van Bezooijen ve ark. 2004). 17q12-q21 kromozomunda yer alan SOST geninin keşfi otozomal resesif bir hastalık olan, yüksek kemik yoğunluğu ile karakterize sklerostozisin odağında olması ile gerçekleşmiştir. Sklerostin hakkında ilk edinilen bilgilerden biri kemik oluşumunu kemik morfojenetik proteinleri (bone morphogenetic proteins, BMP) inhibe ettiğidir (Harada ve Rodan 2003). Daha sonra, sklerostinin kemik oluşumu üzerindeki asıl inhibe edici etkisinin Wnt sinyalizasyonu üzerinden olduğu görülmüştür (Van Bezooijen ve ark. 2007). Sklerostinin kemik yapımını azaltıcı etkisini açıklayan mekanizmalardan ilki; in vivo ve in vitro çalışmalarda sklerostinin her ne kadar BMP'ye afinitesi zayıf olsa da BMP'nin etkisini antagonize etme özelliği olduğu ve bu yolak üzerinden kemik metabolizmasını etkilediği şeklindedir (Kusu ve ark. 2003; Winkler ve ark. 2003; Van Bezooijen ve ark. 2004). Van Bezooijen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sklerostinin BMP etkisini antagonize etme mekanizmasının klasik BMP antagonistlerinden farklı olduğunu, dolayısıyla sklerostinin bu mekanizma üzerinden kemikteki etkisininin çok küçük olduğu rapor edilmiştir (Van Bezooijen ve ark. 2004) Diğer bir mekanizma ise sklerostinin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-

reseptörüyle ilişkili protein (LRP) 5/LRP 6 mediyatörlüğündeki Wnt sinyalizasyonunu antagonize etmesidir (Winkler ve ark. 2003).

Wnt sinyal yolağı kemik de dâhil olmak üzere birçok doku ve organın gelişiminde son derece önemli olup dokuların embriyogenezi, organogenezi, postnatal gelişimi ve rejenerasyonu için gereklidir. Wnt sinyalizasyonu özellikle kemik homeostazı için önemlidir (Peters ve ark. 2008; Hienz ve ark. 2015). Wnt proteinleri; hücre proliferasyonu ve göçünü kontrol etmek için hücre yüzeyi reseptörleri tarafından yönetilen, sinyal iletim yollarını aktive eden, salgılanabilir glikoproteinlerdir. Yapılan çalışmalar sonucu insanlarda ve farelerde 19 adet Wnt proteini tanımlanmıştır. Wnt proteinleri,  $\beta$ -katenin düzeylerini etkileme-etkilememe özelliğine göre "kanonik" (Wnt 1, 3a, 8, 10b) ve "kanonik olmayan" (Wnt 4, 5a, 11) proteinler olarak sınıflandırılmıştır. Kanonik yol olarak adlandırılan Wnt/ $\beta$ -katenin yolu, osteoblast proliferasyonunun ve kemik oluşumunun düzenlenmesinde kritik önem taşımaktadır (Qiang ve ark. 2010). İn vitro çalışmalar, Wnt sinyal yolağının osteoblastların farklılaşması ve işlevleri için çok önemli bir yolak olduğunu bildirmektedir (Krishnan ve ark. 2006; Peters ve ark. 2008).

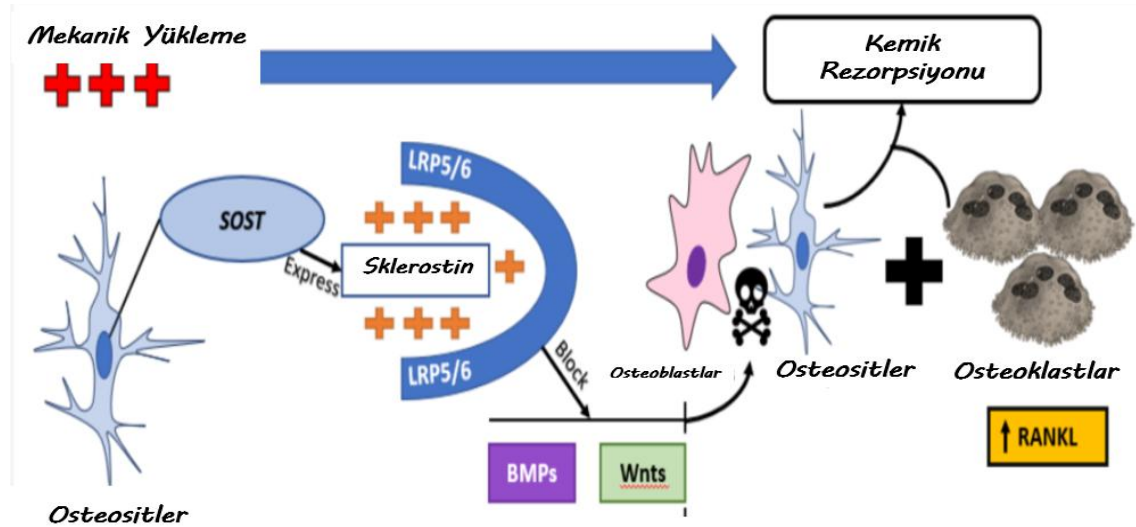
Sklerostin, Wnt proteinleri ve reseptörleri arasındaki etkileşime müdahale ederek  $\beta$ -katenin nükleer translokasyonunu önleyen, Wnt/ $\beta$ -katenin yolunun en önemli inhibitörleri arasındadır (Sebastian ve Loots 2017). Kemik büyümesini güçlü olarak baskıladığı bilinmektedir (Brunkow ve ark. 2001). Osteositlerde sklerostin sentezlenmesinin ve serum seviyelerindeki artışın en önemli düzenleyicisi kemik üzerindeki mekanik kuvvetlerdir (Rossini ve ark. 2013). Osteositler gerilim tipi kuvvetlerin düşük olduğu alanlarda osteoklastik aktiviteyi artırır. Mekanik uyarıya duyarlı olan osteositler, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi düzenleme yeteneğine sahiptirler (Smit ve Burger 2000; Smit ve ark. 2002). Mekanik uyarının osteositler tarafından hücrelerarası sinyallere dönüşümü sırasında integrinler ve CD 44 reseptörleri osteosit membranında lokalize olarak ekstrasellüler matrikse ve hücre iskeletine tutunurlar (Boyce ve ark. 2009). Daha sonra sklerostin, PGE2 ve nitrik oksit (NO) gibi sinyal moleküllerinin salınımı ile kemik formasyonu ve rezorpsiyonu düzenlenir (Forwood 1996; Jinhu Xiong ve O'Brien 2012).

Ayrıca SOST, RANKL ile aktive edilebilir, osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu teşvik edebilir (Wijenayaka ve ark. 2011). SOST ve RANKL

ikilisinin anti-osteoblastik ve pro-osteoklastik aktiviteleri nedeniyle, SOST'u monoklonal antikorlarla ekspresyonunu inhibe etmek kemik oluşumunu, kemik kütlesini ve kemik yoğunluğunu artırır (X. Li ve ark. 2009; X. Li ve ark. 2010). Osteojenik kültürlerle eklenen sklerostinin, fare ve insan osteoblastik hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe ettiği, ayrıca sklerostin varlığında osteoblast apoptozisinin indüklendiği görülmüştür (Van Bezooijen ve ark. 2004).

Kemik metabolizmasında aktif rol oynayan SOST geninin veya fonksiyonunun blokajı, periodontitis modellerinde kemik defektlerini onarabildiği rapor edilmiştir (Ren ve ark. 2015). Ayrıca, periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla DOS'ta sklerostinin daha yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir (Balli ve ark. 2015; Esfahrood ve ark. 2018). 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada periodontitisi olan ve olmayan hastaların DOS sklerostin seviyeleri incelenmiş, periodontitisi olan bireylerde, periodontal sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek DOS sklerostin seviyeleri tespit edilmiştir (Chatzopoulos ve ark. 2019).

Sklerostin periodontal hastalıkta kemik metabolizmasında rol oynamakla birlikte diyabetin metabolizmasında da rol oynamaktadır. Diyabeti olan ve olmayan bireylerde sklerostin seviyelerini araştıran bir çalışma, diyabetli grubun sklerostin seviyesinin diyabeti olmayan gruptan daha yüksek olduğunu bildirmiştir (García-Martín ve ark. 2012; Yamamoto ve ark. 2013). Taut ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada diyabeti olan periodontitisli ratlar ile diyabeti olmayan periodontitisli ratların DOS'undaki sklerostin seviyelerini incelemişler ve SOST-pozitif osteosit sayısı, periodontitisli diyabetik ratlarda, diyabetik olmayan kontrollerden daha yüksek olduğu ayrıca SOST geninin ekspresyonunun da arttığı rapor edilmiştir (Taut ve ark. 2013).



Şekil 2.6: Sklerostin ve Kemik Yıkım Mekanizması (Hassan ve ark. 2018)

### 2.2.3.5. İrisin

İrisin, ilk olarak Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında keşfedilmiş (P. Boström ve ark. 2012) ve adını Yunan mitolojisinde tanrılar arasında elçi olarak görev yapan Tanrıça İris'ten almıştır (Polyzos ve ark. 2013). Enerji homeostazı ve metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan irisin, kas ve yağ dokusundan salınan bir adipomiyokindir (Polyzos ve ark. 2014). İrisin salgılanmasında rol oynayan moleküler yol kısaca şöyledir: egzersiz, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör (PPAR)- $\gamma$ 'nın ekspresyonunu artırır, bu da FNDC5 içeren fibronektin tip III ekspresyonuyla sonuçlanır (P. Boström ve ark. 2012). FNDC5, beyinde ve iskelet kasında FNDC5 geni tarafından kodlanan transmembran proteindir ve irisinin öncülüdür. Yani irisin, henüz çok iyi bilinmeyen proteolitik enzimler tarafından hücre zarı proteini olan FNDC5'in proteolitik bölünmesi ile üretilir (Rodriguez ve ark. 2017). Yapılan fare ve insan çalışmalarında, irisin üretiminin egzersiz ile arttığı rapor edilmiştir (Villarroya 2012; Polyzos ve ark. 2014). İrisin, enerji metabolizması bozuklukları üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir ve fiziksel egzersiz sırasında ısı oluşumuna neden olur, aynı zamanda beyaz yağ dokusunun (WAT) kahverengileşmesine neden olarak vücut ağırlığının azalmasını sağlar (P. Boström ve ark. 2012; Reza ve ark. 2017).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, irisinin yağ dokusu, sinir sistemi ve iskelet sistemi dâhil olmak üzere farklı doku ve organlarda birden fazla rolünün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda irisinin, enflamasyon ve karsinogenez dâhil olmak üzere birçok patolojik süreçte de rol oynadığını belirtilmiştir (Mahgoub ve ark. 2018;

Polyzos ve ark. 2018; Korta ve ark. 2019). İrisin; enerji tüketimini, glikoz alımını, glikojenolizi artırarak ve glikoneojenez, adipojeniz ve lipid birikimini azaltarak glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkilere sahiptir (T.-Y. Liu ve ark. 2015; Mo ve ark. 2016; Perakakis ve ark. 2017).

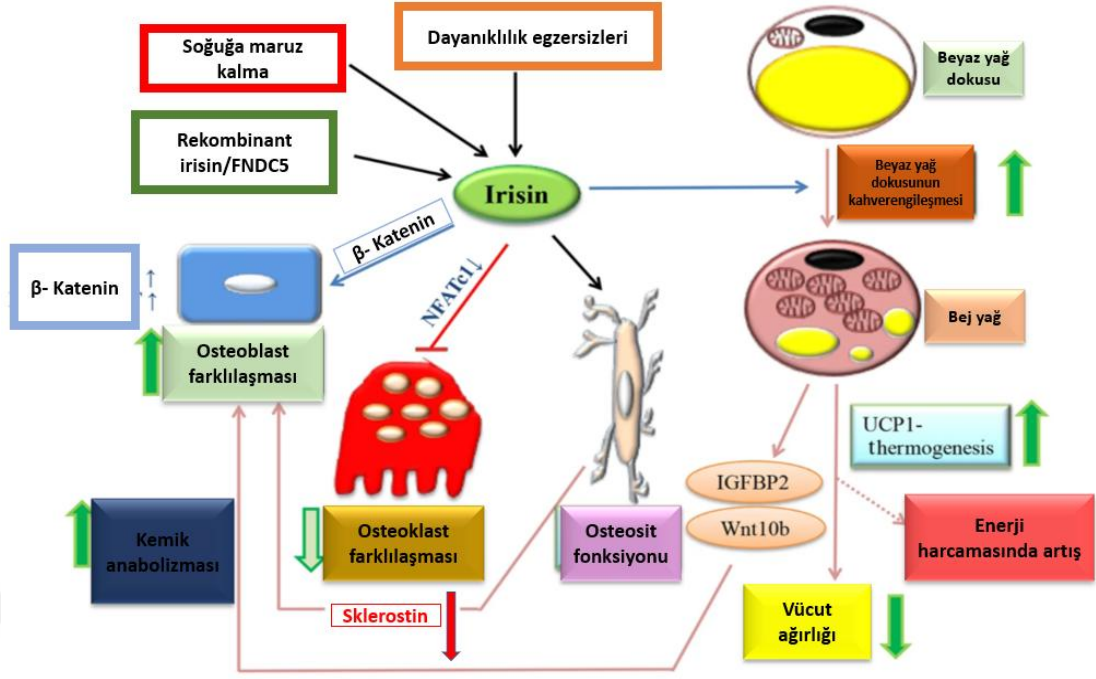
İrisinin osteojenik rolü olduğu in vitro, prelinik ve klinik çalışmalarla belirtilmiştir. İn vitro çalışmalarda, irisinin, Wnt/ $\beta$ -katenin yolağını kullanarak osteoblastların çoğalmasını, farklılaşmasını, alkalın fosfataz aktivitesini artırdığı ve mineralleşmeyi sağladığı gösterilmiştir (Colaianni ve ark. 2014; Qiao ve ark. 2016b). Ayrıca irisinin RANKL reseptör aktivatörünü inhibe ederek, osteoklast aktivasyonunu engellediği bildirilmiştir (Kaji 2016). Colaianni ve arkadaşları erkek ratlarda, rekombinant irisin uygulamasının, *Runt*-ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2), Osterix, LRP5, alkalın fosfataz ve kemik iliği stromal hücrelerinde tip I kollajen ve artmış kemik oluşumu dâhil olmak üzere osteojenik genlerin ekspresyonunu düzenlediğini bildirmiştir. Dahası, rekombinant irisin uygulaması osteoklast sayısında da paralel bir azalma sağlamış, böylece kortikal kemik kütlesi ve kuvvetinde artış görülmüştür (Colaianni ve ark. 2015). Yang ve arkadaşları da irisinin, periodontal ligamet hücrelerinde büyüme ve hücre göçünü artırdığını, periodontal ligamet hücrelerinin osteoblastlara dönüşümünü hızlandırdığını ve periodontal sert doku rejenarasyonları için uygun bir molekül olduğunu rapor etmişlerdir (Yang ve ark. 2021).

İrisin seviyelerinin osteoblastik aktivitenin negatif regülatörü olan serum sklerostin seviyeleri ile ters korelasyon göstermektedir (Colaianni ve ark. 2014; D. Zhang ve ark. 2018; Colaianni ve ark. 2019). Literatüre bakıldığında çalışmaların birçoğu irisin ve sklerostin arasında negatif korelasyon olduğunu bildirirken, yakın zamanda yapılan bir çalışma bunun tam tersi niteliğinde bir sonuç açıklamıştır (H. Kim ve ark. 2018). Bunun sebebini ise irisinin sklerostin salınımını arttırması olarak açıklamıştır (H. Kim ve ark. 2018). Fakat literatürde bu çalışmanın sonuçlarını destekler nitelikte başka bir çalışma bulunmamaktadır.

İrisin kemik metabolizmasına ilaveten diyabette glikoz metabolizmasında da rol oynamaktadır. İrisin iskelet kasları tarafından glikoz alımını kolaylaştırır, hepatik glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler, obezite ve metabolik sendromun neden olduğu hiperlipidemi ve hiperglisemi üzerinde olumlu bir etki oluşturur. Bu özelliği

nedeniyle irisin, insüline duyarlı bir hormon olarak da adlandırılır. İrisinin, karaciğer ve pankreas gibi tip 2 diyabette yer alan organları ve dokuları insülin rezistansını azaltarak etkilediği görülmüştür, ancak pankreas adacıklarının işlevini nasıl modüle ettiği ve hangi mekanizmaları etkilediği tam olarak bilinmemektedir. İrisinin, endoplazmik retikulum stresini azaltarak hepatik metabolizmayı iyileştirebileceği ve pankreas  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonuna katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Böylece irisin tedavisinin tip 2 diyabetin riskini azaltabileceği düşünülmektedir (Moreno-Navarrete ve ark. 2013). Diyabeti olan ve diyabeti olmayan bireylerde yapılan bazı çalışmalar irisin seviyesi ile kan glikoz seviyesi, beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi incelemiş ve diyabeti olan bireylerde kontrol grubuna göre daha düşük irisin seviyeleri tespit edilmiştir (Huh ve ark. 2012; J.-J. Liu ve ark. 2013; Huerta ve ark. 2015). 1289 tip 2 diyabet hastası ve 834 kontrolle yapılan 15 çalışmayı içeren bir meta-analizde, tip 2 diyabetli bireylerde daha düşük irisin seviyeleri olduğu rapor edilmiştir (Du ve Jiang 2016). Kemik metabolizması alanında, tip 2 diyabeti olan bireylerde kemik mineral yoğunluğunun azalmasında (M. Zhang ve ark. 2014), osteopeni (Iemura ve ark. 2020) ve osteoporotik kırıklar (Anastasilakis ve ark. 2014; Palermo ve ark. 2015) gibi kemik metabolizmasının ile ilgili birçok durumda da irisinin aktif rol oynadığı görülmüştür.

İrisinin, diyabetli bireylerde anti-enflamatuvar etkinliğini araştıran bir çalışmada; irisinin anti-enflamatuvar metabolizmayı indüklediği bildirilmiştir (M. Zhang ve ark. 2014). İrisin aynı zamanda adipoz dokuda anti-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını teşvik ederken, pro-enflamatuvar sitokinlerin azalmasını sağlamıştır (Chen ve ark. 2016). Bu bulgular, irisinin hem kemik metabolizmasında hem de enflamatuvar süreçte rol oynadığını düşündürmektedir.



Şekil 2.7: İrisin ve Kemik Metabolizması (J. Zhang ve ark. 2017)

## 2.2. Periodontal Hastalığın Teşhisinde Kullanılan Yöntemler

Başarılı bir tedavi için doğru bir teşhis esastır. Periodontal teşhis, hastalığın hikâyesini ve klinik semptomlarını ortaya koymakla beraber hastalığın varlığını, tipini, hastalığın oluşumunu ve nedenlerini de ortaya koyarak tedavi planını yönlendirmektedir. Her geçen gün tanı yöntemlerinin çeşitliliği arttıkça periodontal hastalıkların etiyolojisi ve patolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilmeye başlanmıştır (Eley ve Cox 1998a).

Periodontal hastalığın teşhisinde kullanılan konvansiyonel periodontal teşhis yöntemleri görsel ve fiziksel muayeneyi içermektedir. Teşhis amacıyla belirlenen en önemli kriter; dokunun rengi, dokunun konturu, sondlamada kanama, diş eti çekilmesi miktarı, sondlamada cep derinliği ve ataşman seviyesi, süpürasyon varlığı, diş mobilitesi, furkasyon tutulumu varlığı ve radyografik alveoler kemik kaybı varlığı ya da yokluğudur. Konvansiyonel periodontal teşhis yöntemlerinin genellikle tekrarlanabilirlikleri zordur ve hastalık hakkında klinisyene objektif bir bilgi vermemektedir (I. Chapple 1997). Konvansiyonel teşhis yöntemlerinin bu yetersizliklerinden dolayı ileri teşhis yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. İleri teşhis yöntemlerinde otomatik sondlar, rezonans frekans analizi, periotest kullanımı, ısı ölçümleri ve hasta başı teşhis kitleri gibi çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Periodontal hastalıklar için kullanılacak testlerde tükürük, serum, subgingival

plak, doku biyopsileri ve DOS potansiyel olarak kullanılabilir kaynaklardır. Teşhise yönelik materyal içeriği açısından en umut verici olan materyallerden biri DOS'tur (Eley ve Cox 1998b).

### **2.3. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)**

DOS, kan plazmasından köken alan, diş eti oluğunda farklı kompozisyonlarda bulunan ve diş eti oluğunun ekolojisini belirleme özelliğine sahip eksuda olarak tanımlanan biyolojik bir sıvıdır. DOS'un içeriğinde deskuame epitel hücreleri, eritrositler, lökositler gibi hücresel bileşenler, elektrolitler, bakteri metabolitleri, organik bileşikler, konak ve bakteriyel enzimler, sitokinler ve immünglobulinler bulunmaktadır (Delima ve Van Dyke 2003; Subbarao ve ark. 2019). Zengin içeriğinden dolayı DOS'un bölgesel savunma için önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (Griffiths 2003).

Diş eti oluğu sıvısının seyri bazal membrandan birleşim epitelindeki geniş hücrelerarası bölgelerden geçerek, gingival sulkusa ulaşma şeklindedir (Pöllänen ve ark. 2003). Diş eti oluğu sıvısı bu seyri sırasında enflamatuvar değişimlerin neredeyse tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DOS içeriğinin ve özellikle enzimatik içeriğinin saptanması periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve bölgedeki enflamatuvar değişimlerin saptanmasında en geçerli ve güvenilir kaynaktır (Akpınar 2002). DOS'un en önemli özelliği invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, örneklenen diş bölgesine özgü hücresel ve biyokimyasal parametreler içermesi ve bu bölgedeki hastalık veya sağlıkla ilişkili konak cevabını yansıtmasıdır (Lamster ve Ahlo 2007). DOS hacmi diş fırçalamak, gıda alımı, gingival masaj, hormonal düzensizlikler ve sigara gibi etkenler ile değişiklik gösterebilir (Hatipoğlu 2010). Sağlıklı sulkusta çok az miktarda DOS bulunur. Artan DOS hacmi ise yaygın olarak subklinik iltihabın bir bulgusu olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı sulkus ile kıyaslandığında, periodontitiste DOS akış oranı 30 kat artmaktadır (Uitto 2003).

#### **2.3.1. DOS Toplama Yöntemleri**

DOS hacminin az miktarda olması, kişiden kişiye ve bölgesel olarak değişkenlik göstermesi nedeniyle günümüze kadar çok farklı DOS örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemler gingival yıkama metodu, kapiller tüpler veya

mikropipetler ile toplama metodu, kağıt şeritler ile toplama ve dişin etrafına oluk içine yerleştirilen iplikler kullanılarak toplama şeklindedir.

### **2.3.1.1. Gingival Yıkama Metodu**

Gingival yıkama metodunda diş eti oluşu bilinen özellikte ve miktarda sıvı ile yıkanır, daha sonra bu sıvı geri toplanır. Toplanan bu sıvı hücresel bileşenler ve plazma proteinlerini içeren dilüe edilmiş bir sıvıdır. Bu yöntemin en büyük dezavantajı aspirasyon ve reaspirasyon esnasında tüm sıvının toplanamaması nedeniyle DOS hacminin ve içeriğinin tam olarak ölçülememesidir (Griffiths 2003).

### **2.3.1.2. Mikropipetler (Kapiller Tüpler) Yöntemi**

Belirli çaptaki kapiller tüpler diş eti oluşunun girişine yerleştirilir, DOS kapiller aktivite ile tüp içine dolmaya başlar. Kapiller tüpün hacmi bilindiği için elde edilen sıvının hacmi kolayca hesaplanabilir ve böylece dilüe edilmemiş bir örnek elde edilebilir. Bu teknikte, örnek bölgesi enflame olmadığı veya çok miktarda DOS içermediği sürece, yeterli düzeyde örnek toplanamayabilir. Bu tekniğin diğer bir dezavantajı da, örneğin tamamının tüpten uzaklaştırılmasında yaşanan zorluklardır (Griffiths 2003).

### **2.3.1.3. Kağıt Şerit Yöntemi**

Bu yöntemde DOS elde edilebilmesi için diş eti oluşu etrafına farklı şekillerde yerleştirilen kağıt şeritler kullanılmaktadır. Kağıt şeritlerin ayrı ayrı bölgelere uygulanabilmesi, çabuk ve kolay bir yöntem olması ve doğru uygulandığında yöntemler arasında en az travmatik olması nedeni ile çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (Griffiths 2003).

Bu yöntem klinikte iki farklı şekilde uygulanmaktadır.

1- İntrakrevikular teknik: Kağıt şerit diş eti oluşu içerisine 2 yöntemle yerleştirilir. İlk yöntemde Brill'in önerdiği gibi diş eti oluşuna hafif bir direnç hissedilinceye kadar ilerletilir (Brill 1962). Ancak bu yöntemde sulkuler epitelin irritasyonu sonucu DOS akış hızı artabilir ve kağıt şerit kanla kontamine olabilir. Diğer yöntemde ise kağıt şerit cep derinliğinden bağımsız olarak, diş eti kenarından 1 mm kadar diş eti oluşu içerisine yerleştirilir (Rudin 1970).

2- Ekstrakrevikular teknik: Kağıt şerit marjinal diş eti üzerine veya diş eti sulkusu ağzına yerleştirilir. Böylece şerit diş eti sulkusu girişinin üzerinde durmaktadır.

## **2.4. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi**

Periodontal hastalıklarda, cep içerisine yerleşen spesifik patojenik bakteriler ile konak enflamatuvar mekanizması arasındaki dengesizlik sonucu doku yıkımı meydana gelmektedir. Bireylerin çoğunda konak cevabının koruyucu mekanizması, bakterilerin periodontal destekleyici dokular üzerindeki olumsuz etkisine karşı koyabilmektedir. Fakat bireylerdeki mevcut sistemik hastalık veya durumlar konak cevabını değiştirebilmekte ve sonuç olarak yetersiz veya aşırı cevap ile periodontal hastalıkların şiddetini artırabilmektedir (Klokkevold ve Mealey 2006). Bundan dolayı, mikrobiyal dental plak varlığı periodontal hastalığın başlaması için yeterli olmasına rağmen, hastalığın şiddeti, ilerleme hızı, bireyin etkilenme düzeyi; bireyin sistemik faktörlerle düzenlenen immün ve enflamatuvar cevabına bağlıdır (Palmer ve Soory 2003). Bu bilgilerin ışığında periodontal dokuları etkileyebilen sistemik hastalık ve durumlar; diabetes mellitus (Mealey ve Ocampo 2007; Sakallıoğlu ve ark. 2007), seks hormonları (Palmer ve Soory 2003; Klokkevold ve Mealey 2006), puberte ve menstruasyon (Mealey ve Moritz 2003; Güncü ve ark. 2005), hamilelik (Mealey ve Moritz 2003; Güncü ve ark. 2005), kan hastalıkları (Palmer ve Soory 2003; Klokkevold ve Mealey 2006) gibi hastalıklardır.

## **2.5. Diabetes Mellitus (DM)**

### **2.5.1. Diyabetin Tanımı**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); diyabeti, “insülinin salgılanmasında, etkisinde veya her ikisinde birlikte meydana gelen kusurlardan kaynaklanan ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile birlikte görülen çoklu etiyojolojiye sahip metabolik bir hastalık” olarak tanımlamaktadır (Organization 1999). Diyabette görülen kronik hiperglisemi, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları gibi birçok organda uzun vadeli hasar ve işlev bozukluğuna sebep olur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve bulanık görme hipergliseminin önemli belirtilerindendir. Diyabetin retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler ve miyokard enfarktüsü, inme ve periferik

arter hastalığı gibi makrovasküler kronik komplikasyonları vardır. Bu komplikasyonlar morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein mekanizmalarında görülen anormalliklerin nedeni, insülinin salgılanmasında ya da dokular üzerindeki etkisinde görülen bozukluklardan kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Mellitus 2005).

## **2.5.2. Diyabetin Epidemiyolojisi**

### **Dünyada Mevcut Durum**

Diyabetin küresel prevalansı, yaşam süresinin uzaması ve bununla birlikte nüfusun yaşlanması, obezitenin artması, artan şehirleşme ve değişen yaşam şartlarına bağlı olarak zamanla artmıştır. Diyabet, dünya sağlık sisteminin karşı karşıya olduğu en büyük sağlık sorunlarından biridir (Teodoro ve ark. 2014). DSÖ'nün tanımladığı gibi son yıllarda dünya genelinde her türden diyabetin görülme sıklığı katlanarak artmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2017 yılı sonunda 424,9 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu ve bu sayının 2045 yılında 628.6 milyona ulaşacağını bildirmiştir. Ayrıca diyabetli bireylerin dörtte üçünün düşük-orta gelir grubundaki ülkelerde yaşamakta olduğu ve bu bireylerin %50'sinin hastalığın farkında olmadığı görülmüştür (Federation 2013; Zhou ve ark. 2016). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet teşhisi konulmuş yaklaşık 23.4 milyon yetişkin ve buna ek olarak teşhis edilmeyen 7.6 milyon yetişkin olduğu düşünülmektedir. Bu tablo bize yaygınlığı bu kadar yüksek olan bir hastalıkta hala teşhis edilemeyen, hastalığın farkında olmayan birçok bireyin olduğunu göstermektedir (Benjamin ve ark. 2018).

### **Türkiye'de Mevcut Durum**

Türkiye'de diyabet prevalansı ve diyabetli hasta sayısı dünya verileri ile paralellik göstermektedir (Coşansu 2015). Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması-II, Türkiye'de 1998 ile 2010 yılları arasında diyabetin %90 oranında artarak %7.2'den %13.7'ye yükseldiğini ve diyabet için en önemli risk faktörlerinden biri olan obezitenin de %40 oranında arttığını bildirmiştir. Türkiye'deki diyabet hastalarının %45'inin ise hastalıklarından haberdar olmadığı görülmüştür (Satman ve ark. 2013).

### 2.5.3. Diyabetin Tanısı

Diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADB) tarafından düzenlenmektedir. Diyabet tanısı açlık plazma glikoz değerinin en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konulmaktadır. Açlık ve tokluk gözetmeksizin plazma glikozunun 200 mg/dL'nin üzerinde olması ve eşlik eden diyabetik semptomlarının (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı) varlığı ile de diyabet tanısı konulabilir (Mellitus 2005).

Diyabet tanısı koymak için ADB'nin belirlediği tanı kriterlerine göre (Association 2019);

1. Açlık Plazma Glikozu (APG)  $\geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L) olması (Açlık, test öncesi en az 8 saat kalori alınmaması olarak tanımlanır),

2. Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glikozu  $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) olması (Test, DSÖ tarafından tarif edildiği gibi, suda çözülmüş 75 gr glikoz yükü kullanılarak yapılmalı),

3. Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c)  $\geq 6.5$  (48 mmol/mol) olması (National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından sertifikalanmış ve Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) testi ile standardize edilmiş bir yöntem kullanan laboratuvarında yapılmalı),

4. Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada rastgele plazma glikozu  $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) olması halinde diyabet tanısı konulabilir.

#### 2.5.3.1.HbA1c

Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) 40 yıl önce diyabetli hastalarda sıradışı bir hemoglobin olarak tanımlanmıştır. Hemoglobin, nonenzimatik glikozillenme ile değişime uğradığı bulunan ilk proteindir. HbA1c ise kandaki ana glikolize hemoglobindir ve tüm HbA1 (HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamı) miktarının yaklaşık %80'ini oluşturur (Jeppsson ve ark. 2002). HbA1c'nin keşfinden sonra, HbA1c'yi glikoz ölçümleriyle ilişkilendiren çok sayıda çalışma yapılmış ve glisemik kontrolün objektif bir ölçüsü olarak kullanılabilceği fikri ortaya çıkmıştır (Rahbar

ve ark. 1969). Günümüzde HbA1c özellikle tip 2 diyabetin tanısı ve takibi için standart bir prosedür olarak tüm dünyada önerilmektedir (Organization 2011).

HbA1c değeri, bireyin son iki veya üç ay önceki ortalama kan şekeri seviyeleri hakkında bilgi verir (McPherson 2017). Günün herhangi bir saatinde yapılabilir olması ve belirli bir süre aç kalmak gibi hazırlık gerektirmemesi HbA1c'yi glisemik kontrolü değerlendirmek için tercih edilen bir test haline getirmiştir (Gillett 2009). Fakat eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran orak hücreli anemi, gebelik (özellikle II. ve III. trimesterler), hemodiyaliz, yakın zamanda kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi gibi durumlar söz konusu ise yalnızca plazma glikozu sonuçlarına göre diyabet tanısı konulmalıdır (McPherson 2017).

HbA1c'nin normal değeri  $<5.4\%$ 'tür. HbA1c seviyesinin  $5.5\%-6.4\%$  değerleri arasında olması prediyabet veya yüksek diyabet riskini gösterirken,  $\geq 6.5\%$  düzeyi ise diyabetin varlığını göstermektedir (Wu ve ark. 2015). Rohlfing ve arkadaşları ise, HbA1c seviyesinin  $<6\%$  olması durumunda birey sağlıklı olduğunu söylemektedir. İlaveten, diyabetli bireylerde HbA1c seviyesinin  $<7\%$  olması durumunda metabolik kontrolün 'iyi' olduğunu,  $>7\%$  olması durumunda ise metabolik kontrolün 'zayıf' olduğunu belirtmektedirler (Rohlfing ve ark. 2002). 2019 Amerikan Diyabet Birliği ise HbA1c değerinin  $\geq 6.5\%$  olması halinde diyabet tanısının konulabileceğini bildirmektedir (Association 2002).

#### **2.5.4. Diyabetin Sınıflandırılması**

Diyabetin sınıflandırma kriterleri, klinik aşamaları, etiyolojik tiplerini ve diğer hiperglisemi kategorilerini kapsamalıdır. Günümüzde diyabetin daha iyi anlaşılması ile sınıflandırma etiyolojik nedenlere göre yapılmıştır. Amerikan Diyabet Birliği'nin yaptığı sınıflamaya göre diyabet; tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet (hamilelik diyabeti) ve diğer spesifik tipler olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılır (Mellitus 2005).

#### **I. Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM)**

- İmmün Kaynaklı
- İdiopatik

## II. Tip 2 Diabetes Mellitus (TİP 2 DM)

## III. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

## IV. Diğer Spesifik Tipler

- $\beta$ -Hücre Fonksiyonlarındaki Genetik Defektler
- İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler
- Ekzokrin Pankreas Hastalığı
- Endokrinopatiler
- İlaç veya Kimyasal Kaynaklı
- Enfeksiyonlar
- İmmün Aracılı Diyabetin Nadir Formları
- Diyabet İle İlişkili Diğer Genetik Sendromlar

Tip 1 diyabet; insülinin mutlak eksikliği sonucu hiperglisemiye neden olan kronik ve otoimmün bir hastalıktır. Başlangıç yaşı genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde olmasına rağmen, semptomlar bazen çok daha sonra gelişebilir (Katsarou ve ark. 2017; DiMeglio ve ark. 2018).

Tip 2 diyabet; insülin salgılanmasındaki eksiklikten veya insülinin etkisinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluktur. Genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar. Tip 1 diyabette otoimmün yıkımı sonucu pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin yok edilmesine bağlı mutlak insülin eksikliği görülürken, tip 2 diyabette insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği vardır (Sami ve ark. 2017).

Gestasyonel diyabet; gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde başlayan glikoz intoleransı olup gebeliğin en yaygın kötü sonuçlarından biridir (Al Wattar ve ark. 2017). Bu bireylerin gebelikten sonra tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık geliştirme risklerinin de yüksek olduğu görülmüştür (Bellamy ve ark. 2009).

### 2.5.5. Tip 2 Diyabet

Daha önce “insüline bağımlı olmayan diyabet” olarak adlandırılan tip 2 diyabet, toplumda oldukça yaygın görülen, kronik ve kompleks bir hastalıktır (Kohei 2010). Tip 2 diyabet toplumdaki tüm diyabet olgularının %90’ından fazlasını oluşturmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin üretimi sağlıklı bireylere göre azalmıştır fakat tip 1 diyabette olduğu gibi  $\beta$  hücrelerinde otoimmün yıkım meydana

gelmez ve pankreas insülin üretim kapasitesinin bir kısmını muhafaza eder (Mellitus 2005). Tip 1 diyabetin aksine, tip 2 diyabet dışardan insülin alınımına mutlak bağımlı değildir. Ancak tek başına diyetle veya oral hipoglisemik ajanlarla kan şekeri seviyesi ayarlanamaz ise hipergliseminin kontrolü için dışardan insülin takviyesi gerekebilir. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar, fakat diyabet prevalansı yüksek olan toplumlarda daha erken dönemlerde de görülebilmektedir (Atlas 2015).

Başlangıç aşamasında tip 2 diyabeti tespit etmek güçtür çünkü genellikle klasik semptomlar farkedilemeyecek kadar hafif seyreder. Bununla beraber, bu hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Yaş, obezite ve sedanter yaşam tarzı diyabet gelişme riskini artırır. Yapılan çalışmalarda tip 2 diyabet hastalarının çoğunun aşırı kilolu veya obez bireyler olduğu belirtilmiş ve fazla kilonun insülin direncine yol açan önemli nedenlerden biri olduğu düşünülmüştür. Tip 2 diyabette genetik geçiş ihtimalinin de kuvvetli olduğu varsayılmaktadır fakat genetik geçiş mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır (Mealey ve Ocampo 2007).

#### **2.5.5.1. Tip 2 Diyabetin Klinik Belirtileri**

Poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (sık su içme) ve polifaji (sık yemek yeme) diyabetin en önemli belirtileridir. Kanda, yağların metabolik son ürünleri niteliğindeki keton cisimlerinin birikmesi sonucu ketozis ve ketonüri gelişir. Diğer belirtiler ise görmede azalma, yorgunluk ve halsizlik, ciltteki kesik veya yaraların çok yavaş iyileşmesi, ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve titreme, ciltte ve ağızda kuruluk, sık tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde sıralanabilir (Clark ve ark. 2007).

#### **2.5.5.2. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları**

Tip 2 diyabet hızla tanı konulup tedavi edilmesi gereken, aksi halde mortaliteye yol açabilen akut komplikasyonlara ve birçok sistemi etkileyen kronik komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin komplikasyonları iki ana başlıkta incelenmektedir (Gardner ve Shoback 2017).

### **I. Akut (metabolik) Komplikasyonlar**

- Diyabetik ketoasidoz

- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

## **II. Kronik (dejeneratif) Komplikasyonlar**

### **A. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

### **B. Makrovasküler Komplikasyonlar**

- Koroner arter hastalığı
- Periferik vaskuler hastalık
- Serebrovaskuler hastalık

### **C. Diğer Kronik Komplikasyonlar**

- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozukluklar
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar
- Periodontal hastalıklar

Kronik komplikasyonlar diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur. Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaş arası bireylerde körlüğün en sık nedenlerinden biri olduğu aynı zamanda diyabetik nefropatinin de son dönem böbrek yetmezliğinin önemli sebeplerinden biri olduğu bildirilmiştir (Gardner ve Shoback 2017). Diyabet kardiyovasküler hastalıklar için de bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diyabetli bireylerde ölümlerinin

%65'inin kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana geldiği görülmektedir (Grundy ve ark. 1999).

Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar da ayrıca mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılır. Kronik komplikasyon riski hipergliseminin süresine bağlı olarak artar. Diyabette hiperglisemi uzun bir dönem asemptomatik olarak seyredildiği için tanı genellikle kronik komplikasyonlar ile konulmaktadır. Diyabetin kronik komplikasyonlarından biri olan periodontal hastalıklar konusunda diş hekiminin farkındalığının yüksek olması ve henüz diyabet teşhisi almamış olan hastanın, ağız kuruluğu, azalmış tükürük akışı, tükürük bezinde büyüme, diş çürüklerinde artış, oral mukoza hastalıkları, kandidiyazis, gecikmiş ve anormal yara iyileşmesi, ağızda yanma hissi ve periodontal hastalıklar gibi oral bulguları ışığında diyabetten şüphelenip tıp hekimine yönlendirmelidir (Matthews 2002; Lamster ve ark. 2008). Periodontal hastalığın, diyabetin retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalıklar ve bozulmuş yara iyileşmesi komplikasyonları ardından altıncı komplikasyonu olduğu bilinmektedir (Löe 1993).

### **2.5.5.3 Tip 2 Diyabetin Patogenezi**

Kan glikoz seviyesi pankreatik  $\beta$  hücrelerinden salgılanan insülin hormonu ile kontrol edilir (Y. Lin ve Sun 2010). İnsan vücudunda bulunan geri bildirim mekanizması sayesinde diğer endokrin sistemlerde olduğu gibi dolaşımdaki glikozun homeostazı sağlanır ve kan glikoz seviyesi ideal aralıkta idame ettirilir. Bu mekanizma; pankreastaki langerhans adacıklarında bulunan insülin salgılanmasından sorumlu  $\beta$  hücreleri ile insüline duyarlı dokular arasında gerçekleşir. Kan glikoz seviyesinin yükselmesi ile  $\beta$  hücreleri uyarılır ve insülin üretilir. Üretilen insülin, insüline duyarlı dokular tarafından glikozun, aminoasitlerin ve yağ asitlerinin hücre içine alınmasını sağlar. Bu dokular pankreas  $\beta$  hücrelerini insülin gereksinimleri konusunda geri bildirim mekanizması ile uyarırlar. İnsüline duyarlı dokularda insülin direnci sonucu hepatik glikoz çıkışı artar ve bu dokularda insülin aracılı glikozun hücre içine alımı azalır. Pankreas  $\beta$  hücreleri ilk etapta insülin üretimini arttırarak oluşan bu insülin direncini kompanse edebilir. Ancak  $\beta$  hücre disfonksiyonu geliştiğinde pankreasın kompensatuar mekanizması yetersiz kalır ve plazmadaki

glikoz seviyesi devamlı olarak artarak hiperglisemi ve tip 2 diyabet tablosu oluşur (Kahn ve ark. 1993).

Yaşlanma, obezite, alkol kullanımı, sigara gibi etkenler tip 2 diyabet patogenezinin bağımsız risk faktörleridir. Diyetteki enerji kaynaklarındaki değişiklikler, basit şeker tüketimindeki artış, lifli gıda alımının azalması obeziteye katkıda bulunarak glikoz toleransının da bozulmasına neden olur. Hafif obezite bile (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) <25) iç organlardaki yağ kütlesinde artışa ve bununla birlikte diyabet oluşma riskinde de 4-5 kat artışa neden olur (Ozougwu ve ark. 2013).

Sigara içmek insülin direncinde artışa neden olarak sigara içen kadın ve erkek bireylerde diyabet gelişme riskini yaklaşık %50 arttığı gösterilmiştir. Sigara içen diyabetli bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar artarak diyabetik nefropati, retinopati, nöropati insidansı da artmaktadır. Bu artışın muhtemel nedeni sigaraya bağlı olarak artan enflamasyon ve endotel disfonksiyonu olduğu söylenebilir (Eliasson 2003) .

Bazı gözlemsel çalışmalar, az miktardaki alkol kullanımının tip 2 diyabet riskini azaltabileceğini bildirir de klinik veriler, diyabet riski olan bireylere alkol tüketiminin önerilmesini desteklememekte ve diyabetli bireylerin alkol kullanması tavsiye edilmemektedir. Diyabetli bireylerde az miktardaki alkol tüketiminin glikoz ve insülin konsantrasyonları üzerine tek başına etkisinin olmadığı ancak karbonhidrat içeren alkollü içkilerin kan glikozunu seviyesini yükseltebileceğini bildirmişlerdir (Pietraszek ve ark. 2010; Federation 2013).

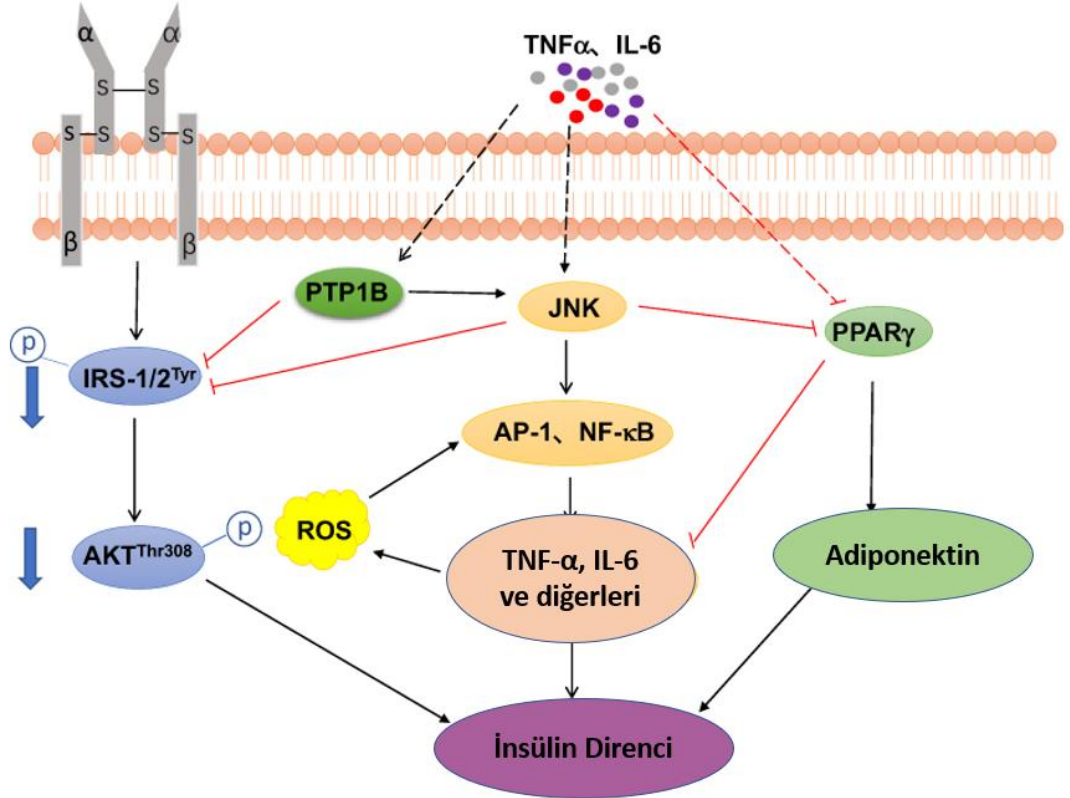
Diyabet, uzun yıllardır 40 yaş üstü bireyleri etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmekteydi fakat zamanla daha genç bireylere (20-40 yaş arası) diyabet teşhisi konulması ile bu algının değişmesi gerektiği söylenmektedir (Federation 2013).

Çevresel faktörlerin yanı sıra genetik yatkınlık da diyabet gelişmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Ebeveynlerden birinin diyabetik olması kişide diyabet gelişme riskini %38 artırmaktadır (Pierce ve ark. 1995).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabet patogenezinde enflamatuvar sitokinler, adipokinler, mitokondrial disfonksiyon, glukotoksisite ve lipotoksisitenin

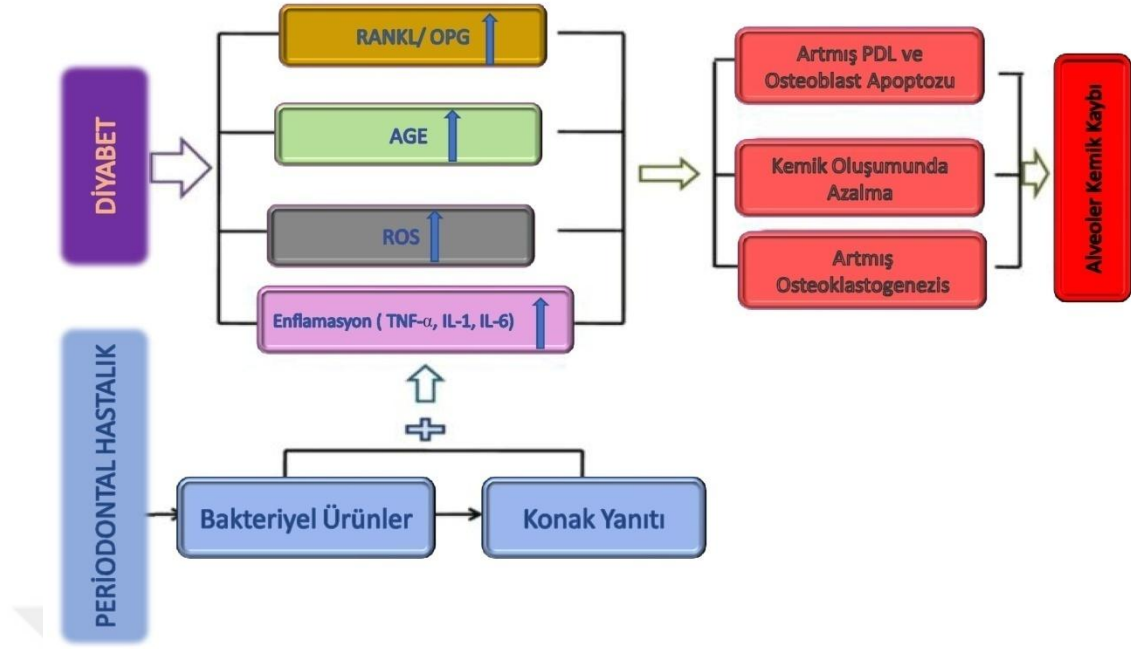
önemli rollere sahip oldukları belirtilmektedir (Stumvoll ve ark. 2005). Normal süreçlerde enflamasyon, immünolojik veya immünolojik olmayan her türlü zararlı etkenlere organizmanın verdiği doğal savunma yanıtıdır. Bu doğal yanıtın amacı, hücre hasarına neden olan etkenleri kontrol altına alıp etkeni ortadan kaldırmak ve oluşan hasarı tamir ederek iyileşmeyi başlatmaktır (V. Kumar ve ark. 2017). Enflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi birçok çalışmada vurgulamakta, tip 2 diyabet patogenezinde enflamatuvar cevabın önemli bir yere sahip olduğu, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin  $\beta$  hücre ölümüne ve kronik hiperglisemiye sebep olduğu bildirilmektedir (Shoelson ve ark. 2006; Esser ve ark. 2014).

Pro-enflamatuvar sitokinlerden olan TNF- $\alpha$ 'nın insülin direncini indüklediği ilk olarak 1993 yılında literatüre girmiştir (Feinstein ve ark. 1993; Hotamisligil ve ark. 1993). TNF- $\alpha$  gibi IL-6 ve diğer pro-enflamatuvar sitokinler de diyabet ile bağlantılı subakut enflamatuvar reaksiyonların indüksiyonuna katılmaktadırlar (Steppan ve ark. 2001). Enflamasyon meydana geldiğinde, dokulardan aşırı miktarda TNF- $\alpha$  salınır ve bu da hedef dokulardaki nükleer faktör-kB (NF-kB) ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) gibi enflamatuvar kinazları aktifleştirir. Bu kinazlar, insülin reseptör substratının (IRS-1) serin fosforilasyonuna neden olarak tirozin fosforilasyonunu engeller. Serin aminoasidi ile fosforillenen IRS-1 tirozin aminoasidi ile fosforillenemediği için aktifleşemez ve bu yolla sinyal iletimi baskılanır. Dolayısıyla dolaşımda normal seviyede insülin bulunmasına rağmen, insülin reseptörlerinde duyarsızlık meydana geldiği için insülin direnci gelişir (Watanabe ve ark. 2013).



Şekil 2.8: IL-6 ve İnsülin Direnci (Feng ve ark. 2020)

Diyabette kemik metabolizması da olumsuz etkilenir. Yapılan insan ve hayvan çalışmaları genellikle diyabetik hastalarda osteoklast aktivitesinin arttığını göstermektedir (Suzuki ve ark. 1998; Alblowi ve ark. 2013). Tip 2 diyabetli sıçanlarda osteoklastik kemik rezorpsiyonu, normoglisemik kontrollere kıyasla artmıştır (R. Liu ve ark. 2006). Diyabetik farelerde de, TNF- $\alpha$ , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), RANKL ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımının yüksek olduğu, böylece osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir (Jeffcoate ve ark. 2005).



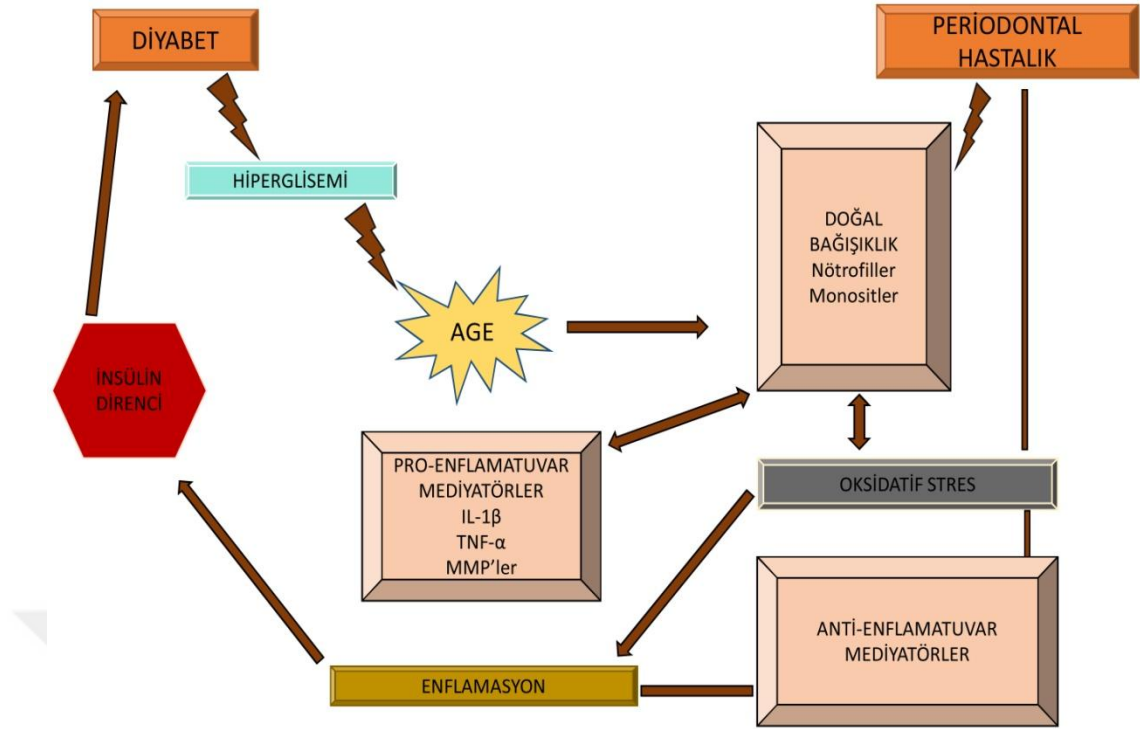
Şekil 2.9: Diyabette Kemik Yıkım Metabolizması (Wu ve ark. 2015)

## 2.6. Tip 2 Diyabet ile Periodontal Hastalık İlişkisi

Diyabet ve enflamatuvar periodontal hastalıklar arasındaki ilişki 50 yılı aşkın bir süredir araştırılmaktadır. Çalışmalar sonucunda diyabet ve periodontal hastalıklar arasında iki yönlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Diyabetin periodontal hastalık üzerine etkilerinin yanı sıra periodontal hastalığın da diyabet üzerine, özellikle de metabolik kontrolün sağlanması üzerine önemli etkileri olduğu çeşitli çalışmalarla vurgulanmıştır (Preshaw ve Bissett 2013). Periodontitis, Loe tarafından yapılan bir çalışmada diyabetin 6. komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (Loe 1993).

Diyabet ve periodontal hastalıkların ortak patojenik süreçlere ve immün reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir (Preshaw 2009).

Diyabet hipergliseminin bir sonucu olarak ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation and products, AGE) üretilmesi yoluyla bir seri immün cevabı başlatır. Nötrofil ve monositler pro-enflamatuvar sitokin üretimine öncülük eder. Konak cevabının bu araçları, insülin direncinin artmasıyla sonuçlanan enflamatuvar bir sürecin oluşmasına ve periodontal hastalığın şiddetlenmesine neden olabilir. Periodontal hastalık da kronik enflamatuvar değişikliklerle glisemik kontrolü olumsuz etkileyebilir (Nassar ve ark. 2007).



Şekil 2.10: Diyabet ve Periodontal Hastalığın Etkileşim Yolları

### 2.6.1. Tip 2 Diyabetin Periodontal Hastalık Patogenezi Üzerine Etkisi

Diyabetik bireylerde nötrofil adherensi, kemotaksisi, fagositozu bozulur ve bunun sonucu olarak periodontal dokularda yıkıma sebep olan bakteri tutulumu artar. Nötrofil fonksiyonunun azalması ile DOS'ta aşırı yanıtı sebep olan monosit/makrofaj fenotipinin arttığı gözlenmektedir. Aşırı yanıt ise TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler ile CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının DOS'ta üretimini artırmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları, TNF- $\alpha$ 'nın bakterilere karşı tip 1 ve tip 2 diyabetli grupta immün yanıtı uzattığı gözlenmiştir (Tervonen ve ark. 1994; Yuan ve ark. 2001; Salvi ve ark. 2005; Lalla ve ark. 2006; Graves ve ark. 2007; Taylor ve ark. 2013).

Hipergliseminin bir başka etkisi de, proteinlerin geri dönüşümsüz olarak glikoz moleküllerine bağlanmasıyla AGE'lerin oluşmasıdır. AGE diyabetin pek çok komplikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Tip IV kollajen gibi bağ dokusu matriksinin yapısal komponentlerinde AGE oluşumu görülmekle beraber; myelin, fibrinojen gibi proteinlerde de AGE gözlenir (Taylor ve ark. 2013). AGE birikimi, AGE reseptörünün (RAGE) oluşumunu aktive eder ve osteoblastların aktivitesini azaltırken, osteoklastogenezisi artırır (Schmidt ve ark. 1999). AGE'ler hücre-hücre, hücre-matriks ve matriks-matriks ilişkilerini etkileyerek hücresel düzeyde etkiler

yapar. AGE reseptörleri düz kas hücrelerinin, endotel hücrelerinin, sinir hücrelerinin ve monosit/makrofajların yüzeylerinde bulunur (Schmidt ve ark. 1994; Schmidt, Hori, ve ark. 1996; Vlassara ve Bucala 1996). Diyabetli bireylerde AGE-RAGE etkileşiminin artması sonucunda TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  gibi pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinde de artış gözlenir. Endotel hücrelerinin geçirgenliği artarken fibroblastların kollajen üretimi azalır (Schmidt ve ark. 1999). AGE diyabetli hastaların diş eti dokusunda ilk olarak Schmidth ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (Schmidt, Weidman, ve ark. 1996). Takeda ve arkadaşları ise serumdaki AGE düzeylerinin, diyabetli bireylerde periodontitis şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Takeda ve ark. 2006). Benzer şekilde, Yoon ve arkadaşları diyabetli bireylerden alınan tükürük örneklerinde plak seviyesi fazla olan bireylerde AGE'nin de daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (Yoon ve ark. 2004).

Kapsamlı meta-analiz, çalışmaların çoğunda diyabeti olan yetişkinlerde diyabeti olmayan yetişkinlere kıyasla daha şiddetli periodontal hastalık olduğu sonucuna varmıştır (Bascones-Martinez ve ark. 2014). Dünyada tip 2 diyabetin en yüksek prevalansına sahip olan Arizona'daki Pima yerlilerinde ataşman ve kemik kaybı prevalansı ve şiddeti diyabetik bireylerde diyabetik olmayan bireylere kıyasla tüm yaş gruplarında daha fazla olduğu görülmüştür (Shlossman ve ark. 1990; Emrich ve ark. 1991).

### **2.6.2. Periodontal Hastalıkların Tip 2 Diyabet Üzerine Etkisi**

Akut bakteriyel ve viral enfeksiyonların, diyabeti olan kişilerde insülin direncini artırdığı bilinmektedir (Sammalkorpi 1989; Yki-Järvinen ve ark. 1989). Kronik periodontal enfeksiyonlar da, artan insülin direnci ve zayıf glisemik kontrole neden olabilir (Genco ve ark. 2005). Periodontitis varlığı, zaman içinde glisemik kontrolün kötüleşme riskini artırır. Örneğin, 2 yıllık gibi uzun takip dönemli bir çalışmada, başlangıçta şiddetli periodontitisli diyabetik bireylerde, periodontitis olmayan diyabetik bireylere kıyasla glisemik kontrolün kötüleşme riski altı kat artmıştır (Nagy ve ark. 2009).

Periodontitis ayrıca diğer diyabetik komplikasyon risklerinde de artışa yol açabilir. Şiddetli periodontitisli diyabetik hastaların %82'sinde, periodontitis olmayan diyabetik deneklerin sadece %21'inde bir veya daha fazla majör kardiyovasküler,

serebrovasküler veya periferik vasküler olayların olduğu uzun dönemli bir vaka kontrol çalışmasında rapor edilmiştir (Nagy ve ark. 2009). Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli kişilerde çok yaygın olduğu için son zamanlarda yapılan bir çalışma, tip 2 diyabetli 600'den fazla olguda periodontal hastalığın genel mortalite ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre şiddetli periodontitisli diyabetik hastalarda, iskemik kalp hastalığından dolayı gerçekleşen ölüm oranı, periodontitisli olmayan ya da hafif periodontitisli olan diyabetik hastalara göre 2.3 kat daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatiden kaynaklanan ölüm oranı ise diğer bilinen riskler dikkate alındığında şiddetli periodontitisli diyabetik grupta 8.5 kat daha yüksek görülmüştür. Son olarak şiddetli periodontitisli hastalarda kardiyorenal hastalıktan kaynaklanan toplam ölüm oranı 3.5 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Saremi ve ark. 2005).

Periodontal enflamasyonu azaltan periodontal tedavi, insülin duyarlılığını arttırabilir ve bu da metabolik kontrolün iyileşmesine katkıda bulunabilir. Periodontal tedavinin glisemik kontrol üzerindeki etkisi sıklıkla enflamasyonla ilgili periodontal klinik parametrelerindeki değişikliklerle yansıtılır. Kıran ve arkadaşlarının gingivitis veya hafif düzeyde periodontitisi olan iyi kontrol edilmiş tip 2 diyabetik hastalar ile yaptıkları çalışmalarında, sistemik antibiyotiksiz detertraj ve kök yüzeyi düzeltilmesi ile hastaların periodontal tedavileri tamamlanmıştır. Bu çalışmada, tedaviden üç ay sonra diyabetik hastalarda klinik parametrelerde önemli ölçüde bir iyileşmenin olduğu ve ortalama HbA1c seviyelerinin %7.3'den %6.5'e düşüp, kayda değer bir azalmanın olduğu gözlenmiştir (Kıran ve ark. 2005).

Literatürdeki tüm bu bilgilerin ışığında araştırmanın hipotezi aşağıda olduğu gibi kurulmuştur:

Bu çalışmanın hipotezi; diyabeti olan ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde DOS sklerostin, irisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi ile değişim göstereceği ve bu değişimin diyabet ve klinik parametreler ile ilişkili olacağı yönündedir.

Sunulan bu bilgiler ışığında tez çalışmamızın amacı:

1. Diyabeti olan ve sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki klinik periodontal parametrelerle DOS sklerostin, irisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin belirlenmesi,
2. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin, DOS'ta belirlenen bu sitokinler ve periodontal klinik parametreler üzerine 3 aylık takip süreci sonunda etkisi olup olmadığının belirlenmesidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran tip 2 diyabet tanısı almış ve sistemik olarak sağlıklı 50 birey dahil edildi. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12\03\2020 tarihli toplantısında 2020\03 sayı ile onay alındıktan sonra başlandı (Bkz. EK-A). Araştırmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılarak, bireylerin yazılı ve sözlü onamları alındı (Bkz. EK-B).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Ağız içerisinde üçüncü azı dişleri hariç en az 20 dişi bulunan,
- 35-65 yaş aralığında olan bireyler,
- Periodontal muayene sonucunda evre 2 veya evre 3 periodontitis tanısı alan,
- DOS alınan diş bölgelerinde periodontal hastalık oluşumuna neden olan predispozan faktörlerinin bulunmayanlar (restorasyon, çürük vb.)
- Tip 2 diyabet hastalığı olan veya herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Sigara veya alkol kullanan,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi yapılmış olan,
- Hamilelik ve/ya laktasyon döneminde bulunan,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir anti-enflamatuvar, antibiyotik, antioksidan veya kortikosteroid tedavisi görmüş olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler çalışmaya dışı bırakıldı.

Kontrollü tip 2 diyabet için HbA1c <7 olarak belirlendi (Mellitus 2005).

İnterdental klinik ataşman kaybının 3-4 mm olduğu, radyografik kemik kaybının koronal üçlüde ve kök uzunluğunun %15 ile %33'ü arasında olan, periodontal kaynaklı diş kaybının olmadığı ve SCD  $\leq$  5mm olduğu bireyler evre 2 tanısı alırken; interdental klinik ataşman kaybının 5mm veya daha fazla olduğu,

kökün orta kısmına veya apikal üçlüsüne uzanan derin kemikiçi defektleri olan, furkasyon tutulumunun (sınıf II ve III), periodontal kaynaklı diş kaybı öyküsünün (en fazla 4 diş) olduğu bireyler evre 3 tanısı almıştır (Tonetti ve ark. 2018).

### **Çalışma gruplarının oluşturulması**

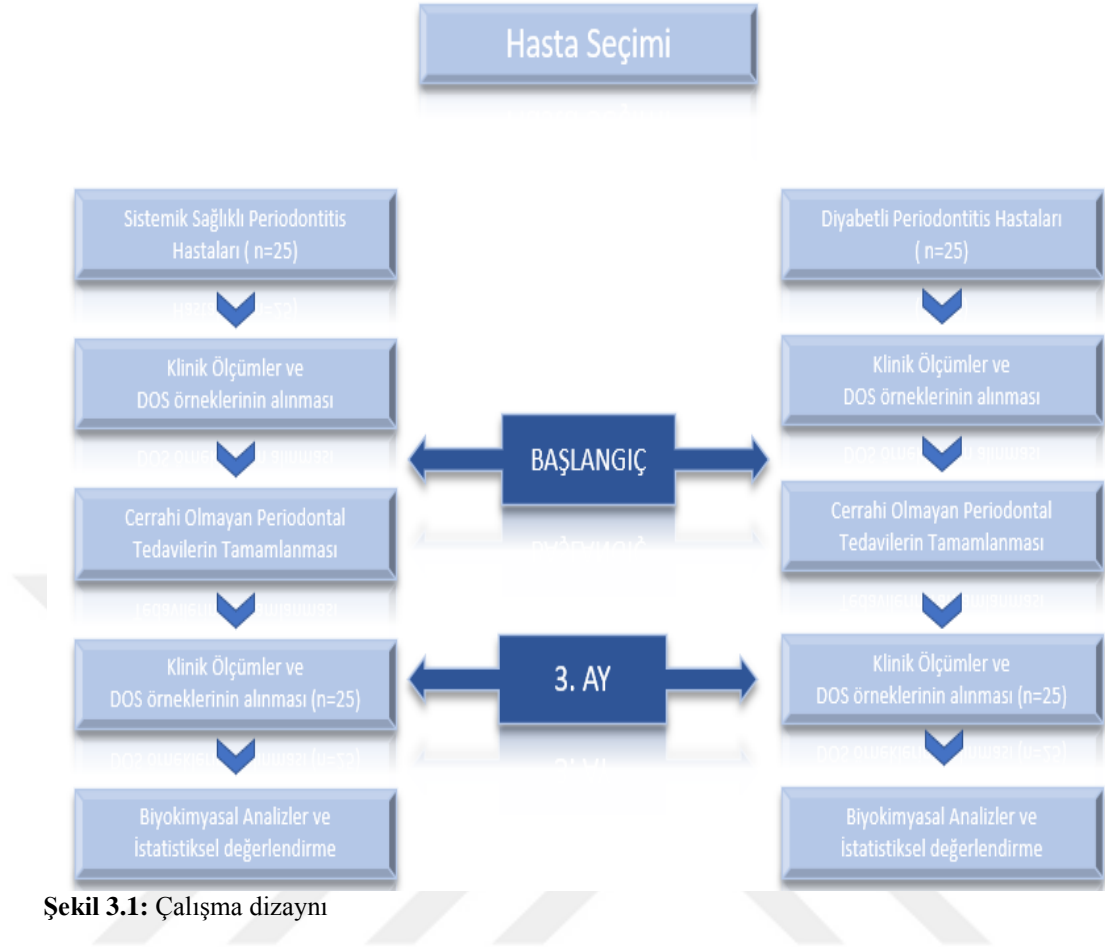
Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler aşağıdaki şekilde gruplandırıldı:

**Grup 1:** Sistemik olarak sağlıklı periodontitisi olan bireyler (SSP), n= 25 hasta

**Grup 2:** Kontrollü tip 2 diyabeti ve periodontitisi olan bireyler (DMP), n=25 hasta

### **3.2. Çalışma Dizaynı**

Bireylerin demografik verileri alındıktan sonra, klinik ve radyografik periodontal durumları değerlendirilerek, başlangıç ve tedavi sonrası periodontal parametreleri kayıt edildi. Başlangıçta, periodontitisli bölgeler saptanarak periodontal yıkım görülen (ataşman kaybı olan, sondalanabilir cep derinliği 4 mm veya daha çok olan) alanlardan DOS örnekleri toplandı. Klinik kayıtlar ve DOS örnekleri alınmasının ardından cerrahi olmayan periodontal tedavinin tamamlandı ve tedaviyi takiben 3 ay sonra, klinik periodontal parametreler yeniden kaydedilerek, DOS örnekleri toplandı. Çalışmanın dizaynı Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1: Çalışma dizaynı

### 3.3. Klinik Değerlendirmeler

Bireylerin periodontal durumlarını belirlemek amacıyla faz 1 periodontal tedavi öncesinde ve periodontal tedavinin tamamlanmasından sonra 3. ayda, her bir dişin altı bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri kaydedildi. Klinik ölçümlerin tümü tek bir araştırmacı tarafından (Ü.T.A.) Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı (C. Lin ve ark. 2018).

#### 3.3.1. Plak İndeksi (Pİ)

Tüm dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava spreyi ile kurutulduktan sonra dişler üzerinde bulunan mikrobiyal dental plak gözle ve periodontal sond ile değerlendirildi. Değerlendirmede Silness ve Loe'nin (1967) plak indeksi kullanılarak meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve palatinal/lingual orta nokta olmak

üzere 4 bölgeden 0–3 arasında Pİ değerleri verildi. İndekste skorlandırma şu şekildedir:

**0:** Diş eti bölgesinde plak yok.

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

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

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

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

### **3.3.2. Gingival İndeks (Gİ)**

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

İndekste skorlandırma şu şekildedir:

**0:** Sağlıklı diş eti.

**1:** Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondalamada kanama yok.

**2:** Orta dereceli iltihap, parlak, kırmızı, ödemli diş eti, sondalamada kanama vardır.

**3:** Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve ülserasyonlar vardır. Diş etinde spontan kanamaya eğilim vardır.

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

### **3.3.3. Sondlamada Cep Derinliği (SCD)**

Periodontal cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasında kalan mesafe olarak tanımlanan SCD, tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden periodontal sond ile ölçüldü (C. Lin ve ark. 2018). Ölçüm sırasında sondun basınç uygulamaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılmasına dikkat edildi. Ölçümler milimetre cinsinden kaydedildi.

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

### **3.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)**

Dişin mine-sement sınırı ile periodontal cep tabanı arasındaki mesafe tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden periodontal sond ile ölçüldü. Ölçümler milimetre cinsinden kaydedildi.

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

## **3.4. Radyografik Değerlendirme**

Tüm bireylerden klinik muayeneyi takiben alveoler kemik seviyesinin tespiti ve periodontitisin evre ve derecesini belirlemek amacıyla panoramik radyografiler alındı.

## **3.5. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi**

DOS örnekleri, dişetlerinde mekanik bir uyarı oluşturmamak için başlangıç periodontal ölçümlerin alındığı seanstan sonraki gün, kağıt şeritler (Perio-paper, OraFlow Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak sabah saatlerinde (09:00-11:00) toplandı. Örnek alınacak dişler steril pamuk tamponlar ve salya emici ile izole edilip hava spreyi ile kurutuldu. Diş yüzeyindeki plak ve yumuşak eklentilerin DOS hacmine etki edebilme ihtimalinden dolayı pamuk peletler ile diş etine temas edilmeden dikkatli bir şekilde diş yüzeyinden elimine edildi. Örnek alma işleminde

tükürük kontaminasyon riskini en aza indirebilmek için üst çene ve  $SCD \geq 4$  olan bölgeler tercih edildi. Kağıt şeritler diş eti oluğu içine hafif bir direnç hissedilene kadar ilerletildi ve standardizasyonu sağlamak için kağıt şeritler 30 saniye süreyle diş eti cebinde bekletildi (C. Lin ve ark. 2018) Kan ve tükürük ile kontamine olan kağıt şeritler çalışma dışı bırakıldı. İşlem bitiminde ise kağıt şeritler ependorf tüplerine konarak, önce  $-20^{\circ}C$ 'de, ardından analiz gününe kadar  $-80^{\circ}C$ 'de muhafaza edildi.



Şekil 3.2: DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

### 3.6. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Hastaların periodontal ölçümleri ve örnek alma işlemleri tamamlandıktan sonra cerrahi olmayan periodontal tedavilerine başlanmıştır. Tüm periodontal tedaviler tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır (Ü.T.A).

Tüm gruplardaki hastaların periodontal tedavi için ilk geldikleri seansta sadece supragingival eklentileri temizlendi. İlk seansın sonunda, kişisel ihtiyaçlarına göre oral hijyen eğitimleri verildi ve çalışma süresinceki tüm seanslarda oral hijyen eğitimlerinin etkinliği kontrol edildi.

Hastaların supragingival diştaşı temizliği ve oral hijyen eğitimi sonrası ikinci seansta, lokal anestezi altında ultrasonik aletler (Electro Medical Systems SA, Nyon, Switzerland), el aletleri ve kuretler (Gracey kuretler, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak, subgingival ve supragingival eklemler uzaklaştırılarak, kık yzey dzezleştirme işlemleri geręekleřtirildi.

Periodontal tedaviler tamamlandıktan 3 ay sonra DOS rnekleri tekrarlanarak, periodontal klinik parametrelerdeki değişimler kaydedildi.

### 3.7. Biyokimyasal Analizler

rneklerdeki sklerostin, irisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yntemi kullanıldı. DOS rnekleri sitokinlere rzel ELISA kitleri (Elabscience Human Sclerostin ELISA Kit, Elabscience Human İrisin Kit, Elabscience Human sRANKL ELISA Kit, Elabscience Human OPG (Osteoprotogerin) ELISA Kit, Elabscience Human IL-6 ELISA Kit, Elabscience Human TNF- $\alpha$  ELISA Kit, Elabscience®, *Biotechnology Inc., Houston, Texas*) ile değerlendirildi.



şekil 3.3: ELISA Kit İğeriği (Elabscience®, Biotechnology Inc., Houston, Texas)

Biyokimyasal analizden 24 saat rnce, rnekler +4 °C buzdolabına aktarıldı. Analiz günü rnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Kağıt şeritlere emdirilerek toplanan DOS rnekleri bir eppendorf ttipüne konulmuştur. rneklerin ekstraksiyonu için eppendorf ttipüne toplamda 1500  $\mu$ L fosfat tamponlu salin (PBS) eklendi ve DOS sıvısının solusyona geğişini sağlamak için eppendorf ttipu 1 dakika vortekslendi. Takiben rnekler 10.000 g'de 5 dakika santrifuj edildi.



**Şekil 3.4:** (A) Vortex Cihazı (Heidolph®, Heidolph Instruments GmbH & CO., Schwabach, Germany); (B) Santrifüj Cihazı (Hanil® Hanil Scientific Inc., Gimpo, Korea)

Elde edilen içerikten ve standart solüsyonunda kuyucuklara 100 µl eklendi. Plak yapışkan filmle kapatılarak 37°C’de 90 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından, yapışkan film uzaklaştırıldı ve kuyucuklardaki sıvı yıkama yapılmadan uzaklaştırılarak biotin ile konjuge edilmiş antikor kuyucuklara eklendi ve 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. Kuyucuklar yıkama solüsyonu (Wash Buffer-PBS with %1 Tween 20) ile 3’er kez yıkandıktan sonra tüm mikrokuyucuklara 100 µl Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı eklendi ve plaklar yapışkan filmle kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edildi. Yapışkan film uzaklaştırıldı ve kuyucuklar yıkama solüsyonu (Wash Buffer-PBS with %1 Tween 20) ile 5’er kez yıkandı. Her kuyucuğa 90 µl’lik substrat (TMB) eklendi ve 37°C’de 15 dakika inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu (Stop Solution-1M sülfirik asit) eklenerek enzim reaksiyonu sonlandırıldı ve renk değişimi anında 450 nm dalga boyundaki ELISA optik okuyucu (spektrofotmetre) cihazı kullanılarak ölçüldü.



**Şekil 3.5:** Spektrofotometre (Spectrostar®, BMG Labtech, Ortenberg, Germany)

Spektrofotometreden elde edilen standart kuyucukların absorbands değerlerine göre standart bir eğri oluşturuldu. DOS örneklerindeki sklerostin (pg/mL), irisin (pg/mL), RANKL (pg/mL), OPG (ng/mL), TNF- $\alpha$  (pg/mL), IL-6 (pg/mL) konsantrasyonları hesaplanırken, standart çözeltilerin absorbands-konsantrasyon eğrisine göre her bir parametrenin, absorbands değerine karşılık gelen konsantrasyonu belirlendi.

### 3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğü G\*power® (Ver. 3.0.10. Franz Faul Universitat, Kiel, Germany) programı ile hesaplandı. %95 güven aralığında  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde, 0.72 etki büyüklüğü ve 0.80 güç değeri ile her bir grupta n=25 kişi olmak üzere toplam 50 kişinin çalışmaya dahil edilmesine karar verildi.

Çalışma kapsamında istatistiksel analizler SPSS®21.0 (IBM®, New York, ABD) paket programı ile gerçekleştirildi. Veriler ortalama, standart sapma olarak özetlendi. Kolmogorov-Simirnov testi ile verilerin normal dağılım gösterip göstermediği belirlendi. Katılımcılara ilişkin yaş ve toplam diş sayısı verileri için bağımsız örneklerde t testi, kategorik verilerin değerlendirilmesi amacıyla ise Ki-kare testi kullanıldı. Başlangıç ve tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerin ve DOS sitokin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi (student t testi, independent samples t testi) kullanıldı. Grup içi parametrelerin zaman içindeki değişimi bağımlı örneklerde t-testi (paired t-test) ile değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylere ait demografik bulgular Tablo 4.1’de sunuldu. Çalışma kapsamında yaşları 35 ile 65 arasında değişen, sistemik olarak sağlıklı periodontitisi olan (SSP) 25 bireyin ve kontrollü tip 2 diyabeti ve periodontitisi olan (DMP) 25 bireyin bulguları değerlendirildi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastalara Ait Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

	SSP	DMP	p
Yaş	43.12±10.84	45.65±7.65	0.128
Total Diş Sayısı	25.32±4.03	23.84±3.29	0.161
Cinsiyet			0.248
<i>Erkek</i>	8 (%32)	12 (%48)	
<i>Kız</i>	17(%68)	13(%52)	
Eğitim Seviyesi			0.165
<i>İlköğretim</i>	15 (%60)	21 (%84)	
<i>Lise</i>	7 (%28)	3 (%12)	
<i>Üniversite</i>	3 (%12)	1 (%4)	
Diş Fırçalama Sıklığı			0.552
<i>Günde 2 veya daha fazla</i>	24 (%96)	23 (%90)	
<i>Günde 1 kez veya daha az</i>	1 (%4)	2 (%8)	
Diş Hekimi Ziyareti Sıklığı			0.077
<i>Yılda 1 kez</i>	6 (%24)	12 (%48)	
<i>Ağrı Oldukça</i>	19 (%76)	13 (%52)	

*SSP: Sistemik Sağlıklı Periodontitis; DMP: Diyabetli Periodontitis*

SSP grubundaki bireylerin yaş ortalaması 43.12±10.84, DMP grubundaki bireylerin yaş ortalaması 45.65±7.65 bulundu. Yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, diş fırçalama sıklığı ve diş hekimi ziyareti sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

## 4.2. Metabolik Bulgular

**Tablo 4.2.** Hastalara Ait Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi

	SSP	DMP	p
İlaç Kullanımı			
<i>İlaç Kullanmıyor</i>	25(%100)	0	0.001*
<i>İnsülin</i>	0	2 (%8)	
<i>Antidiyabetik</i>	0	22 (%88)	
<i>İnsülin+Antidiyabetik</i>	0	1 (%4)	
Diyabet Süresi			
<i>Hiç</i>	25(%100)	0	0.001*
<i>10 Yılda Fazla</i>	0	17 (%68)	
<i>5-10 Yıl</i>	0	5 (%20)	
<i>5 Yılda Az</i>	0	3 (%12)	

SSP: Sistemik Sağlıkli Periodontitis; DMP: Diyabetli Periodontitis

Diyabeti olan hastaların metabolik verileri incelendiğinde; bireylerin %12'sinin 5 yıldan daha az bir süre önce, %20'sinin 5-10 yıl önce ve %68'inin 10 yıldan daha uzun bir süre önce diyabet tanısı aldığı gözlemlendi. İlave olarak, DMP grubundaki bireylerin %8'i sadece insülin, %88'i sadece antidiyabetik ve %4'ü hem insülin hem de antidiyabetik kullandığını belirtmişlerdir (Tablo 4.2).

## 4.3. Klinik Bulgular

Katılımcıların 7'si Evre 2 Derece B Periodontitis tanısı, 43'ü ise Evre 3 Derece B Periodontitis tanısı almıştır. Periodontitisin evre ve dereceleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Hastalara Ait Periodontal Durumların Dağılımı

Periodontitis sınıflaması			p
	SSP	DMP	
Evre 2 Derece B Periodontitis	2 (%8)	5 (%20)	0.221
Evre 3 Derece B Periodontitis	23 (%92)	20 (%80)	

#### 4.3.1. Plak İndeksi

Grupların plak indeksi skorları değerlendirildiğinde; her iki grupta da başlangıç ve tedavi sonrası plak indeksi skorlarının benzer olduğu görüldü ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da plak indeksi skorlarında düşüş anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.1).

**Tablo 4.3.1.** Plak İndeksi Skorlarının Değerlendirilmesi

Pİ				$p^2$
		SSP	DMP	
Pİ	<b>Başlangıç</b>	2.37±0.68	2.29±0.64	0.681
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	1.18±0.38	1.18±0.38	0.982
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.001*	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde t testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem t testi; \* $p<0.05$

#### 4.3.2. Gingival İndeks

Grupların gingival indeks skorları değerlendirildiğinde; her iki grupta da başlangıç ve tedavi sonrası gingival indeks skorlarının benzer olduğu görüldü ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da gingival indeks skorlarında düşüş anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.2).

**Tablo 4.3.2.** Gingival İndeks Skorlarının Değerlendirilmesi

Gİ				$p^2$
		SSP	DMP	
Gİ	<b>Başlangıç</b>	1.98±0.37	2.19±0.51	0.105
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	1.18±0.38	1.28±0.43	0.393
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.001*	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde t testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem t testi; \* $p<0.05$

#### 4.3.3. Sondlamada Cep Derinliği

Grupların sondlama cep derinlikleri değerlendirildiğinde; her iki grupta da başlangıç ve tedavi sonrası sondlama cep derinliği ölçümlerinin benzer olduğu görüldü ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da

sondlama cep derinliği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Başlangıç değerlendirmesinde; SSP grubundaki bireylerdeki 3 mm'den derin ceplere sahip dişlerin sayısı, DMP grubuna kıyasla anlamlı seviyede daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Her iki grupta da tedavi sonrası 3. ayda tüm klinik parametrelerinde anlamlı bir iyileşme olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.3).

**Tablo 4.3.3.** Sondlamada Cep Derinliği Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

				$p^2$
		<i>SSP</i>	<i>DMP</i>	
SCD	<b>Başlangıç</b>	3.59±0.68	3.44±0.84	0.491
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	2.56±0.42	2.49±0.62	0.658
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.001*	
SCD >3 Diş Sayısı	<b>Başlangıç</b>	18.96±5.33	14.96±5.45	0.012*
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	8.04±6.39	5.76±4.84	0.161
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.001*	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde *t* testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem *t* testi; \* $p<0.05$

#### 4.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi

Grupların klinik ataşman seviyeleri değerlendirildiğinde; her iki grupta da başlangıç ve tedavi sonrası klinik ataşman seviyelerinde anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta klinik ataşman seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.4)

**Tablo 4.3.4.** Klinik Ataşman Seviyesi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

				$p^2$
		<i>SSP</i>	<i>DMP</i>	
KAS	<b>Başlangıç</b>	3.90±0.66	3.77±0.84	0.548
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	2.83±0.46	2.73±0.65	0.535
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.001*	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde *t* testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem *t* testi; \* $p<0.05$

#### 4.4. Laboratuvar Bulguları

Başlangıç ve tedavi sonrası DMP ve SSP grubundaki bireylerin DOS örneklerinde TNF- $\alpha$ , IL-6, RANKL, OPG, sklerostin, irisin, RANKL/OPG, RANKL/irisin ve sklerostin/irisin seviyeleri ve bu biyobelirteçlerin gruplar arası farklılıkları incelendi.

#### 4.4.1. TNF- $\alpha$ seviyeleri

Grupların DOS TNF- $\alpha$  seviyeleri değerlendirildiğinde; gruplar arasında başlangıçta TNF- $\alpha$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası DMP grubunda daha yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SSP grubundaki bireylerin TNF- $\alpha$  seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenirken ( $p<0.05$ ), DMP grubundaki bireylerin TNF- $\alpha$  seviyelerinde anlamlı bir değişim görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.1).

**Tablo 4.4.1.** TNF- $\alpha$  Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	<b>Başlangıç</b>	10.27 $\pm$ 2.97	9.38 $\pm$ 2.23	0.242
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	4.72 $\pm$ 2.71	7.98 $\pm$ 3.29	0.001*
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.142	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde *t* testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem *t* testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.2. IL-6 seviyeleri

Grupların DOS IL-6 seviyeleri değerlendirildiğinde; gruplar arasında başlangıç ve tedavi sonrası IL-6 seviyelerinde anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SSP grubundaki bireylerin IL-6 seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenirken ( $p<0.05$ ), DMP grubundaki bireylerin IL-6 seviyelerinde anlamlı bir değişim tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.2).

**Tablo 4.4.2.** IL-6 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
IL-6 (pg/mL)	<b>Başlangıç</b>	12.48 $\pm$ 4.34	14.38 $\pm$ 12.35	0.470
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	10.33 $\pm$ 1.44	12.79 $\pm$ 17.92	0.497
	<b><math>p^1</math></b>	0.026*	0.726	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde *t* testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem *t* testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.3. RANKL seviyeleri

Grupların DOS RANKL seviyeleri değerlendirildiğinde; başlangıç ve tedavi sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da RANKL seviyelerindeki anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.4.3).

**Tablo 4.4.3.** RANKL Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
RANKL (pg/mL)	<b>Başlangıç</b>	34.93±13.12	30.96±7.17	0.190
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	22.07±1.96	23.88±4.23	0.059
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.001*	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde t testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem t testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.4. OPG seviyeleri

Grupların DOS OPG seviyeleri değerlendirildiğinde; başlangıçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), tedavi sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası SSP grubunda daha yüksek OPG seviyeleri gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DMP grubundaki bireylerin OPG seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenirken ( $p<0.05$ ), SSP grubundaki bireylerde OPG seviyelerinde anlamlı bir değişim yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.4).

**Tablo 4.4.4.** OPG Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
OPG (ng/mL)	<b>Başlangıç</b>	0.18±0.06	0.16±0.03	0.050
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	0.19±0.05	0.12±0.02	0.001*
	<b><math>p^1</math></b>	0.842	0.001*	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde t testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem t testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.5. RANKL/OPG oranı

Grupların DOS RANKL/OPG oranı değerlendirildiğinde; başlangıçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), tedavi sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası DMP grubunda daha yüksek RANKL/OPG oranı gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SSP grubundaki bireylerin RANKL/OPG oranında anlamlı bir düşüş gözlenirken ( $p<0.05$ ), DMP grubundaki bireylerde RANKL/OPG oranında anlamlı bir değişim görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.5).

**Tablo 4.4.5.** RANKL/OPG Oranının Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
RANKL /OPG	<b>Başlangıç</b>	198.79±83.78	201.89±40.67	0.869
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	129.28±44.78	193.77±28.32	0.001*
	<b><math>p^1</math></b>	0.002*	0.462	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde t testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem t testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.6. Sklerostin seviyeleri

Grupların DOS sklerostin seviyeleri değerlendirildiğinde; başlangıç ve tedavi sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da sklerostin seviyelerindeki düşüş anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.4.6).

**Tablo 4.4.6.** Sklerostin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
Sklerostin (pg/mL)	<b>Başlangıç</b>	89.18±26.31	86.94±18.17	0.728
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	75.60±28.83	73.49±24.94	0.783
	<b><math>p^1</math></b>	0.036*	0.032*	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde t testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem t testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.7. İrisin Seviyeleri

Grupların DOS iris seviyeleri değerlendirildiğinde; başlangıç ve tedavi sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SSP grubundaki bireylerde iris seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenirken ( $p<0.05$ ), DMP grubundaki bireylerde iris seviyelerinde anlamlı bir değişim yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.7)

**Tablo 4.4.7.** İrisin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
İrisin (pg/mL)	<b>Başlangıç</b>	39.96±27.03	47.85±24.39	0.284
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	52.75±37.30	50.85±36.91	0.857
	<b><math>p^1</math></b>	0.003*	0.709	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde t testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem t testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.8. RANKL/İrisin oranı

Grupların RANKL/irisin oranı değerlendirildiğinde; başlangıçta SSP grubunda DMP grubuna kıyasla daha yüksek RANKL/irisin oranı vardı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SSP grubundaki bireylerde RANKL/irisin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülürken ( $p<0.05$ ), DMP grubundaki bireylerde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.8).

**Tablo 4.4.8.** RANKL/İrisin Oranının Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
RANKL /İrisin	<b>Başlangıç</b>	1.16±0.65	0.83±0.48	0.001*
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	0.59±0.31	0.70±0.38	0.135
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.068	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde *t* testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem *t* testi; \* $p<0.05$

#### 4.4.9. Sklerostin/İrisin oranı

Grupların sklerostin/irisin oranı değerlendirildiğinde; başlangıçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ). Başlangıçta SSP grubunda DMP grubuna kıyasla daha yüksek sklerostin/irisin oranı vardı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SSP grubundaki bireylerde sklerostin/irisin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edilirken ( $p<0.05$ ), DMP grubundaki bireylerde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.9).

**Tablo 4.4.9.** Sklerostin/İrisin Oranının Değerlendirilmesi

		SSP	DMP	$p^2$
Sklerostin /İrisin	<b>Başlangıç</b>	3.14±2.08	2.37±1.39	0.001*
	<b>Tedavi sonrası 3. ay</b>	2.09±1.54	2.10±1.45	0.085
	<b><math>p^1</math></b>	0.001*	0.069	

<sup>1</sup> bağımlı örneklerde *t* testi, <sup>2</sup>bağımsız örneklem *t* testi; \* $p<0.05$

## 5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar diş çevresinde kolonize olan patojen mikroorganizma türleri ve bunlara karşı gelişen konak cevabı tarafından oluşturulan ve diş eti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde meydana gelen periodontal dokuların yıkımına yol açan kronik enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklardır (Flemmig 1999; Nazir 2017). Patojen mikroorganizmalar toksik ürünleriyle hem direkt olarak, hem de konak cevabını etkileyerek enflamasyon sürecini başlatır ve periodontal doku yımına neden olurlar. Periodontal hastalıkta primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plakdır. Periodontal cep içinde 500'den fazla mikroorganizma tespit edilmiş ancak bunların sadece bir kısmı patojen olarak tanımlanmıştır (Nazir 2017; Curtis ve ark. 2020). Periodontal hastalık patogenezinde; konağın hastalığa yatkınlığı ve direnci, patojenik türlerin varlığı ve bu patojen türlerin periodontal cep içindeki yoğunlukları ve hastalık oluşturabilme kapasiteleri gibi faktörlerin bir araya gelmesine dayanmaktadır (Curtis ve ark. 2020). Bu nedenle periodontal hastalıkların tedavisinde ana hedef, primer etiyolojik faktör olan mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması olmalıdır.

Diş yüzeyindeki supragingival ve subgingival mikrobiyal eklentilerin eliminasyonunu sağlayan, diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemlerinden oluşan, cerrahi olmayan periodontal tedavi periodontal hastalığın tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (Dentino ve ark. 2013). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin ne sıklıkla yapılacağı ve ne kadar sürede tamamlanacağı konusunda çeşitli yaklaşımlar önerilmektedir. Periodontal hastalığın tedavisinde kullanılan kök yüzeyi düzleştirme işlemi her yarım çeneye ayrı seansta uygulanabileceği gibi, tek seansta da uygulanabilmektedir. Zijnge ve arkadaşları tek seansta yapılan kök yüzeyi düzleştirmesinin, rekolonizasyonu engellemede daha etkin olduğu belirtilirken (Zijnge ve ark. 2010), Jervøe-Storm ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ise her iki tedavi şeklinin arasında fark olmadığını bildirmektedir (Jervøe-Storm ve ark. 2007). Bu nedenle bu çalışmada supragingival diştaşı temizliği ilk seansta yapıldıktan sonra, bireylerin tüm ağız kök yüzey düzleştirme işlemi tek seansta yapılmıştır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1-2 hafta içerisinde epitelyal iyileşme gözlenirken, bağ dokusu iyileşmesi 4-8 haftada meydana gelmektedir.

Bununla birlikte 9 aya kadar periodontal dokulardaki iyileşme devam eder. Fakat iyileşmenin büyük bir bölümü tedavi sonrası 2.-3. aylarda tamamlanmaktadır (Badersten ve ark. 1984; Rossi ve ark. 2019). Bundan dolayı çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal etkinliğinin kısa dönem sonuçlarını değerlendirmek için bu çalışmanın süresi 90 gün olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalar periodontal durum ile sistemik sağlık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Page 1998; Liccardo ve ark. 2019). Periodontal hastalık sistemik hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve bu durum her iki hastalığın da benzer enflamatuvar mekanizmaya sahip olmasına bağlanmaktadır (Kıran ve ark. 2005). Periodontal durumu etkileyen sistemik hastalıklardan biri olan diyabet ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Çalışmalar sonucunda diyabet ve periodontal hastalıklar arasında çift yönlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Diyabetin periodontal hastalık üzerine etkilerinin yanı sıra periodontal hastalığın da diyabet üzerine, özellikle de metabolik kontrolün sağlanmasına önemli etkiler yaptığı çeşitli çalışmalarla vurgulanmıştır (Preshaw ve Bissett 2013). Periodontal hastalıklar, sistemik olarak düşük dereceli ve kronik enflamatuvar bir duruma yol açarak sağlıklı bireylerde bile insülin direncine neden olurken, bu enflamatuvar durum diyabetli bireylerde daha şiddetli olmakla birlikte glisemik kontrolü de kötüleştirmektedir (Mealey ve Ocampo 2007). Bu nedenle cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal enflamasyonu azalttığı gibi insülin direncini de etkileyerek, hem sağlıklı hem de diyabetli bireylerde sistemik olarak fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı diyabet ve periodontitisin enflamasyon ve kemik yıkım patogenezinde ortak rol oynadığı düşünülen sklerostin, irisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın diş eti oluşu sıvısındaki seviyelerini belirlemek ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu biyobelirteçler üzerindeki etkisini incelemektir. Çalışmamızın bulguları doğrultusunda cerrahi olmayan periodontal tedavinin hem DMP hem de SSP bireylerde periodontal ve sistemik açıdan olumlu katkılar sağladığı gözlenmiştir.

Periodontal dokulardaki klinik bulgular, enflamasyona neden olan faktörlerin elimine edilmesinden kısa süre sonra değişmeye başlar. Periodontal tedaviyi takiben periodontal dokulardaki iyileşme sıklıkla SCD, KAS, Pİ ve Gİ gibi klinik periodontal

parametrelerle değerlendirilmektedir (Claffey ve ark. 1989). Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile diş yüzeylerindeki plak ve diş etindeki ödem ve enflamasyon elimine edilir, periodontal dokularda ve klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlenir. Cruz ve arkadaşları diyabeti olan ve olmayan periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerindeki değişimi takip ettikleri çalışmalarında; tedavi sonrası her iki grubun tüm parametrelerinde anlamlı bir iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak, gruplar arasında periodontal parametreler açısından anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (Cruz ve ark. 2008). Benzer şekilde, Navarro-Sanchez ve arkadaşları çalışmalarında diyabeti olan ve diyabeti olmayan periodontitis hastalarında periodontal tedavinin iki grupta da klinik parametreler üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu fakat iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir (Navarro-Sanchez ve ark. 2007). Christgau ve arkadaşları da diyabeti olan ve diyabeti olmayan bireylerdeki periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerdeki değişimi incelemişler ve her iki grupta da SCD ve KAS'larda benzer bir iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunun sebebini, kontrol altında olan diyabetin iyileşme paterninin diyabeti olmayan bireylerle benzer olmasına dayandırmışlardır (Christgau ve ark. 1998). Çalışmamızda da periodontal tedavi sonrası 3. ayda her iki grupta tüm klinik parametrelerde iyileşme gözlenirken, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgular, diyabetli ve sistemik olarak sağlıklı bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye benzer yanıt verdiklerini belirten çalışmalarını desteklemektedir (Navarro-Sanchez ve ark. 2007; Cruz ve ark. 2008).

Periodontal hastalıkta mikroorganizma ile konak yanıtı arasındaki dengenin bozulması sonucu enflamasyon sürecinin başlaması ve periodontal dokuda yıkım meydana gelmesi sebebiyle, periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede sadece klinik parametreler yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle serum, tükürük ve DOS gibi vücut sıvılarında tespit edilebilen biyobelirteçlerin incelenmesi, periodontal durumun ve periodontal tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

DOS kan plazması kökenli, diş eti oluşunun ekolojisini belirlemeye yardımcı olan bir eksudadır (Akpınar 2002; Ebersole 2003; Goodson 2003; Pöllänen ve ark. 2003). Çok sayıda çalışma periodontal hastalıkların gelişimi ve şiddetinin belirlenmesi, cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben periodontal dokulardaki

erken dönem değişikliklerin izlenmesi ve periodontal hastalıkların risk faktörlerinin değerlendirilmesi için DOS'un kimyasal bileşenlerinin analizinin gerekli bir basamak olduğunu göstermiştir (Deinzer ve ark. 2000; Subbarao ve ark. 2019). Bu nedenle çalışmamızda periodontitiste kemik metabolizmasında ve periodontal enflamasyonun değerlendirilmesinde DOS örnekleri kullanılmış ve DOS'taki sklerostin, irisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin klinik periodontal durumla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Periodontal hastalık ve diyabetin patogeneğinde enflamasyona bağlı ortak birçok sitokin yer almaktadır. Sitokinler, immüno-enflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve enfeksiyonun baskılanmasında önemli role sahiptirler. Ancak kronik enflamasyonda görülen uzamış ve aşırı sitokin sentezi periodontal dokularda hasara neden olmaktadır (Taylor ve ark. 2004). TNF- $\alpha$  (Dağ ve ark. 2009), IL-6 (Ross ve ark. 2010), RANKL\OPG (Wan ve ark. 2009) gibi sitokinlerin birçoğu günümüze kadar detaylı araştırılmış olsa da sklerostin, irisin gibi sitokinlerin hala araştırılmaya, mekanizmalarının anlaşılmasına ihtiyaç vardır (Balli ve ark. 2015; Yang ve ark. 2021). Bu nedenle çalışmamızda, bu sitokinlerin periodontal hastalık ve diyabet ile ilişkisine ve cerrahi olmayan tedavinin bu sitokinler üzerine olan etkisine odaklanılmıştır.

TNF- $\alpha$  aktive mononükleer fagositler tarafından sentezlenen önemli bir pro-enflamatuvar sitokindir (Erdemir ve ark. 2004). TNF- $\alpha$ , diş eti fibroblastlarını uyarıp fibroblastlardan kollajenaz üretimine neden olarak yumuşak doku yıkımına, osteoklastları uyararak ise sert dokuda yıkıma neden olur (Baqui ve ark. 2000) ve böylece periodontal yıkımın başlamasına ve şiddetinin artmasında önemli rol oynamaktadır (Engebretson ve ark. 2007). Periodontal hastalıklarda DOS'taki TNF- $\alpha$  seviyesinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Y. LI ve ark. 2002; Kurtiş ve ark. 2005; Türer ve ark. 2017; Afacan ve ark. 2019). Bu durum TNF- $\alpha$ 'nın pro-enflamatuvar etkinliği ile açıklanabilir (Page 1991; Van Dyke ve ark. 1993; Bakshi 2018). 2012 yılında 50 periodontitis hastasının patolojik cep olan bölgelerinden ve sağlıklı dişlerin etrafından alınan DOS örneklerindeki TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 seviyelerini araştıran çalışma sonuçlarına göre; patolojik cep bulunan bölgelerden alınan DOS'ta daha yüksek seviyelerde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 olduğu görülmüştür (Fujita ve ark. 2012). Yine aynı yıl yapılan başka bir araştırma sonuçları daha önceki

literatür bilgilerini destekler nitelikte olup; TNF- $\alpha$ 'nın DOS'taki düşük konsantrasyonları ya da yokluğu periodontal hastalığın yokluğunu ya da stabilitesini gösterirken, yüksek TNF- $\alpha$  seviyesinin ise aktif periodontal hastalığın varlığına işaret ettiğini belirtmiştir (Gokul 2012).

TNF- $\alpha$ 'nın aynı zamanda diyabetin patogenezinde de anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (Argiles ve ark. 1994). TNF- $\alpha$  kendi spesifik reseptörü aracılığıyla insülinin etkisini baskıladığı ve bunun sonucu olarak insülin direncini artırdığı görülmüştür (Nishimura ve ark. 2003). Acharya ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada; diyabeti olan periodontitis hastaları, sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastaları ve hem sistemik olarak hem de periodontal olarak sağlıklı bireyler arasındaki DOS TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini araştırılmıştır. Hem diyabeti hem periodontitisi olan grupta en yüksek DOS TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin olduğunu bildirilmiştir (Acharya ve ark. 2016). Diyabet ve periodontitis ilişkisinde DOS TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın etkinliğini araştıran bir başka çalışmada ise diyabeti olan periodontitis hastalarında sağlıklı gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek sitokin seviyeleri olduğu rapor edilmiştir (Cutando ve ark. 2015). Çalışmamızda DMP ve SSP gruplarındaki DOS TNF- $\alpha$  seviyeleri incelendi ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Bu sonuçlar çalışmaya dâhil edilen diyabetli bireylerin glisemik değerlerinin kontrol altında olmasına dayandırılabilir (Christgau ve ark. 1998).

TNF- $\alpha$ 'nın cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında DOS'taki değişimini araştıran çalışmalar; periodontal tedavi sonrası TNF- $\alpha$  seviyesinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (JunPing Xiong ve ark. 2010; Türer ve ark. 2017). Navarro ve arkadaşları diyabeti olan ve olmayan periodontitisli gruplar arasında başlangıç ve tedavi sonrası (3. ay) DOS TNF- $\alpha$  seviyelerinin değişimini araştırdıkları çalışmalarında; diyabeti olan grupta tedavi sonrası glisemik kontrolün iyileştiğini ve her iki grupta da periodontal tedavi sonrası DOS TNF- $\alpha$  seviyelerinde benzer bir azalmanın olduğunu bildirmişler (Navarro-Sanchez ve ark. 2007). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin diyabetli hastalarda dolaşımdaki CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri üzerine etkisini araştıran diğer bir çalışmada; tedavi sonrası 3. ayda TNF- $\alpha$  seviyesinde ciddi bir azalma gözlenirken, CRP ve HbA1c seviyelerinde de benzer azalmanın gözlemlendiği rapor

edilmiştir (Correa ve ark. 2010). Dağ ve arkadaşları, cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontitisli bireylerde serum TNF- $\alpha$  ve HbA1c seviyeleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında; glisemik kontrolden bağımsız olarak periodontal tedaviyi takiben 3. ayda periodontal parametrelerde ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir (Dağ ve ark. 2009). 2020 yılında diyabetli ve periodontitisi olan 75 birey üzerinde yapılan bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3. ayda DOS TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir (G. Kumar ve ark. 2020). Javed ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptığı çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra diyabeti olan grupta DOS TNF- $\alpha$  seviyesinin diyabeti olmayan gruptan daha uzun süre sonra düşüş gösterdiği rapor etmişlerdir (Javed ve ark. 2014). İyileşmedeki bu gecikme diyabetli grupta hiperglisemi sonucu AGE birikiminin eflamasyonun şiddetini artırırken, enflamasyon çözülme hızını azaltması olabilir (Amir ve ark. 2011; Javed ve ark. 2012). Çalışmamızda literatür bilgisini destekler nitelikte, periodontal tedavi sonrası her iki grupta da TNF- $\alpha$  seviyelerinde azalma gözlenirken, bu azalmanın sadece SSP grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

IL-6 esas olarak monosit kaynaklı pro-enflamatuvar bir sitokindir. IL-6 hem diyabet ile hem de enflamatuvar periodontal hastalıklar ile yakından ilişkilidir. Enflamasyon alanlarında artmış IL-6 düzeyinin, periodontal hastalıklarda kemik kaybının artışının nedeni olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ross ve ark. 2010). Kurtis ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada, diyabeti olan ve diyabeti olmayan periodontitis hastalarında DOS IL-6 seviyelerinin benzer olduğunu bulmuşlardır (Kurtis ve ark. 1999). Diyabetli hastalarda DOS IL-6 seviyesini araştıran diğer çalışmalarda, DOS IL-6 seviyelerinin diyabeti olan periodontitis hastalarında diyabeti olmayan periodontitis hastalarına kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Duarte ve ark. 2007; Kardeşler ve ark. 2011; Javed ve ark. 2014). Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada; diyabeti olan ve olmayan bireylerden alınan biyopsi örneklerinde IL-1, IL-6 ve IL-8 miktarları incelenmiş ve sistemik durumdan bağımsız olarak periodontal enflamasyon varlığında IL-1 ve IL-6 yükseldiğini rapor etmişler (Duarte ve ark. 2007). Çalışmamızda Kurtis ve arkadaşlarının bulgularını destekler nitelikte diyabeti olan ve diyabeti olmayan periodontitis hastalarında DOS IL-6 seviyelerinin benzer olduğu gözlemlendi.

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin DOS IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerine olan etkisini araştıran çalışmalarda periodontitisli hastalarda tedavi sonrası IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin anlamlı ölçüde düştüğü bildirmektedir (Shimada ve ark. 2010). Periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS IL-1 ve IL-6 seviyelerindeki değişimini araştıran Reis ve arkadaşları tarafından da periodontal tedavi sonrası IL-1 ve IL-6 seviyelerinde anlamlı bir düşüş görüldüğü rapor edilmiştir (Reis ve ark. 2014). Diyabeti olan ve diyabeti olmayan 40 bireyle yapılan çalışmada periodontal tedavinin DOS IL-6 seviyeleri üzerine etkisini araştırılmıştır. Çalışma sonucunda periodontal tedavi sonrası diyabeti olan bireylerde HbA1c düzeylerinde iyileşme ve her iki grubun DOS IL-6 düzeylerinde azalma olduğu rapor edilirken, tedavi sonrası iki grubun IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Camargo ve ark. 2013). Literatürde cerrahi olmayan periodontal tedavinin diyabeti olan ve olmayan gruplarda DOS IL-6 seviyeleri üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçların olduğu birçok çalışma bulunmaktadır (Shimada ve ark. 2010; Camargo ve ark. 2013). Çalışma sonuçlarımızda da hem DMP hem de SSP gruplarında IL-6 seviyesinde azalma görüldü fakat bu azalma sadece SSP grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Günümüzde yapılan son araştırmalara göre periodontal hastalıkta kemik yapım ve yıkımının RANK/ RANKL ve OPG gibi TNF ailesine bağlı bir dizi sitokin tarafından kontrol edildiği görülmektedir (Bickel ve ark. 2001; Theoleyre ve ark. 2004). RANKL'ın hem osteoklast farklılaşmasına olan direkt etkisi hem de T hücreler gibi immün sistem hücrelerinden salınarak, immünolojik fonksiyonlarının olması sebebiyle, RANKL/RANK ve antagonist reseptörü olan OPG, immün sistem ile kemik metabolizması arasındaki yakın ilişkinin anahtar düzenleyicileri olarak düşünölmektedir (Taubman ve Kawai 2001). Bazı araştırmalar periodontitiste RANKL seviyeleri arttıkça, OPG seviyelerinin düştüğünü, DOS ve serumda RANKL/OPG oranının da arttığını bildirmişlerdir (Crotti ve ark. 2003; Mogi ve ark. 2004; Vernal ve ark. 2004; Belibasakis ve Bostanci 2012; Baltacıoğlu ve ark. 2014; Foureaux ve ark. 2014). Mogi ve arkadaşları periodontitisi olan bireylerin DOS RANKL düzeylerinin periodontal sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu, DOS OPG düzeylerinin ise daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (Mogi ve ark. 2004). Periodontal hastalığın DOS RANKL, OPG ve RANKL/OPG seviyelerine etkisini araştıran Wara-aswapati ve arkadaşları periodontitisli bireylerde RANKL

düzeylerinin arttığını gösterirken, RANKL/OPG oranının periodontitis grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Wara-aswapati ve ark. 2007).

Son çalışmalar RANKL/OPG sisteminin vasküler kalsifikasyon ve insülin direnci sürecine de dâhil olabileceğini ve kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet ile bağlantılı olabileceğini göstermiştir (Grigoropoulou ve ark. 2011; Ndip ve ark. 2014). Diyabetli hastalarda RANKL aracılığı ve TNF- $\alpha$  indüksiyonu ile osteoklast aktivasyonunun arttığı düşünülmektedir (Drosatos-Tampakaki ve ark. 2014). Tip 2 diyabetli bireylerde serum OPG düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve RANKL düzeylerinin ise önemli ölçüde daha az olduğu bildirilmiştir (Secchiero ve ark. 2006; Nabipour ve ark. 2010; Gaudio ve ark. 2014). Ribeiro ve arkadaşları diyabeti olan ve olmayan periodontitis hastalarındaki pro-enflamatuvar sitokinleri ve RANKL/OPG seviyelerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda diyabetli periodontitis hastalarında daha yüksek RANKL ve OPG seviyelerinin görüldüğünü bildirmişlerdir (Vieira Ribeiro ve ark. 2011). Diyabet hastalarında OPG'deki bu artışın, OPG'nin sadece kemik yapım-yıkım mekanizmasında rol oynamadığı aynı zamanda immün sistem ve damar sisteminde rol oynadığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (O'Sullivan ve ark. 2010). Çalışmamızda literatürden farklı olarak DMP ve SSP gruplarında RANKL, OPG ve RANKL/OPG oranlarında başlangıçta gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu farklılığın sebebi kontrollü diyabeti olan ve olmayan periodontitisli bireylerde benzer patogenezin görülmesi olabilir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS'ta RANKL/OPG oranı değerlendirildiğinde, tedavi sonrası (4 hafta) RANKL miktarının değişmediği, OPG miktarının ise azaldığı bildirilmiştir (Buduneli ve ark. 2009). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin DOS RANKL/OPG seviyesine etkisini araştıran Lopez ve arkadaşları 15 periodontitisli bireyin aktif hastalık olan bölgelerinden ve sağlıklı bölgelerinden DOS örnekleri olarak RANKL, OPG seviyelerini ve oranlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında aktif periodontal hastalığın olduğu bölgelerde periodontal tedaviden sonra RANKL seviyesinde bir azalma olduğu ancak OPG seviyesinde bir değişiklik gözlenmediği, RANKL/OPG oranının ise azaldığını rapor etmişlerdir (López Roldán ve ark. 2020). Diyabeti olan ve olmayan periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum RANKL, OPG ve

RANKL/OPG seviyelerindeki değişimi araştıran Xu ve arkadaşları, periodontal tedavi sonrası diyabetli grupta OPG seviyesinin yükselirken, RANKL ve RANKL/OPG seviyelerinin azalmadığını, HbA1c seviyelerinde ise iyileşme görüldüğünü rapor etmişlerdir (Xu ve ark. 2016). RANKL/OPG'nin prognostik önemine dair literatürde çelişkili sonuçlar görülmektedir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra değişmeyen ya da artan RANKL/OPG oranları bildirilmiştir (Buduneli ve ark. 2009; Dereka ve ark. 2010; Bostanci ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda da her iki grupta da periodontal tedavi sonrası RANKL seviyesi azalmıştır. Bununla birlikte SSP grubunda OPG seviyesinde herhangi bir değişiklik görülmeyip, RANKL/OPG oranının azaldığı gözlenmiştir. DMP grubunda da ise Buduneli ve arkadaşlarının bulgularını destekler nitelikte, OPG seviyelerinde azalma olduğu ve bundan dolayı RANKL/OPG oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olmadığı gözlendi. Bu sonuçlar RANKL/OPG oranının tedavi edilmemiş periodontitis için potansiyel bir tanısal değeri olsa da, klinik olarak başarılı tedavi sonucunun uygun bir prediktörü olmayabileceğini düşündürmektedir (Buduneli ve ark. 2009; Bostanci ve ark. 2011).

Wnt/ $\beta$ -katenin yolağı kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir mekanizmadır. Sklerostin, osteoblast hücre zarındaki LRP5 ve LRP6'ya bağlanarak kanonik Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalini inhibe eder ve böylece osteoblastik kemik oluşumunu azaltır (Hienz ve ark. 2015; Sebastian ve Loots 2017). Periodontitisli hastaların diş eti dokularında ve serumda, periodontitis olmayan bireylere göre daha yüksek sklerostin seviyeleri görülmektedir, bu da periodontal dokularda sklerostinin olası bir rolünü düşündürmektedir (Napimoga ve ark. 2014). 2019 yılında Chatzopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada periodontitisi olan ve olmayan hastaların DOS sklerostin ve TNF- $\alpha$  seviyeleri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarında periodontitisi olan grupta sklerostin seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Chatzopoulos ve ark. 2019). TNF- $\alpha$ 'nın sklerostin salınımını indüklediği ve bunun diyabetli hastalarda periodontal kemik yıkımının şiddetinin artmasında rolü olabileceği bildirilmektedir (Baek ve ark. 2014). Miranda ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada diyabetin ve sigara içmenin periodontitisli hastalarda DOS ve serumda bulunan sklerostin, Dickkopf (DKK)-1, TNF- $\alpha$  seviyelerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında; diyabetin sigara eşlik etsin

ya da etmesin periodontitisli bireylerde sklerostin ve DKK-1 seviyesini artıran önemli bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir (Miranda ve ark. 2018). Bu sonuçlar, diyabetin eşlik ettiği periodontitiste artmış sklerostin ekspresyonunun daha yüksek olduğunu göstermektedir (J. H. Kim ve ark. 2015). Çalışmamızda başlangıçta gruplar arasında sklerostin seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Örneklem sayısının çoğaltılması ile farkın anlamlılık kazanıp kazanmayacağı, gelecekte yapılacak çalışmalar ile değerlendirilebilir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontitisi olan bireylerde DOS'ta sklerostin, RANKL/OPG seviyelerini üzerine etkisi değerlendirildiğinde, sklerostin seviyesinin periodontitisi olan hastalarda periodontal sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu ve sklerostin ve RANKL arasında pozitif, sklerostin ve OPG arasında ise negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Dahası, periodontal sağlıklı bireylerde sklerostin/RANKL ve sklerostin/OPG oranının periodontitisi olan gruptan anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu ve periodontitisi olan grupta periodontal tedavi sonrasında bu parametrelerin anlamlı düzeyde azaldığı ve sklerostinin periodontal iyileşmeyi takip etmekte RANKL/OPG'den daha tutarlı bir biyobelirteç olduğu rapor edilmiştir (Balli ve ark. 2015). Çalışmamızda da DOS sklerostin seviyelerinin gruplar arasında farklı olmadığı; periodontal tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı bir azalma sergilediği görülmektedir. Periodontal tedavi sonrası azalan enflamasyonla birlikte sklerostin seviyesinin de azaldığı literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. Hem SSP hem DMP gruplarında sklerostin seviyeleri anlamlı bir düşüş göstermiştir. Bu sonuç sklerostinin periodontitiste kemik metabolizmasında aktif rol aldığı görüşünü desteklemektedir (Balli ve ark. 2015).

İrisinin osteojenik rolü olduğu in vitro, prelinik ve klinik çalışmalarla belirtilmiştir. İrisinin Wnt/ $\beta$ -katenin yolağını kullanarak osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamaktadır (Colaianni ve ark. 2014; Qiao ve ark. 2016b). Ayrıca irisin sklerostin ile ters bir etki oluşturarak, RANKL inhibisyonu ile osteoklast oluşumunu inhibe etmektedir (Colaianni ve ark. 2014; Kaji 2016; D. Zhang ve ark. 2018; Colaianni ve ark. 2019). İrisin molekülünün periodontal ligament hücrelerinde büyümeyi, hücre göçünü arttırdığını ve osteoblastlara dönüşümünü hızlandırdığını bildiren Yang ve arkadaşları, irisinin periodontal sert doku

defektlerinde rejenarasyon için kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (Yang ve ark. 2021).

İrisin kemik metabolizmasına ilaveten diyabette glikoz metabolizmasında da rol oynamaktadır. Zhu ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada; irisin eksikliği olan farelerde, daha düşük bir kemik yoğunluğu olduğunu rapor etmişlerdir (Zhu ve ark. 2021). 2016 yılında farklı diyabet türleri (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) olan bireyler ve sistemik olarak sağlıklı bireylerin serum irisin düzeylerini karşılaştıran 23 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet gruplarının serum irisin seviyelerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (Du ve Jiang 2016). Diyabette irisinin etkisini değerlendiren bir başka çalışmada, yeni diyabet tanısını almış olan bireylerin serum irisin seviyelerinin diyabeti olmayan bireylerden daha düşük olduğu gözlenmiştir (Choi ve ark. 2013).

Literatürde periodontal hastalıklarda irisinin rolünü, etkinliğini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda irisinin hem periodontal hastalık hem de diyabetin metabolizmasındaki etkisine ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu sitokin üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası DMP ve SSP grupları arasında DOS irisin seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmezken; periodontal tedavi sonrası her iki grubun da irisin seviyelerinde artış görülmüş olup, bu artış sadece SSP grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlaveten, tedavi sonrası SSP grubunda sklerostin/irisin ve RANKL/irisin seviyeleri anlamlı bir azalma gözlenirken, DMP grubundaki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürü destekler nitelikte, çalışmamızda tedavi sonrası DMP grubundaki irisin seviyesinde anlamlı bir artış gözlenmedi (Du ve Jiang 2016; Zhu ve ark. 2021).

## 6. SONUÇLAR

Diyabeti olan ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde DOS sklerostin, irisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini ve cerrahi olmayan periodontal tedavilerin bu biyobelirteçler üzerine olan etkisini ve gruplar arasındaki farkı değerlendiren çalışmamızda;

1. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da periodontal parametrelerde (Pİ, Gİ, SCD, KAS) anlamlı derecede bir iyileşme olduğu gözlemlendi.

2. RANKL/OPG, RANKL/irisin ve sklerostin/irisin oranlarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası düşüş SSP grubunda anlamlıyken, DMP grubunda tedavi sonrası anlamlı bir azalma görülmedi.

3. Cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben, SSP grubunda TNF- $\alpha$  seviyesinde anlamlı bir düşüş gözlenirken, DMP grubunda bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4. IL-6 seviyesi cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SSP grubunda IL-6 seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi.

5. Sklerostin düzeyleri cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası hem DMP hem de SSP gruplarında anlamlı derecede azalma sergiledi.

6. Periodontal hastalıkta ilk defa incelenen irisinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da arttığı, ancak bu artışın sadece SSP grubunda anlamlı olduğu gözlemlendi.

Bu sonuçlar ışığında cerrahi olmayan periodontal tedavinin diyabeti olan ve olmayan periodontitisli bireylerde klinik periodontal parametrelerde ve sistemik durum üzerinde iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir. İlaveten, sklerostin ve irisinin periodontal durumu ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede alternatif biyobelirteçler olarak kullanılabilme potansiyelinin yüksek olduğunu sonucuna varılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

- Abe, T., Hara, Y., & Aono, M. (1991). Penetration, clearance and retention of antigen en route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *J Periodontal Res*, 26(5), 429-439.
- Acharya, A. B., Thakur, S., Muddapur, M. V., & Kulkarni, R. D. (2016). Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-4 and-6 in the serum of health, chronic periodontitis, and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(5), 509.
- Afacan, B., Öztürk, V. Ö., Paşalı, Ç., Bozkurt, E., Köse, T., & Emingil, G. (2019). Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and TNF- $\alpha$  levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*, 90(7), 788-797.
- Akpınar, A. (2002). Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 5, 45-48.
- Alblowi, J., Tian, C., Siqueira, M. F., Kayal, R. A., McKenzie, E., Behl, Y., . . . Graves, D. T. (2013). Chemokine expression is upregulated in chondrocytes in diabetic fracture healing. *Bone*, 53(1), 294-300.
- Allam, E., Draz, A., Hassan, A., Neamat, A., Galal, M., & Windsor, L. (2010). Expression of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand in ligature-induced periodontitis in osteoporotic and non-osteoporotic rats. *J Periodontal Res*, 45(1), 136-142.
- Amano, A. (2010). Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontology 2000*. 54(1), 9-14.
- Amir, J., Waite, M., Tobler, J., Catalfamo, D. L., Koutouzis, T., Katz, J., & Wallet, S. M. (2011). The role of hyperglycemia in mechanisms of exacerbated inflammatory responses within the oral cavity. *Cellular immunology*, 272(1), 45-52.
- Anastasilakis, A., Polyzos, S., Makras, P., Gkiomisi, A., Bisbinas, I., Katsarou, A., . . . Mantzoros, C. (2014). Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporosis international*, 25(5), 1633-1642.
- Argiles, J., Lopez-Soriano, J., & Lopez-Soriano, F. (1994). Cytokines and diabetes: The final step? *Hormone and Metabolic Research*, 26(10), 447-449.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6.
- Association, A. D. (2002). Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care*, 25(suppl 1), s28-s32.
- Association, A. D. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement 1), S62-S69.
- Association, A. D. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13-S28.
- Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S., & Graves, D. (1998). IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *The Journal of Immunology*, 160(1), 403-409.
- Ataoglu, H., Alptekin, N. O., Haliloglu, S., Gursel, M., Ataoglu, T., Serpek, B., & Durmus, E. (2002). Interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid: Correlation with clinical parameters and effect of smoking. *Clin Oral Implants Res*, 13(5), 470-476.

- Atlas, D. (2015). International diabetes federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.*
- Badersten, A., Nilveus, R., & Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy: II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol, 11(1)*, 63-76.
- Baek, K., Hwang, H. R., Park, H. J., Kwon, A., Qadir, A. S., Ko, S. H., . . . Baek, J. H. (2014). TNF- $\alpha$  upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high-fat diet. *Journal of cellular physiology, 229(5)*, 640-650.
- Bakshi, D. (2018). Estimation of Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-4 and 6 in Patients with Chronic Periodontitis and Type II Diabetes Mellitus. *The journal of contemporary dental practice, 19(2)*, 166-169.
- Balli, U., Aydogdu, A., Dede, F. O., Turer, C. C., & Guven, B. (2015). Gingival crevicular fluid levels of sclerostin, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand in periodontitis. *J Periodontol, 86(12)*, 1396-1404.
- Baltacıoğlu, E., Kehribar, M. A., Yuva, P., Alver, A., Atagün, Ö. S., Karabulut, E., & Akalın, F. A. (2014). Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol, 85(2)*, 317-326.
- Baqui, A., Meiller, T., Jabra-Rizk, M., Zhang, M., Kelley, J., & Falkler Jr, W. (2000). Enhanced interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in gingival crevicular fluid from periodontal pockets of patients infected with human immunodeficiency virus 1. *Oral microbiology and immunology, 15(2)*, 67-73.
- Bartold, P. M., & Narayanan, A. S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000, 40(1)*, 29-49.
- Bascones-Martinez, A., Gonzalez-Febles, J., & Sanz-Esporrin, J. (2014). Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent, 27(2)*, 63-67.
- Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., Noronha, S., Mota, P., Bascones-Ilundain, C., & Campo-Trapero, J. (2009). Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 14(12)*, e680-685.
- Baud'huin, M., Duplomb, L., Teletchea, S., Lamoureux, F., Ruiz-Velasco, C., Maillason, M., . . . Heymann, D. (2013). Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions. *Cytokine & growth factor reviews, 24(5)*, 401-409.
- Belibasakis, G. N., & Bostanci, N. (2012). The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol, 39(3)*, 239-248.
- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., . . . Deo, R. (2018). Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.*
- Bickel, M., Axtelius, B., Solioz, C., & Attström, R. (2001). Cytokine gene expression in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol, 28(9)*, 840-847.
- Bostanci, N., Saygan, B., Emingil, G., Atila, G., & Belibasakis, G. N. (2011). Effect of periodontal treatment on receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin levels and relative ratio in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol, 38(5)*, 428-433.
- Boström, L., Linder, L. E., & Bergström, J. (1999). Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-a in periodontal disease. *J Clin Periodontol, 26(6)*, 352-357.

- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., . . . Long, J. Z. (2012). A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, *481*(7382), 463-468.
- Boyce, B., Yao, Z., & Xing, L. (2009). Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, *19*(3).
- Brill, N. (1962). The gingival pocket fluid. Studies of its occurrence, composition and effect. *thesis*.
- Briscoe, D., Cotran, R., & Pober, J. (1992). Effects of tumor necrosis factor, lipopolysaccharide, and IL-4 on the expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vivo. Correlation with CD3+ T cell infiltration. *The Journal of Immunology*, *149*(9), 2954-2960.
- Brunkow, M. E., Gardner, J. C., Van Ness, J., Paeper, B. W., Kovacevich, B. R., Proll, S., . . . Fu, Y.-H. (2001). Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *The American Journal of Human Genetics*, *68*(3), 577-589.
- Buduneli, N., Buduneli, E., & Kütükçüler, N. (2009). Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *J Periodontol*, *80*(8), 1274-1280.
- Buduneli, N., & Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*, *38*, 85-105.
- Burtis, C. A. (1999). *Tietz textbook of clinical chemistry*: Saunders.
- Camargo, G. A. d. C. G., Lima, M. d. A., Fortes, T. V., Souza, C. S. d., Jesus, A. M. R. d., & Almeida, R. P. d. (2013). Effect of periodontal therapy on metabolic control and levels of IL-6 in the gingival crevicular fluid in type 2 diabetes mellitus.
- Cardoso, E. M., Reis, C., & Manzanares-Céspedes, M. C. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgraduate medicine*, *130*(1), 98-104.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, *89*, S1-S8.
- Chapple, I. (1997). Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *Journal of dentistry*, *25*(1), 3-15.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Goldstein, M. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, *89*, S74-S84.
- Chatzopoulos, G. S., Mansky, K. C., Lunos, S., Costalonga, M., & Wolff, L. F. (2019). Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *J Periodontal Res*, *54*(5), 555-565.
- Chen, N., Li, Q., Liu, J., & Jia, S. (2016). Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*, *32*(1), 51-59. doi:10.1002/dmrr.2660
- Choi, Y.-K., Kim, M.-K., Bae, K. H., Seo, H.-A., Jeong, J.-Y., Lee, W.-K., . . . Park, K.-G. (2013). Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, *100*(1), 96-101.

- Christgau, M., Palitzsch, K. D., Schmalz, G., Kreiner, U., & Frenzel, S. (1998). Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol*, 25(2), 112-124.
- Claffey, N., Loos, B., Gantes, B., Martin, M., & Egelberg, J. (1989). Probing depth at re-evaluation following initial periodontal therapy to indicate the initial response to treatment. *J Clin Periodontol*, 16(4), 229-233.
- Clark, N. G., Fox, K. M., & Grandy, S. (2007). Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Diabetes Care*, 30(11), 2868-2873.
- Colaiani, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Oranger, A., Mori, G., Brunetti, G., . . . Grano, M. (2014). Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *International journal of endocrinology*, 2014.
- Colaiani, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Pignataro, P., Buccoliero, C., Liu, P., . . . Mori, G. (2015). The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(39), 12157-12162.
- Colaiani, G., Faienza, M. F., Sanesi, L., Brunetti, G., Pignataro, P., Lippo, L., . . . D'Amato, G. (2019). Irisin serum levels are positively correlated with bone mineral status in a population of healthy children. *Pediatric research*, 85(4), 484.
- Cole, C., Sundararaj, K., Leite, R., Nareika, A., Slate, E., Sanders, J., . . . Huang, Y. (2008). A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *J Periodontal Res*, 43(6), 717-722.
- Correa, F. O., Gonçalves, D., Figueredo, C. M., Bastos, A. S., Gustafsson, A., & Orrico, S. R. (2010). Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*, 37(1), 53-58.
- Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 1-6.
- Crotti, T., Smith, M. D., Hirsch, R., Soukoulis, S., Weedon, H., Capone, M., . . . Haynes, D. (2003). Receptor activator NF  $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res*, 38(4), 380-387.
- Cruz, G. A. d., de Toledo, S., Sallum, E. A., Sallum, A. W., Ambrosano, G. M. B., de Cássia Orlandi Sardi, J., . . . Gonçalves, R. B. (2008). Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol*, 79(7), 1150-1157.
- Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 83(1), 14-25.
- Cutando, A., Montero, J., Gómez-de Diego, R., Ferrera, M.-J., & Lopez-Valverde, A. (2015). Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 7(5), e628.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P. M., Ready, D., & Tonetti, M. S. (2004). Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research*, 83(2), 156-160.
- Dağ, A., Firat, E., Arıkan, Ş., Kadiroğlu, A., & Kaplan, A. (2009). The effect of periodontal therapy on serum TNF- $\alpha$  and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Australian dental journal*, 54(1), 17-22.

- Deinzer, R., Mossanen, B. S., & Herforth, A. (2000). Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol*, 27(7), 481-488.
- Delima, A. J., & Van Dyke, T. E. (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 55-76.
- Dennison, D. K., & VAN DYKE, T. E. (1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*, 14(1), 54-78.
- Dentino, A., Lee, S., Mailhot, J., & Hefti, A. F. (2013). Principles of periodontology. *Periodontology 2000*, 61(1), 16-53.
- Dereka, X. E., Markopoulou, C. E., Fanourakis, G., Tseleni-Balafouta, S., & Vrotsos, I. A. (2010). RANKL and OPG mRNA level after non-surgical periodontal treatment. *Inflammation*, 33(3), 200-206.
- Drosatos-Tampakaki, Z., Drosatos, K., Siegelin, Y., Gong, S., Khan, S., Van Dyke, T., . . . Schulze-Späte, U. (2014). Palmitic acid and DGAT1 deficiency enhance osteoclastogenesis, while oleic acid-induced triglyceride formation prevents it. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(5), 1183-1195.
- Du, X.-L., & Jiang, W.-X. (2016). Lower circulating irisin level in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*, 48(10), 644-652.
- Duarte, P., De Oliveira, M., Tambeli, C., Parada, C., Casati, M., & Nociti Jr, F. (2007). Overexpression of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodontal Res*, 42(4), 377-381.
- Ebersole, J. L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*, 31(1), 135-166.
- Eley, B., & Cox, S. (1998a). Advances in periodontal diagnosis. 1. Traditional clinical methods of diagnosis. *British dental journal*, 184(1), 12-16.
- Eley, B., & Cox, S. (1998b). Advances in periodontal diagnosis. 5. Potential inflammatory and immune markers. *British dental journal*, 184(5), 220-223.
- Eliasson, B. (2003). Cigarette smoking and diabetes. *Progress in cardiovascular diseases*, 45(5), 405-413.
- Emrich, L. J., Shlossman, M., & Genco, R. J. (1991). Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*, 62(2), 123-131.
- Engebretson, S., Chertog, R., Nichols, A., Hey-Hadavi, J., Celenti, R., & Grbic, J. (2007). Plasma levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*, 34(1), 18-24.
- Erdemir, E. O., Duran, I., & Haliloglu, S. (2004). Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 31(2), 99-104.
- Esfahrood, Z. R., Yadegari, Z., Veysari, S. K., & Kadkhodazadeh, M. (2018). Gingival crevicular fluid levels of sclerostin in chronic periodontitis and healthy subjects. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(6), 289.
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141-150.

- Federation, I. D. (2013). IDF diabetes atlas. *Brussels: International Diabetes Federation, 128*, 40-50.
- Feinstein, R., Kanety, H., Papa, M., Lunenfeld, B., & Karasik, A. (1993). Tumor necrosis factor- $\alpha$  suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *Journal of Biological Chemistry, 268*(35), 26055-26058.
- Feng, J., Lu, S., Ou, B., Liu, Q., Dai, J., Ji, C., . . . Ma, Y. (2020). The Role of JNk Signaling Pathway in Obesity-Driven Insulin Resistance. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, 13*, 1399.
- Flemmig, T. F. (1999). Periodontitis. *Annals of Periodontology, 4*(1), 32-37.
- Forwood, M. (1996). Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research, 11*(11), 1688-1693.
- Foureaux, R. d. C., Messoria, M. R., de Oliveira, L. F. F., Napimoga, M. H., Pereira, A. N., Ferreira, M. S., & Pereira, L. J. (2014). Effects of probiotic therapy on metabolic and inflammatory parameters of rats with ligature-induced periodontitis associated with restraint stress. *J Periodontol, 85*(7), 975-983.
- Fujita, Y., Ito, H., Sekino, S., & Numabe, Y. (2012). Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology, 100*(2), 215-221.
- García-Martín, A., Rozas-Moreno, P., Reyes-García, R., Morales-Santana, S., García-Fontana, B., García-Salcedo, J. A., & Muñoz-Torres, M. (2012). Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97*(1), 234-241.
- Gardner, D. G., & Shoback, D. M. (2017). *Greenspan's basic and clinical endocrinology*: McGraw-Hill Education.
- Garlet, G. (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.
- Gaudio, A., Privitera, F., Pulvirenti, I., Canzonieri, E., Rapisarda, R., & Fiore, C. (2014). Relationships between osteoprotegerin, receptor activator of the nuclear factor  $\kappa$ B ligand serum levels and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Panminerva medica, 56*(3), 221-225.
- Gemmell, E., Marshall, R. I., & Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000, 14*(1), 112-143.
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2005). A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol, 76*, 2075-2084.
- 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.
- Gokul, K. (2012). Estimation of the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health and disease: a biochemical study. *Indian Journal of Dental Research, 23*(3), 348.
- Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000, 31*(1), 43-54.
- Graves, D. T., Liu, R., & Oates, T. W. (2007). Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis-impact on periodontal pathosis. *Periodontology 2000, 45*(1), 128-137.

- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 32-42.
- Grigoropoulou, P., Eleftheriadou, I., Zoupas, C., & Tentolouris, N. (2011). The role of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease. *Current medicinal chemistry*, 18(31), 4813-4819.
- Grundey, S. M., Benjamin, I. J., Burke, G. L., Chait, A., Eckel, R. H., Howard, B. V., . . . Sowers, J. R. (1999). Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100(10), 1134-1146.
- Güncü, G., Tözüm, T., & Çağlayan, F. (2005). Effects of endogenous sex hormones on the periodontium—review of literature. *Australian dental journal*, 50(3), 138-145.
- Harada, S.-i., & Rodan, G. A. (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 423(6937), 349-355.
- Hassan, M. G., Zaher, A. R., Palomo, J. M., & Palomo, L. (2018). *Sclerostin Modulation Holds Promise for Dental Indications*. Paper presented at the Healthcare.
- Hatipoğlu, H. (2010). Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(2), 69-81.
- Hienz, S. A., Paliwal, S., & Ivanovski, S. (2015). Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of immunology research*, 2015.
- Hofbauer, L. C., & Heufelder, A. E. (2001). Role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *Journal of molecular medicine*, 79(5-6), 243-253.
- Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol*, 45, S28-S43.
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
- Huerta, A., Prieto-Hontoria, P., Fernandez-Galilea, M., Sainz, N., Cuervo, M., Martinez, J., & Moreno-Aliaga, M. (2015). Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: effects of  $\alpha$ -lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *Journal of physiology and biochemistry*, 71(3), 547-558.
- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61(12), 1725-1738.
- Iemura, S., Kawao, N., Okumoto, K., Akagi, M., & Kaji, H. (2020). Role of irisin in androgen-deficient muscle wasting and osteopenia in mice. *Journal of bone and mineral metabolism*, 38(2), 161-171.
- Ikeda, T., Kasai, M., Utsuyama, M., & Hirokawa, K. (2001). Determination of Three Isoforms of the Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand and Their Differential Expression in Bone and Thymus. *Endocrinology*, 142(4), 1419-1426.
- Jaffer, U., Wade, R., & Gourlay, T. (2010). Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anaesthesia*, 2(3), 161.

- Jaradat, S., Ababneh, K., Jaradat, S., Abbadi, M., Taha, A., Karasneh, J., & Haddad, H. (2012). Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis. *Oral Dis*, *18*(3), 271-279.
- Javed, F., Al-Askar, M., & Al-Hezaimi, K. (2012). Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of periodontitis patients with and without type 2 diabetes: a literature review. *J Periodontol*, *83*(2), 156-161.
- Javed, F., Al-Daghri, N. M., Wang, H. L., Wang, C. Y., & Al-Hezaimi, K. (2014). Short-term effects of non-surgical periodontal treatment on the gingival crevicular fluid cytokine profiles in sites with induced periodontal defects: a study on dogs with and without streptozotocin-induced diabetes. *J Periodontol*, *85*(11), 1589-1595.
- Jeffcoate, W. J., Game, F., & Cavanagh, P. R. (2005). The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *The lancet*, *366*(9502), 2058-2061.
- Jensen, S. B., Löe, H., Schiött, C. R., & Theilade, E. (1968). Experimental gingivitis in man: IV. Vancomycin Induced Changes in Bacterial Plaque Composition as Related to Development of Gingival Inflammation. *J Periodontal Res*, *3*(4), 284-293.
- Jeppsson, J.-O., Kobold, U., Barr, J., Finke, A., Hoelzel, W., Hoshino, T., . . . Paroni, R. (2002). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *40*(1), 78-89.
- Jervøe-Storm, P. M., AlAhdab, H., Semaan, E., Fimmers, R., & Jepsen, S. (2007). Microbiological outcomes of quadrant versus full-mouth root planing as monitored by real-time PCR. *J Clin Periodontol*, *34*(2), 156-163.
- Johnson, R., & Serio, F. (2001). Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol*, *72*(9), 1254-1257.
- Kahn, S. E., Prigeon, R. L., McCulloch, D. K., Boyko, E. J., Bergman, R. N., Schwartz, M. W., . . . Palmer, J. P. (1993). Quantification of the relationship between insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*, *42*(11), 1663-1672.
- Kaji, H. (2016). Effects of myokines on bone. *BoneKEy reports*, *5*.
- Kardeşler, L., Buduneli, N., Çetinkalp, Ş., Lappin, D., & Kinane, D. F. (2011). Gingival crevicular fluid IL-6, tPA, PAI-2, albumin levels following initial periodontal treatment in chronic periodontitis patients with or without type 2 diabetes. *Inflammation research*, *60*(2), 143-151.
- Kawai, T., Matsuyama, T., Hosokawa, Y., Makihira, S., Seki, M., Karimbux, N. Y., . . . Li, Y.-P. (2006). B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *The American journal of pathology*, *169*(3), 987-998.
- Kim, B.-J., Bae, S. J., Lee, S.-Y., Lee, Y.-S., Baek, J.-E., Park, S.-Y., . . . Kim, G. S. (2012). TNF- $\alpha$  mediates the stimulation of sclerostin expression in an estrogen-deficient condition. *Biochemical and biophysical research communications*, *424*(1), 170-175.
- Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., . . . Novick, S. J. (2018). Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha$ V integrin receptors. *Cell*, *175*(7), 1756-1768. e1717.
- Kim, J.-H., Kim, A. R., Choi, Y. H., Jang, S., Woo, G.-H., Cha, J.-H., . . . Yoo, Y.-J. (2017). Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist diminishes osteocytic RANKL and sclerostin expression in diabetes rats with periodontitis. *PloS one*, *12*(12), e0189702.

- Kim, J. H., Lee, D. E., Woo, G. H., Cha, J. H., Bak, E. J., & Yoo, Y. J. (2015). Osteocytic sclerostin expression in alveolar bone in rats with diabetes mellitus and ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*, *86*(8), 1005-1011.
- Kinane, D. F., Mooney, J., & Ebersole, J. L. (1999). Humoral immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *Periodontology 2000*, *20*(1), 289-340.
- Kiran, M., Arpak, N., Ünsal, E., & Erdoğan, M. F. (2005). The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, *32*(3), 266-272.
- Klokkevold, P., & Mealey, B. (2006). Influence of systemic disorders and stress on the periodontium. *Newman MG, Takei HH*.
- Kohei, K. (2010). Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *JMAJ*, *53*(1), 41-46.
- Kornman, K. S. (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*, *79*, 1560-1568.
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, *14*(1), 33-53.
- Korta, P., Pocheć, E., & Mazur-Biały, A. (2019). Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. *Medicina*, *55*(8), 485.
- Krishnan, V., Bryant, H. U., & MacDougald, O. A. (2006). Regulation of bone mass by Wnt signaling. *The Journal of clinical investigation*, *116*(5), 1202-1209.
- Kumar, G., Ponnaiyan, D., Parthasarathy, H., Tadepalli, A., & Veeramani, S. (2020). Evaluation of endocan and tumor necrosis factor- $\alpha$  as inflammatory biomarkers in type 2 diabetes and periodontal disease. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, *24*(7), 431-435.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins basic pathology e-book*: Elsevier Health Sciences.
- Kurtis, B., Develioglu, H., Taner, I. L., Balos, K., & Tekin, I. Ö. (1999). IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *Journal of oral science*, *41*(4), 163-167.
- Kurtiş, B., Tüter, G., Serdar, M., Akdemir, P., Uygur, C., Firatli, E., & Bal, B. (2005). Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol*, *76*(11), 1849-1855.
- Kusu, N., Laurikkala, J., Imanishi, M., Usui, H., Konishi, M., Miyake, A., . . . Itoh, N. (2003). Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(26), 24113-24117.
- Lalla, E., Kaplan, S., Chang, S. m. J., Roth, G. A., Celenti, R., Hinckley, K., . . . Papapanou, P. N. (2006). Periodontal infection profiles in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol*, *33*(12), 855-862.
- Lamster, I. B., & Ahlo, J. K. (2007). Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1098*(1), 216-229.
- Lamster, I. B., Lalla, E., Borgnakke, W. S., & Taylor, G. W. (2008). The relationship between oral health and diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, *139*, 19S-24S.
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *J Periodontol*, *89*, S9-S16.

- Lee, H. J., Kang, I. K., Chung, C. P., & Choi, S. M. (1995). The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*, 22(11), 885-890.
- Li, X., Ominsky, M. S., Warmington, K. S., Morony, S., Gong, J., Cao, J., . . . Haldankar, R. (2009). Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24(4), 578-588.
- Li, X., Warmington, K. S., Niu, Q. T., Asuncion, F. J., Barrero, M., Grisanti, M., . . . Stolina, M. (2010). Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(12), 2647-2656.
- LI, Y., HE, L., & LI, J. (2002). Level of TNF- $\alpha$  in Gingival and Relation between TNF- $\alpha$  and Periodontitis [J]. *口腔医学*, 1.
- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 20(6), 1414.
- Lin, C., Chen, F., Hariri, A., Chen, C., Wilder-Smith, P., Takesh, T., & Jokerst, J. (2018). Photoacoustic imaging for noninvasive periodontal probing depth measurements. *Journal of Dental Research*, 97(1), 23-30.
- Lin, Y., & Sun, Z. (2010). Current views on type 2 diabetes. *The Journal of endocrinology*, 204(1), 1.
- Lindhe, J., & Nyman, S. (1984). Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 11(8), 504-514.
- Liu, J.-J., Wong, M. D., Toy, W. C., Tan, C. S., Liu, S., Ng, X. W., . . . Lim, S. C. (2013). Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27(4), 365-369.
- Liu, R., Bal, H. S., Desta, T., Krothapalli, N., Alyassi, M., Luan, Q., & Graves, D. T. (2006). Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *Journal of Dental Research*, 85(6), 510-514.
- Liu, T.-Y., Shi, C.-X., Gao, R., Sun, H.-J., Xiong, X.-Q., Ding, L., . . . Kang, Y.-M. (2015). Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clinical science*, 129(10), 839-850.
- López Roldán, A., García Giménez, J. L., & Alpieste Illueca, F. (2020). Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PloS one*, 15(1), e0227757.
- Löe, H. (1967). The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of periodontology*, 38(6), 610-616.
- Löe, H. (1993). Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16(1), 329-334.
- Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *The Journal of periodontology*, 36(3), 177-187.
- Mahgoub, M. O., D'Souza, C., Al Darmaki, R. S., Baniyas, M. M., & Adeghate, E. (2018). An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*, 104, 15-23.
- Malecki, M. T. (2005). Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 68, S10-S21.

- Matthews, D. C. (2002). The relationship between diabetes and periodontal disease. *Journal-Canadian Dental Association*, 68(3), 161-164.
- McCormick, R. K. (2007). Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Alternative Medicine Review*, 12(2), 113.
- McPherson, R. A. (2017). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods: First South Asia Edition\_e-Book*: Elsevier India.
- Mealey, B. L., & Moritz, A. J. (2003). Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology 2000*, 32(1), 59-81.
- Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*, 77(8), 1289-1303.
- Mealey, B. L., & Ocampo, G. L. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 44(1), 127-153.
- Mellitus, D. (2005). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 28(S37), S5-S10.
- Miranda, T. S., Napimoga, M. H., Feres, M., Marins, L. M., da Cruz, D. F., da Silva, H. D. P., & Duarte, P. M. (2018). Antagonists of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in the periodontitis associated with type 2 diabetes and smoking. *J Clin Periodontol*, 45(3), 293-302.
- Mo, L., Shen, J., Liu, Q., Zhang, Y., Kuang, J., Pu, S., . . . Jiang, C. (2016). Irisin is regulated by CAR in liver and is a mediator of hepatic glucose and lipid metabolism. *Molecular endocrinology*, 30(5), 533-542.
- Mogi, M., Otogoto, J., Ota, N., & Togari, A. (2004). Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of Dental Research*, 83(2), 166-169.
- Moore, W., & Moore, L. V. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5(1), 66-77.
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., . . . Fernandez-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(4), E769-778. doi:10.1210/jc.2012-2749
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*, 45, S17-S27.
- Nabipour, I., Kalantarhormozi, M., Larijani, B., Assadi, M., & Sanjdideh, Z. (2010). Osteoprotegerin in relation to type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism*, 59(5), 742-747.
- Nagasawa, T., Kobayashi, H., Kiji, M., Aramaki, M., Mahanonda, R., Kojima, T., . . . Ishikawa, I. (2002). LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin. *Clinical & Experimental Immunology*, 130(2), 338-344.
- Nagy, G., Kovacs-Nagy, R., Kereszturi, E., Somogyi, A., Szekely, A., Nemeth, N., . . . Sasvari-Szekely, M. (2009). Association of hypoxia inducible factor-1 alpha gene polymorphism with both type 1 and type 2 diabetes in a Caucasian (Hungarian) sample. *BMC medical genetics*, 10(1), 79.

- Nakagawa, N., Kinoshita, M., Yamaguchi, K., Shima, N., Yasuda, H., Yano, K., . . . Higashio, K. (1998). RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 253(2), 395-400.
- Nakashima, T., Kobayashi, Y., Yamasaki, S., Kawakami, A., Eguchi, K., Sasaki, H., & Sakai, H. (2000). Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochemical and biophysical research communications*, 275(3), 768-775.
- Napimoga, M. H., Nametala, C., da Silva, F. L., Miranda, T. S., Bossonaro, J. P., Demasi, A. P. D., & Duarte, P. M. (2014). Involvement of the Wnt- $\beta$ -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 41(6), 550-557.
- Nassar, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. (2007). Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, 43, 233.
- Navarro-Sanchez, A. B., Faria-Almeida, R., & Bascones-Martinez, A. (2007). Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol*, 34(10), 835-843.
- Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International journal of health sciences*, 11(2), 72.
- Ndip, A., Wilkinson, F. L., Jude, E. B., Boulton, A. J., & Alexander, M. Y. (2014). RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy. *Diabetologia*, 57(11), 2251-2260.
- Needleman, I., Garcia, R., Gkraniias, N., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Iorio, A. D., . . . Petrie, A. (2018). Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 45, S112-S129.
- Nishimura, F., Iwamoto, Y., Mineshiba, J., Shimizu, A., Soga, Y., & Murayama, Y. (2003). Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in a 2-way relationship. *J Periodontol*, 74(1), 97-102.
- O'Sullivan, E. P., Ashley, D. T., Davenport, C., Devlin, N., Crowley, R., Agha, A., . . . Smith, D. (2010). Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 26(6), 496-502.
- Oates, T., Graves, D., & Cochran, D. (2002). Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF- $\alpha$  antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29(2), 137-143.
- Offenbacher, S., Barros, S., Singer, R., Moss, K., Williams, R., & Beck, J. (2007). Periodontal disease at the biofilm-gingival interface. *J Periodontol*, 78(10), 1911-1925.
- Okada, H., & Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9(3), 248-266.
- Orban, B. (1949). Classification of periodontal diseases. *Parodontopathies*, 3(4), 159-168, 158 pl.
- Organization, W. H. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Retrieved from
- Organization, W. H. (2011). *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation*. Retrieved from

- Ozougwu, J., Obimba, K., Belonwu, C., & Unakalamba, C. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of physiology and pathophysiology*, 4(4), 46-57.
- Pacios, S., Xiao, W., Mattos, M., Lim, J., Tarapore, R. S., Alsadun, S., . . . Graves, D. T. (2015). Osteoblast lineage cells play an essential role in periodontal bone loss through activation of nuclear factor-kappa B. *Scientific reports*, 5(1), 1-12.
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 26(3), 230-242.
- Page, R. C. (1998). The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology*, 3(1), 108-120.
- Palermo, A., Strollo, R., Maddaloni, E., Tuccinardi, D., D'Onofrio, L., Briganti, S. I., . . . Colleluori, G. (2015). Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clinical endocrinology*, 82(4), 615-619.
- Palmer, R., & Soory, M. (2003). *Modifying factors: Diabetes, puberty, pregnancy and the menopause and tobacco smoking (Vol. 4)*: Blackwell: Munksgaard.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89, S173-S182.
- Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews endocrinology*, 13(6), 324-337.
- Perelson, A. S., & Goldstein, B. (1977). Antigen modulation of antibody forming cells: The relationship between direct plaque size, antibody secretion rate and antibody affinity. *The Journal of Immunology*, 118(5), 1649-1654.
- Pierce, M., Keen, H., & Bradley, C. (1995). Risk of Diabetes in Offspring of Parents with Non-insulin-dependent Diabetes. *Diabetic medicine*, 12(1), 6-13.
- Pietraszek, A., Gregersen, S., & Hermansen, K. (2010). Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(5), 366-375.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The lancet*, 366(9499), 1809-1820.
- Piters, E., Boudin, E., & Van Hul, W. (2008). Wnt signaling: a win for bone. *Archives of biochemistry and biophysics*, 473(2), 112-116.
- Polyzos, S. A., Anastasilakis, A. D., Efstathiadou, Z. A., Makras, P., Perakakis, N., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2018). Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*, 59(2), 260-274.
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., Anastasilakis, A. D., Geladari, E. V., & Mantzoros, C. S. (2014). Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 63(2), 207-217.
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., Shields, K., & Mantzoros, C. S. (2013). Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism-Clinical and Experimental*, 62(8), 1037-1044.
- Pöllänen, M. T., Salonen, J. I., & Uitto, V. J. (2003). Structure and function of the tooth–epithelial interface in health and disease. *Periodontology 2000*. 31(1), 12-31.
- Preshaw, P. M. (2009). Periodontal disease and diabetes. *Journal of dentistry*, 37(8), S575.

- Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2013). Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 42(4), 849-867.
- Pushpa Latha, T., Satyanarayana, D., Rajababu, P., & Vikram Reddy, G. Models of Periodontal Pathogenesis.
- Qiang, Y. W., Chen, Y., Brown, N., Hu, B., Epstein, J., Barlogie, B., & Shaughnessy Jr, J. D. (2010). Characterization of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in osteoclasts in multiple myeloma. *British journal of haematology*, 148(5), 726-738.
- Qiao, X., Nie, Y., Ma, Y., Chen, Y., Cheng, R., Yin, W., . . . Xu, L. (2016a). Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
- Qiao, X., Nie, Y., Ma, Y., Chen, Y., Cheng, R., Yin, W., . . . Xu, L. (2016b). Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Scientific reports*, 6, 18732.
- Rahbar, S., Blumenfeld, O., & Ranney, H. M. (1969). Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochemical and biophysical research communications*, 36(5), 838-843.
- Reis, C., Da Costa, A. V., Guimarães, J. T., Tuna, D., Braga, A. C., Pacheco, J. J., . . . Cardoso, E. M. (2014). Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Experimental and therapeutic medicine*, 8(1), 323-327.
- Ren, Y., Han, X., Ho, S. P., Harris, S. E., Cao, Z., Economides, A. N., . . . Feng, J. Q. (2015). Removal of SOST or blocking its product sclerostin rescues defects in the periodontitis mouse model. *The FASEB Journal*, 29(7), 2702-2711.
- Reynolds, J. J., & Meikle, M. C. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 144-157.
- Reza, M. M., Subramaniyam, N., Sim, C. M., Ge, X., Sathiakumar, D., McFarlane, C., . . . Kambadur, R. (2017). Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nature communications*, 8(1), 1-17.
- Rodriguez, A., Becerril, S., Ezquerro, S., Mendez-Gimenez, L., & Frühbeck, G. (2017). Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta physiologica*, 219(2), 362-381.
- Rohlfing, C. L., Wiedmeyer, H.-M., Little, R. R., England, J. D., Tennill, A., & Goldstein, D. E. (2002). Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 25(2), 275-278.
- Ross, J. H., Hardy, D. C., Schuyler, C. A., Slate, E. H., Mize, T., & Huang, Y. (2010). Expression of periodontal interleukin-6 protein is increased across patients with neither periodontal disease nor diabetes, patients with periodontal disease alone and patients with both diseases. *J Periodontal Res*, 45(5), 688-694.
- Rossi, V., Romagna, R., Angst, P. D. M., & Gomes, S. C. (2019). Gingival crevicular fluid response to protocols of non-surgical periodontal therapy: A longitudinal evaluation. *Indian Journal of Dental Research*, 30(5), 736.
- Rossini, M., Gatti, D., & Adami, S. (2013). Involvement of WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcified tissue international*, 93(2), 121-132.
- Rudin, H. (1970). Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv. Odontol. Acta*, 14, 21-26.

- Sakallıoğlu, E. E., Ayas, B., Sakallıoğlu, U., Yavuz, Ü., Açıkgöz, G., & Fıratlı, E. (2007). Osmotic pressure and vasculature of gingiva in experimental diabetes mellitus. *J Periodontol*, 78(4), 757-763.
- Salvi, G. E., Ramseier, C. A., Kandyaki, M., Sigrist, L., Awedowa, E., & Lang, N. P. (2005). Experimental gingivitis in cigarette smokers: a clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol*, 32(5), 441-447.
- Sammalkorpi, K. (1989). Glucose intolerance in acute infections. *Journal of internal medicine*, 225(1), 15-19.
- Saremi, A., Nelson, R. G., Tulloch-Reid, M., Hanson, R. L., Sievers, M. L., Taylor, G. W., . . . Knowler, W. C. (2005). Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(1), 27-32.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., . . . Canbaz, B. (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.
- Saxén, L. (1980). Juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol*, 7(1), 1.
- Schmidt, A. M., Hori, O., Brett, J., Yan, S. D., Wautier, J.-L., & Stern, D. (1994). Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, 14(10), 1521-1528.
- Schmidt, A. M., Hori, O., Cao, R., Du Yan, S., Brett, J., Wautier, J.-L., . . . Stern, D. (1996). RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes*, 45(Supplement 3), S77-S80.
- Schmidt, A. M., Weidman, E., Lalla, E., Du Yan, S., Hori, O., Cao, R., . . . Lamster, I. B. (1996). Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res*, 31(7), 508-515.
- Schmidt, A. M., Yan, S. D., Wautier, J.-L., & Stern, D. (1999). Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circulation research*, 84(5), 489-497.
- Schulz, S., Schlitt, A., Lutze, A., Lischewski, S., Seifert, T., Dudakliewa, T., . . . Gläser, C. (2012). The importance of genetic variants in TNF  $\alpha$  for periodontal disease in a cohort of coronary patients. *J Clin Periodontol*, 39(8), 699-706.
- Schwartz, Z., Goultschin, J., Dean, D. D., & Boyan, B. D. (1997). Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 158-172.
- Sebastian, A., & Loots, G. G. (2017). Transcriptional control of Sost in bone. *Bone*, 96, 76-84.
- Secchiero, P., Corallini, F., Pandolfi, A., Consoli, A., Candido, R., Fabris, B., . . . Zauli, G. (2006). An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *The American journal of pathology*, 169(6), 2236-2244.
- Shimada, Y., Komatsu, Y., Ikezawa-Suzuki, I., Tai, H., Sugita, N., & Yoshie, H. (2010). The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol*, 81(8), 1118-1123.
- Shlossman, M., Knowler, W. C., Pettitt, D. J., & Genco, R. J. (1990). Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *The Journal of the American Dental Association*, 121(4), 532-536.

- Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1793-1801.
- Simonet, W., Lacey, D., Dunstan, C., Kelley, M., Chang, M.-S., Lüthy, R., . . . Boone, T. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2), 309-319.
- Singer, R. E., & Buckner, B. A. (1981). Butyrate and propionate: important components of toxic dental plaque extracts. *Infect Immun*, 32(2), 458-463.
- ski Krzemiń, Z. (1977). Eggers lura's non-acid theory of dental caries. *Czasopismo stomatologiczne*, 30(2), 137-142.
- Smit, T. H., & Burger, E. H. (2000). Is BMU-coupling a strain-regulated phenomenon? A finite element analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(2), 301-307.
- Smit, T. H., Burger, E. H., & Huyghe, J. M. (2002). A case for strain-induced fluid flow as a regulator of BMU-coupling and osteonal alignment. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(11), 2021-2029.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., . . . Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.
- Strode, S. W., Gustke, S., & Allen, A. (1999). Technical and clinical progress in telemedicine. *Jama*, 281(12), 1066-1068.
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The lancet*, 365(9467), 1333-1346.
- Subbarao, K. C., Nattuthurai, G. S., Sundararajan, S. K., Sujith, I., Joseph, J., & Syedshah, Y. P. (2019). Gingival crevicular fluid: An overview. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 11(Suppl 2), S135.
- Suzuki, K., Ishida, H., Takeshita, N., Taguchi, Y., Sugimoto, C., Nosaka, K., & Seino, Y. (1998). Circulating levels of tartrate-resistant acid phosphatase in rat models of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 12(3), 176-180.
- Takahashi, K., Takashiba, S., Nagai, A., Takigawa, M., Myoukai, F., Kurihara, H., & Murayama, Y. (1994). Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*, 65(2), 147-153.
- Takeda, M., Ojima, M., Yoshioka, H., Inaba, H., Kogo, M., Shizukuishi, S., . . . Amano, A. (2006). Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol*, 77(1), 15-20.
- Taubman, M., & Kawai, T. (2001). Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 12(2), 125-135.
- Taut, A. D., Jin, Q., Chung, J. H., Galindo-Moreno, P., Erica, S. Y., Sugai, J. V., . . . Giannobile, W. V. (2013). Sclerostin antibody stimulates bone regeneration after experimental periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(11), 2347-2356.
- Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Donaldson, P. T. (2004). Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 35(1), 158-182.
- Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*, 40. S113-S134.

- Teodoro, J. S., Varela, A. T., Rolo, A. P., & Palmeira, C. M. (2014). High-fat and obesogenic diets: current and future strategies to fight obesity and diabetes. *Genes & nutrition*, 9(4), 406.
- Tervonen, T., Oliver, R. C., Wolff, L. F., Bereuter, J., Anderson, L., & Aeppli, D. M. (1994). Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 21(6), 375-379.
- Theoleyre, S., Wittrant, Y., Tat, S. K., Fortun, Y., Redini, F., & Heymann, D. (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine & growth factor reviews*, 15(6), 457-475.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89, S159-S172.
- Türer, Ç. C., Durmuş, D., Ballı, U., & Güven, B. (2017). Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid and serum endocan, vascular endothelial growth factor-A, and tumor necrosis factor-alpha levels. *J Periodontol*, 88(5), 493-501.
- Uitto, V. J. (2003). Gingival crevice fluid—an introduction. *Periodontology 2000*, 31(1), 9-11.
- Van Bezooijen, R. L., Roelen, B. A., Visser, A., Van Der Wee-pals, L., De Wilt, E., Karperien, M., . . . Löwik, C. W. (2004). Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *Journal of Experimental Medicine*, 199(6), 805-814.
- Van Bezooijen, R. L., Svensson, J. P., Eefting, D., Visser, A., van der Horst, G., Karperien, M., . . . ten Dijke, P. (2007). Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(1), 19-28.
- Van Dyke, T. E., Lester, M. A., & Shapira, L. (1993). The role of the host response in periodontal disease progression: implications for future treatment strategies. *J Periodontol*, 64, 792-806.
- Vernal, R., Chaparro, A., Graumann, R., Puente, J., Valenzuela, M. A., & Gamonal, J. (2004). Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol*, 75(12), 1586-1591.
- Vidal, F., Figueredo, C. M. S., Cordovil, I., & Fischer, R. G. (2009). Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol*, 80(5), 786-791.
- Vieira Ribeiro, F., de Mendonça, A. C., Santos, V. R., Bastos, M. F., Figueiredo, L. C., & Duarte, P. M. (2011). Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol*, 82(8), 1187-1196.
- Villarroya, F. (2012). Irisin, turning up the heat. *Cell metabolism*, 15(3), 277-278.
- Vlassara, H., & Bucala, R. (1996). Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes*, 45(Supplement 3), S65-S66.
- Wada, N., Maeda, H., Yoshimine, Y., & Akamine, A. (2004). Lipopolysaccharide stimulates expression of osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappa B ligand in periodontal ligament fibroblasts through the induction of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Bone*, 35(3), 629-635.

- Waldrop, T. C., Anderson, D. C., Hallmon, W. W., Schmalstieg, F. C., & Jacobs, R. L. (1987). Periodontal Manifestations of the Heritable Mac-1, LFA-1, Deficiency Syndrome: Clinical, Histopathologic and Molecular Characteristics. *J Periodontol*, 58(6), 400-416.
- Walsh, N. C., Alexander, K., Manning, C. A., Karmakar, S., Wang, J., Weyand, C., . . . Gravallesse, E. M. (2013). Activated human T cells express alternative mRNA transcripts encoding a secreted form of RANKL. *Genes & Immunity*, 14(5), 336-345.
- Wan, C. P., Leung, W. K., Wong, M. C., Wong, R. M., Wan, P., Lo, E. C., & Corbet, E. F. (2009). Effects of smoking on healing response to non-surgical periodontal therapy: a multilevel modelling analysis. *J Clin Periodontol*, 36(3), 229-239.
- Wang, X., Wang, H., Zhang, T., Cai, L., Kong, C., & He, J. (2020). Current Knowledge Regarding the Interaction Between Oral Bone Metabolic Disorders and Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 11.
- Wara-aswapati, N., Surarit, R., Chayasodom, A., Boch, J. A., & Pitiphat, W. (2007). RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol*, 78(6), 1062-1069.
- Watanabe, Y., Nagai, Y., & Takatsu, K. (2013). Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*, 5(9), 3757-3778.
- Wei, S., Kitaura, H., Zhou, P., Ross, F. P., & Teitelbaum, S. L. (2005). IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *The Journal of clinical investigation*, 115(2), 282-290.
- Weinmann, J. P. (1952). Periodontitis: etiology, pathology, symptomatology. *The Journal of the American Dental Association*, 44(6), 701-705.
- Wiebe, C. B., & Putnins, E. E. (2000). The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. *Journal-Canadian Dental Association*, 66(11), 594-599.
- Wijenayaka, A. R., Kogawa, M., Lim, H. P., Bonewald, L. F., Findlay, D. M., & Atkins, G. J. (2011). Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS one*, 6(10), e25900.
- Winkler, D. G., Sutherland, M. K., Geoghegan, J. C., Yu, C., Hayes, T., Skonier, J. E., . . . Staehling-Hampton, K. (2003). Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *The EMBO journal*, 22(23), 6267-6276.
- Wu, Y.-Y., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015). Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *International Journal of Oral Science*, 7(2), 63-72.
- Xiong, J., & O'Brien, C. A. (2012). Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 499-505.
- Xiong, J., Xue, F., & Zhao, S. (2010). Changes of TNF-A levels in serum and gingival crevicular fluid after the treatment of chronic periodontitis. *Modern Preventive Medicine*, 37(14), 2780-2783.
- Xu, J. L., Meng, H. X., He, L., Wang, X. E., & Zhang, L. (2016). The Effects of Initial Periodontal Therapy on the Serum Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand/Osteoprotegerin System in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis. *J Periodontol*, 87(3), 303-311.
- Yamamoto, M., Yamauchi, M., & Sugimoto, T. (2013). Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(10), 4030-4037.

- Yang, Y., Pullisaar, H., Landin, M. A., Heyward, C. A., Schröder, M., Geng, T., . . . Reseland, J. E. (2021). FNDC5/irisin is expressed and regulated differently in human periodontal ligament cells, dental pulp stem cells and osteoblasts. *Archives of oral biology*, *124*, 105061.
- Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Mochizuki, S.-I., Yano, K., Fujise, N., . . . Kuriyama, M. (1998). Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*, *139*(3), 1329-1337.
- Yavuz, M. C., Pekbağrıyanik, T., Sağlam, M., & Köseoğlu, S. (2019). Evaluation of milk fat globule-epidermal growth factor-factor VIII and IL-1 $\beta$  levels in gingival crevicular fluid and saliva in periodontal disease and health. *Odontology*, *107*(4), 449-456.
- Yki-Järvinen, H., SAMMALKORPI, K., KOIVISTO, V. A., & NIKKILÄ, E. A. (1989). Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *69*(2), 317-323.
- Yoon, M.-S., Jankowski, V., Montag, S., Zidek, W., Henning, L., Schlüter, H., . . . Jankowski, J. (2004). Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochemical and biophysical research communications*, *323*(2), 377-381.
- Yoshimura, A., Hara, Y., Kaneko, T., & Kato, I. (1997). Secretion of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria. *J Periodontal Res*, *32*(3), 279-286.
- Yuan, K., Chang, C. j., Hsu, P. c., Sun, H. S., Tseng, C. c., & Wang, J. r. (2001). Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction. *J Periodontal Res*, *36*(1), 18-24.
- Zhang, D., Bae, C., Lee, J., Lee, J., Jin, Z., Kang, M., . . . Lim, S.-K. (2018). The bone anabolic effects of irisin are through preferential stimulation of aerobic glycolysis. *Bone*, *114*, 150-160.
- Zhang, J., Valverde, P., Zhu, X., Murray, D., Wu, Y., Yu, L., . . . Xu, Z. (2017). Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone research*, *5*(1), 1-14.
- Zhang, M., Chen, P., Chen, S., Sun, Q., Zeng, Q., Chen, J., . . . Wang, J. (2014). The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *18*(11), 1567-1572.
- Zhang, Q., Chen, B., Yan, F., Guo, J., Zhu, X., Ma, S., & Yang, W. (2014). Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. *BioMed research international*, *2014*.
- Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., . . . Taddei, C. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The lancet*, *387*(10027), 1513-1530.
- Zhu, X., Li, X., Wang, X., Chen, T., Tao, F., Liu, C., . . . Chen, J. J. (2021). Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *Journal of cellular physiology*, *236*(1), 664-676.
- Zijngel, V., Meijer, H. F., Lie, M. A., Tromp, J. A., Degener, J. E., Harmsen, H. J., & Abbas, F. (2010). The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, *37*(6), 518-525.

## 9. EKLER

### EK-A: Etik Kurul Onay Belgesi



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

Sayı: 2020/03

12.03.2020

**Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ**

*Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.03.2020 tarihinde yapılan 2020/03 sayılı toplantısında, yürütücüsü olduğunuz "Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Tip 2 Diyabetli ve Sistemik Olarak Sağlıklı Bireylerde Dişeti Oluşu Sıvısındaki Sklerostin, İrisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  Seviyeleri Üzerindeki Etkisi" başlıklı projenin bilimsel etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.*

*Saygılarımla...*

Prof. Dr. Sevgi ÖZCAN  
NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi  
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar  
Etik Kurul Bşk

## EK-B: Gönüllü Onam Formu

17.02.2020  
Versiyon No:1

### NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ HASTA ONAM FORMU

Yapmayı planladığımız " Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Tip 2 Diyabetli ve Sistemik Olarak Sağlıklı Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısındaki Sklerostin, İrisin, RANKL\OPG, IL-6 ve TNF- $\alpha$  Seviyeleri Üzerindeki Etkisi isimli çalışmamız bu konuda yapılan ilk araştırma olması ile mevcut bilgilere önemli katkı sağlayacaktır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Yapacağımız bu çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavinin tip 2 diyabetli ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde dişeti oluğu sıvısındaki kemik yapım metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin seviyeleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

Çalışmamız toplamda 60 kişi üzerinde gerçekleştirilecektir. Rutin dişeti tedavinize başlamadan önce ve kontrol seansınızda dişeti ile diş arasında bulunan bölgeden küçük kağıt şeritler aracılığı ile dişeti oluğu sıvısı örnekleri alınacaktır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen; kontrollerinize düzenli olarak gelmenizdir. Bunların dışında herhangi bir şey talep edilmeyecektir.

Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Yapılan bu çalışma katılımcı için herhangi bir risk taşımamaktadır. Çalışma boyunca katılımcıdan herhangi bir mali destek istenmeyecektir. Katılımcının bilgileri gizli tutulacaktır. Araştırma sırasında gözlenen sonuçlar gerekirse yayın olarak kullanılacaktır. Gönüllü araştırmaya katılmak istemediği durumda herhangi bir zamanda vazgeçip araştırmadan ayrılma hakkına sahiptir. Çalışma süreci içinde herhangi bir nedenle başvurulmak istenirse; N.E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı doktoru Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ 05549471459 nolu telefon numarasından ve [fatma\\_ucan413@hotmail.com](mailto:fatma_ucan413@hotmail.com) mail adresinden ulaşılabilir.

#### *(Katılımcının/Hastanın Beyanı)*

Sayın Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dallarında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden*

*bildirmemim uygun olacağıın bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.*

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

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

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başuma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Tel.

İmza

Tarih

.../.../....