



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSİ OLAN
HASTALARIN SERUM VE TÜKÜRÜK VİSFATİN İLE
İNERLÖKİN-6 SEVİYELERİ İLE UYGULANAN
CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN BU
SEVİYELERİN DEĞİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dzhemal Mustafov TALAMANOV

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Adnan TEZEL**

**ANKARA
2019**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSİ OLAN
HASTALARIN SERUM VE TÜKÜRÜK VİSFATİN İLE
İNERLÖKİN-6 SEVİYELERİ İLE UYGULANAN
CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN BU
SEVİYELERİN DEĞİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dzhemal Mustafov TALAMANOV

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Adnan TEZEL

ANKARA
2019

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum Generalize Agresif Periodontitisi Olan Hastaların Serum Ve Tükürük Visfatin İle İnterlökin-6 Seviyeleri İle Uygulanan Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bu Seviyelerin Değişimi Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dzhemal Mustafov TALAMANOV

Tarih :

İmza :

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Periodontoloji Anabilim Dalında
Dzhemal Mustafov TALAMANOV tarafından hazırlanan
“Generalize Agresif Periodontitisi Olan Hastaların Serum Ve Tükürük Visfatin
İle İnterlökin-6 Seviyeleri İle Uygulanan Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bu
Seviyelerin Değişimi Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi”adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / / 2019

Prof. Dr. Adnan TEZEL

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Periodonsiyum	1
1.2. Periodontal Hastalıklar	5
1.2.1. Generalize Agresif Periodontitis	8
1.2.1.1. Generalize Agresif Periodontitisin Epidemiyolojisi	8
1.2.1.2. Generalize Agresif Periodontitisin Etyolojisi	9
1.2.1.3. Generalize Agresif Periodontitisin Patogenezi	13
1.2.1.4. Generalize Agresif Periodontitisin Tedavisi	17
1.3. Tükürük	19
1.4. Serum	20
1.4. Yağ Dokusu	22
1.4.1 Adipokinler	22
1.4.1.1. Visfatin	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Çalışma Popülasyonu	27
2.1.1. Gruplarının Oluşturulması	27
2.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	27
2.1.3. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri	28
2.2. Klinik Ve Radyografik Periodontal Değerlendirme	28
2.2.1. Plak indeksi (Sillness ve Loe, 1964)	28
2.2.2. Gingival indeksi (Loe ve Silness 1963)	29
2.2.3. Kanama İndeksi : (Ainamo ve Bay, 1975)	30
2.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Düzeyi	30
2.2.5. Radyografik Değerlendirme	30
2.3.1. Serum Örneklerinin Alınması	30
2.3.2. Tükürük Örneklerinin Alınması	31
2.4. Visfatin Ölçümü	31
2.4.1. Visfatin Ölçüm Prosedürü	31
2.5. IL-6 Ölçümü	32
2.5.1. IL-6 Ölçüm Prosedürü	33
2.6. İstatistiksel Analizler	33
3. BULGULAR	34
3.1. Demografik Bulgular	34
3.2. Klinik Bulgular	34
3.3. Laboratuvar Bulguları	36

3.3.1. Visfatin	37
3.3.3.IL-6	40
3.4. Korelasyonlar	43
3.4.1. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum visfatindeki değişimlerinin serum interlökindeki değişimleri ile olan ilişkisi	43
4. TARTIŞMA	44
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
ÖZET	56
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	58
EKLER	71
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



ÖNSÖZ

Periodontitis, spesifik mikroorganizmaların veya spesifik mikroorganizma gruplarının yıkıcı etkileri sonucu ortaya çıkan ve ataşman kaybı sonucunda cep oluşumu ile sonuçlanan inflamatuvar bir hastalıktır. Generalize sgresif periodontitis, klinik olarak hızlı yıkım oranı ve ilerleme hızı, erken başlangıç yaşı, spesifik yıkım paterni ve ailesel geçişi ile karakterizedir. Generalize agresif periodontitis gibi karmaşık hastalıkların immün mekanizmaların ve inflamatuvar yanıtın nasıl düzenlendiğinin bilinmesi, patogenezi anlamak için kritik öneme sahiptir. Ancak generalize agresif periodontitisin patogenezi hala net değildir. Son zamanlarda leptin, adiponektin, visfatin gibi adipokinlerin rolü inflamasyonla ilişkili hastalıklarda tanımlanmıştır. Inflamatuvar hastalıklarda visfatinin rol oynadığı gösterilmiş olmasından dolayı bu çalışmada visfatinin generalize agresif periodontitisin patogeneziindeki rolünü değerlendirmeye amaçladık.

Bu tez çalışmasında;

Doktora eğitimim süresince hoşgörüsü, güler yüzü, insanlara yaklaşımı ile saygı duyduğum; değerli bilgi, tecrübe ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim ve öğreneceğim, üzerimde çok büyük emeği olan sevgili hocam Prof.Dr. Adnan TEZEL'e.

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca anlayış, tecrübe ve bilgilerini esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat Akkaya, Prof. Dr. Yaşar Aykaç, Prof. Dr. Meral Günhan, Prof. Dr. Elif Ünsal, Doç. Dr. Gülden Ereş'e

Bu çalışmada destek ve katkılarını esirgemeyen tez izleme komitesi üyem Prof. Dr. Z. Ceren KARAHAN ve İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı çalışanlarına

Destekleri ve dostluklarıyla tez çalışmam boyunca yanımda olan Periodontoloji Anabilim Dalında asistan arkadaşlarıma ve bütün çalışanlara

Hayatımın her anında, aynı zamanda tüm eğitim yaşamım boyunca arkamda duran, hiçbir zaman, koşul ve konumda desteklerini esirgemeyen, doktora eğitimimde her

türlü zorlukta bana güç veren ve en kötü zamanlarda bana destek olan sevgili aileme,
eşime ve biricik kıma sonsuz teşekkür ederim.



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	American Academy of Periodontology
AgP	Agresif periodontitis
AK	Ataşman kaybı
BOP	Kanama indeksi
CD	Cep derinliği
CCL2	cc motif ligand 2
CRP	C-reaktif proteini
° C	Derece santigrat
GAgP	Generalize agresif periodontitis
g/ml	Gram/mililitre
GI	Gingival indeks
DM	Diabetes mellitus
dk	dakika
ELİSA	Enzim immün essey
IL-1	İnterlökin-1
IL-1RA	İnterlökin-1RA
IL-1RN	İnterlökin-1RN
IL-1β	İnterlökin-1β
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IL-10	İnterlökin-10
IL-17	İnterlökin-17
IL-23	İnterlökin-23
IgA	İmmün globülin A
IgG	İmmün globülin G
IgG2	İmmün globülin-G2

IgE	İmmün globülin-E
IFN- γ	İnterferon- γ
kDa	Kilo Dalton
KP	Kronik periodontitis
LAP	Lokelize agresif periodontitis
LPS	Lipopolisakkarit
mm	milimetre
MMP	Matrix Metalloproteinases
μ L	Mikrolitre
NAD	Nikotinamid adenine dinükleotid
NAMPT	Nikotinamid fisfiribozil transferaz
nm	Nanometre
ng/ml	Nanogram/ mililitre
NF-kB	Nükleer Faktör kB
PI	Plak indeksi
PGE2	Prostoglandin E2
pg/ml	Pikogram/mililitre
PDL	Periododontal ligament
PMNL	Polimorfo nükleer lökositler
PGE2	Prostoglandin-E2
SK	Sondalamada kanama
SCR	Scaling and Root Planing
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- α

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Generalize agresif periodontitis	7
Şekil 2.2. Generalize agresif periodontitis	8
Şekil 3.1. Visfatin serum seviyeleri	37
Şekil 3.2. Visfatin tükürük seviyeleri	38
Şekil 3.3. IL-6 serum seviyeleri	40
Şekil 3.4. IL-6 tükürük seviyeleri	41



ÇİZELGELER

Çizelge 3.1.	Kontrol ve çalışma grubunun demografik verileri	34
Çizelge 3.2.	Klinik parametreler kontrol ve çalışma grubu	35
Çizelge 3.3.	Klinik periodontal parametreler tedavi öncesi ve tedavi sonrası	36
Çizelge 3.4.	Klinik periodontal parametreler kontrol grubu ve tedavi sonrası	36
Çizelge 3.5.	Kontrol ve çalışma grubu serum ve tükürük visfatin seviyeleri	39
Çizelge 3.6.	Tedavi öncesi ve sonrası serum ve tükürük visfatin seviyeler	39
Çizelge 3.7.	Kontrol grubu ve tedavi sonrası serum ve tükürük visfatin seviyeler	39
Çizelge 3.8.	Kontrol ve çalışma grubu serum ve tükürük IL-6 seviyeleri	42
Çizelge 3.9.	Tedavi öncesi ve sonrası serum ve tükürük IL-6 seviyeleri	42
Çizelge 3.10.	Kontrol grubu ve tedavi sonrası serum ve tükürük IL-6 seviyeleri	42
Çizelge 3.11.	Serum visfatin ve tükürük visfatin değerleri arasındaki ilişki	43
Çizelge 3.12.	Serum IL-6 ve tükürük IL-6 değerleri arasındaki ilişki	43
Çizelge 3.13.	Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum visfatindeki değişimlerinin serum interlökindeki değişimleri ile olan ilişkisi	43

1. GİRİŞ

Periodontitis, spesifik mikroorganizmaların veya spesifik mikroorganizma gruplarının yıkıcı etkileri sonucu ortaya çıkan ve ataşman kaybı sonucunda cep oluşumu ile sonuçlanan inflamatuvar bir hastalıktır (Hinrichs ve Kotsakis, 2014).

Agresif periodontitis (AgP) başlangıç olarak daimi keser ve birinci büyük azı dişlerini etkileyen ve klinik olarak, hızlı ve spesifik yıkım paterni, yıkımın ilerleme hızı, erken başlangıç yaşı ve ailesel geçiş ile karakterize olan bir periodontitis formudur. Hastalığın ikincil özellikleri olarak şiddetli periodontal yıkımına rağmen nispeten daha az miktarda bakteri birikintileri, aşırı duyarlı makrofajfenotiplerinin varlığı ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis*'in artan oranı olarak düşünülmüştür (Armitage ve ark., 2010). Agresif periodontitisin etiyolojisinde farklı mikrobiyolojik, immünolojik ve genetik özelliklerin var olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Armitage ve ark., 2010 ve Lang ve ark., 1999).

AgP'in lokalize ve generalize olmak üzere iki formu mevcuttur. Lokalize agresif periodontitiste (LAP) birinci molar dişler ve keser dişler dışında en fazla iki dişte yıkım vardır ve generalize formuna göre lokalize formu daha genç bireylerde görülmekte olup periodontopatojenlere karşı daha güçlü bir antikor titresi ile karakterizedir. Generalize agresif periodontitiste (GAgP) ise, birinci molar ve keser dişler hariç en az üç daimi dişi etkileyen generalize aproksimal ataşman kayıpları ile birlikte ataşman ve kemik yıkımının epizodik olarak görünmesi, hastaların başlama yaşını ve periodontopatojenlere ve onların antijenlerine karşı nispeten zayıf serum antikor cevabı ile karakterizedir (Albandar ve ark., 2014 ve Shapira L ve ark., 1994).

İnterlökin-6 (IL-6), agresif periodontitiste bakteri ve ürünlerine karşı (Batoöl ve ark., 2018) immün-inflamatuvar yanıtı yönlendiren proinflamatuvar bir sitokin olup; monosit, fibroblast, endotel hücreleri, makrofajlar, T- ve B-lenfositleri,

keratinositler olmak üzere birçok farklı hücrelerden sentezlenir (Batool ve ark. 2018 ve Pirm ve ark. 2017). Birçok inflamatuvar hastalıkta yükselen IL-6; osteoklast farklılaşması, kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumunun inhibisyonu gibi görevlere sahiptir (Toker ve ark., 2017). Periodontal inflamasyonun şiddeti ve dokudaki IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon mevcut olmasından dolayı IL-6, aktif periodontal lezyonların teşhisi için önemli bir biobelirteç olarak değerlendirilebilir (Alwan ve ark., 2015).

Adipoz dokuda (yağ dokusu), leptin, adiponektin, visfatin, rezistin gibi çeşitli metabolik olaylarda önemli görevleri olan birçok adipokinler sentezlenmektedir. Bu adipokinlerin yanında yağ dokusunda Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), İnterlökin-6, İnterlökin-8 (IL-8) gibi farklı sitokinler de salgılanmaktadır. Visfatin adipokin olarak tarif edilse de yağ dokusu ile birlikte periferik kan monositleri (Dahl ve ark., 2007), lenfositler (Samal ve ark., 1994), makrofajlar (Curat ve ark., 2006 ve Moschen ve ark., 2007), dendritik hücreler olmak üzere adiposit olmayan birçok farklı hücreden de sentezlendiği gösterilmiştir (Pradeep ve ark., 2011). Visfatin, romatoid artrit, tip-2 diyabet, sepsis, akut akciğer yaralanması ve sedef hastalığı gibi önemli inflamatuvar hastalıklarda rol oynadığı tespit edilmiştir (Gentelini ve ark., 2011; Jia ve ark., 2004 ve Moschen ve ark., 2005). Aynı zamanda birçok immün fonksiyonları olan visfatin, IL-6 , İnterlökin-1 β (IL1 β) ve TNF- α 'nın ekspresyonunu stimüle ederek lokal ve sistemik artışlarına neden olmaktadır (Tabari ve ark., 2015).

Yapılan birçok çalışmada, visfatinin periodontal hastalıkla birlikte arttığı gösterilmiş ve periodontal hastalıklar için inflamatuvar bir biobelirteç olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır (Pradeep ve ark., 2011). Bu bilgilerden yola çıkılarak çalışmamızda agresif periodontitisin patogeneğinde visfatinin olası rolünün değerlendirilmesi amaçlandı. Periodontal olarak sağlıklı bireyler ile generalize agresif periodontitis hastalarında serum ve tükürük visfatin ve IL-6 seviyeleri ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin visfatin ve IL-6 seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmek çalışmamızın amacını oluşturdu. Bu çalışmada visfatinin generalize agresif periodontitiste yeni bir biobelirteç olabileceği hipotezi test edildi.

1.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum dişi çevreleyen ve destekleyen doku ünitesidir. Dişeti, alveolar kemik, periodontal ligament (PDL) ve sementten oluşup dişlerin, alveoler kemiklerine bağlanması ve gingivanın yüzey bütünlüğünü koruması ana fonksiyonudur. Oluştuğu komponentlerden her biri kendine özėü lokalizasyon, biyokimyasal ve yapısal kompozisyona sahip olmasına rağmen tek bir ünit şeklinde fonksiyon görmektedir (Fiorellini J.P. ve Stathopoulou P.G., 2014).

1.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal dokularda görünen bütün patolojik durumlar periodontal hastalıklar olarak isimlendirilir. Bu hastalıklar günümüzde ekogenetik hastalıklar olarak da kabul edilir, çünkü sadece bakterilerin doku üzerindeki etkileri değil aynı zamanda konakçı immün ve inflamatuvar yanıtın, lokal ve sistemik çevre faktörlerinin dişeti ve periodontal bağ dokusu yapısı ve fonksyonu üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır (Bartold ve ark., 2006 ve Tapasheti ve ark. 2013).

Yıllar içinde sürekli değişen kriterler doğrultusunda periodontal hastalıkların pek çok sınıflaması yapılmış, 1999 yılında ‘‘American Academy of Periodontology’’ (AAP) önderliğinde yapılan ‘‘İnternational Workshop’’ta kabul edilen sınıflamada periodontal hastalıklar şu şekilde sınıflanmıştır (Hinrichs J.E. ve Kotsakis G., 2014)

I. Gingival hastalıklar

- Plağa bağlı olan gingival hastalıklar
- Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar

II. Kronik periodontitis

- Lokalize kronik periodontitis
- Generalize kronik periodontitis

III. Agresif periodontitis

- Lokalize agresif periodontitis
- Generalize agresif periodontitis

IV. Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitisler

V. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

- Nekrotizan ülseratif gingivitis
- Nekrotiza ülseratif periodontitis

VI. Abseler

- Gingival Apse
- Periodontal Apse

VII. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitisler

- Endodontik – periodontal lezyonlar
- Periodontal – endodontik lezyonlar
- Kombine lezyonlar

VIII. Gelişimsel veya Edinsel Deformiteler ve Durumlar

Periodontal hastalıklar biyofilm ve konak immün-inflamatuvar cevabı ile ortaya çıkan, lokal etkenler, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık gibi faktörlerin de rol oynadığı kompleks ilişki sonucunda ortaya çıkan patolojik durum ile karakterize

olan hastalıklardır. Bu etiyolojik faktörlerin konak savunma mekanizmalarıyla etkileşimi sonucunda ortaya çıkan inflamasyonun sadece dişetinde sınırlı kaldığı zaman gingivitis meydana gelmektedir. Bu durum tedavi edilmediğinde her hastada olmasa da inflamasyonun şiddeti artar ve hastalığın ilerlemesi ile dişeti ile beraber periodonsiyumun diğer komponentlerinin de etkilenmesi sonucunda periodontitis meydana gelir. Gingivitiste, dişetinde klinik olarak kızarıklık, ısı değişikliği, kontur değişikliği, sondalamda kanama gibi semptomlar görülür (Carranza ve ark., 1959). Genelde plağın uzaklaştırması ve hastanın oral hijyeninin düzeltilmesi ile geri dönüşümlü bir tablodur.

Periodontitis, dişin destek dokularında meydana gelen, spesifik mikroorganizmalar veya mikroorganizma gruplarından kaynaklanan ve periodontal ligamentlerde ve alveolar kemikte progresif yıkım ile sonuçlanan inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Periodontitis ve gingivitis arasındaki en önemli fark, klinik olarak saptanabilen ataşman kaybıdır. Bu kayıp kemik rezorpsiyonu, dişeti çekilmesi ve/veya cep oluşumu ile birlikte seyretmektedir (Hinrichs ve Kotsakis, 2014).

1.2.1. Generalize Agresif Periodontitis

1999'daki sınıflamada AAP tarafından Agresif periodontitis terimi hızlı yıkım gösteren periodontal hastalıkların tanımı için kullanıldı. Bu tanım ile daha önce kullanılan erken periodontitis, juvenil periodontitis ve hızlı ilerleyen periodontitis gibi terimlerin agresif periodontitis adı altında toplanması amaçlandı (Nibali ve ark., 2015).

Agresif periodontitis, genellikle periodontitisin klinik belirtilerinin erken yaşlarda başlamasıyla karakterize olan ve vakalarda aile içinde geçiş için belirgin eğilim gösteren, nadir, genellikle şiddetli, hızlı ilerleyen formlarını içermektedir (Lang ve ark., 1999). Kronik periodontitisten farklı olarak agresif periodontitis, sistemik olarak sağlıklı bireylerde hızlı yıkım paterni, az veya hiç plak

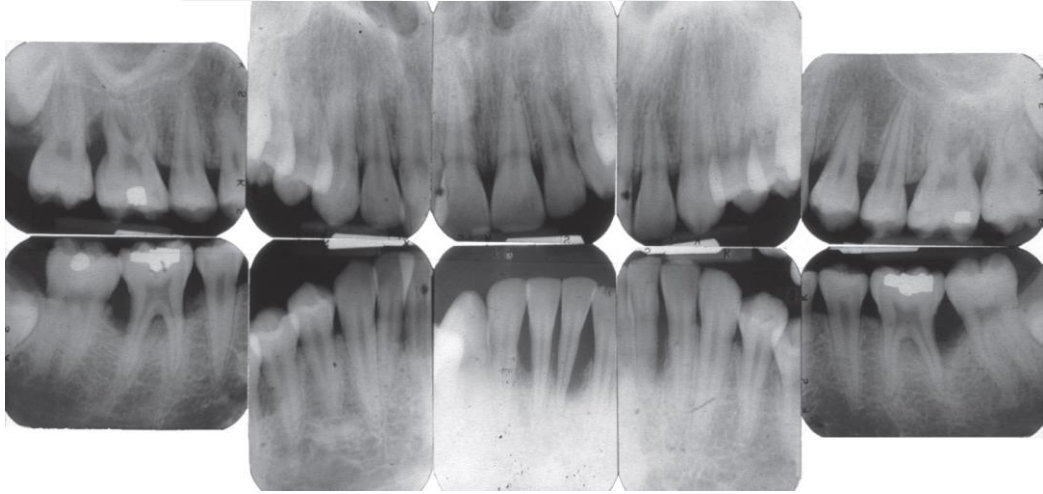
akümülayonunun olmaması ile genetik geçiş eğilimi göstermesidir (Tonetti ve ark.,1999). Bununla birlikte her hastada olmasa da çoğunlukla var olduğu kabul edilen ve teğhisi kolaylaştıran ikincil özellikler mevcuttur. Bunlar periodontal doku yıkımının şiddeti ile uyuşmayan mikrobiyal birikim miktarı, yüksek oranlarda *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve bazı toplumlarda *Porphyromonas gingivalis* mevcudiyeti, fagosit anomalileri, bakteriyel endotoksinlere karşı yüksek miktarlarda prostanglandin E2 (PGE2) ve İnterlökin-1β üretimini içeren aşırı-duyarlı makrofaj fenotipi mevcudiyeti ve ataşman ve kemik yıkımın ilerlemesinin kendisini durdurabilir olmasıdır (Lang ve ark., 1999).

AgP, genel olarak 30 yaş altındaki bireylerde görölse de bu yaşın üstündeki bireylerde de görölebileceği gösterildiğinden yaş tek başında hastalığın teğhis kriteri olarak alınmamaktadır. Bu nedenle agresif periodontitisi kendi içinde sınıflandırırken hastanın yaşı, kesici diş ve birinci molar dişi hariç etkilenen diş sayısı ve periodontopatojenlere karşı konak cevabının şiddetini dikkate almak gerekir (Lang ve ark.,1999). Bu doğrultuda agresif periodontitis klinik ve radyografik özelliklerini göz önünde bulundurarak lokalize ve generalize olarak sınıflandırılır.

Lokalize agresif periodontitiste birinin birinci molar dişi olmak üzere, en az iki daimi dişinde interproksimal bölgede ataşman kaybı olması ve birinci molar ve kesici dişler dişında iki dişten fazla dişi içermeyen yıkımın olması karakteristiktir. Generalize formuna göre lokalize formu daha genç bireylerde görölmekte olup periodontopatojenlere karşı daha güçlü bir antikor titresi ile karakterizedir. Bu güçlü serum antikor cevabı ise hastalığın lokalize kalmasına sebep olabilirken daha zayıf bir cevaba sahip kişilerde generalize formuna dönüşmesine de neden olabileceği gösterilmiştir (Albandar ve ark., 2014 ve Shapira ve ark., 1994). Bu ise LAP ve GAgP aynı hastalığın fenotipik varyasyonları olabileceği anlamına gelmektedir. Bu öneri, aynı kişilerde zamanla LAP'ın GAgP'ye dönüştüğünü gösteren birkaç raporla desteklenmektedir (Albandar ve ark., 2014 ve Shapira ve ark., 1994).

Generalize agresif periodontitiste ise, birinci molar ve kesici dişler hariç en az üç daimi dişi etkileyen interproksimal bölgelerde yaygın ataşman kayıpları ile

karakterize bir tablo mevcuttur. GAgP hastalar genellikle 30 yaşın altında olup periodontopatojenlere karşı nispeten zayıf serum antikor cevabı mevcuttur. Ataşman kaybı ve kemik yıkımı epizodik bir seyir göstermektedir (Albandar ve ark., 2014 ve Shapira ve ark., 1994). Yıkımın epizodik olmasından dolayı iki farklı klinik tablo ortaya çıkabilir. Birisinde şiddetli akut inflame doku genellikle proliferer, ülsere, ateş kırmızısı renkte ve enfekte olur. Spontan veya hafif bir uyarıda görülen kanama ve süpürasyon önemli bir bulgu olabilir. Bu doku cevabı yıkıcı safhada olur ki bu dönemde aktif ataşman ve kemik kaybı mevcuttur. Diğerinde ise inflamasyondan yoksun dişeti pembe renktedir ve pürtüklü yapısını kaybetmemiş olabilir. Farklı ılımlı klinik görünüşe rağmen sondalamada derin cepler ortaya çıkabilir. Bu doku cevabı hastalığın remisyon döneminde olan kemik seviyesinin sabit kaldığı dönemdir. GAgP hastalarda ileri yıkım periyodlarını haftalar, aylar ve yıllar sürebilen remisyon dönemleri izleyebilir.



şekil 2.1.Generalize agresif periodontitis. 28 yşında kadın, sigara içmeyen hastada Generalize agresif periodontitis. Carranza's Clinical Periodontology, 12th editions.: 330 (Courtesy Dr. Hendrik Schulze, Bonn, Germany)



Şekil 2.2. Generalize agresif periodontitis. 28 yaşında kadın, sigara içmeyen hastada Generalize agresif periodontitis. Carranza's Clinical Periodontology, 12th editions.: 330 (Courtesy Dr. Hendrik Schulze, Bonn, Germany)

1.2.1.1. Generalize Agresif Periodontitisin Epidemiyolojisi

Agresif periodontitisin epidemiyolojisi farklı coğrafik bölge ve ırklarda anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir. Genç ve erişkinlerde görülme sıklığını baz alan araştırmalarda agresif periodontitisin genç hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Araştırmalar, agresif periodontitisin Afrika popülasyonlarında en yaygın olduğunu göstermekte olup hastalık prevalansının %1 ile %5 arasında olduğu bildirilmiştir (Albandar ve ark., 2002 ve Haubek ve ark., 2001). Kuzey Amerika'da, hastalığın beyaz ırkın yaklaşık %0,1-0,2'sini, Hispaniklerin %0,5-1,0'ını ve siyahların %2,6'sını etkilediği rapor edilmiştir (Cappelli ve ark., 1994). Güney Amerika'da ise hastalık prevalansının %0,3 ile %2,0 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Tinoco ve ark., 1997). Asya popülasyonlarında hastalık prevalansının %0,2 ile %1,0 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Susin ve ark., 2014). Öte yandan, Kuzey ve Orta Avrupa'da yaşayan beyaz ırkta prevalansının %0,1 (Saxby ve

ark., 1987), Güney Avrupa popülasyonlarında ise prevalansının % ~ 0,5 olduğu rapor edilmiştir (Susin ve ark., 2014). Genel olarak GAgP'in her bir tipinde siyahların beyazlardan daha büyük risk altında oldukları ve erkeklerde kadınlardan daha sık GAgP görüldüğü rapor edilmiştir. Hastalık prevelansı az olsa da GAgP'in yıkım şiddeti ve ilerleme eğilimi göz önünde tutulduğunda hem hekim hem de toplum için önemi ortaya çıkmaktadır.

1.2.1.2. Generalize Agresif Periodontitisin Etyolojisi

Mukoza ve vücudun diğer anatomik bölgelerindeki mikroorganizma toplulukların tamamı insan mikrobiyomunu içermektedir. Ağız mikroflorasında aerobik ve anaerobik olmak üzere yüzlerce farklı mikroorganizma türleri mevcuttur. Bu mikroorganizma toplulukları ve insan konağı arasındaki denge sağlığımızın idamesinde veya hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Bu dengenin bozulması bakteri çeşitliliğinde değişikliklere neden olur ve potansiyel patojenik bakterilerin aşırı üremesi, konağa yararlı bakteri türlerinde ise azalma oluşmasıyla çeşitli inflamatuvar hastalıklar oluşmaktadır (Round ve ark., 2009). Periodontal olarak sağlıklı bireylerin biyofilminde gram-pozitif bakteriler fazlayken periodontal hastalığın ortaya çıkmasıyla bakteri türlerindeki değişiklikler sonucu gram-negatif bakteriler baskın hale gelmesi ile periodontitis hastalarında anaerobik türlerin oranı artması (Slots ve ark. 2002) buna örnektir.

Agresif periodontitis, karmaşık bir süreç sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Polimikrobiyal biyofilmdeki bakteri ile konak arasındaki ilişkide, konak cevabı, konak savunmasındaki yetersizlikler ve genetik yatkınlık gibi faktörler rol oynarlar. Bu faktörlerden her biri konağın duyarlılığında ve dolayısıyla hastalığın ortaya çıkmasında farklı rol oynar (Kulkarni ve ark., 2014).

Enfektif bir hastalık olarak kabul edilen generalize agresif periodontitisin ortaya çıkmasında plağın primer rol oynadığı tartışmasızdır. Subgingival biyofilminde 700'e yakın bakteri türü tanımlanmış olup (Kumar ve ark., 2005) derin

periodontal ceplerde bu bakterilerin üçte ikisinin gram-negatif olduğu gösterilmiştir (Newman ve ark., 1976 ve Socransky ve ark., 1977). Agresif periodontitiste doku yıkımın erken yaşta başlaması ve yıkımın şiddeti ile plak miktarı arasında korelasyonun görülmemesi; konak cevabındaki farklılıkların yanı sıra, AgP’li bireylerin subgingival florasında yüksek patojenitesi olan mikroorganizmaların varlığını ortaya koymaktadır. Biyofilmde bulunan bakterilerin patojen olarak belirlenebilmeleri için en az üç özelliğe sahip olmaları gerekmektedir. Birincisi periodontal bölgede kolonize olabilmeleri ve varlıklarını sürdürebilmeleri, ikincisi konak savunma mekanizmalarından kurtulabilmeleri ve üçüncüsü ise doğrudan veya dolaylı ürünleri ile doku yıkımına neden olabilmeleridir (Schenkien 1999). Generalize agresif periodontitisin ortaya çıkmasında önemli rol oynayabilecekleri düşünülen patojenlerin pek çoğu tespit edilmiştir (Darveau ve ark., 2010). Bunlardan özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* ile generalize agresif periodontitis arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca, *Capnocytophaga* türleri, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia* ve *Campylobacter rectus* gibi bazı mikroorganizmalar da GAgP hastalarında sıklıkla saptanmıştır. Bu mikroorganizmaların her biri konağın savunmasını farklı şekilde etkileyebilecek farklı virülans faktörlerine sahiptir.

Gram negatif çomak şeklinde, fakültatif anaerob ve hareketsiz bir bakteri olan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* hastaların %90’ından izole edilmiştir (Asikainen ve ark., 1991 ve Listgarten ve ark., 1995). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, lökotosin ve sitotelyal yayılma toksini gibi farklı virülans faktörleri salgılaması, kollajene bağlanabilmesi (Ruiz ve ark., 2000), epitel hücre invazyonu yapabilmesi (Meyer ve ark., 199) ve tedaviden sonra seviyelerinin düşmesiyle özellikle dikkat çekmiştir. Bu özellikleri göz önünde bulundurulduğunda *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* birçok mikroorganizma arasından gerçek enfeksiyon ajanı olarak tanımlanabilmesine sebep olmuştur. Zorunlu bir anaerob olan *Porphyromonas gingivalis*; konak immün ve inflamatuvar yanıtını bozması, fagositlerden kurtulabilmesi ile birlikte kollajenazlar ve proteazlar gibi kuvvetli enzimler ve endotoksin, yağ asitleri gibi birçok toksik ajanları üretmesi ile önemli bir

periodontopatojendir (Aduse-Opoku ve ark., 2006; Curtis ve ark., 2001 ve Shah ve ark., 1993). Çeşitli çalışmalarda generalize agresif periodontitisli hastalarda *Porphyromonas gingivalis*'e karşı yüksek lokal ve sistemik immün cevap gösterilmiştir (Murray ve ark., 1989 ve Vincen ve ark., 1985). *Tannerella forsythia* da hareketsiz, zorunlu anaerob bir bakteri olup gram-negatif öorfolojidedir. Yüzey ile ilişkili glikoproteinler sayesinde epitel hücrelerine tutunabilen ve epitel bariyerini bozabilen önemli başka bir periodontopatojendir (Lee ve ark., 2006 ve Saito ve ark., 1997). Ayrıca lipopolisakkarit (LPS) yapıdaki endotoksin, tripsin benzeri proteaz, BspA proteini gibi virulans faktörlere sahiptir. *Treponema denticola* ise lüsinden zengin protein (Lrr) , Dentilisin (PrtP) gibi virölans faktörlere sahiptir (Okuda ve ark., 2007 ve Rosen ve ark., 2008). Takeuchi ve ark., (2003) ve Gajardo ve ark., (2005) çalışmalarında generalize agresif periodontitisli hastaların %65 ila %100'ünde *Treponema denticola* tespit edildiğini bildirmişlerdir. Gram-negatif, anaerobik çomak olan *Fusobacterium nucleatum*, anaerobik olmasına rağmen düşük miktarlarda oksijen varlığında canlılığını koruyabilen bir bakteridir (Bolstad ve ark., 1996). Pek çok konak protein, periodontopatojen ve konak hücrelerine bağlanabilme özelliği (Kinder ve ark., 1993 ve Winkler ve ark., 1987) olan *F. nucleatum* porin, dış membran proteinleri ve LPS gibi virölans faktörlerine sahiptir. Lökotoksine sahip olmamakla birlikte epitel dokusunda invazyon yapabilme yeteneğine sahiptir (Han ve ark., 2000).

GAgP'teki periodontal yıkım patojen mikroorganizmalar ve konağın savunma sistemi arasındaki etkileşim sonucunda başlar (Kulkarni ve ark., 2014 ve Schenkein ve ark., 1994) ve bu etkileşim birçok lokal ve sistemik faktörlerden etkilenmektedir (Albandar ve ark., 2002). Kronik ve agresif periodontitiste patogeneze ve doku yıkım mekanizması benzerlik gösterse de agresif periodontitiste konağa bağlı faktörler çok daha belirgindir (Smith ve ark., 2010). Ancak kronik periodontitiste lokal faktörlerin, konağa bağlı faktörlere göre daha önemli rol oynadığı saptanmıştır (Albandar ve ark., 2002). Bear ve ark. (1971) GAgP hastalarda nispeten az görünen plak ve kalkulusun yanında yıkıma neden olan lokal etiyolojik faktörlerin olması GAgP hastalığının özelliği olduğunu belirtmişlerdir (Seidler ve ark., 1950).

Periodontal yıkım ile sonuçlanan lokal inflamasyonun başlaması ve buna bağlı konak cevabının uyarılması için plak birikimi önkoşuldur (Kornman ve ark., 2008). Waerhug ve ark.'ın (1976; 1977) yaptığı çalışmalarda AgP hastalarında subgingival plağın çok ince olduğu ve çok nadir kalkulusa dönüştüğü rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, AgP hastalarında ataşman yıkımı için plağın önkoşul olduğu, ancak bu hastalarda meydana gelen yıkımın sadece plak varlığı ile açıklanamadığı ortaya koymuştur. Doku yıkımı ve plak oluşum hızının bireyler arasında değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir (Jin ve ark., 2002). Doku yıkımının, lokal faktörler ve plak oluşum hızı arasında korelasyon göstermemesi, hastalık gelişmesinde başka etiyolojik faktörlerin rol oynayabileceğini göstermektedir. Buna rağmen çeşitli çalışmalar, bazı AgP hastalarında lokal faktörlerin daha yaygın olduğunu ve bu hastalarda lokal faktörlerin AgP geliştirme riskini artırdığını rapor etmiştir (Albandar ve ark., 1996 ve Susin ve ark., 2005).

Diğer yandan hastalığın gelişme riskini artıran birçok genetik faktörler belirlenmiştir (Vieira ve ark., 2014). Kalıtsal otozomal resesif mekanizmalar periodontal hastalığın görünümü ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. AgP'te, lökositik endotoksin stimülasyonunun ardından, interlökin-1 (IL-1), PGE2 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin üretiminde bireyler arasında farklılıklar rapor edilmiştir. Bireysel IL-1 ve TNF- α üretimindeki farklılıklarla ilişkili genetik polimorfizmlerin varlığına ek olarak AgP ile ilişkili IL-4 geninde değişimlerin olduğu rapor edilmiştir. Bu gen, B-lenfositlerden İmmünoglobulin-G (IgG) ve İmmünoglobulin-E (IgE) antikorlarının üretimini uyarır ve T-hücrelerine farklılaşma prosesi, makrofajların inflamatuvar cevabını ve IL-1 üretimini engeller (Gutiérrez ve ark., 2015). Laine ve ark. (2012) ise İnterlökin-1RN (IL-1RN), IL-1 β ve İL-6 sitokinleri ile ilgili gen polimorfizmleri rapor etmişlerdir. Ayrıca spesifik olarak, AgP'te periodontal patojenlere karşı verilen cevapta nötrofillerin kemotaksi, fagositoz ve bakteri öldürme bozuklukları olduğu gösterilmiştir (Kantarci ve ark., 2003 ve Ryder ve ark., 2010).

1.2.1.3.Generalize Agresif Periodontitisin Patogenezi

Diş yüzeyine gevşekçe tutunan bakterilerin cep içerisine yayılması ile başlayan enfeksiyonun; birleşim epitel hücrelerinin yüksek yenilenmesi, cep sıvısının dışarı akışı ve polimorfonükleer lenfositlerin (PMNL) birleşim epitelinden yönlendirilmiş göçü gibi mekanizmalardan oluşan ilk savunma hattı ile kontrol altına alınabileceği düşünülür. Bu mekanizmaların etkinliği cep sıvısında bulunan spesifik antikorlar ve kompleman fragmanlarının varlığı ile ilişkilidir (Page ve ark., 1990). Sağlıklı periodonsiyumdaki düşük dereceli inflamasyonda da görülen bu cevap, mikrobiyal biyofilm lehine denge bozulduğunda, bir takım kompleks inflamatuvar reaksiyon zinciri ile aktive olur (Nibali ve ark., 2015).

Plak birkimi sonucu dişeti cep sıvısında artış, dokuda ödem, PMNL göçü ve bağ dokusu kaybı ile kendini gösteren subklinik düzeyde bir lezyon meydana gelir. Aynı zamanda bakteri ve onların enzimleri ve metabolik son ürünlerinin etkisiyle birleşim epitelinin geçirgenliğinde artış meydana gelir. Bunun sonucunda bakteri ürünlerinin birleşim epitelini geçip dokuya invazyonu görülür, diğer yandan ise dişeti cep sıvısı salınımında artış görülür. (Gregory ve ark., 2015). Saglie ve ark.'ın (1988) çalışmasında *A. actinomycetemcomitans*'ın birleşim epitelini geçip bağ dokusunu istila edebildiği gösterilmiştir. Han ve ark. (2000) ise *F. nucleatum*'un epitel dokuya invaze olduğunu açıklamışlardır. Bu çalışmalarda sadece bakterilerin ürünleri değil bakterilerin kendileri de geçirgenliği artmış dokulara invazyon göstermektedir. Bu invazyonla birlikte bakteri duvarındaki bileşenler ve bakteri ürünleri de dokularda etki etmeye başlar. Bakteri duvarındaki bileşenler alternatif yol ile komplemanı aktive ederek C3a ve C5a gibi anafilatoksinleri salgılanmasına neden olur. Bu anafilatoksinler ile uyarılan mast hücreleri vazodilatör aminleri salgırlar. Bu vazodilatör aminler ise damar geçirgenliğini artırarak PMNL'lerin damarlardan çıkışına ve TNF- α gibi önceden oluşan sitokinlerin salgılanmasına neden olurlar (Gregory ve ark., 2015).

Cep içerisindeki PMNL'ler, IL-1, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve yüksek seviyede IL-17'yi de içeren birçok sitokin salgırlar. Bununla birlikte

biyofilmin içindeki bakterileri fagosite edemeyen PMNL ortama bir takım lizozomal enzimleri salgırlar. Ancak bu enzimlerin bir kısmı dokulara dönüp doku yıkımına neden olmaktadır (Brinkman ve ark., 2004). Bu nedenle dokularda iki yönlü yıkım meydana gelir. Bunlardan birincisi mikroorganizma ve onların ürünleri, diğeri ise konak inflamatuvar cevabı sonucunda oluşur (Tonetti ve ark., 1993). Bu nedenle doku yıkımının inflamatuvar süreç tarafından yürütüldüğü düşünülmektedir (Williams ve ark., 1985). Ancak AgP hastalarında PMNL'ler azalmış göç ve çeşitli antibakteriyel fonksiyonlarda yetersizlik gösterdiği ve bu yetersizliklerin AgP'in etiolojisinde önemli rol oynadığı rapor edilmiştir (Van Dyke ve ark., 1988). Bu anomalilerin aynı aile bireylerinde görülmesi de kalıtsal olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Agarwal ve ark., 1996).

İlerleyen lezyonda başta B-lenfositleri, T-lenfositleri ve makrofajların miktarında artış, PMNL miktarında ise düşüş görülür (Greenspa ve ark., 1979 ve Mackler ve ark., 1977). Plazma hücrelerin genel olarak IgG ve daha az miktarda IgA üreten hücrelerden oluştuğu bulunmuştur (Mackler ve ark., 1977). Ebersole ve ark. (1984) yaptıkları çalışmada AgP ile ilişkili patojenlere karşı üretilen antikorların seruma göre cep sıvısındaki miktarlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu durum, antikorların büyük kısmının inflamatuvar infiltrattan lokal olarak üretildiğinin kuvvetli bir göstergesidir. GAgP hastalarında *P. gingivalis*'e karşı düşük düzeyde serum antikorları ile birlikte düşük avidite (antikor ve kompleks bir antijen arasındaki bağlanma kuvveti) bulunmuştur. Bu sonuçlar, bazı GAgP hastalarında bu bakterilere verilen cevabın yetersiz olduğunun göstergesidir. Bununla birlikte cep içerisindeki T-lenfosit hücrelerinin ise AgP'te daha güçlü aktivasyonu hastalarda daha ileri yıkımına neden olduğu iddia edilmiştir (Kramer ve ark., 2013 ve Offenbacher ve ark., 2007). Nowak ve ark.'nın (2013) yaptıkları çalışmada da AgP'li hastalarda T-lenfositlerinin daha güçlü aktivasyonunun, bu hastalarda gözlenen daha belirgin doku yıkımına neden olduğu ileri sürülmüştür. Bölgedeki T-lenfositlerin alt tiplerine bakıldığında azalmış yardımcı T-lenfositleri ile baskılayıcı T-lenfosit oranı gösterilmiştir; bu sonuçlar ise GAgP'in değişmiş bölgesel immün regülasyona neden olabileceği tahmin edilmektedir (Tuabman ve ark., 1991).

Cep epitelinin artmış geçirgenliği ve ülserasyonu bakteri ürünlerinin girişine daha da izin vererek, lökositik endotoksin stimülasyonu ardından IL-1, IL-6, IL-8, PGE2 ve TNF- α (Gemmel ve ark., 1997 ve Frías-Muñoz ve ark., 2017) gibi inflamatuvar sitokinlerin yanında siklooksijenaz 2 ve çeşitli kemokinlerin (cc motif ligand 2 [CCL2]), ve matriks metaloproteinazlar gibi çeşitli proteazların (Yucel-Lindberg ve ark., 2013) devamlı üretimine yol açarak inflamatuvar sürecin devam etmesine neden olur. Offenbacher ve ark.'nın (1993) yaptıkları çalışmada periodontal olarak sağlıklı, kronik periodontitis ve agresif periodontitis hastalarda PGE2'nin seviyeleri karşılaştırılmış ve PGE2 seviyelerinin AgP hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda GAgP'te IL-1 ve TNF- α ile uyarılan Th2 hücreleri tarafından salgılanan ana sitokinler interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), IL-6 ve interlökin-10 (IL-10)'dur (Robati ve ark., 2011). Bunlardan antikor üretimine yardımcı olan IL-4, B-lenfosit hücresi uyarıcı faktör olarak kabul edilir ve IgE'ye dönüşümü destekler (Paul ve ark., 1991). IL-6 ise, osteoklastların aktivitesini uyarak inflamasyon ve kemik rezorpsiyonunda görev alır (Kornman ve ark., 2000). Robati ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerde ve GAgP olan bireylerde IL-6 seviyelerini değerlendirmişler ve GAgP'li hastalarda IL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişler, IL-6'nın artmış seviyesinin, GAgP hastalarında periodontal yıkıma yol açabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Aynı zamanda başta fibroblastlar olmak üzere birçok hücre, IL-1, IL-6, TNF- α ve PGE2 başta olmak üzere birçok inflamatuvar sitokin ile uyarılınca, primer amacı ekstrasellüler matriksi yıkmak olan, proteinazlar ailesinden matriks metaloproteinazları (MMP) üretirler. Bu MMP'ler ataşman kaybı ile sonuçlanan ekstrasellüler matriksin yıkımına neden olurlar. Bununla birlikte bakterilerden salgılanan kollajenaz gibi çeşitli enzimlerin katkısıyla periodontal ligamandaki kollajen liflerinin yıkımı devam eder, kemik rezorpsiyonu ilerler, cep epiteli sağlam bir bariyeri korumak için apikale göç eder ve sonuç olarak periodontal cep derinleşir.

AgP hastalarında periodontopatojenlere karşı oluşan antikorlar cep sıvısında seruma göre daha yüksek bulunmuştur; bu ise antikorların büyük miktarda bölgedeki infiltrat tarafından üretildiğini göstermektedir (Hall ve ark., 1994).

Araştırmalar, imm nodominant *A. actinomycetemcomitans* antijeni serotip özel karbonhidrat olarak tanımlamıştır; dahası, LAP hastalarında bu karbonhidrata reaktif olan antikorların büyük çoğunluğunun İmmünoglobülin-G2 (IgG2)'den oluştuğu gösterilmiştir (Califano ve ark., 1992). GAgP hastaları sıklıkla *A. actinomycetemcomitans* için seronegatifir ya da düşük titrede antijenle birleşme yeteneği sergilemektedir. Bu nedenle, *Anti-A. actinemycetemcomitans* serotip polisakkarit IgG2'nin LAP'nin geniş alana yayılmasına karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

 nemli olan bir durum da, GAgP hastalarında *P. gingivalis*'e antikor cevabını bildiren bulgulardır. Bu hastalık formuna sahip hastalar sıklıkla hem *P. gingivalis* 'e karşı da düşük aviditeli antikorlar sergilemektedir. Bu durum, bazı GAgP hastalarının bu bakterilerle etkin şekilde başa çıkmasında özel bir yetersizliği olduğunu göstemektedir. Ancak, önemli olarak, *P. gingivalis* 'e karşı oluşan antikorların hem titreleri hem de aviditesi tedavi ile arttırılabilir.

Bütün inflamtuvar hastalıklarda olduğu gibi agresif periodontitiste de konak cevabı, bir takım proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri ve spesifik sitokin reseptörlerini içeren kompleks sitokin a ı aracılıyla gerçekleşir (Toker ve ark., 2017). Sitokinler   z nebilir protein yapısındadırlar ve hücreler arasında haberci olarak görev g r rl r. Çok düşük konsantrasyonlarda etkili olan bu sitokinler, dokularda geçici olarak üretilirler ve öncelikle üretildikleri bölgede lokal olarak etki ederler. Sitokinler, inflamatuvar hücreleri ( rne in nötrofiller, makrofajlar, lenfositler) ve ayrıca periodonsiyumdaki yerleşik hücreleri içeren çok sayıda hücre tipi tarafından üretilirler (Takashiba ve ark., 2003). Kronik iltihaplanma ile doku hasarına yol açan derin biyolojik etkilere sahiplerdir. Böylece periodonsiyumda aşırı sitokin üretimi ile birlikte diğer inflamatuvar mediatörlerin üretimi, hastalığın klinik belirtilerini karakterize eden doku hasarına yol açar. Örneğin, sitokinler, fibroblast ve osteoklastları indükleyerek ba  dokusunun yapısal bileşenlerini parçalayan proteolitik enzimlerin salgılanmasına neden olur boylece ba  dokusu ve alveolar kemiğin tahribatına aracılık ederler (Bartold ve ark., 2006). Sitokinler periodontal hastalıkta immün yanıtın tüm aşamalarında anahtar rol oynar (Preshaw ve ark.,

2011). Bu sitokinlerden IL-6 multifaktoriyal bir sitokin olup T-lenfosit proliferasyonu, B-lenfosit farklılaşması ve B-lenfositlerden immünoglobulin salınımını uyarmak gibi birçok biyolojik fonksiyonlara sahiptir (Kishimoto ve ark., 2011). IL-6, inflamasyon reaksiyonlarında ve immün cevabın uyarıldığı birçok durumlarda sentezlenmektedir (Noh ve ark., 2013). Periodontal hastalıklarla ilgili olarak çeşitli çalışmalarda iltihaplı dişeti dokularında sağlıklı dokulara göre daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (Bartold ve ark., 1991 ve Noh ve ark., 2013). IL-6'nın periodontitisli bireylerin dişeti sulkus sıvısı ve dişeti doku örneklerinde artmış olduğu gösterilmiştir. (Stefani ve ark., 2013). Bu interlökinin sekresyonu IL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerle uyarılmakta olup T- ve B-lenfositleri, makrofajlar, dendritik hücreler gibi birçok immün hücre ile birlikte keratinosit, endotel hücreleri, fibroblast gibi birçok yerleşik hücreden salgılanır (Van Snick ve ark., 1990). Ayrıca osteoblastlar tarafından da salgılanan IL-6, osteoklastların monositlerden farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu stimüle ederek kemik oluşumunu inhibe etmektedir (Gemmell ve ark., 1993; Lin ve ark., 2005 ve Moreira ve ark., 2007). IL-6, osteoklastların aktivitesini uyarması inflamasyon ve kemik rezorpsiyonundaki rolü nedeniyle periodontal hastalıklarda önemli bir sitokindir (Haffajee ve ark., 2000 ve Kornman ve ark., 1993). Bununla birlikte, IL-6'nın T-hücrelerinin alt tiplerinin dengesini regüle ettiği ve özellikle de interlökin-17 (IL-17)'yi salgılayan Th17 aktivasyonunda önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Bettelli ve ark., 2006). Bu sebeplerden dolayı IL-6, IL-1 veya TNF- α 'dan daha az olmasına rağmen periodontal patogeneizde önemli bir role sahiptir. Bu sebeplerden dolayı IL-6'nın periodontal hastalıklarda rolü gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da periodontal indekslerle birlikte periodontitis hastalarındaki inflamasyonun seyirini görebilmek için seçilmiştir.

1.2.1.4. Generalize Agresif Periodontitisin Tedavisi

Periodontal tedavi, başlangıç tedavi (cerrahi olmayan periodontal tedavi), cerrahi tedavi, protetik tedavi ve idame tedavisi olmak üzere dört fazdan oluşmaktadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi (SCRP), yıllar içindeki tedavi

seçeneklerdeki gelişmelere rağmen halen diğer tedavi yöntemlerinin karşılaştırıldığı “altın standart” olarak kabul edilmektedir (Ehizele ve ark., 2013 ve Tanwar ve ark., 2019). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin temel amaçları arasında hastalığa neden olan etkenleri uzaklaştırmak, hastanın oral hijyenini düzeltmek, cerrahi tedavi öncesi enflamasyonu ve cep derinliklerini azaltmaktır. Bununla birlikte periodontal debritleme, derin cepler, furkasyonlar olmak üzere bazı bölgelerde yetersiz kaldığı da rapor edilmiştir (Tanwar ve ark., 2019). Hem el aletleri hem de ultrasonik aletlerin, subgingival mikroorganizmaların sayısı önemli ölçüde azaltabildikleri rapor edilmiştir (Tanwar ve ark., 2019).

Kho ve ark. (1985) 7 mm’den daha derin ceplerde supragingival periodontal debritleme sonrası subgingival biyofilmde anlamlı bir değişiklik bulamazken, McNabb ve ark. (1992) supragingival SCR’nin, subgingival biyofilmde, *P. gingivalis* ve spiroketlerin azalması da dahil olmak üzere önemli değişikliklere neden olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte Haffajee ve ark. (1997) supragingival SCR sonrası dişeti kızarıklığında, sondalamada kanamada ve *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* olmak üzere 40 bakteri türünde azalma, ataşman seviyelerinde ise kazanç rapor etmişlerdir.

Cercek ve ark. (1983), generalize agresif periodontitis hastalarında yaptıkları çalışmada SCR sonrası oral hijyenini sürdüren hastalarda sondalamadaki kanamada yaklaşık %25 azalma, cep derinliğinde ise ortalama 0,5 mm azalma bildirmiştir. Hughes ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada SCR yapılmış 79 GAgP’li hastayı 10 hafta arayla değerlendirmişler ve cep derinliğinde azalma, sondalama sonrası kanamada %34 azalma, ve ataşman kazancını rapor etmişlerdir. Buna benzer SCR’nin tek başına cep derinliği, sondalamada kanamayı azalttığı ve ataşman kazancını sağladığı birçok başka çalışmada rapor edilmiştir (Aimetti ve ark., 2012; Baltacıoğlu ve ark., 2011; Casarin ve ark., 2012; Guerrero ve ark., 2005 ve Varela ve ark., 2011). Diğer yandan Reis ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavinin kronik periodontitis hastalarında IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α seviyelerini anlamlı bir şekilde azalttığı rapor edilmiştir. Buna benzer şekilde Duarte ve ark. (2010), AgP ve KP hastalarında SCR’nin serum TNF- α , IL-4, IL-17,

interlökin-23 (IL-23) seviyelerine olan etkisini incelemişler ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu seviyeleri azalttığını rapor etmişlerdir. Aynı şekilde Yamazaki ve ark. (2005) ile Nakajima ve ark. (2010), IL-6'nın serum seviyelerinin kronik periodontitis hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğunu ve periodontal tedavinin bu seviyeleri azalttığını bildirmiştir. Bütün bu sonuçlar, cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontitis bölgesindeki klinik belirtileri ciddi bir şekilde azalttığı, inflamasyonun ortaya çıkmasında ve gelişmesinde rol oynayan sitokinlerini azaltabildiğini göstermektedir.

1.3. Tükürük

Tükürük, büyük ve küçük tükürük bezlerinin ekzokrin salgısı ile birlikte dişeti cebi sıvısı, mikroorganizmalar, mikroorganizma bileşenleri ve ürünleri ve besin kalıntılarından oluşup (Baum ve ark., 2011 ve Goodson ve ark., 2003) oral ve dental sağlığın sürdürülmesi için önemli role sahiptir. Erken çalışmalar, periodontitis ile ilişkili sitokinlerin araştırılması için serum ve periodontal cep sıvısı örneklerine odaklanırken, son yıllarda tükürük alternatif bir biyobelirteç kaynağı olarak odak haline gelmiştir (Buduneli ve ark., 2008; Taylor ve ark., 2014 ve Wong ve ark., 2006). İnsan tükürüğü bakteri kolonizasyonu ve periodontal hastalıklara karşı Ig'ler, histatinler, sitokinler ve çeşitli enzimler olmak üzere konak cevabında etkili komponentleri içermektedir (Giannobile ve ark., 2009). Kaufman ve Lamster (2000; 2003) periodontitis hastalarında kronik inflamasyon ve doku yıkımı ile ilgili birçok mediyatörün tükürükte saptandığını açıklamışlardır. Daha önce periodontitisin patogeneğinde rol oynayan sitokinler (Dinarello ve ark., 2007; Preshaw ve ark., 2011) ile birlikte farklı adipokinlerin (Ozcan ve ark., 2014 ve Tabari ve ark., 2014) tükürük seviyeleri incelenmiş ve çelişkili sonuçların olmasına rağmen bu sitokinler ve adipokinlerin tükürük örneklerinde incelenebileceği gösterilmiştir. IL-1 β periodontitiste en kapsamlı çalışılan sitokinlerinden biridir ve tükürük biyobelirteç analizlerinde en çok kullanılandır (Dinarello ve ark., 2007). Periodontitis hastalarında tükürük IL-1 β seviyelerini araştıran çalışmaların çoğu, sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitis hastalarında IL-1 β seviyesinin anlamlı bir artış

gösterdiğini rapor etmişlerdir (Christodoulides ve ark., 2007 ve Ebersole ve ark., 2013). Bununla birlikte IL-1 β periodontal tedavi ile birlikte azaldığı rapor edilmiştir (Kinney ve ark., 2011 ve Sexton ve ark., 2011). Aynı zamanda TNF- α 'nın tükürük seviyeleri de birçok çalışmada incelenmiş (Aurer ve ark., 2005 ve Gursoy ve ark., 2009) ve başta saptanabilir konsantrasyonun altında olduğu rapor edilse de daha sonra yeni, daha hassas testlerin kullanım ile sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında fark saptandığı rapor edilmiştir (Jaedicke ve ark., 2016). Bunların yanında çeşitli çalışmalarda IL-6 (Ebersole ve ark., 2013), IL-10 (Ramseier ve ark., 2009) gibi sitokinler ve visfatin (Moschen ve ark., 2007), kemokin (Ozcan ve ark., 2014), leptin (Khorsand ve ark., 2015) gibi birçok adipokinin de tükürükte saptanabiliği gösterilmiştir.

Tükürüğün, periodontal cep sıvısından daha kolay erişilebilmesi, büyük miktarlarda elde edilebilmesi, toplanması için spesifik beceri gerektirmemesi gibi birkaç avantajı vardır. Ayrıca, periodontal cep sıvı içeriği bölgesel inflamatuvar süreçleri yansıtırken, tükürük örnekleri ise “tüm ağız” inflamatuvar süreçlerini yansıtmaktadır ve periodontal hastalığın sistemik etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağladığı için önemlidir (Miller ve ark., 2006). Sitokinler, enzimler gibi diğer mediyatörlere nazaran tükürükte daha düşük konsantrasyonlarda bulunur ve bu nedenle düşük düzeydeki değişiklikler her zaman tespit edilemeyebilir. Bu nedenle kullanılacak metoda dikkat edilmelidir (Jedicke ve ark., 2016). Daha önce visfatin seviyelerini değerlendirmek için tükürük örnekleri birçok çalışmada kullanılmış (Duarte ve ark., 2010 ve Tabari ve ark., 2014) olup visfatinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir örnek olduğu gösterilmiştir.

1.4. Serum

Sürekli hareket halinde olan kan sıvı bir yapıdadır ve kan hücreleri ile su, organik ve inorganik maddeler olan plazma proteinleri, aminoasitler, karbonhidratlar, yağlar, hormonlar, üre, çeşitli asitler, enzimler, antikorlar ve birçok elementlerden oluşmaktadır. İmmün sisteminin komponentleri ve atraktif

biyobelirteçler de kanda bulunmaktadır. Serum ise, kanın pıhtılaşmasından sonra kalan berrak sarımsı sıvıdır. Kan hücreleri ve pıhtılaşma faktörleri içermez, ancak kanın pıhtılaşmasında kullanılmayan tüm proteinleri ve tüm elektrolitleri, antikorları, antijenleri, hormonları ve diğer herhangi bir maddeyi (ilaçlar ve mikroorganizmalar gibi) içerir. Bundan dolayı sistemik olayların değerlendirilmesi için serum en uygun vücut sıvısı olarak kabul edilir. Ancak, kan örneklerin toplanmasının geçici rahatsızlık, morarma ve enfeksiyon dahil olmak üzere denekler için potansiyel riskleri içerdiği de unutulmamalıdır (Williamson ve ark., 2012).

Periodontolojide serum örnekleri farklı periodontal inflamasyon göstergelerinin seviyelerini incelemek için kullanılmıştır (Sun ve ark., 2008 ve Robari ve ark., 2011). Andrukhov ve ark. (2011) periodontitisli hastaların serum örneklerinde interlekin-2 (IL-2), IL-4, -5, -10, TNF- α ve interferon- γ (INF- γ) seviyelerini incelemişler, TNF- α , INF- γ ve IL-10 serum seviyelerini sağlıklılara göre istatistiksel olarak yüksek tespit etmişler ve periodontitisli hastaların biyofilmindeki bakterilerin bazı sitokinlerin serum seviyelerini etkileyebileceğini açıklamışlardır. Bir diğer çalışmada Robati ve ark. (2011), 25 periodontal olarak sağlıklı ve 25 GAgP olmak üzere 50 hastanın serum örneklerinde IL-4, IL-6 ve IL-12 seviyelerini incelemişlerdir. Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-4'ün serum seviyelerinin sağlıklı bireylerde anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın serum seviyelerinin ise GAgP hastalarında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bütün bu bilgiler doğrultusunda, periodontal hastalık ağız içinde lokalize bir hastalık olarak değerlendirilirse de bazı çalışmalarda şiddetli periodontitisli bireylerde C-reaktif proteini (CRP), IL-1 ve IL-6 gibi periodontitiste görev alan sitokinlerin artmış serum seviyeleri (Kweider ve ark., 1993; Loos ve ark., 2000 ve Slade ve ark., 2003) bulunmuş olması serumun periodontal hastalık biyobelirteçlerinin tespiti için kullanılabilecek bir örnek olduğunun göstergesidir.

1.4. Yağ Dokusu

Yağ dokusu, karmaşık, esansiyel ve oldukça aktif bir metabolik ve endokrin organ olarak tarif edilmiştir (Erin ve ark., 2004). Daha çok yetişkinlerde bulunan beyaz yağ dokusu ve daha çok yeni doğanlarda bulunan kahverengi yağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Beyaz yağ dokusu intraperitoneal ve subkütan bölgelerde bulunur iken kahverengi yağ dokusu böbrek üstü bezlerinde, perikart ve karın bölgesinde bulunur. Kahverengi yağ dokusu genel olarak enerji kaynağı ve mekanik destek görevlerini görmektedir. Beyaz yağ dokusunun fonksiyonları adipokin olarak isimlendirilen peptit ve hormonları salgılamak ve enerji depolamaktır (Wisse ve ark., 2007). Önceleri sadece enerji kaynağı olarak kabul edilen yağ dokusu, günümüzde çeşitli immünomodülatör maddeleri sentezleyerek bir yandan vasküler biyolojide bir yandan ise metabolik regülasyonda görev alan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmiştir. Yağ dokusunda leptin, adiponektin, visfatin, rezistin, apelin olmak üzere birçok adipokin ve TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinler ve kemokinler sentezlenmektedir (Susan ve ark., 2008). Bazı adipokinler adipositlerden sentezlenirken bazılarının ise yağ dokusunda bulunan diğer hücrelerden sentezlendiği rapor edilmiştir. Bu adipokinlerin bazıları enerji kaynağı görevi görüp insülin hassasiyetini regüle eder bazılarının ise yara iyileşmesinde ve inflamasyonda görev aldığı rapor edilmiştir (Wisse ve ark., 2007).

1.4.1 Adipokinler

Beyaz yağ dokusu; adipositler, preadipositler, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve lökositler olmak üzere hormonal ve inflamatuvar birçok komponent içermektedir (Susan ve ark., 2008). Adipokinlerden bazıları lokal olarak görev yaparken, bazıları ise kaslara, karaciğere veya endotelyuma etki etmek üzere sinyal molekülleri olarak sistemik sirkülasyona salgılanırlar. Adipokinlerin obezitede görülen düşük dereceli inflamasyona etki etmekle kalmayıp obezite ile periodontal enfeksiyon arasında kritik bir patomekanik bağlantı olabileceği düşünülmektedir.

Proinflatuvar adipokinlerin artmış plazma seviyeleri olan bireylerin periodontal enfeksiyona ve periodontal yıkıma karşı daha duyarlı oldukları iddia edilmiştir (Deschner ve ark., 2014). Adipokinler, leptin, adiponektin, rezistin, apelin, visfatin gibi çeşitli hormonlar ve TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinler ve kemokinler içermektedirler (Susan ve ark., 2008). Visfatin, leptin ve resistin, proinflatuvar özelliklere sahip iken, adiponektinin antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Deschner ve ark., 2014). Proinflatuvar ve antiinflamatuvar adipokinler arasında dengesizlik varlığın, obezite ve diabetes mellitusta olduğu gibi düşük dereceli inflamasyonla sonuçlandığı rapor edilmiştir (Adamczak ve ark, 2013 ve Krysiak ve ark., 2012).

Leptin, adipoz türevi bir adipokin olup visfatine benzerdir. Esas olarak adipoz dokuda sentezlense de, bu adipokin diğer dokularda da düşük seviyelerde sentezlenir. Leptinin lipid ve kemik metabolizmasını, pıhtılaşmayı, hematopoezi, pankreas β -hücrelerinin fonksiyonu ve insülin duyarlılığını modüle ettiği rapor edilmiştir (Deschner ve ark., 2014). Plazma seviyeleri kilo artışıyla beraber artar, kilo kaybı ile azalır (Considine ve ark., 1996). Bununla birlikte, leptinin proinflatuvar etkileri ile immün-inflatuvar süreçleri düzenlediği rapor edilmiştir (Krysiak ve ark., 2012). Serum leptin seviyelerinin periodontitisli hastalarda arttığı ve periodontal tedavi sonrası azaldığı rapor edilmiştir (Shimada ve ark., 2010 ve Zimmermann ve ark., 2013).

Başka bir adipokin olan adiponektin esas olarak adipositler tarafından sentezlenmekte olup, leptin ve rezistin aksine obezite ile negatif bir korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Weyer ve ark. 2001). Adiponektinin, yağ asidi oksidasyonunu, insülin duyarlılığını ve glukoz alımını uyarmak ve hepatik glukoneogenezin inhibisyonu gibi hem metabolik hem immün fonksiyonlara sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca hücre proliferasyonunda ve diferansyasyonunda da etkili olan adiponektin, antiinflamatuvar etki göstermektedir (Carbone ve ark., 2012). Kemik ve kas gibi çeşitli dokularda rejenerasyonunu teşvik ettiği öne sürülmüştür (Chen ve ark., 2013).

Diğer bir adipokin olan rezistinin her ne kadar preadipositler ve adipositlerden sentezlendiği rapor edilmiş olsa da, esas olarak monosit, makrofajlar gibi adiposit olmayan hücrelerden sentezlendiği tespit edilmiştir (Deschner ve ark., 2014). Bu adipokinin insülin direnci, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık, malignite ve diğer birçok hastalıkla bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (Jamaluddin ve ark., 2012). Birçok hücrede rezistinin “Nuclear Factor- κ B” (NK- κ B) yolağıyla birçok proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin sentezini indüklediği de rapor edilmiştir (Deschner ve ark., 2014).

1.4.1.1.Visfatin

Daha önce B-lenfositlerin gelişmesinde büyüme faktörü olarak görev gördüğünden dolayı “B-cell colony enhancing faktor” olarak isimlendirilen visfatin, Samal ve arkadaşları (1994) tarafından keşfedilen yeni adipokinlerden bir tanesidir (Samal ve ark., 1994). Visfatin, 52 kDa ağırlığında ve 491 aminoasitten oluşan bir molekül olup (Fukuhara ve ark., 2005) insan vücudunda birçok yerde bulunduğu, farklı hücrelerden salgılandığı ve çeşitli fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Sonoli ve ark., 2011). Ekspresyonu romatoid artrit, sepsis, akut akciğer yaralanması, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sedef hastalığı gibi birçok akut ve kronik hastalıklarda tanımlanmıştır. Ye ve ark. (2005) romatoid artrit hastalarında, Otero ve ark. (2006) ise akut akciğer hastalıklarında yüksek serum visfatin seviyeleri rapor etmişlerdir. Kolon bölgesinden alınan biyopsilerde, kolon mukozasındaki epitel hücreleri ve antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar, lenfositler), potansiyel bir visfatin serum seviyesi kaynağı olduğu gösterilmiştir (Moschen ve ark., 2007). Ayrıca klinik sepsis ve ciddi generalize sedef hastalığı dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta visfatinin doku seviyelerinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Jia ve ark., 2004 ve Kozcan ve ark., 2005).

Peiro ve ark. (2010) intrasellüler ve ekstrasellüler olmak üzere visfatinin iki formu olduğunu bildirmişlerdir. Visfatinin veya diğer adıyla Nampt’ın (Nikotinamid fosforibosiltransferaz) bir diğer fonksiyonu ise enzim olarak işlev görmesidir. Enzim

olarak visfatin hücre metabolizmasında önemli role sahip olan nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) sentezinden sorumludur (Deschner ve ark., 2014 ve Sonoli ve ark., 2011). İntrasellüler formunun, NAD bağımlı enzimlerin aktivitesinin sürdürülmesinde, matürasyon ve beslenme gibi hücre metabolizma olaylarının düzenlenmesinde görev aldığını bildirmişlerdir. Ekstrasellüler formunun ise başta adipoz doku olmak üzere farklı hücrelerden sentezlenmekte olup birçok farklı etkileri olduğunu rapor etmişlerdir. Visfatinin fonksiyonlarından biri de insülin ile olan benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Fukuhara ve ark. (2005) visfatinin insülin reseptörlerine bağlanma afinitesinin insülin ile benzer olduğunu rapor etmişlerdir. Haider ve ark (2006), Dogru ve ark. (2007), Lopez-Bermejo ve ark. (2006) başta olmak üzere pek çok araştırmacı, diabet hastalarında yüksek serum visfatin seviyeleri olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak visfatinin insülin reseptörlerine bağlanıp bağlanmadığı ve insülinomimetik aktivitesini olup olmadığı hala bir tartışma konusudur. Ancak son araştırmalarda Nampt / visfatin aracılı sistemik NAD⁺ biyosentezinin hücre fonksiyonu için gerekli olduğu ve visfatinin glukoz homeostazının düzenlenmesinde yardımcı olduğu rapor edilmiştir (Revollo ve ark., 2007).

Visfatinin yağ dokusu yanında periferik kan monositlerinde (Dahl ve ark., 2007), lenfositlerde (Samal ve ark., 1994), makrofajlarda (Curat ve ark., 2006; Moschen ve ark., 2007) ve dendritik hücrelerde de bulunduğu gösterilmiştir (Pradeep ve ark., 2011). Çeşitli kan ve doku hücrelerinde bulunması visfatinin immün ve defans fonksiyonlarında regülatör rolü olduğunu göstermektedir (Sethi ve ark., 2005). IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin lokal veya sistemik artışının visfatinin ekspresyonunu önemli bir şekilde artırdığı gösterilmiştir (Dahl ve ark., 2007 ve Ognjanovic ve ark., 2001). Diğer yandan ise enfeksiyon sırasında visfatinin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin sekresyonunu anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (Dahl ve ark., 2007 ve Moschen ve ark., 2007). İnflamasyondaki etkilere ek olarak Deschner ve ark., (2014) visfatinin kemotaktik faktör olarak görev aldığını belirtmişlerdir. Nötrofil apoptozisini inhibe edici kapasitesiyle visfatinin inflamasyonun kalıcılığında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (Jia ve ark., 2004; Koczan ve ark., 2005; Moschen ve ark., 2007;

Nowell ve ark., 2006 ve Ye ve ark., 2005). B-lenfositlerin aktivasyonu ile immunoregulator ve proinflamatuvar özelliklerini gösteren (Rosa ve ark., 2010 ve Zhang ve ark., 2011) visfatinin, lökosit aktivasyonunu, adezyon moleküllerinin sentezini ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkilediği, ayrıca NK- κ B yolağını aktive ettiği rapor edilmiştir (Chang ve ark., 2010; Deschner ve ark., 2014; İsmail ve ark., 2012; Wang ve ark., 2015 ve Zhong ve ark., 2008).

Prader ve ark. (2011) visfatinin dişeti cep sıvısında saptandığını ve bu seviyelerin gingivitis ve periodontitis hastalarında obezitenin varlığından bağımsız olarak arttığını açıklamışlardır. Dahası periodontal tedavinin visfatinin dişeti cebi seviyelerini düşürdüğü rapor edilmiştir (Raghavendra ve ark. 2012). Tüm bu bilgiler visfatinin lokal olarak periodonsiyumda sentezlenebileceği ve bu sentezin bakteriyel enfeksiyondan ve/veya inflamasyondan etkilenebileceğini göstermektedir. Birkaç çalışmada periodontitisli hastalarda tükürükte, serumda, ve dişeti sulkus sıvısında artmış visfatin seviyelerinin bulunması, visfatinin periodontal hastalıklarda rol oynayabileceğini göstermektedir (Pradeep ve ark., 2011; Pradeep ve ark., 2012; Raghavendra ve ark., 2012 ve Tabari ve ark., 2013). Tabari ve ark. (2014) visfatinin, periodontal hastalıkta yumuşak doku ve kemik hasarı yaparak dokuda destrüksiyon ve rezorbsiyona neden olabileceğini rapor etmişlerdir. Yapılan birçok çalışmada (Pradeep ve ark., 2011) visfatinin periodontal hastalıkla birlikte arttığı gösterilmiş ve periodontal hastalıklar için visfatinin inflamatuvar biyobelirteç olarak belirlenebileceği sonucuna varılmıştır. Tüm bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda generalize agresif periodontitisin patogenezinde visfatinin olası rolünün değerlendirilmesi amaçlandı. Agresif periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası dönemde visfatin ve IL-6'nın serum ve tükürük değerlerinin araştırılması çalışmamızın amacını oluşturup visfatinin generalize agresif periodontitiste yeni bir biyobelirteç olabileceği hipotezi test edildi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak tasarlandı. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya Şubat 2017 – Haziran 2018 tarihleri arasında A. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD Kliniğe başvuran gönüllü hastalar dahil edilerek yapıldı.

2.1.1. Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya 16 sağlıklı, 16 generalize agresif periodontitisli olmak üzere toplam 32 birey dahil edildi. Çalışma için etik onayı alındıktan sonra her bir katılımcıya aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Her gönüllü katılımcıdan başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden dört hafta sonra klinik parametreler plak indeksi (Pİ), gingival indeksi (Gİ), sondalamada kanama (SK), cep derinliği (CD) ve ataşman kaybı (AK) ölçümleri kaydedildi, serum ve tükürük örnekleri toplanarak -80 °C’de saklandı. Daha sonra bu örneklerde visfatin ve IL-6 seviyeleri enzim immün essey (ELİSA) yöntemi ile değerlendirildi.

2.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Agresif periodontitis teşhisi konulmuş olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Üçüncü molar hariç 15’ten fazla dişe sahip olmak
- İstekli ve bilgilendirilmiş onam imzalama becerisi olmak

2.1.3. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Hamilelik
- Laktasyon
- Sigara kullanımı
- Son bir sene içinde periodontal tedavi almış olmak
- Son altı ay içinde antimikrobiyal antiinflamatuvar, immünsüpresif ilacı kullanmış olmak
- Anti-mikrobiyal içeren ağız duşlarının düzenli kullanımı
- Herhangi bir inflamatuvar hastalığa sahip olmak
- Ortodontik tedavi görmek

2.2. Klinik ve Radyografik Periodontal Değerlendirme

Anamnez sonrası çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde, klinik periodontal muayene kapsamında hastaların periodontal durumunu saptamak ve GAgP teşhisini doğrulamak için Gİ, Pİ, CD, SK ve AK kaydedildi. Ölçümler başlangıçta ve cerrahi olmaya periodontal tedaviden dört hafta sonra tekrar yapıldı. Tüm ölçümler tek araştırmacı (Dzhemal Talamanoğlu) tarafından yapıldı. Her gönüllüden panoramik radyograflar elde edildi.

Her bir gönüllüye lokal anestezi altında el aletleri ve (Gracey küretleri, University of Michigan Hu-Friedy, Chicago, IL) ve ultrasonic cihazlar (Varios 570 NSK, Japan) kullanılarak cerrahi olmayan periodontal tedavi işlemi yapıldı. Oral hijyen eğitimi verildi, herhangi bir antibiyotik reçete edilmedi.

2.2.1. Plak indeksi (Sillness ve Loe, 1964)

Plak indeksi değerleri her bir diş için mezial, distal, vestibül ve palatinal/lingual olmak üzere dört bölgeden elde edildi. Bu dört değerin aritmetik

ortalaması hesaplanarak her bir dişe ait plak indeks skoru belirlendi. Skorlama şu şekilde yapılmıştır:

0: Diş yüzeyinde bakteri plağı mevcut değildir.

1: Diş yüzeyinde bakteri plağı gözle görülmemekte fakat, sondlama sonucunda sondun ucunda bakteri plağı tespit edilmektedir.

2: Dişin gingival üçlüsündeki bakteri plağı varlığı gözle görülmektedir.

3: Dişin gingival üçlüsünü aşacak derecede ve interdental alanlarda bakteri plağı mevcuttur.

2.2.2. Gingival indeksi (Löe ve Silness, 1963)

Mevcut dişlerin mezial, distal, vestibül ve palatinal/lingual yüzeylerinde olmak üzere toplam 4 bölgeden dişeti inflamasyonunu değerlendirmek üzere gingival indeks ölçümleri yapıldı.

0: Sağlıklı dişeti

1: Dişetinde hafif derecede inflamasyon bulguları var. Sondlamada kanama görülmemekte.

2: Orta derecede inflamasyon, ödem ve hiperemi var. Sondlamada kanama mevcuttur.

3: Şiddetli derecede inflamasyon, ödem hiperemi var. Kendiliğinden başlayan kanamaya yatkınlık mevcuttur.

2.2.3. Kanama İndeksi : (Ainamo ve Bay, 1975)

25 gr'lık bir kuvvet ile yapılan sondalamayı takiben on saniye süresince kanamanın varlığı pozitif, kanamanın yokluğu negatif olarak kaydedildi. Pozitif skorların yüzdesi hesaplanarak her bir birey için kanama indeksi değeri kaydedildi.

2.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Düzeyi

Cep derinliği, serbest dişeti marjini ile periodontal cep tabanı arasında olan mesafe olup, Williams sondu ile her bir dişin vestibül, palatinal/lingual, mezial ve distal olmak üzere dört bölgesinden ölçüldü.

Klinik ataşman düzeyi, mine-sement sınırı-periodontal cep tabanı arasında kalan mesafe olup, Williams (Hu-Friedy, Chicago, Illionis, USA) sondu ile her bir dişin vestibül, palatinal/lingual, mezial ve distal olarak, her bir dişin dört bölgesinden ölçüldü.

2.2.5. Radyografik Değerlendirme

Panoramik radyograflar üzerinde radyografik olara kemik kaybı var veya yok olarak değerlendirmeler yapıldı.

2.3.1. Serum Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri antekübetal fossadan 2 ml enjektür ile alınarak serum ayırıcı tüplere aktırıldı. Pıhtılaşma için örnekler oda sıcaklığında 30 dk. bekletildi. Serum ayırmak için alınan örnekler 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri hemen mikrosantrifüj tüplerine aktırıldı ve analiz yapılana kadar -80 °C'de saklandı.

2.3.2. Tükürük Örneklerinin Alınması

Tükürük örnekleri Navazesh ve ark. (1993) tarafından tarif edilen yöntemin bir modifikasyonuna göre toplandı. Uyarılmamış tükürük örnekleri periodontal parametrelerin ölçümleri yapıldıktan sonraki gün sabah 9:00–11:00 saatleri arasında toplandı. Deneklerden örnek toplamadan önce en az iki saat yemek yememeleri ve herhangi bir şey içmememeleri istendi. Deneklerden daha sonra steril tüplere en az 5 ml uyarılmamış tükürük örneği alındı. Sonra elde edilen örnekler 10 dakika boyunca 3000 rpm’de santrifüj edildi ve süpernatını alınarak mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Analiz yapılana kadar -80 °C’de saklandı.

2.4. Visfatin Ölçümü

Tükürük ve serum örnekler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarında analiz edildi. Serum ve tükürük örneklerinde başlangıçta ve SCRP’den dört hafta sonra ticari olarak üretilmiş (Human VF (Visfatin) ELISA Kit, (Elabscience Biotechnology, USA) kullanılarak visfatin seviyeleri ELİSA testi ile değerlendirildi. Analizler üretici firmanın önerdiği prosedürlere göre yapıldı. Her bir örnek için çift kuyucuk çalışıldı. Elde edilen verilerin aritmetik ortalaması alındı. Visfatin seviyeleri ng/ml biriminde gösterildi.

2.4.1. Visfatin Ölçüm Prosedürü

1. Visfatine özel bir antikor ile önceden kaplanan mikrolitre plağa her bir örnekten 100 µl eklendi ve plağın üzeri örtülerek 37 °C’de 90 dk enkübe edildi.

2. Her bir kuyucuktan sıvı uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa 100 µl “detection reagent” A çalışma solüsyonu eklendi ve plak örtücü ile kuyucukların üzeri kapatıldıktan sonra 37 °C’de 1 saat boyunca inkübe edildi.

3. Solüsyon aspire edildi ve 350 µl'lik yıkama solüsyonu ile her bir kuyucuk yıkandıktan sonra 1-2 dk bekletildi. Bu işlem üç kere tekrarlandı. Emici kağıt ile geriye kalan sıvı tamamen uzaklaştırıldı.

4. "Detection reagent B" çalışma solüsyonu her bir kuyucuğa 100 µl eklendi, plak örtücü ile kuyucukların üzeri kapatıldıktan sonra 37 °C'de 30 dk boyunca inkübe edildi.

5. Aspirasyon ve yıkama işlemi toplamda beş kere tekrarlandı. 90 µl substrat solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi, yeni bir plak örtücü ile üzeri kapatıldıktan sonra 37 °C'de 15-25 dk inkübe edildi, ışıktan muhafaza edildi ve mavi renge dönmesi beklendi.

6. 50 µl "stop solğsyonu" her bir kuyucuğa eklendi ve sıvının sarı renge dönmesi beklendi.

7. Sıvının yüzeyinde hava kabarcığının olmadığından emin olunduktan sonra mikropalak okuyucuya yerleştirildi ve 450 nm'de hızlı bir şekilde ölçümü yapıldı.

2.5. IL-6 Ölçümü

Elde edilen tükürük ve serum örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarında analiz edildi. Serum ve tükürük örneklerinde başlangıçta ve cerrahi olmaya periodontal tedaviden dört hafta sonra ticari olarak üretilmiş ELİSA kiti (Uscn, Cloud-Clone Corp, USA) kullanılarak IL-6 seviyeleri ELİSA testi ile değerlendirildi. Analizler üretici firmanın önerdiği ölçüm prosedürlerine göre yapıldı. Her bir örnek için çift kuyucuk çalışıldı. Elde edilen verilerin aritmetik ortalaması alındı. IL-6 seviyeleri pg/ml biriminde gösterildi.

2.5.1.IL-6 Ölçüm Prosedürü

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.
2. Her kuyucuğa 100 µL standart veya numune eklenip 1 saat 37 °C'de inkübe edildi
3. 100 µL hazırlanan Saptama Reaktifi A. aspire edildi ve eklendi ve 1 saat 37 °C'de inkübe edildi.
4. Aspire edilip 3 kez yıkandı.
5. 100 µL hazırlanmış ‘‘Saptama Reaktifi B’’ eklendi 30 dk 37 °C'de inkübe edildi.
6. 5 kez aspire edildi ve yıkandı.
7. 90 µL ‘‘Substrat Solüsyonu’’ eklendi ve 37 ° C'de 10-20 dk inkübe edildi.
8. 50 µL ‘‘Stop Solüsyonu’’ eklendi ve hemen 450 nm'de okutuldu.

2.6. İstatistiksel Analizler

Generalize agresif periodontitisli hastalarda visfatin düzeylerinin sağlıklı gruba göre karşılaştırılmasında konuyla ilgili yapılan çalışmalarda sağlıklı gruptaki visfatin düzeyinin $8,02 \pm 0,98 \text{ ng/mL}$ olduğu görülmüştür. Generalize agresif periodontitisli hastalarda visfatin ortalamaları 5,25 birimlik farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebileceği varsayımı ile minimum %90 güç ve 0,05 yanılma düzeyinde, her bir gruba en az 16 denek alınması uygun bulunmuştur. Hesaplamada G Power 3.1.9.2 Paket programı kullanılmıştır.

Grup karşılaştırmalarında visfatin düzeyleri ve diğer ölçümle elde edilmiş değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra T testi/ Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $\alpha=0.05$ alındı, değerlendirmelerde SPSS 11.5 paket programı kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya 16'sı sistemik ve periodontal yönden sağlıklı (kontrol grubu), 16'sı da GAgP teşhisi konmuş (çalışma grubu) olmak üzere 32 gönüllü birey dahil edilmiştir. Gönüllülerin demografik özellikleri çizelge 3.1'de verilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.1. Kontrol ve çalışma grubunun demografik verileri

Karakteristik	Kontrol grubu (n = 16)	Çalışma grubu (n = 16)	P değeri
Yaş (yıl, ortalama $\pm$ SD)	28,00 $\pm$ 6,91	31,19 $\pm$ 9,05	0,272 ^a
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	7 (43,8)	6 (37,5)	0,719 ^b
Kadın	9 (56,2)	10 (62,5)	

SD, standart deviyasyon , ^a T Test , ^b Ki Kare Testi

3.2. Klinik Bulgular

Klinik periodontal parametreler başlangıçta ve cerrahi olmaya periodontal tedaviden bir ay sonra alındı (Çizelge 3.2 ve 3.3).

Başlangıçta kontrol grubunda, plak indeksi 0,07 $\pm$ 0,02, gingival indeks 0,15 $\pm$ 0,09, sondalamada kanama 9,69 $\pm$ 3,18, cep derinliği ise 1,37 $\pm$ 0,48 olarak saptandı. Çalışma grubunda ise plak indeksi 1,37 $\pm$ 0,48, gingival indeks 1,58 $\pm$ 0,32, kanama indeksi 55,93 $\pm$ 30,30, cep derinliği 3,66 $\pm$ 1,02 olarak saptandı. Beklendiği gibi çalışma grubundaki klinik parametreler (Gİ, Pİ, SK, CD) kontrol grubu ile

kıyaslandığında daha yüksek değerlere sahipti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Klinik parametreler kontrol ve çalışma grubu (başlangıç)

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu (Ted. öncesi)	
Parametreler	Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-maks)	Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-maks)	p*
Plak indeksi	0,07 $\pm$ 0,02 0,08 (0,02-0,10)	1,37 $\pm$ 0,48 1,47 (0,35-2)	<0,001 ^a
Gingival indeks	0,15 $\pm$ 0,09 0,13 (0,05-0,31)	1,58 $\pm$ 0,32 1,5 (1,04-2,25)	<0,001 ^a
Kanama indeksi	9,69 $\pm$ 3,18 9,5 (5-16)	55,93 $\pm$ 30,30 52,5 (22-98)	<0,001 ^a
Cep derinliği	1,31 $\pm$ 0,29 1,22 (0,98-1,92)	3,66 $\pm$ 1,02 3,25 (2,60-5,46)	<0,001 ^a

SD: Standard deviasyon, Min: Minumum, Max:Maksimum, ^aanlamlılık, $p<0.001$ *anlamlılık, $P < 0.05$ T Test / Man Whitney U Test

Çalışma grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası plak indeksi 0,41 $\pm$ 0,27, gingival indeksi 1,04 $\pm$ 1,14, sondalamada kanama 22,41 $\pm$ 12,10, cep derinliği 2,43 $\pm$ 0,73 olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında tüm klinik parametreler için fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Diğer yandan çalışma grubunun tedavi sonrası değerleri kontrol grubunun klinik değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerler kontrol grubunda daha yüksek ve aradı fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Çizelge 3.3 ve 3.4).

Çizelge 3.3.Klinik periodontal parametreler tedavi öncesi ve tedavi sonrası

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Parametreler	Ortalama ± SD Medyan (Min-Maks)	Ortalama ± SD Medyan (Min-Maks)	p*
Plak indeksi	1,37±0,48 1,47 (0,35-2)	0,41±0,27 0,34 (0,12-1,02)	<0,001 ^a
Gingival indeks	1,58±0,32 1,5 (1,04-2,25)	1,04±1,14 1,03 (0,72-1,28)	<0,001 ^a
Kanama indeksi	55,93±30,30 52,5 (22-98)	22,41±12,10 18 (8-50)	<0,001 ^a
Cep derinliği	3,66±1,02 3,25 (2,60-5,46)	2,43±0,73 2,26 (1,47-3,98)	<0,001 ^a

SD: Standard deviasyon, Min: Minumum, Max:Maksimum, ^aanlamlılık, p<0.001 *anlamlılık, P < 0.05 T Test / Man Whitney U Test

Çizelge 3.4.Klinik periodontal parametreler kontrol grubu ve tedavi sonrası

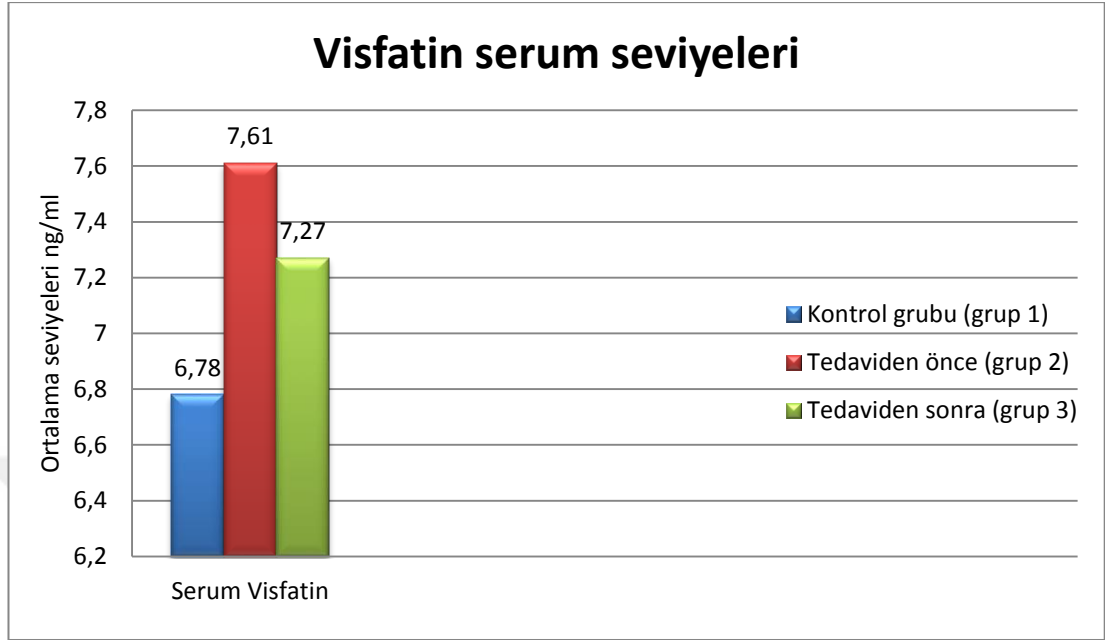
	Kontrol Grubu	Tedavi sonrası	
Parametreler	Ortalama ± SD Median(Min-maks)	Ortalama ± SD Median(Min-maks)	p*
Plak indeksi	0,07±0,02 0,08 (0,02-0,10)	0,41±0,27 0,34 (0,12-1,02)	<0.000
Gingival indeks	0,15±0,09 0,13 (0,05-0,31)	1,04±1,14 1,03 (0,72-1,28)	<0.000
Kanama indeksi	9,69±3,18 9,5 (5-16)	22,41±12,10 18 (8-50)	<0.000
Cep derinliği	1,31±0,29 1,22 (0,98-1,92)	2,43±0,73 2,26 (1,47-3,98)	<0.000

SD: Standard deviasyon, Min: Minumum, Max:Maksimum, ^aanlamlılık, p<0.001 *anlamlılık, P < 0.05 T Test / Man Whitney U Test

3.3. Laboratuvar Bulguları

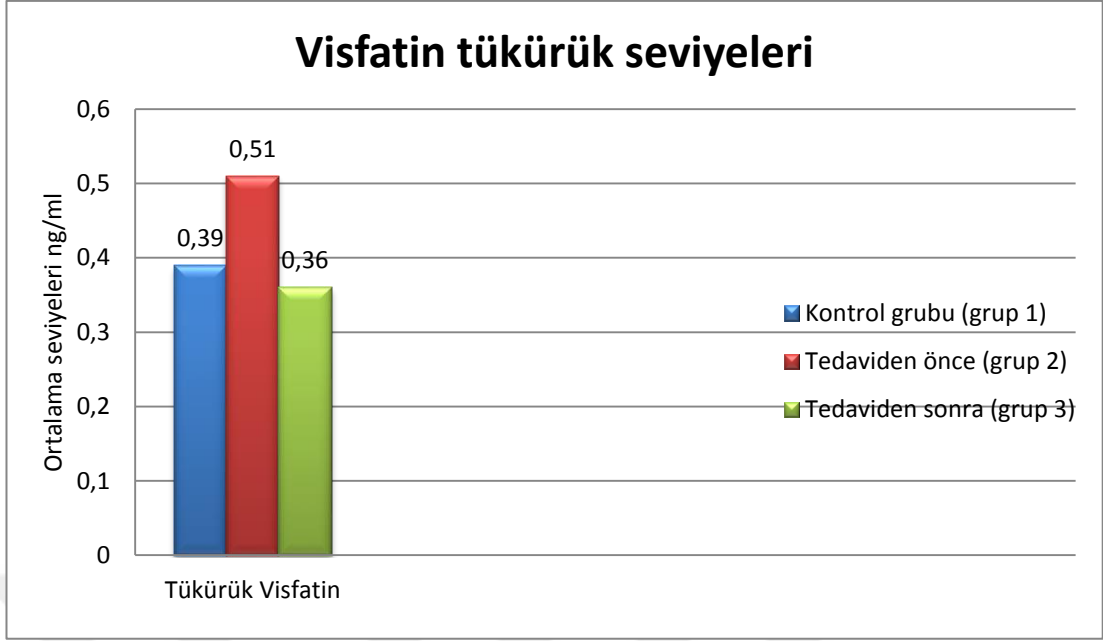
Grupların serum ve tükürük visfatin ve IL-6 düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri çizelge 3.5, çizelge 3.6, çizelge 3.7, çizelge 3.8, çizelge 3.9 ve çizelge 3.10’da verilmiştir.

3.3.1. Visfatin



Şekil 3.1. Visfatin serum seviyeleri

Kontrol grubunda serum visfatin seviyesi $6,78 \pm 3,37$ ng/ml olarak tespit edildi. Generalize agresif periodontitis grubunda serum visfatin düzeyleri $7,61 \pm 3,94$ ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubuyla GAgP grubu serum visfatin seviyeleri açısından fark gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. GAgP’li hastaların serum visfatin düzeyleri tedaviden sonra $7,27 \pm 4,81$ ng/ml olarak kaydedildi. Tedavi sonrası serum visfatin değerlerinde bir azalma gözlenirken bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların tedavi sonrası serum visfatin değerleri ile kontrol grubu serum visfatin değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Çizelge 3.5, Çizelge 3.6, Çizelge 3.7).



Şekil 3.2. Visfatin tükürük seviyeleri

Kontrol grubunda tükürük visfatin seviyesi $0,39 \pm 0,16$ ng/ml olarak tespit edildi. Generalize agresif periodontitis grubunda tükürük visfatin düzeyleri $0,51 \pm 0,35$ ng / ml olarak saptandı. Test grubuyla kontrol grubu tükürük visfatin seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Generalize agresif periodontitisli hastaların tükürük visfatin düzeyleri tedaviden sonra (grup 3) $0,36 \pm 0,07$ ng/ml olarak kaydedildi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası tükürük visfatin değerleri arasında fark bulunamadı ($p>0,05$). Bununla beraber hastaların tedavi sonrası tükürük visfatin değerleri ile kontrol grubunda tükürük visfatin değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 3.5, Çizelge 3.6, Çizelge 3.7)..

Çizelge 3.5.Kontrol ve çalışma grubu tedavi önce serum ve tükürük visfatin seviyeleri

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	p*
Serum visfatin	6,78±3,37 5,95 (1,89-14,08)	7,61±3,94 7,42 (0,69-14,98)	0,527
Tükürük visfatin	0,39±0,16 0,30 (0,30-0,73)	0,51±0,35 0,36 (0,30-1,67)	0,119

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*Wilcoxon Test

Çizelge 3.6.Tedavi öncesi ve sonrası serum ve tükürük visfatin seviyeler

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	
Tedavi öncesi sonrası	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	p*
Serum visfatin	7,61±3,94 7,42 (0,69-14,98)	7,27±4,81 7,24 (0,30-15,93)	0,654
Tükürükvisfatin	0,51±0,35 0,36 (0,30-1,67)	0,36±0,07 0,34 (0,30-0,58)	0,139

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*Wilcoxon Test

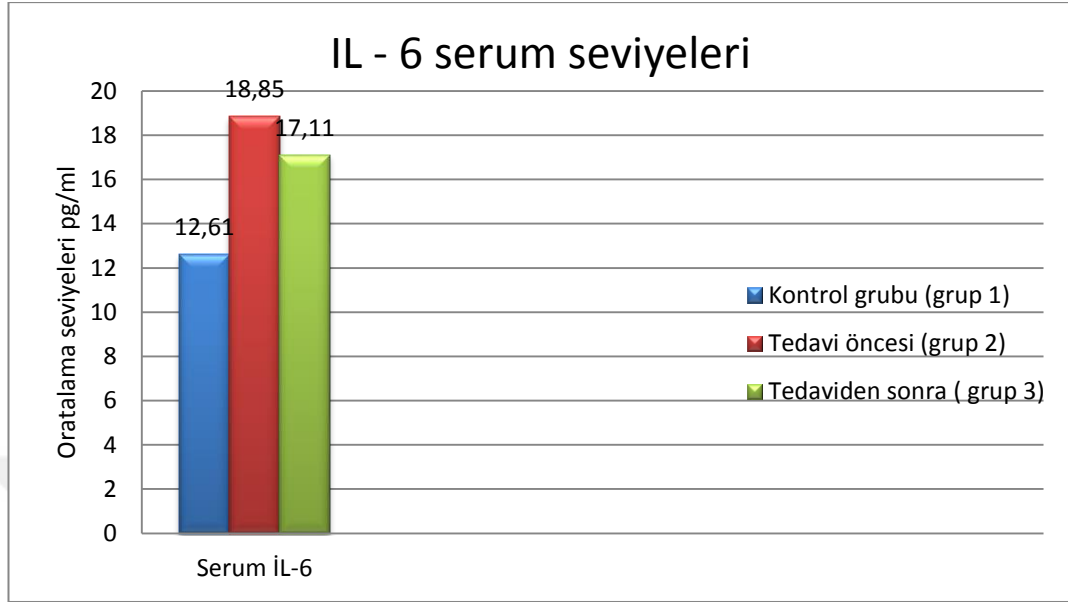
Çizelge 3.7.Kontrol grubu ve tedavi sonrası serum ve tükürük visfatin seviyeler

	Kontrol grubu	Tedavi sonrası	
	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	p*
Serum visfatin	6,78±3,37 5,95 (1,89-14,08)	7,27±4,81 7,24 (0,30-15,93)	0,740
Tükürük visfatin	0,39±0,16 0,30 (0,30-0,73)	0,36±0,07 0,34 (0,30-0,58)	0,361

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

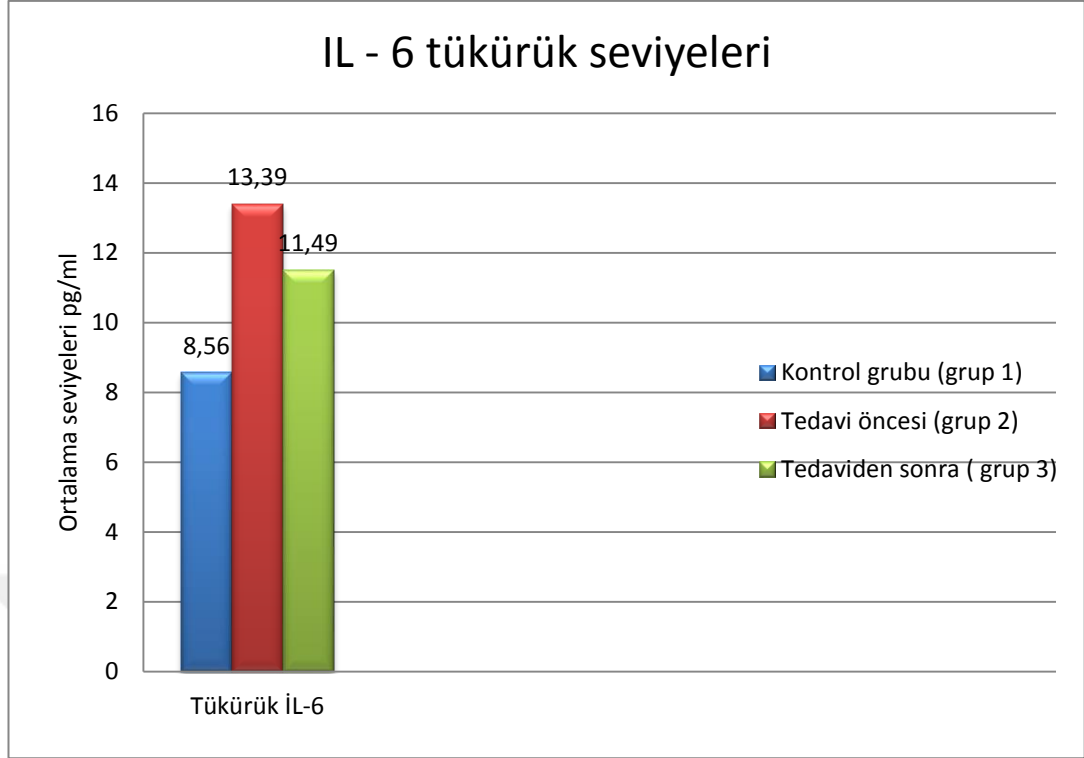
*Wilcoxon Test

3.3.2.IL-6



Şekil 3.3. IL-6 serum seviyeleri

Kontrol grubunda serum IL-6 seviyesi $12,61 \pm 3,97$ pg/ml olarak saptandı. GAgP grubunda serum IL-6 seviyesi $18,85 \pm 8,68$ pg/ml olarak saptandı. Test grubuyla kontrol grubu serum IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Serum IL-6 seviyesi test grubunda daha yüksek bulunmuştur. Generalize agresif periodontitisli hastaların serum IL-6 düzeyleri tedaviden sonra $17,11 \pm 6,32$ pg/ml olarak kaydedildi. Serum IL-6 seviyesindeki düşüş anlamlı değildi ($p > 0,05$). Tedavi edilen hastalarda serum IL-6 düzeyleri daha yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Çizelge 3.8, Çizelge 3.9, Çizelge 3.10).



Şekil 3.4. IL-6 tükürük seviyeleri

Kontrol grubunda tükürük IL-6 düzeyi $8,56 \pm 1,06$ pg/ml olarak saptandı. Test grubundaki hastalarda, başlangıçta ve SCRP'den dört hafta sonra tükürük IL-6 düzeyleri sırasıyla $13,39 \pm 5,88$ pg/ml ve $11,49 \pm 3,97$ pg/ml olarak saptandı. İstatistiksel analizde kontrol grubu ve çalışma grubunda tükürük IL-6 seviyesi yönünden fark saptandı ($p < 0,05$). Cerrahi olmayan periodontal tedavi tükürük IL-6 seviyesinde anlamlı bir değişikliğe neden olmuştur ($p < 0,05$). Tedavi sonrası test grubundaki hastaların tükürük IL-6 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Çizelge 3.8, Çizelge 3.9, Çizelge 3.10).

Çizelge 3.8.Kontrol ve çalışma grubu (tedavi önce)serum ve tükürük visfatin seviyeleri

	Sağlıklı Grubu	Çalışma Grubu	
Tedavi öncesi ve kontrol	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	p*
Serum IL-6	12,61±3,97 12,35 (7,80-18,50)	18,85±8,68 17,45 (7,80-33,20)	0,016
Tükürük IL-6	8,56±1,06 7,98 (7,79-11,20)	13,39±5,88 12,04 (7,86-31,40)	0,000

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*Wilcoxon Test

Çizelge 3.9.Tedavi öncesi ve sonrası serum ve tükürük İL-6 seviyeleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	
Tedavi öncesi ve sonrası	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	p*
Serum IL-6	18,85±8,68 17,45 (7,80-33,20)	17,11±6,32 17,07 (9,75-30,40)	0,197
Tükürük IL-6	13,39±5,88 12,04 (7,86-31,40)	11,49±3,97 10,16 (7,85-24,58)	0,039

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*Wilcoxon Test

Çizelge 3.10.Kontrol grubu ve tedavi sonrası serum ve tükürük İL-6 seviyeleri

	Kontrol grubu	Tedavi sonrası	
Tedavi öncesi ve kontrol	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	Ort ± SS Ortanca(Min-maks)	p*
Serum IL-6	12,61±3,97 12,35 (7,80-18,50)	17,11±6,32 17,07 (9,75-30,40)	0,022
Tükürük IL-6	8,56±1,06 7,98 (7,79-11,20)	11,49±3,97 10,16 (7,85-24,58)	0,000

Ort; Ortalama, SS, Standart Sapma, Min; Minimum, Maks; Maksimum

*Wilcoxon Test

3.4. Korelasyonlar

Parametreler Spearman Korelasyon katsayısı testi ile incelendi. Bulgular arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. Sonuçlar çizelge 3.7 ve çizelge 3.8’de verilmiştir.

Çizelge 3.11. Serum visfatin ve tükrük visfatin değerleri arasındaki ilişki

			Tedavi öncesi Serum visfatin	Tedavi sonrası Serum visfatin
Sağlıklı	Tedavi öncesi tükrük visfatin	r*	-0,240	-0,240
		p	0,371	0,371
Çalışma	Tedavi sonrası tükrük visfatin	r	-0,025	-0,199
		p	0,926	0,460

*Speraman’s Korelasyon Katsayısı

Çizelge 3.12. Serum IL6 ve tükrük IL6 değerleri arasındaki ilişki

			Tedavi öncesi Serum İL-6	Tedavi sonrası Serum İL-6
Sağlıklı	Tedavi öncesi tükrük IL-6	r*	0,065	0,065
		p	0,810	0,810
Hasta	Tedavi sonrası tükrük IL-6	r	-0,006	-0,149
		p	0,983	0,582

*Speraman’s Korelasyon Katsayısı

3.4.1. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum visfatindeki değişimlerinin serum interlökindeki değişimleri ile olan ilişkisi

Çizelge 3.13. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum visfatindeki değişimlerinin serum interlökindeki değişimleri ile olan ilişkisi

	Serum IL-6	
	r	p*
Serum visfatin	-0,041	0,880

*Speraman’s Korelasyon Katsayısı

4. TARTIŞMA

Son zamanlarda periodontal hastalıkların fizyopatolojisi ve etiyopatolojisine yönelik çalışmalar yerini periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynayan indirekt mekanizmaların anlaşılmasına yönelik çalışmalara bırakmıştır (Kaufman ve ark., 2000). Generalize agresif periodontitis gibi karmaşık hastalıklarda immün mekanizmaların ve inflamatuvar yanıtın nasıl düzenlendiğinin bilinmesi, bu hastalıkların patogenezi anlamak için kritik öneme sahiptir (Cekici ve ark., 2014). GAgP erken yaşlarda başlayan, ailesel geçiş gösteren, nadir, genellikle şiddetli ve hızlı kemik ve ataşman yıkımı gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisini ve patogenezi anlamayı amaçlayan çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen GAgP'in patogenezi tam olarak hala anlaşılmış değildir.

Daha önce de belirtildiği gibi visfatin temel olarak yağ dokusundan sentezlenmekte ve bu sentez obezite ile birlikte bazı sistemik hastalıklarda artmaktadır. Ghallab ve ark. (2015) Diabetes mellitus ile kronik periodontitis olan hastaların doku örneklerinde visfatin seviyelerini incelemişler ve visfatinin DM/KP hastalarında sadece KP hastalarına göre daha yüksek olduğunu ancak KP'de ise sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı şekilde Pradeep ve ark. (2012) DM/KP hastalarının serum ve dişeti cep sıvısı örneklerinde sadece KP olan hastalara göre visfatinin daha yüksek seviyede olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmalarda visfatinin seviyelerini DM/KP hastalarında KP hastalarına göre daha yüksek olması ile visfatinin KP ile birlikte insüline benzer etkisinden yola çıkarak net olmasa da DM hastalarında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, visfatinin, sistemik hastalıkların periodonsiyum üzerindeki zararlı etkilerine aracılık eden bir molekül olabileceği düşünülmektedir. Öyle ki, visfatinin, PDL hücrelerinde MMP-1 ve bazı kemokinler (özellikle olan cc motif ligand-2 (CCL-2) gibi farklı proteinleri kodlayan genlerin upregulasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Nokhbehsaim ve ark., 2013). MMP-1, özellikle kollajen tip-1 olmak üzere kollajen tiplerinin yıkımı ile

ekstrasellüler matriksin modülasyonunda ve remodelasyonunda kritik role sahiptir. Buna ek olarak MMP-1'in gingival seviyelerinin, periodontitis bölgelerinde yükseldiği ve tedavi sonrası azaldığı da belirtilmiştir (Arakai ve ark., 2009; Ejeil ve ark., 2003 ve Tüter ve ark., 2002). Diğer yandan monosit kemoatraktan faktör olarak da bilinen ve daha önce de belirtildiği gibi ekspresyonu visfatin tarafından arttırılan CCL2 kemoatraktanı ise, farklı hücre tiplerinde üretilir ve monosit, T-lenfosit ve natural killer hücrelerin göçü ve infiltrasyonunu regüle eder. CCL2'nin dişeti sulkus sıvısı ve inflame gingivadan elde edilen doku örneklerinde artmış seviyeleri rapor edilmiştir (Gupta ve ark., 2013 ve Kurtiş ve ark., 2005). Deschner ve ark. (2014) bu bilgiler doğrultusunda visfatinin, MMP-1 ve CCL2 aracılığıyla periodontal inflamasyonda ve periodontal dokuların yıkımında etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu konuda diğer adiponektinlerin de etkileri incelenmiş ve ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Öyle ki, PDL hücrelerinde, leptin, az fakat anlamlı TNF- α artışına neden olurken adiponektin TNF- α ekspresyonunu inhibe eder. Bu bulgular, bu adipokinlerin, PDL hücrelerinde inflamatuvar mediyatörlerin seviyeleri üzerinde bazı düzenleyici etkilere sahip olduklarını göstermektedir (Nokhbehsaim ve ark., 2014). Bununla birlikte adiponektinin, *P. gingivalis*'in çeşitli sitokinlerin sentezi uyarıcı özelliği ve etkisi araştırılmış ve adiponektinin bu uyarıcı etkileri azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, adiponektinin, *P. gingivalis*'in konak hücrelere olan zararlı etkilerini azalttığı ve savunma hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı da bildirilmiştir. Bu bulguların doğrultusunda, adiponektinin, *P. gingivalis*'in gingival epitel hücreleri üzerindeki kritik etkilerini ortadan kaldıracı olduğu rapor edilmiştir (Deschner ve ark., 2014). Sonuç olarak visfatin ve leptinin proinflamatuvar ve proteolitik moleküllerin sentezini arttırdığı ve periodonsiyum üzerine destrüktif etki meydana getirdiği, adiponektinin ise bu moleküllerin sentezini azalttığı ve koruyucu etki meydana getirdiği söylenebilir. Bu bilgiler, adipokinlerin periodonsiyum üzerinde farklı etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında adipokinler periodontal hastalıkların patogeneğinde merak konusu olmuş ve periodontal hastalıklarla olan ilişkisi araştırılmalıdır. Visfatinin yukarıdaki etkileri yanında bir takım farklı fonksiyonları da rapor

edilmiştir. B-lenfositlerin matürasyonunu uyardığı ve nötrofil apoptozisini inhibe ettiği için yeni bir proinflamatuvar adipositokin olarak kabul edilebileceği ileri sürülmektedir (Kukla ve ark., 2011). Aynı zamanda visfatinin inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak, birçok inflamatuvar hastalıkta önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın monositlerden üretimini arttırdığı rapor edilmiştir (Moschen ve ark., 2007). Diğer yandan visfatinin yüksek konsantrasyonlarda antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1Ra ve IL-10 ekspresyonunu başlattığı da rapor edilmiş olup CD54, CD40 ve CD80 olmak üzere çeşitli yardımcı moleküllerin monositlerdeki salgılanmasını artırdığı da saptanmıştır (Moschen ve ark., 2007). Mekanizması net olmasa da visfatinin nötrofillerin apoptozunu inhibe ederek inflamatuvar sürecin devamlılığına etki ettiği gösterilmiştir (Sonoli ve ark., 2011). Nogueira ve ark.'nın (2014) bir in-vitro çalışmasında, visfatinin periodontal ligament hücrelerinden sentezlenip salgılandığı rapor edilmiştir. Ayrıca visfatinin sentezinin periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan *F. nucleatum* tarafından artırıldığını da açıklamışlardır. Bir diğer çalışmada Özcan ve ark., (2016) *P. gingivalis* saptanan periodontal ceplerde *P. gingivalis* saptanmayanlarla kıyasla visfatin seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişler ve bu periodontopatojenin visfatin salgılanmasını arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çeşitli çalışmalarda özellikle gingivitis ve kronik periodontitis hastalarının doku, serum, tükürük ve cep sıvısı örneklerinde visfatin seviyeleri araştırılmış ve birçok çalışmada ilişkili bulunmuştur (Ghallab ve ark., 2015 ve Tabari ve ark., 2014; 2015). Ancak literatüre bakıldığında generalize agresif periodontitis ile visfatin ilişkisini değerlendiren sadece bir çalışma bulunmuştur (Tabari ve ark., 2018). Bu çalışmada Tabari ve ark. (2018); 20 kronik, 13 agresif periodontitis ve 20 sağlıklı hastadan flep operasyonu veya kron boyu uzatma işlemleri sırasında elde ettikleri doku örneklerinde visfatin seviyelerini incelemişler ve inflamasyonun şiddetiyle visfatin seviyeleri arasında korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Periodontitis olan hastalarda sağlıklı hastalara göre visfatin seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, agresif periodontitis ile kronik periodontitis arasında ise anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Visfatin salgılanmasının periodontitisli hastaların

gingival dokularında artmış olduğu ve bu nedenle, visfatinin kronik ve agresif periodontitis etiopatogenezinde rolü olabileceği sonucuna varmışlardır (Tabari ve ark., 2018).

Bizim çalışmamızda generalize agresif periodontitisli hastaların serum ve tükürük visfatin ve interlökin-6 seviyeleri tespit edilerek cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu seviyelerin değişimi üzerine olan etkisinin araştırılması ve visfatinin generalize agresif periodontitisin patogenezi üzerine olası etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya 16 sağlıklı ve 16 GAgP olmak üzere toplam 32 hasta dahil edildi. Gruplarda yaş ve cinsiyet etkisini azaltmak amacıyla iki grupta da benzer yaş aralığı (kontrol grubu – 28,00; test grubu – 31,19) ve cinsiyet dağılımına (kontrol grubunda 9 kadın ve 7 erkek; test grubunda ise 10 kadın ve 6 erkek) dikkat edildi. Denekler periodontal olarak muayene edildi, klinik parametreler kaydedildi, sistemik ve lokal olarak visfatin değerlendirmelerinin yapılabilmesi için serum ve tükürük örnekleri alındı. Daha sonra GAgP hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin visfatin ve IL-6 üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla cerrahi olmayan periodontal tedavi yapıldı ve dört hafta sonra tekrar serum ve tükürük örnekleri alındı, visfatin ve IL-6 seviyeleri incelendi. Benzer bir çalışmaya rastlanmadığı için bu çalışma, generalize agresif periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum ve tükürük visfatin ve IL-6 seviyeleri üzerine olan etkisini değerlendiren ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Hastaların periodontal durumunu değerlendirmek için muayene sırasında periodontal klinik parametreler (Pİ, Gİ, SK, CD) ile radyograflar kullanıldı. Beklendiği gibi kontrol grubuna göre test grubunda periodontal parametreler daha yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Yapılan cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra istatistiksel olarak klinik parametrelerde anlamlı bir düşüş görüldü. Bu bulgu birçok çalışma ile uyumluydu (Abolfazli ve ark., 2015). Yine de cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası klinik parametre skorları kontrol grubuna göre daha yüksek olarak kaydedildi. Bu durum, hastalara cerrahi olmayan periodontal tedaviye destek olarak antibiyotik verilmemesiyle beraber ceplerin çok derin olması, furkasyon bölgelerinin dahil olması, hijyeni zorlaştıracak

lokal etkenlerin olması (taşkın dolgu, protez gibi), sigara kullanımı, hastalar tarafından istenen düzeyde oral hijyenin sağlanamaması gibi faktörlerle açıklanabilir. Yapılan cerrahi olmayan periodontal tedavin inflamasyonun tamamen çözülmesine ve patolojik ceplerin tamamen ortadan kalkmasına yeterli olmamıştır. Klinik çalışmalarda, subgingival enstümantasyonun 5 mm'den küçük periodontal ceplerin %10'unda, 5 ile 6 mm derinlikteki ceplerin %23'ünde ve 6 mm'den derin periodontal ceplerin %35'inde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında diş taşı kaldığı rapor edilmiştir (Gellin ve ark., 1986 ve Rabbani ve ark., 1981). Diğer yandan Plessas ve ark. (2014) sigara ve kontrolsüz DM'nin cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini azalttığını açıklamışlar, furkasyon bölgesi etkilenmiş çok köklü dişlerde yapılan tedavinin daha az etkili olduğunu bildirmişlerdir (Plessa ve ark., 2014). Tüm bu bilgiler ve veriler ışığında derin ceplerin tedavisinde cerrahi tedavi gereksinimi olduğu söylenebilir.

Literatürde generalize agresif periodontitis ile visfatin arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir çalışmaya rastlanmış olup o çalışmada da tükürük ve serum örnekleri yerine doku örnekleri kullanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları gingivitis ve kronik periododontitis ile visfatin arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarla yorumlanacaktır. Ancak belirtmek gerekir ki GAgP ile kronik periodontitisin benzer sitokin ve adipokin profili taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir (Romano ve ark., 2018).

Bu çalışmanın serum visfatin sonuçlarına bakacak olursak visfatin seviyeleri GAgP grupta, kontrol grubuna oranla yüksek bulunmasına rağmen değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca tedavi sonrası serum visfatin değerlerinde tedavi öncesine göre bir düşüş gözlenirken bu düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu daha fazla araştırılması gereken beklenmedik bir sonuçtur. Pradeep ve ark. (2011) sağlıklı, gingivitis ve kronik periodontitis hastalarında serum visfatin seviyelerini incelemişler ve visfatin seviyelerini anlamlı bir şekilde inflamasyon şiddetiyle (sağlıklı<gingivitis<kronik periodontitis) orantılı olarak arttığını rapor etmişlerdir. Diğer taraftan Raghavendra ve ark.'nın (2012) yaptıkları çalışmada sağlıklı ve kronik periodontitis hastalarında serum visfatin

seviyelerini ve cerrahi olmayan periodontal cerrahinin bu seviyelere olan etkisini araştırmışlar ve kronik periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre visfatinin anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca yapılan tedaviden sekiz hafta sonraki örneklerde serum visfatin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçları esas alındığında Pradeep ve Raghavendra de visfatinin periodontal inflamasyonun değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceğini rapor etmişlerdir. Ayrıca Türer ve ark. (2016) ile Pradeep ve ark.'nın (2011) yaptıkları çalışmalarda da sağlıklı bireyler ile gingivitis ve kronik periodontitis hastalarında serum visfatin seviyeleri incelenerek, visfatinin periodontal inflamasyonun farklı evrelerdeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kronik periodontitiste diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek visfatin seviyeleri, ayrıca gingivitiste de sağlıklı gruba göre anlamlı bir fark rapor etmişlerdir. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin ise visfatin seviyelerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğunu rapor etmişler ve diğer çalışmalarda da olduğu gibi visfatinin periodontal hastalıklarda inflamatuvar bir biyobelirteç olabileceğini öngörmüşlerdir. Bu çalışmalar kronik periodontitisli bireylerde yapılmış olup, kronik periodontitisteki inflamasyon yollarının agresif periodontitistekinden farklı olabileceği düşünülmektedir. Agresif periodontitiste genel olarak hiperaktif hücreler nedeniyle yıkımın şiddetli olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle hücrelerin hiperaktivitesinin visfatin miktarı üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın tükürük visfatin sonuçları değerlendirildiğinde serumda olduğu gibi tükürük visfatin seviyeleri de GAgP gurupta kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda bulunmasına rağmen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca tedavi sonrası tükürük visfatin değerlerinde tedavi öncesine göre yine bir düşüş gözlenirse de bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Serum visfatin seviyelerinden farklı olarak, tedavi sonrası tükürük visfatin seviyelerinin kontrol grubu seviyelerinin altına düşmüş olması dikkat çekicidir. Bilindiği gibi tükürükte bulunan birçok savunma hücresi ve sitokinlerin kaynağı dişeti oluğu sıvısıdır. Bu doğrultuda tükürük dento-gingival bölgedeki fibroblast gibi yerleşik hücre ve lenfosit gibi savunma hücrelerinden kaynaklı visfatinini de içermekte olup tükürükteki visfatin değerleri lokal olarak inflamasyonu daha gerçek

düzeyde ifade edebildiği söylenebilir. Bununla birlikte uygulanan tedavi sonrası, düşük klinik periodontal parametrelerin iyileştirilmesi ile de gösterilen inflamasyondaki azalma tükürük visfatin seviyelerindeki düşüşe neden olmuş olabilir. Literatürde daha önce GAgP hastalarında tükürük visfatin seviyesini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Kronik periodontitis ile ilgili çalışmalar incelendiğinde Özcan ve ark. (2014) sağlıklı bireylere göre gingivitis ve KP hastalarında yüksek tükürük visfatin seviyesi tespit etmiş olup gingivitis ile periodontitis arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir. Tabari ve ark. (2014) 20 sağlıklı ve 20 KP'li hastanın tükürük örneklerini değerlendirmişler ve KP hastalarında istatistiksel olarak yüksek visfatin seviyelerini rapor etmişlerdir. İki çalışmada da tükürük visfatin ile KP arasında ilişki olduğu ve visfatinin KP için biyobelirteç olabileceği rapor edilmiştir. Diğer yandan birkaç çalışmada da cerrahi olmayan periodontal tedavinin tükürük visfatin seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Abolfazli ve ark. (2015) 18 KP'li hastanın cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası serum ve tükürük örneklerinde visfatin seviyelerini incelemişler ve tedavi sonrası visfatin seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğunu ve bu düşüşün tükürük örneklerinde daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer bir çalışmayı Tabari ve ark. 2015'te yapmışlar, 20 KP'li hastada cerrahi olmayan periodontal tedavinin tükürük visfatin seviyelerini sağlıklı bireylerin tükürük visfatin seviyeleri ile karşılaştırmışlar ve tedavinin bu seviyeler üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, KP hastalarında tedavi öncesinde sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek tükürük visfatin seviyeleri tespit etmişler ve yapılan tedavinin hasta grubundaki seviyelerini anlamlı oranda düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Yapılan bütün çalışmalarda visfatin, KP ile ilişkilendirilmiş olup KP patogenezinde rolü bulunduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları literatürdeki kronik periodontitis ile ilgili raporlar ile uyumlu değildir. Bu uyumsuzluk, hastalığın tipi, örneklem büyüklüğü, biyobelirteç ölçüm prosedürü, kitin saptama aralığı ve hassasiyeti, periodontitisin şiddeti, tedaviyi takiben yanıt vermeyen alanların oranı ve periodontal tedaviye sistemik yanıtta hastalar arası değişkenlik gibi sebeplerle açıklanabilir. Ek olarak, periodontal mikrofloraya aşırı konakçı immün yanıtının, hastalık yanıtındaki değişikliklerden de kısmen sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür, ancak bu konudaki bilimsel kanıtlar yetersizdir (Kulkarni ve ark., 2014). Kronik

periodontitis ile agresif periodontitis farklı hastalıklar olmakla beraber temel olarak patogenezinde rol oynayan savunma hücreleri aynı olsa da agresif periodontitis hastalarında konak cevabı ile ilgili birçok çalışmada savunma hücrelerinde çeşitli fonksiyon bozuklukları rapor edilmiştir (Lavine ve ark., 1979; Tapshetti ve ark., 2013 ve Van Dyke ve ark., 1982). Yapılan bir çalışmada GAgP hastaların PMNL'lerin fonksiyonları değerlendirilmiş ve PMNL'lerde fagositoz ve kemotaksi bozuklukları rapor edilmiştir (Tapshetti ve ark., 2013). Buna benzer olarak Meng ve ark. (2007) GAgP hastalarında adezyon, kemotaksi, fagositoz gibi çeşitli PMNL anomalilerinden bahsetmişlerdir. Jia ve ark. (2004) monosit ve nötrofillerin visfatinin biyosentezinde rol oynayan birincil hücreler olabileceğini bildirmişlerdir. Moshen ve ark. (2007) antijen sunan hücrelerin (monositler, dentrik hücreleri, makrofajlar, lenfositler) kendi ihtiyaçları için en büyük visfatin kaynağı olduklarını rapor etmişlerdir. Moschen ve ark. (2007) visfatinin monosit ve B-lenfositlerin kemotaksisini uyardığını göstermişlerdir. Bu ise GAgP hastalarında görülen kemotaksi anomalilerinin visfatin düzeylerindeki farklılıklardan dolayı meydana gelip gelmediği sorusunu ortaya çıkarır. Buna benzer monositlerin fagositoz işlevinde visfatinin etkisi gösterilmiş ve visfatinin anlamlı bir şekilde monositin fagositoz etkisini artırabileceği vurgulanmıştır. AgP hastalarında rapor edilen lökosit fonksiyon anomalileri visfatin düzeylerindeki farklılıklardan dolayı mı, yoksa anomalilerden dolayı mı visfatin eksikliğinin olduğu sorusunu akla getirir. Benzer şekilde GAgP hastalarında çeşitli lenfosit anomalilerinin bulunması, GAgP'te savunma hücrelerinde visfatin sentezinde herhangi bir bozukluk olup olmadığı veya bu anomalilerin visfatin eksikliğinden dolayı meydana gelip gelmediği gibi soruları meydana getirir. İleride bu konuların geniş çaplı çalışmalarla aydınlatılmasında yarar vardır.

IL-6, periodontal hastalıkta monositlerin osteoklastlara diferansiyonunda ve kemik rezorbsiyonunda rol oynar (Okada ve ark., 1998). Aynı zamanda B- ve T-hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu gibi birçok olayda anahtar rol oynadığı için de periodontal hastalığın patogenezinde önemli role sahiptir (Johnson ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda serum ve tükürük IL-6 seviyeleri incelendi ve serum IL-6 seviyeleri GAgP grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu oran

istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol grubu ile test grubu arasındaki anlamlı fark beklenen bir sonuçtur. Sun ve ark. (2009) sağlıklı ve AgP hastalarında serum IL-6 seviyelerini değerlendirmişler ve AgP hastalarında anlamlı olarak daha yüksek serum IL-6 seviyesi olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuç bizim sonucumuz ile uyumludur. Diğer yandan bizim çalışmamızda uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası serum IL-6 seviyelerinde düşüş olsa da bu düşüş anlamlı değildi. Tedaviden sonra tespit edilen düşüşün anlamlı olmaması çalışmaya dahil edilen GAgP hastalarından bazılarının remisyon döneminde olması ve buna bağlı olarak şiddetli enflamasyon göstermemesi ile açıklanabilir. Ayrıca serum örneklerini tekrar değerlendirmek için seçilen dört haftalık sürenin yetersiz olduğu söylenebilir. Yamazaki ve ark. (2005) ile Nakajima ve ark. (2010), IL-6'nın serum seviyelerinin KP'li hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu ve periodontal tedavinin bu seviyeleri azalttığını bildirmiştir. Bizim sonucumuz ile uyuşmayan bu sonuçların, her iki çalışmada da KP hastalarında incelenmiş olması ve tekrar değerlendirmenin cerrahi olmayan periodontal tedaviden 12 hafta sonra yapılmış olması ile açıklanabilir. Buna benzer Kardesler ve ark. (2011) KP hastalarının 1 ve 3 ay sonrasında, de Lima Oliveira ve ark. (2012) ise GAgP hastalarının cerrahi olmayan periodontal tedaviden 6 ay sonra cep sıvısı örneklerinde IL-6 seviyelerinde anlamlı bir azalma rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar cerrahi olmayan periodontal tedavinin IL-6 seviyelerini azaltabildiğini ancak bu farkın serumda saptanabilmesi için 4 haftanın yeterli olmadığını göstermektedir.

Tükürük IL-6 seviyelerine bakacak olursak, serum seviyelerinde olduğu gibi GAgP grubunda da tükürük IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan tedavi sonrasında tükürük IL-6 seviyelerinde serumdan farklı olarak anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki IL-6'nın yüksek seviyeleri, IL-6'nın periodontal hastalığın patogenezindeki rolünü bir kez daha kanıtlamıştır ve bu konuda yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdir. Costa ve ark. (2010) ile Gümüş ve ark. (2014)'nın çalışmasında periodontitis hastalarının cep sıvısı ve tükürük örneklerinde sağlıklı gruplara göre daha yüksek IL-6 seviyeleri rapor edilmiştir. Gümüş ve ark. (2014) AgP ve KP hastaları ile sağlıklı bireylerin serum ve tükürük IL-6, IL-10 ve

TNF- α seviyelerini karşılaştırmışlar ve serum ve tükürük IL-6 seviyelerinin hem AgP hem de KP hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer yandan Prakasam ve ark. (2014)'te KP hastalarının tükürük IL-6 seviyelerini tespit etmişler ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu seviyelere etkisini incelemişlerdir. KP hastalarında tükürük IL-6 seviyelerinin, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur. Ancak bizim sonuçlarımızdan farklı olarak tedaviden altı hafta sonraki seviyeleri ile ilgili anlamlı bir azalma olmadığını rapor etmişlerdir. Kardesler ve ark. (2011) ile de Lima Oliveira ve ark. (2012) yaptıkları çalışmalarda ise cep sıvısındaki IL-6 seviyelerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası düştüğünü rapor etmişlerdir. Farklı çalışmalarda rapor edilen tedavi sonrasındaki IL-6 seviyeleri ile ilgili farklı sonuçlar, hastalığın tipi, herhangi bir antibiyotik uygulanıp uygulanmaması, incelenen örneklerin tipi, hastalarda başlangıçtaki inflamasyonun şiddeti, tedavi sonrası beklenen süre olmak üzere birçok faktöre bağlı olabilir. Bu anlamda bizim çalışmamızda tedavi sonrası serum IL-6 seviyelerindeki azalmanın anlamlı olmaması, beklenen süre ve başlangıçtaki inflamasyonun şiddeti ile açıklanabilir.

Sonuç olarak daha önce visfatin, gingivitis ve KP'te anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve periodontal hastalıkların patogeneizindeki rolü kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise GAgP hastalarının serum ve tükürük örneklerinde kontrol grubuna göre visfatin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu. Ayrıca yapılan cerrahi olmayan periodontal tedavi visfatinin serum ve tükürük seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşe neden oldu. Visfatinin GAgP patogeneizindeki rolünün aydınlatılması amacıyla ileride daha geniş örneklem büyüklüğü ile yeni çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada GAgP hastalarında serum visfatin seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi serum visfatin seviyelerinde düşüşe neden oldu.
2. Bu çalışmada GAgP hastalarında serumda olduğu gibi tükürükte de visfatin seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek bulundu, ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi tükürük visfatin seviyelerinde de düşüşe neden oldu.
3. Bu çalışmada GAgP hastalarında serum IL-6 seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi serum IL-6 seviyelerinde anlamlı düşüşe neden oldu.
4. Bu çalışmada GAgP hastalarında tükürük IL-6 seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek bulundu ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. Yapılan cerrahi olmayan periodontal tedavi tükürük IL-6 seviyelerinde anlamlı düşüşe neden oldu.
5. Şiddetli AgP vakalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi ile klinik indeksler kontrol grubu seviyesine gelmemektedir. Bu vakalarda cerrahi periodontal tedavinin inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri üzerine anlamlı katkısı olacağı söylenebilir.
6. Visfatinin GAgP patogenezindeki rolünün aydınlatılması amacıyla ileride daha geniş örneklem büyüklüğü ile yeni çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.
7. Ayrıca visfatinin GAgP patogenezinde rol oynayan savunma hücrelerinde

görülen bozuklarındaki rolünün aydınlatılması için yeni çalışmaların yapılması gerekir.



ÖZET

Generalize Agresif Periodontitisli Hastaların Serum, Tükürük Visfatin Ve İnterlökin-6 Seviyelerinin Tespit Edilerek Uygulanan Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bu Seviyelerin Değişimi Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, generalize agresif periodontitisli hastaların serum, tükürük visfatin ve interlökin-6 seviyelerinin tespit edilerek uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu seviyelerin değişimi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi yapıldı. Sağlıklı ve GAgP grubu olmak üzere toplam 32 katılımcı 2 grupta (16 hasta ve 16 kontrol) toplandı. İki gruptan periodontal klinik ölçümleri yapıldı ve serum ve tükürük örnekleri elde edildi. Test grubundaki katılımcılara cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulandı. Dört hafta sonra test grubundaki katılımcılardan tekrar periodontal klinik parametre ölçümleri yapıldı ve serum ve tükürük örnekleri toplandı. Bütün örnekler visfatin ve IL-6 düzeylerinin tespiti için ELİSA testi ile değerlendirildi. SPSS 15 programı kullanılarak sonuçlar analiz edildi. Bütün periodontal parametreler, generalize agresif periodontitisli hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Cerrahi olmayan periodontal tedavi bu değerlerin anlamlı olarak düşmesine neden oldu. Serum ve tükürük visfatin seviyeleri test grubunda daha yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca yapılan cerrah olmayan periodontal tedavi sonrası bu seviyelerde anlamlı olmayan düşüş saptandı. Tükürük ve serumda IL-6 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ve GAgP grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, serum ve tükürük IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak düşmesine neden oldu. Bu çalışmanın bulguları incelendiğinde, IL-6'nın periodontal inflamasyondaki rolü tekrar belirlenmiş oldu, ancak visfatinin GAgP patogenezindeki rolünün aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonuca varıldı.

Anahtar Kelimeler: Generalize Agresif Periodontitis, IL-6, Serum, Tükürük, Visfatin

SUMMARY

Evaluation of the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on the Levels of Serum, Saliva Visfatin and Interleukin-6 Levels in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis

In our study, we evaluated the serum and salivary visfatin and interleukin-6 levels in patients with generalized aggressive periodontitis and the effect of Non-surgical periodontal treatment (SCRp) on the change of these levels. 32 participants were divided into two groups; control (16 healthy participants) and test group (16 participants with GAgP). Periodontal clinical measurements were done and serum and saliva samples were obtained from all participants. Non-surgical periodontal treatment was applied to test group. After four weeks of SCRp, periodontal clinical parameter measurements were done and serum and saliva samples were obtained from the participants in the test group again. All samples were evaluated for the visfatin and IL-6 levels by using the ELISA test according to the manufacturers instructions. The results were analyzed by using the SPSS 15 program. All periodontal clinical measurements were found to be significantly higher in patients with GAgP compared to the control group. After SCRp, a significant reduction was accomplished in these values. Although serum and salivary visfatin levels were higher in the test group, this difference was not statistically significant. There was also a decrease in these levels after the non-surgical periodontal treatment. In terms of IL-6 levels in saliva and serum, a significant difference between the two groups was found and it was significantly higher in the GAgP group. SCRp resulted in a significant reduction in serum and saliva levels of IL-6. According to the findings of this study, the role of IL-6 in periodontal inflammation was re-determined, but it was concluded that more researches are needed to be done in order determine the role of visfatin in the GAgP pathogenesis.

Keywords: Generalized aggressive periodontitis, IL-6, Saliva, Serum, Visfatin

KAYNAKLAR

- ADAMCZAK M and WIECEK A (2013) The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol*, **33**:2 –13
- ABOLFAZLİ N, JABAL S, SABER FR, et al. (2015), Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Serum and Salivary Concentrations of Visfatin in Patients with Chronic Periodontitis, *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect*, **9**:11-17.
- AIMETTI M, ROMANO F, GUZZI N, CARNEVALE G (2012). Fullmouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*, **39**: 284–294.
- ALBANDAR JM, BROWN LJ, BRUNELLE JA, LOE H (1996). Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *J Periodontol*, **67**: 953–959
- ALBANDAR JM, RAMS TE (2002). Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontol 2000*, **29**: 207–222.
- ALBANDAR JM (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, **29**:177–206.
- ALWAN AH, TAHER MG, AGETTA H (2015). Estimation of the level of Salivary Interleukin 6 (IL-6) and its' correlation with the clinical parameters in patients with periodontal diseases *IOSR J. Dent. Med. Sci*, **14**: 2279–861.
- ARAKAKI PA, MARQUES MR and SANTOS MC (2009) MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. *J Biosci*, **34**: 313–320.
- ARMITAGE GC, CULLINAN MP, SEYMOUR GJ (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: Introduction, *Periodontol. 2000*, **53**: 7–11.
- AURER A, JORGIC-SRDJAK K, PLANCAK D, STAVLJENIC-RUKAVINA A, AURER-KOZELJ J (2005). Proinflammatory factors in saliva as possible markers for periodontal disease. *Coll Antropol*, **29**:435-439.
- BAER PN (1971). The case for periodontosis as a clinical entity. *J Periodontol*, **42**: 516–520
- BALTACIOGLU E, ASLAN M, SARAC O, SAYBAK A, YUVA P (2011). Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc*, **77**: b97
- BARTOLD PM, NARAYANAN AS (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000*, **40**:29–49.
- BARTOLD PM AND HAYNES DR (1991) Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontal*, **26**: 339- 345,

- BATOOL HA et al. (2018) . Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could Be an Indicator of Disease Severity in Patients with Calculus Associated Chronic Periodontitis, Erişim adresi:. [DOI:10.1155/2018/8531961]. Erişim tarihi: 18/2/ 2018,
- BAUM BJ, YATES JR, 3RD, SRIVASTAVA S, WONG DT, AND MELVIN JE (2011). Scientific frontiers: emerging technologies for salivary diagnostics. *Adv Dent Res*, **23**: 360-368.
- BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W (2006): Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, **441**:235–238,.
- BOLSTAD AI, JENSEN HB, BAKKEN V (1996). Taxonomy, biology, and periodontal aspects of *Fusobacterium nucleatum*. *Clin Microbiol Rev*, **9**:55–71
- BUDUNELI N, BIYIKOGLU B, SHERRABEH S, and LAPPIN DF (2008). Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, **35**: 846-852.
- CARBONE F et al.(2012). Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie* **94**: 2082–2088
- CARRANZA F, CARRANZA F (1959). A suggested classification of common periodontal disease. *J Periodontol*, **30**:140.
- CASARIN RC, RIBEIRO ED, SALLUM EA, NOCITI FH JR, GONC ALVES RB, CASATI MZ (2012). The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiological results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol*, **83**: 988–998.
- CEKICI A, KANTARCI A, HASTURK H, THOMAS E, VAN DYKE (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease Published in final edited form as: *Periodontol 2000*, **64**: 57–80.
- CERCEK JF, KIGER RD, GARRET S, EGELBERG J (1983). Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **10**:46-56
- CHANG Y, CHANG T, LEE W, CHUANG L (2010). The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metab Clin Exp*, **59**:93–99
- CHEN X, LU J, BAO J, GUO J, SHI J and WANG Y (2013). Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? *Cytokine Growth Factor Rev*, **24**: 83
- CHATZOPOULOS GS, DOUFEXI AE, and KALOGIROU F (2016). Association of susceptible genotypes to periodontal disease with the clinical outcome and tooth survival after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and metaanalysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **21**: e14–e29.
- CONSIDINE RV, SINHA MK, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, NYCE MR, OHANNESIAN JP, MARCO CC, MCKEE LJ, BAUER TL (1996).Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans., *N Engl J Me.*, **334**:292-5

- COSTA PP, TREVISAN G L, MACEDO G O, PALIOTO DB, SOUZA S L, GRISI MF, et al. (2010). Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J. Periodontol*, **81**: 384–391.
- CHRISTODOULIDES N, FLORIANO PN, MILLER CS, EBERSOLE JL, MOHANTY S, DHARSHAN P, et al. (2007). Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*, **1098**:411-428
- CURAT CA, WEGNER V, SENGUEN S C, et al. (2006). Macrophages in human visceral adipose tissue: Increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*, **49**:744-747.
- DAHL TB, YNDESTAD A, SKJELLAND M, et al. (2007). Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable plaque destabilization. *Circulation*, **115**:972-980.
- DAHL TB, YNDESTAD A, SKJELLAND M, OIE E, DAHL A, MICHELSEN A, DAMAS JK, TUNHEIM SH, UELAND T, SMITH C, BENDZ B, TONSTAD S, GULLESTAD L, FROLAND SS, KROHG-SORENSEN K, RUSSELL D, AUKRUST P, HALVORSEN B (2007). Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, **115**: 972-80.
- DINARELLO CA (2007). Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*, **1**:34-45
- DE LIMA OLIVEIRA AP, DE FAVERI M, GURSKY LC, MESTNIK MJ, FERES M, HAFFAJEE AD et al. (2012). Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J. Clin. Periodontol*, **39**, 295–302.
- DESCHNER J, EICK S, DAMANAKI A, NOKHBEHSAÏM M (2014). The role of adipokines in periodontal infection and healing, *Molecular Oral Microbiology*, **29**:258–269
- DOGRU T, SONMEZ A, TASCI I, BOZOGLU E, YILMAZ MI, GENÇ H, ERDEM G, GOK M, BINGOL N, KILIC S, OZGURTAS T, BINGOL S (2007). Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*; **76**: 24-29. 21
- DUARTE PM, DA ROCHA M, SAMPAIO E, MESTNIK MJ, FERES M, FIGUEIREDO LC, BASTOS MF, FAVERI M (2010). Serum Levels of Cytokines in Subjects With Generalized Chronic and Aggressive Periodontitis Before and After Non-Surgical Periodontal Therapy: A Pilot Study. *J Periodontol*. **81**:1056-63
- EBERSOLE JL, TAUBMAN MA, SMITH DA (1984). Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms. I. Method of collection and analysis of oral antibody. *Journal of Periodontal Research*, **19**:124-132.
- EBERSOLE JL, SCHUSTER JL, STEVENS J, DAWSON D, 3RD, KRYSCIO RJ, LIN Y, et al. (2013). Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*, **33**:271-279.
- EHIZELE AO and AKHIONBARE O (2013). Effect of non surgical periodontal therapy on the concentration of volatile sulphur compound in mouth air of group of nigerian young adults. *Ann Med Health Sci*, **3**:433-7

- EJEIL AL, GAULTIER F, IGONDJO-TCHEN S (2003). Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol*, **74**:196-201.
- EJEIL AL, IGONDJO-TCHEN S, GHOMRASSENI S, PELLAT B, GODEAU G. and GOGLY B (2003). Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol*, **74**:188-195
- ERCIYAS K, PEHLIVAN S, SEVER T, IGCİ M, ARSLAN A, ORBAK R (2010). Association between TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6 and IFN- γ gene polymorphisms and generalized aggressive periodontitis,” *Clin. Investig. Med.*, **33**:85-91,.
- FINE DH, OSHRAIN R (1984). Preliminary characterization of material eluted from roots affected by juvenile periodontitis. *J Periodontal Res*; **19**:146-51
- FIORELLINI JP et al. (2014).Anatomy of the Periodontium. In: *Carranza's Clinical Periodontology*, 12th ed:NEWMAN, M G.; TAKEI, H; KLOKKEVOLD, P R.; CARRANZA, F A. p.:9
- FORD PJ, GAMONAL J, SEYMOUR GJ (2010). Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, **53**:111-123,
- FRÍAS M, ARAUJO R, MARTÍNEZ V, CORREA T, AGUILERA L, GAITÁN C (2017). Aggressive Periodontitis and its Multidisciplinary Focus: Review of the Literature.- *ODOVTOS-Int. J. Dental Sc.*, **19** : 27-33
- FUKUHARA A, (2007). Visfatin : A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin, *Science*, **426**:426-431, .
- FUKUHARA A, MATSUDA M, NISHIZAWA M (2005). Visfatin: A rotein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, **307**:426-430.
- GAJARDO M, SILVA N, GÓMEZ L, LEÓN R, PARRA B, CONTRERAS A and GAMONAL J (2005). Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population. *J. Periodontol.*, **76**:289-94, .
- GELLİN RG, MILLER MC, JAVED T, ENGLER WO (1981). The effectiveness of the Titan-S sonic scaler versus curettes in the removal of subgingival calculus. *J Periodontol*, **57**:672-680
- GEMMELL E, SEYMOUR GJ (1993). Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor-beta production by human gingival mononuclear cells following stimulation with Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum. *J Periodontol*, **28**: 122-129,.
- GENTILINI D (2011). Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in endometriosis identifies genes altered in non-gynaecologic chronic inflammatory diseases, *Hum. Reprod.*, **26**:3109-3117,
- GIANNOBILE WV, BEIKLER T, KINNEY JS, et al. (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000*, **50**:52-64,

- GOODSON JM (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*, **31**: 43-54.
- GRAVES DT (1999). The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis*, **28**:482-490
- GUDER WG, et al. (2002). Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations & stability of blood, plasma and serum samples. *WHO -World Health Organization*. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2. Geneva, Switzerland..
- GUERRERO A, GRIFFITHS GS, NIBALI L, SUVAN J, MOLES DR, LAURELL L, TONETTI MS (2005). Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, **32**: 1096–1107
- GUIGLIA R, DI FEDE O, LO RUSSO L, SPRINI D, RINI GB, CAMPISI G. (2013). Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **18**:93–99.
- GURSOY UK, KONONEN E, UITTO VJ, PUSSINEN PJ, HYVARINEN K, SUOMINEN-TAIPALE L, et al. (2009). Salivary interleukin-1 β concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol*, **36**:922-927.
- GUPTA M, CHATURVEDI R and JAIN A (2013). Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. *Cytokine*, **61**: 892–897
- GÜMÜS P, NIZAM N, LAPPIN DF and BUDUNELI N (2014). Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis. *J. Periodontol*, **85**: 270–280.
- GUTIÉRREZ RF (2015). Polimorfismo y genética y su relación con la enfermedad periodontal. *Rev. Kiru*, **5**: 127-135.
- HAFFAJEE AD, CUGINI MA, DIBART S, SMITH C, KENT RL JR, SOCRANSKY SS (1997). Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to and root planing. *J Clin Periodontol*, **24**:767-76
- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, **5**:78-111.
- HAIDER DG, PLEINER J, FRANCESCONI M, WIESINGER GF, MÜLLER M, WOLZT M (2006). Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, **91**: 4702-4704. 20
- HAIDER DG, SCHALLER G, KAPIOTIS S, MAIER C, LUGER A, WOLZT M (2006). The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*, **49**: 1909-1914. 19
- HAN YW, SHI W, HUANG GT, KINDER HAKE S, PARK NH, KURAMITSU H, GENCO RJ (2000). Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun.*, **68**:3140–3146.

- HINRICHS JE and KOTSAKIS G (2014). Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: *Carranza's Clinical Periodontology*, 12th ed:NEWMAN, M G.; TAKEI, H; KLOKKEVOLD, P R.; CARRANZA, F A. p.:46,51
- HUGHES FJ, SYED M, KOSHY B, MARINHO V, BOSTANCI N, MCKAY IJ, CURTIS MA, CROUCHER RE, MARCENES W (2006). Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcome. *J Clin Periodontol*, **33**: 663–670.
- JAEDICKE K, PRESHAW PM, TAYLOR JJ (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, **70**:164-183.
- JAMALUDDIN MS, WEAKLEY SM, YAO Q and CHEN C (2012). Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*, **165**: 622–632
- JIA SH, LI Y, PARODO J, KAPUS A, FAN L, ROTSTEIN OD, MARSHALL JC (2004). Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*; **113**: 1318-1327
- JIN Y and YIP HK (2002). Supragingival calculus: formation and control. *Crit Rev Oral Biol Med*, **13**: 426–441.
- JOHNSON RB, SERIO FG (2005). Interleukin-18 concentrations and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*, **76**:785–790.
- KANTARCI A, OYAIZU K, VAN DYKE TE (2003). Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, **74**:66-75
- KARDESLEL L, BUDUNELI N, CETINKALP S, LAPPIN D and 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. *Inflamm. Res.*, **60**:143–151
- KAUFMAN E, LAMSTER IB (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol*, **27**: 453-65.
- KERSHAW EE AND FLIER JS (2004) Adipose Tissue as an Endocrine Organ 0021-972X/04/\$15.00/0 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**:2548–2556
- KHO P, SMALES FC, HARDIE J (1985). The effect of supragingival plaque control on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol*, **12**:676-86.
- KHORSAD A, BAYANI M, YAGHOBEI S et al. (2016). Evaluation of Salivary Leptin Levels in Healthy Subjects and Patients with Advanced Periodontitis, *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences*, **13**:1-9
- KINDER SA and HOLT SC (1993). Localization of the *Fusobacterium nucleatum* T18 adhesin activity mediating coaggregation with *Porphyromonas gingivalis* T22. *J Bacteriol.*, **175**:840– 850.

- KISHIMOTO T (2005). Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*, **23**:1–21,.
- KINNEY JS, MORELLI T, BRAUN T, RAMSEIER CA, HERR AE, SUGAI JV, et al. (2011). Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res*, **90**:752-758.
- KOCZAN D, GUTHKE R, THIESEN HJ, IBRAHIM SM, KUNDT G, KRENTZ H, GROSS G, KUNZ M (2005). Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol*, **15**: 251-7.
- KORNMAN KS (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*, **79**: 1560–1568.
- KORNMAN KS, LÖE H (1993). The role of local factors in the etiology of periodontal diseases. *Periodontol 2000*.; **2**:83-97.
- KRAMER B, et al: (2013). Role of the NK Cell-Activating Receptor CRACC in Periodontitis. *Infect Immun*, **81**:690–696,
- KRAUS D, WINTER J, JEPSEN S, JAGER A, MEYER R and DESCHNER J (2012). Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells. *PLoS ONE*, **7**: e30716
- KRYSIAK R, HANDZLIK-ORLIK G and OKOPIEN B (2012). The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr*, **51**: 513–528
- KUKLA M, MAZUR W, BULDAK RJ, ZWIRSKA-KORCZALA K (2011). Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. *Mol Med*; **17**: 1397-410.
- KULKARNI C, KINANE DF (2014). Host response in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, **65**: 79–91
- KURTIS B, TEUTER G, SERDAR M et al. (2005). Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor- α in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol*, **76**: 1849– 1855.
- KWEIDER M, LOWE GD, MURRAY GD, KINANE DF, MCGOWAN DA (1993). Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J*, **38**:73-74
- LAINE ML, CRIELAARD W, LOOS BG (2012). Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol 2000*, **58**:37–68.
- LANG N, BARTOLD PM, CULLINAN M, JEFFCOAT M, MOMBELLI A, MURAKAMI S, PAGE R, PAPAPANOU P, TONETTI M, & VAN DYKE T (1999). Consensus report: aggressive periodontitis. *Annals Periodontol*; **4**:53;
- LANG NP, BARTOLD M, JEFFCOAT MK, MOMBELLI A, MURAKAMI S, PAGE R, PAPAPANOU PN, TONETTI MS, VAN DYKE TE (1999). Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol*: **4**: 53 –53

- LAVINE WS, MADERAZO EG, et al. (1979). Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol*, **14**:10-19
- LEHRKE M, REILLY MP, MILLINGTON SC, IQBAL N, RADER DJ, LAZAR MA (2004). An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med*, **1**:e45.
- LIN SJ, CHEN YL, KUO MY (2005). Measurement of gp130 cytokines oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine*, **30**:160-167.
- LOOS BG, CRAANDIJK J, HOEK FJ, WERTHEIM-VAN DILLEN PM, VAN DER VELDEN U (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, **71**:1528-1534.
- LÓPEZ-BERMEJO A, CHICO-JULIÀ B, FERNÁNDEZ-BALSELLS M, RECASENS M, ESTEVE E, CASAMITJANA R, RICART W, FERNÁNDEZ-REAL JM (2006). Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes J*; **55**: 2871-2875.
- MCNABB H, MOMBELLI A, LANG N (1992). Supragingival cleaning 3 times a week. The microbiological effects in moderately deep pockets. *J Clin Periodontol*, **19**:348-56.
- MILLER CS, KING CP, JR., LANGUB MC, KRYSCIO RJ, THOMAS MV (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*, **137**:322-329.
- MOREIRA PR, LIMA PM, SATHLER KO, IMANISHI SA, COSTA JE, GOMES RS (2007). Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Clin Exp Immunol*, **148**:119-26.
- MOSCHEN AR et al., (2007). Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties, *J. Immunol.*, **178**:1748-1758,.
- NAKAJIMA T, HONDA T, DOMON H (2010). Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodontol*, **45**:116-122
- NIBALI L (2015). Aggressive Periodontitis: microbes and host response, who to blame?. *Virulence* **6**: 223--228;
- NOH MK, JUNG M, KİM SH, (2013). Assessment of IL - 6, IL - 8 and TNF - α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Experimental And Therapeutic Medicine* **6**:847-851
- NOKHBEHSAIM M, EICK S, NOGUEIRA AV et al. (2013). Stimulation of MMP-1 and CCL2 by NAMPT in PDL cells. Erişim adresi: [<http://dx.doi.org/10.1155/2013/437123>]. Erişim tarihi: 14/7/2013
- NOKHBEHSAIM M, KESER S, NOGUEIRA AVB, et al. (2014). Beneficial effects of adiponectin on periodontal ligament cells under normal and regenerative conditions. *J*

Diabetes Res Erişim adresi:[<http://dx.doi.org/10.1155/2014/796565>]. Erişim tarihi: 13/7/2014

NOKHBEHSAIM M, KESER S, NOGUEIRA AVB et al. (2014). Leptin effects on the regenerative capacity of human periodontal cells. *Int J Endocrinol* Erişim adresi: [<http://dx.doi.org/10.1155/2014/180304>]. Erişim tarihi:22/7/2014

NOWAK M, KRAMER B, HAUPT M, PAPAPANOU PN (2013). Activation of Invariant NK T Cells in Periodontitis Lesions.*JImmunol*, **190**:2282–2291.

NOWELL MA, RICHARDS PJ, FIELDING CA, OGNJANOVIC S, TOPLEY N, WILLIAMS AS (2006). Bryant-Greenwood G, Jones SA. Regulation of pre-B cell colony enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **54**: 2084-95.

OGNJANOVIC S, BAO S, YAMAMOTO SY, GARIBAY-TUPAS J, SAMAL B, BRYANT-GREENWOOD GD (2001). Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony 54 enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol*, **26**: 107-17.

OKADA H and MURAKAMI S (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* **9**:248–266.

OKUDA T, KİMİZUKA R, MİYAMOTO M et al. (2007). Treponema denticola induces interleukin-8 and macrophage chemoattractant protein 1 production in human umbilical vein epithelial cells. *Microbes and Infection* **9**:907-913.

OTERO M, LAGO R, GOMEZ R, LAGO F, D IEGUEZ C, GÓMEZ-REINO JJ, GUALILLO O (2006). Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; **65**: 1198-1201.

OZCAN E, SAYGUN NI, SERDAR MA, KURT N (2014). Evaluation of the salivary levels of visfatin, chemerin, and progranulin in periodontal inflammation. *Clin Oral Investig*. **19**:921-8.

PAGE RC, OFFENBACHER S, SCHROEDER HE, SEYMOUR GJ, KORNMAN KS (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol*, **14**:216–248

PAUL WE (1991). Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood*, **77**:1859-70.

PEIRÓ C, ROMACHO T, CARRARO R, SÁNCHEZ-FERRER CF (2010). Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Front Pharmacol*, **1**:1-7

PIRIM GORGUN E, TOKER H, KORKMAZ EM, POYRAZ O (2017). IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters, *Braz. Oral Res.*,**31**:1–11,

PLESSA A (2014). Nonsurgical Periodontal Treatment: Review of the Evidence, *OHDM*, **13**:1

- PRADEEP AR, RAGHAVENDRA NM, PRASAD MV (2011). Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontol*, **82**:1314–1319
- PRADEEP AR, RAGHAVENDRA NM, PRASAD MVR, KATHARIYA R, PATEL SP, SHARMA A (2011) . Gingival Crevicular Fluid and Serum Visfatin Concentration: Their Relationship in Periodontal Health and Disease, *J. Periodontol.*, **82**:1314–1319,.
- PRADEEP AR, RAGHAVENDRA NM, RAMCHANDRA PRASAD MV, KATHARIYA R, PATEL SP, SHARMA A (2011) . Gingival Crevicular Fluid and Serum Visfatin Concentration: Their Relationship in Periodontal Health and Disease: *Journal of Periodontology*, **82**: 1314-1319
- PRADEEP AR, RAGHAVENDRA NM, RAMCHANDRA PRASAD MV, KATHARIYA R, PRADEEP PATEL S, SHARMA A (2011). Gingival Crevicular Fluid and Serum Visfatin Concentration: Their Relationship in Periodontal Health and Disease: *Journal of Periodontology*, **82**:1314-1319
- PRESHAW PM, TAYLOR JJ (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*, **38**:60–84.
- RAGHAVENDRAN M, PRADEEP AR, KATHARIYA R, SHARMA A, NISHANT SR, NAIK SB (2012). Effect of non surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration in periodontal health and disease. *Dis Markers* **32**:383–388
- RAMS TE, KEYES PH (1984). Direct microscopic features of subgingival plaque in localized and generalized juvenile periodontitis. *Pediatr Dent*; **6**:23-7.
- RABBANI GM, ASH MM Jr, CAFFESSE RG (1981). The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. *J Periodontol*, **52**:119,123
- REIS C, DA COSTA AD et al. (2014). Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL- 1 and IL- 6. *Experimental And Therapeutic Medicine*, **8**: 323-327.
- REVOLLO JR, KÖRNER A, MILLS KF, SATOH A, WANG T, GARTEN A, DASGUPTA B, SASAKI Y, WOLBERGER C, TOWNSEND RR, MILBRANDT J, KIESS W, IMAI S (2007). NAD(P)H dehydrogenase/NAD(P)H oxidase regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*; **6**: 363-375.
- ROBATI M, RANJBARI A, BOROUJERDIA MG, CHINIPARDAZ Z (2011). Detection of IL-4, IL-6 and IL-12 Serum Levels in Generalized Aggressive Periodontitis Iran. *J.Immunol.* **8**:170-5
- ROSA PS, OLIVEIRA CSV, GIUFFRIDA FMA, REIS AF (2010). Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr*, **26**: 2-21.
- ROSEN G, GENZLER T., SELA MN (2008). Coaggregation of *Treponema denticola* with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* is mediated by the major outer sheath protein of *Treponema denticola*. *FEMS Microbiology Letters*, **289**: 59-66.

- RYDER MI (2010). Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol 2000*, **53**:124-37.
- SAMAL B, SUN Y, STEARNS G, XIE C, SUGGS S, MCNIECE I (1994). Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*, **14**: 1431-7.
- SAXLIN T, SUOMINEN-TAIPALE L, KATTAINEN A, MARNIEMI J, KNUUTTILA M, YLOSTALO P (2008). Association between serum lipid levels and periodontal infection. *J Clin Periodontol*, **35**:1040-1047.
- SCHENKEIN HA, VAN DYKE TE (1994). Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontol 2000*: **6**: 7–25.
- SEIDLER B, MILLER SC, WOLF W (1950). Systemic aspects of precocious advanced alveolar bone destruction; preliminary report. *J Am Dent Assoc*: **40**: 49–58.
- SETHI JK, VIDAL-PUIG A (2005). Visfatin: The missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*, **11**:344-347.
- SEXTON WM, LIN Y, KRYSCIO RJ, DAWSON DR, EBERSOLE JL, MILLER CS (2011). Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol*, **38**:434-441.
- SHAPIRA L, BORINSKI R, SELA MN, SOSKOLNE A (1991). Superoxide formation and chemiluminescence of peripheral polymorphonuclear leukocytes in rapidly progressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, **18**:44-8.
- SCHENKEIN HA et al. (1999). The pathogenesis of periodontal diseases. AAP position paper. *J Periodontol*, **70**:457–470.
- SHIMADA Y, KOMATSU Y, IKEZAWA-SUZUKI I, TAI H, SUGITA N and YOSHIE, H (2010). The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol*, **81**: 1118–1123
- SLADE GD, GHEZZI EM, HEISS G, BECK JD, RICHE E, OFFENBACHER S (2003). Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*, **163**:1172-1179.
- SLOTS J, RAMS TE et al. (2002). Microbiology of periodontal disease, In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, eds. *Clinical Periodontology, ninth edition*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2002;105108.
- SMITH M, SEYMOUR GJ, CULLINAN MP (2010). Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, **53**: 45–54
- STEFANI FA, VIANA MB, DUPIM AC, BRITO JA, GOMEZ RS, DA COSTA JE (2013). Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues. *Immunobiology*, **218**:1012-7
- SONOLISS, SHIVPRASAD S, PRASADCVB, PATILAB, DESAIPB, SOMANNAVAR MS (2011). Visfatin – a review. *European Review for Medical and Pharmacological*, **15**: 9-14

- WOZNIAKS E, LAURA L, et al. (2009). Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article: *Dig Dis Sci*, **54**:1847–1856
- SUSIN C, ALBANDAR JM (2005). Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *J Periodontol*, **76**:468–475.
- TABARI Z A, et al. (2015). Salivary visfatin concentration in response to non-surgical periodontal therapy, *J. Clin. Diagnostic Res.*, **9**:1748–1758.
- TABARI ZA, AZADMEHR A, NOHEKHAN A, NADDAFPOUR N, GHAEDI FB (2014). Salivary Visfatin Concentrations in Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*, **85**:1081-5
- TAKASHIBA S, NARUISHI K, MURAYAMA Y (2003). Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol*, **74**:103–110.
- TAKEUCHI Y, UMEDA M, ISHIZUKA M, HUANG Y, ISHIKAWA I (2003). Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Japanese population. *J. Periodontol.*, **74**:1460-9,.
- TANWAR J, HUNGUND SA, DODANI K (2016). Nonsurgical periodontal therapy: A review. Erişim adresi: [<http://www.jorr.org>]. Erişim tarihi: 16/5/2016
- TAPASHETTI RP, SHARMA S, PATIL SR, GUVVA S (2013). Potential Effect of Neutrophil Functional Disorders on Pathogenesis of Aggressive Periodontitis. *J Contemp Dent Pract*.**14**:387-93.
- TAYLOR JJ (2014). Protein biomarkers of periodontitis in saliva. Erişim adresi: [<http://dx.doi.org/10.1155/2014/593151>]. Erişim tarihi: 22/4/2014
- TOKER H, GÖRGÜN E P, KORKMAZ E M (2017). Analysis of IL-6, IL-10 and NF-KB gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis,” *Cent. Eur. J. Public Health*, **25**:157–162,.
- TUTER G, KURTIS B, AND SERDAR M (2002). Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Periodontol*, **73**: 487–493
- VAN DYKE TE, BARTHOLOMEW RJ, et al. (1982). Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products. *J Periodontol*, **53**:502-508.
- VAN SNICK J (1990). Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*, **8**:253– 278,
- VARELA VM, HELLER D, SILVA-SENE MX, TORRES MC, COLOMBO AP, FERES-FILHO EJ (2011). Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol*, **82**: 1121–1130.
- VIEIRA AR, ALBANDAR JM (2014). The role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, **65**: 92–106.
- WAERHAUG J (1976). Subgingival plaque and loss of attachment in periodontosis as observed in autopsy material. *J Periodontol*, **47**: 636–642

- WAERHAUG J (1977). Subgingival plaque and loss of attachment in periodontosis as evaluated on extracted teeth. *J Periodontol*, **48**: 125–130.
- WANG SN, YEH YT, WANG ST, CHUANG SC, WANG CL, YU ML, LEE KT (2010). Visfatin—a proinflammatory adipokine—in gallstone disease. *Am J Surg*, **19**:921–928
- WEYER, C., FUNAHASHI, T., TANAKA, S. et al. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, **86**: 1930–1935.
- WINKLER JR, JOHN SR, KRAMER RH, HOOVER CI, MURRAY PA (1987). Attachment of oral bacteria to a basement-membrane-like matrix and to purified matrix proteins. *Infect Immun*, **55**:2721–2726.
- WOZNIAK SE, GEE LL, WACHTEL MS, FREZZA EE. (2009). Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Dig Dis Sci*, **54**:1847–1856
- WILLIAMSON S, MUNRO C, PICKLER R, GRAP MJ, ELSWICK RK, HINDAWI JR (2015). Comparison of Biomarkers in Blood and Saliva in Healthy Adults. Erişim adresi: [doi:10.1155/2012/246178]. Erişim tarihi: 30/4/2012
- WISSE BE, KIM F, SCHWARTZ W (2007). An Integrative View of Obesity. *Science*, **318**:928-929.
- WONG DT (2006). Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc*, **137**: 313-32
- YAMAZAKI K, HONDA T, ODA T, et al. (2005). Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontol*, **40**:53-58.
- YE SQ, SIMON BA, MALONEY JP, et al. (2005). Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, **171**:361-370.
- YE SQ, SIMON BA, MALONEY JP, ZAMBELLI-WEINER A, GAO L, GRANT A, EASLEY RB, MCVERRY BJ, TUDER RM, STANDIFORD T, BROWER RG, BARNES KC, GARCIA JG. (2005). Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, **171**: 361-370.
- YUCEL-LINDBERG T, BAGE T (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*, **15**: e7.
- ZIMMERMANN GS, BASTOS MF, DIAS GONCALVES TE, CHAMBRONE L AND DUARTE PM (2013). Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol*, **84**: 624–633.
- ZHANG L, HERUTH DP, YE SQ (2011). Nicotinamide phosphoribosyltransferase in human diseases. *J Bioanal Biomed*, **7**:13–25
- ZHONG M, TAN H, GONG HP, WANG SF, ZHANG Y, ZHANG W (2008). Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **69**:878–884

EKLER EK 1: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Kararı

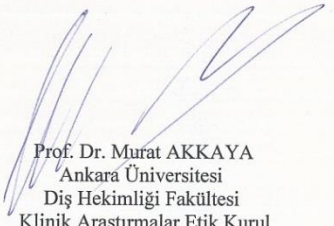
**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Konu : Etik Kurul Hk.
Sayı : 36290600/64

09.10.2018

Sayın Prof. Dr. Adnan TEZEL
A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Adnan TEZEL tarafından gönderilen “Generalize agresif periodontitisi olan hastaların serum ve tükürük vistanin ile interlökin-6 seviyeleri ile uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu seviyelerin değişimi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi” konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur. Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.


Prof. Dr. Murat AKKAYA
Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Eki: 3 sayfa

EK 2: Aydınlatılmış onam formu (Sağlıklı Gönüllüler İçin)

ÇALIŞMANIN ADI; "Generalize agresif periodontitisi olan hastaların serum ve tükürük visfatin ile interlökin-6 seviyeleri ile uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu seviyelerin değişimi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi"

(SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

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

Diş kaybıyla seyreden dişeti hastalığının sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır. Dişeti hastalıklarının nedeni mikrop tabakası içerisinde yer alan zengin bir mikroorganizma topluluğu olması yanında, konak cevabını yönlendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik faktörün dişeti hastalığının başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde rol oynamasıdır. Agresif periodontitis hastalığı yavaş ilerleyen türüne göre başlaması ve ilerlemesi ile farklı karaktere sahiptir. Bu nedenle çalışmamızda agresif periodontitis tanısı konmuş bireylerde serum visfatin seviyesinin değerlendirilmesi ile hastalığın daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır. Periodontal olarak sağlıklı olduğunuzdan bu çalışmada agresif periodontitisli bireyler ile kıyaslanmak için dahil edildiniz.

Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda öncelikle kolunuzdan bir tüp kan alınacak ve steril bir kaba 5 dakika boyunca tükürmeniz istenecektir. Alınan kan ve tükürükte gerekli laboratuvar analizler yapılacaktır. Ayrıca klinik muayeneleriniz yapılacaktır.

Araştırmanın toplam tahmini süresi 1 yıldır. Fakat sizin araştırmaya dahil olma süreniz klinik teşhis konulmasıyla ve örneklerin alınmasıyla sona ermektedir. Araştırmamıza, periodontal olarak sağlıklı 32 birey ile agresif periodontitis teşhisi konmuş 32 birey dahil edilecektir. Sizinle ilgili bulgu ve veriler kullanılmakla birlikte kimlikleriniz gizli tutulacaktır.

Gerekli tedaviler, çalışmaya dahil olmamanız durumunda da aynen uygulanacaktır. Sizden alınacak kan örneklerinin tedavinizle olumlu, olumsuz hiçbir etkisi olmamakla birlikte dişeti hastalığının daha iyi anlaşılmasında bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır.

Çalışmaya katılma reddetme ve/veya herhangi bir zamanda vazgeçme hakkına sahipsiniz. Vazgeçme veya reddetme durumunda da tedavi ve bakımlarınız normal olarak gerçekleştirilecektir. Araştırmada yer almanız durumunda yapılacak tetkik ve tahliller size veya bağlı olduğunuz kuruluşa herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma süresi içinde herhangi bir yakınmanızı bildirmek veya çalışmadan çıkmak istediğinizde Dt Dzhemal Mustafov TALAMANOV ile irtibat kurabilirsiniz.

Tek Dr. Dzhemal TALAMANOV: 05313904894

Alınan kan örneklerinin:

Sadece bu çalışmada kullanılmasını istiyorum	
Herhangi bir çalışmada kullanılabilir	

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

GÖNÜLÜNÜN

ADI SOYADI;

ADRESİ;

TEL&FAX;

TARİH;

İMZASI;

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN

ADI SOYADI;

ADRESİ;

TEL & FAX;

TARİH;

İMZASI;

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ

ADI SOYADI;

TARİH;

İMZASI;

EK 3: Aydınlatılmış onam formu (Generalize Agresif Periodontitis Hastaları İçin)

“Generalize agresif periodontitisi olan hastaların serum ve tükürük visfatin ile interlökin-6 seviyeleri ile uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu seviyelerin değişimi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi”

(GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİS HASTALARI İÇİN)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

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

Diş kaybıyla seyreden dişeti hastalığının sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır. Dişeti hastalıklarının etkeni çok faktörlü ve oldukça karmaşıktır. Bunun sebebi, asıl nedenin mikrop tabakası içerisinde yer alan zengin bir mikroorganizma topluluğu olması yanında, konak cevabını yönlendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik faktörün dişeti hastalığının başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde rol oynamasıdır. Dişeti hastalıklarının tedavisinde ağız bakımı eğitimi ile cerrahi olmayan periodontal tedavi (diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi) çoğu hastada uzun dönemde klinik olarak başarılı olmaktadır. Generalize agresif periodontitis hastalığı yavaş ilerleyen türüne göre başlaması ve ilerlemesi ile farklı karaktere sahiptir. Bu nedenle çalışmamızda agresif periodontitis tanısı konmuş bireylerde serum ve tükürük visfatin ve IL-6 seviyelerinin değerlendirilmesi ile hastalığın daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır. Generalize agresif periodontitis teşhisi konulduğundan bu çalışmada sağlıklı bireyler ile kıyaslanmak için dahil edildiniz.

Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda tedavi öncesinde ve sonrasında kolunuzdan bir tüp kan alınacak ve steril bir kaba 5 dakika boyunca tükürmeniz istenecektir. Alınan kan ve tükürükte gerekli laboratuvar analizler yapılacaktır. Aynı zamanda ağız içi muayeneleriniz gerçekleştirilecektir.

Araştırmanın toplam tahmini süresi 1 yıldır. Fakat sizin araştırmaya dahil olma süreniz klinik teşhis konulmasıyla, tedavi öncesi sonrası örneklerin alınmasıyla sona ermektedir. Araştırmamıza, periodontal olarak sağlıklı 16 birey ile generalize agresif periodontitis teşhisi konmuş 16 birey dahil edilecektir. Sizinle ilgili bulgu ve veriler kullanılmakla birlikte kimlikleriniz gizli tutulacaktır.

Gerekli tedaviler çalışmaya dahil olmamanız durumunda da aynen uygulanacaktır. Her hastaya özgü alınan kan örneklerinin tedaviye olumlu, olumsuz hiçbir etkisi olmamakla birlikte dişeti hastalığının daha iyi anlaşılmasında bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır.

Çalışmaya katılma reddetme ve/veya herhangi bir zamanda vazgeçme hakkına sahipsiniz. Vazgeçme veya reddetme durumunda da tedavi ve bakımlarınız normal olarak gerçekleştirilecektir. Araştırmada yer almanız durumunda yapılacak tetkik ve tahliller size veya bağlı olduğunuz kuruluşa herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Çalışma süresi içinde herhangi bir yakınmanızı bildirmek veya çalışmadan çıkmak istediğinizde
Dt Dzhemal TALAMANOV ile irtibat kurabilirsiniz.

Tel Dr. Dzhemal TALAMANOV : 05313904894

Alınan kan örneklerinin:

Sadece bu çalışmada kullanılmasını istiyorum	
Herhangi bir çalışmada kullanılabilir	

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

GÖNÜLÜNÜN

ADI SOYADI;

ADRESİ;

TEL&FAX;

TARİH;

İMZASI;

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN

ADI SOYADI;

ADRESİ;

TEL & FAX;

TARİH;

İMZASI;

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ

ADI SOYADI;

TARİH;

İMZASI;

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : DzhemalMustafov TALAMANOV
Doğum Yeri ve Tarihi : Bulgaristan, 29.09.1983
Uyruğu : Bulgaristan
Yabancı Dili : Bulgarca, İngilizce, İspanyolca
İletişim Adresi :
Telefon :
Cep : 0090 531 390 4894
Elektronik Posta : d.m.talamanov@hotmail.com

II- Eğitim Bilgileri

Doktora:

2015 - Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji
A.D, Ankara

Lisans:

2002-2009 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

III- Bilimsel Etkinlikler

Sempozyum ve Kongreler

- Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel Kongresi 12 – 14 Kasım 2015 Ankara, Türkiye
- Türk Diş Hekimler Birliği 24. Uluslararası Bilimsel Kongresi 27 - 30 Eylül 2018 Ankara, Türkiye

Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiriler

- Bilen E, Talamanov DM, Tezel A, Karahan ZC, Afandiyev M. ‘‘Generalize agresif periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası

serum resistin, visfatin ve IL-6 seviyesinin değeriendirilmesi’’Sözlü Bildiri.
Türk Periodontoloji Derneğı 48. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 27. Bilimsel
Sempozyumu. Antalya/ 2018

- Talamanov DM, Ahmadow R, Tezel A, Bilen A. ‘‘ Tek Dişeti Çekilmesinin
Koronale Kaydırılan Flep ile Bağ dokusu grefti ile kapatılması’’ TDB 24.
Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi Ankara/2018
- Bilen E, Erdil D, Afandiyev M, Talamanov DM, Karagöz B. ‘‘
LateralePozisyoneFlep ile Subepitelyal Bağ dokusu Greftin Kombine
Uygulaması: bir Olgu Sunumu’’ TDB 24. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi
Ankara/2018

Yayınlar

- Bilen E, Talamanov DM, Tezel A, Karahan ZC. 2018 ‘‘Evaluation of Serum
andSalivaLevels of Resistinand IL-6 in
GeneralizedAggressivePeriodontitisAfterNon-surgicalPeriodontalTreatment’’
PonteJournal 11(1) DOI: 10.21506/j.ponte.2018.11.13
- Bilen E, Talamanov DM, Afandiyev M. 2019 ‘‘Gimgivitishastalarında serum
visfatinseviyesinindeğeriendirilmesi’’ *Ankara
ÜniversitesiDişHekimliğiFakültesiDergisi* 42(2)97-102, 2019

Seminerler

- Keratinize dişetini araştırma yöntemleri, 2015
- Periodontolojide ve implantta idame tedavisi, 2017

