

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SİGARA KULLANAN VE TİP-2 DİYABET TANISI KONMUŞ  
KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA  
ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLERİN (HUMAN BETA-  
DEFENSİN-2, ADRENOMEDULLİN VE HUMAN NEUTROPHİL  
PEPTİDE 1-3) DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Zeynep DİNÇER**

**DOKTORA TEZİ**

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU**

**KONYA-2018**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SİGARA KULLANAN VE TİP-2 DİYABET TANISI KONMUŞ  
KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA  
ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLERİN (HUMAN BETA-  
DEFENSİN-2, ADRENOMEDULLİN VE HUMAN NEUTROPHİL  
PEPTİDE 1-3) DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Zeynep DİNÇER**

**DOKTORA TEZİ**

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinatörlüğü tarafından 16102015 proje numarasıyla desteklenmiştir.

**KONYA-2018**

## ÖNSÖZ

Bana olan destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen, büyük özveri ve fedakarlıkta bulunan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan babam Ramazan SODAN'a, annem Ayşe Işıl SODAN'a, ablam Hatice TURAN'a ve kardeşim Kamil SODAN'a,

Her zaman desteği, sabrı ve sonsuz sevgi ve anlayışı ile benim yanımda olan, beni destekleyen, her türlü fedakârlıkta bulunan sevgili eşim, hayat arkadaşım İsmail DİNÇER'e ve desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim Delake DİNÇER'e,

Hayatıma anlam katan, bu zor süreçte gülücükleriyle, neşesiyle beni sürekli motive eden, canımın içi, biricik bebeğim Bünyamin Kerem DİNÇER'e

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde olduğu kadar, doktora eğitimim boyunca benimle tüm bilimsel tecrübesini paylaşan, hiçbir konuda desteğini benden esirgemeyen, her durumda sabırla bana güler yüzünü gösteren doktora danışmanım Sayın Prof. Dr.İsmail MARAKOĞLU'na,

Doktora eğitimim süresince üzerimde emeği geçen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Mihtikar GÜRSEL'e, Sayın Prof. Dr.Sema Sezgin HAKKI'ya,

Tezim ile ilgili her türlü yardımını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na,

Tezime uygun hastaların toparlanması konusunda bana yardımcı olan Sayın Arş.Gör. Ramazan DURAN'a ve Arş.Gör.Vedat DEMİRCİ'ye,

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Sayın Arş.Gör.Muslu Kazım KÖREZ'e,

Tezimin laboratuvar incelemelerinde bana yardımcı olan Niyazi DÜNDAR'a,

Dostlukları, yakınlıkları ve yardımları ile yanımda olan halen birlikte çalıştığımız ve mezun olmuş tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalıştığım sürece benden hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen bölümdeki tüm çalışanlarımıza,

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne;

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>İV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>İX</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Periodontal Hastalık</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Periodontal Hastalık Patogenezi.....	5
1.1.2. Periodontal Hastalık Sınıflandırılması.....	7
<b>1.2. Sigara</b> .....	<b>8</b>
1.2.2. Sigara ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki.....	10
<b>1.3. Diyabet</b> .....	<b>18</b>
1.3.2. Diyabetin sınıflandırılması.....	20
1.3.3. Diyabet İçin Tanı Kriterleri.....	22
1.3.4. Diyabet ağız hastalıkları ilişkisi .....	24
1.3.5. Diyabet periodontal hastalık ilişkisi .....	25
<b>1.4. Dişeti Oluğu Sıvısı</b> .....	<b>33</b>
<b>1.5. Antimikrobiyal Peptidler</b> .....	<b>36</b>
1.5.2. Adrenomedullin .....	39
1.5.3. Defensinler .....	43
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>54</b>
<b>2.1. Çalışma Grupları</b> .....	<b>54</b>
<b>2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme</b> .....	<b>55</b>
2.2.2. Sondlama Cep Derinliği.....	56
2.2.3. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964) .....	56
2.2.4. Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963).....	57
2.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi.....	57
2.2.6. Sondlamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay 1975).....	58
<b>2.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi</b> .....	<b>58</b>

2.4.	DOS ADM, hBD-2, HNP 1-3 Düzeylerinin Belirlenmesi .....	59
2.5.	Verilerin İstatistiksel Analizi .....	61
3.	<b>BULGULAR</b> .....	<b>62</b>
3.1.	<b>Genel Özellikler</b> .....	<b>62</b>
3.2.	<b>Klinik Periodontal Bulgular</b> .....	<b>65</b>
3.2.1.	Sondlama Cep Derinliği.....	66
3.2.2.	Klinik Ataşman Seviyesi.....	67
3.2.3.	Gingival İndeks .....	67
3.2.4.	Plak İndeksi .....	68
3.2.5.	Sondlamada Kanama Yüzdesi.....	68
3.3.	<b>Biyokimyasal Parametreler</b> .....	<b>68</b>
3.3.1.	DOS Hacmi .....	69
3.3.2.	DOS HNP 1-3 Düzeyi (Total Miktar).....	70
3.3.3.	DOS HNP 1-3 Düzeyi (Konsantrasyon) .....	70
3.3.4.	DOS hBD-2 Düzeyi (Total Miktar).....	71
3.3.5.	DOS hBD-2 Düzeyi (Konsantrasyon) .....	72
3.3.6.	DOS ADM Düzeyi (Total Miktar) .....	72
3.3.7.	DOS ADM Düzeyi (Konsantrasyon).....	73
3.4.	<b>Total Miktar, Konsantrasyon Miktarı ve Dos Volümü Ölçümleri ile Klinik Değerler Arasındaki İlişkiler</b> .....	<b>73</b>
3.5.	<b>Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin HbA1c Gruplarına Göre Karşılaştırılması</b> .....	<b>75</b>
4.	<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>77</b>
5.	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>96</b>
6.	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>98</b>
7.	<b>EKLER</b> .....	<b>135</b>
8.	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>136</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<i>A.a</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<b>ADA</b>	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
<b>ADM</b>	Adrenomedullin
<b>AGE</b>	Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>AMP</b>	Antimicrobial Peptide (Antimikrobiyal Peptid)
<b>APG</b>	Açlık Plazma Glukozu
<b>ATP</b>	Adenosine Triphosphate (Adenozin Trifosfat)
<i>C.albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<b>cAMP</b>	cyclic Adenosine Monophosphate (siklik Adenozin Monofosfat)
<b>Cbfa-1</b>	Core binding factor alpha-1
<b>CGRP</b>	Calcitonin Gene Related Peptide (Kalsitonin gen ilişkili peptid)
<b>CO</b>	Carbon monoxide (Karbonmonoksit)
<b>CRLR (CALCRL)</b>	Calcitonin Receptor Like Receptor (Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör)
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein (C Reaktif Protein)
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic Acid (Deoksiribonükleik Asit)
<b>DOS</b>	Dişeti Oluğu Sıvısı
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E.corrodens</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>

<b>FPG</b>	Fasting Plasma Glucose (Açlık Plazma Glukozu)
<b>FPRL-1</b>	Formyl peptide receptor like-1
<b>Gi</b>	Gingival İndeks
<b>gp120</b>	Glycoprotein 120 (Glikoprotein 120)
<b>HbA1c</b>	Hemoglobin A1c
<b>HBD-2</b>	Human Beta Defensin-2 (İnsan Beta Defensin-2)
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
<b>HGF</b>	Hepatocyte Growth Factor (Hepatosit Büyüme Faktörü)
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
<b>HNP 1-3</b>	Human Neutrophil Peptide 1-3 (İnsan Nötrofil Peptid 1-3)
<b>HSV</b>	<i>Herpes Simplex Virus</i>
<b>ICAM-1</b>	Intercellular Adhesion Molecule-1 (Hücre İçi Adezyon Molekülü-1)
<b>ICTP</b>	C-Telopeptid of Type 1 Collagen (Tip-1 Kollajen C-Telopeptid)
<b>IFG</b>	Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukozu)
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon-gama
<b>IGF</b>	İnsülin like Growth Factor (İnsülin benzeri Büyüme Faktörü)
<b>Ig</b>	İmmunoglobulin
<b>IL-1</b>	İnterleukin-1 (İnterlökin-1)
<b>IL-1Ra</b>	İnterleukin-1 Receptor antagonist (İnterlökin-1 Reseptör antagonisti)
<b>KAS</b>	Klinik Ataşman Seviyesi
<b>kDa</b>	Kilodalton

<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide (Lipopolisakkarit)
<b>LTA</b>	Lökotrien-A
<b>Max</b>	Maximum (Maksimum)
<b>MAP</b>	Mitogen Aktivated Protein (Mitojen Aktive Eden Protein)
<b>MCP</b>	Monocyte Chemotactic Protein (Monosit Kemotaktik Protein )
<b>MIC</b>	Minimum İnhibitory Concentration (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu)
<b>MIP</b>	Macrophage İnflammatory Protein (Makrofaj İnflamatuar Protein)
<b>Min</b>	Minimum
<b>ml</b>	Mililitre
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MMP</b>	Matrix Metalloproteinase (Matriks Metalloproteinaz)
<b>mo</b>	Mikroorganizma
<b>mRNA</b>	Messenger RNA (Mesajcı RNA)
<b>MRP-8</b>	Myeloid-Related Protein-8 (Myeloid ilişkili protein-8)
<b>NF-κB</b>	Nuclear Factor kappa B (Nükleer Faktör kappa B)
<b>NK</b>	Naturel Killer (Doğal Katil Hücreler)
<b>ng</b>	Nanogram
<b>nm</b>	Nanometre
<b>NOD mice</b>	Non-Obese Diabetic mice (Obez Olmayan Diyabetik fareler)
<b>OGTT</b>	Oral Glucose Tolerance Test (Oral Glikoz Tolerans Testi)
<b>NO/cGMP</b>	Nitric Oxide/cyclic Guanosine Monophosphate (Nitrik oksit/siklik Guanozin Monofosfat)
<b>NTX</b>	N-Teleopeptid X



<b>MRP-8</b>	Myeloid Related Protein-8 (Myeloid İlişkili Protein)
<b>PAF</b>	Platelet Aktivating Factor (Platelet Aktive Edici Faktör)
<b>PBS</b>	Phosphate-Buffered Saline Solution
<b><i>P. gingivalis</i></b>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<b><i>P. intermedia</i></b>	<i>Prevotella intermedia</i>
<b>PG</b>	Plasma Glucose (Plazma Glukozu)
<b>PGE2</b>	Prostaglandin E2
<b>PGN</b>	Peptidoglycan (Peptidoglikan)
<b>ph</b>	Power of hydrogen (Hidrojenin gücü)
<b>Pİ</b>	Plak İndeksi
<b>pmol</b>	Pikomol
<b>pm</b>	Pikometre
<b>PMNL</b>	Polymorphonuclear Leukocytes (Polimorf Nüveli Lökosit)
<b>RAGE</b>	Receptor Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü)
<b>RAMPs</b>	Receptor Activity Modifying Proteins (Reseptör Aktivitesini Modifiye Eden Proteinler)
<b>RANTES</b>	Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted
<b>RCP</b>	Receptor Component Protein (Reseptör Komponent Protein)
<b>RNA</b>	Ribonucleic Acid (Ribonükleik Asit)
<b>SCD</b>	Sondlama Cep Derinliği
<b>SKİ</b>	Sondlamada Kanama İndeksi
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>STAT-1</b>	Signal Transducer and Activator of Transcription
<b><i>S.gordonii</i></b>	<i>Streptococcus gordonii</i>
<b>TGF-β</b>	Transforme edici Büyüme Faktörü Beta (Transforming Growth Factor Beta)

<b>Th-1</b>	T helper-1 (T yardımcı hücresi-1)
<b>Th-2</b>	T helper-2 (Tyardımcı hücresi-2)
<b>TIMP</b>	Tissue Inhibitory of Metalloproteinase (Metalloproteinazların doku inhibitörleri)
<b>TLR</b>	Toll Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (Tümör Nekroz Faktör alfa)
<b><i>T. denticola</i></b>	<i>Treponema denticola</i>
<b><i>T. forsythia</i></b>	<i>Tannerella forsythia</i>
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü)
<b>W</b>	Watt
<b>WHO</b>	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
<b>VKI</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b><math>\mu</math>l</b>	Mikrolitre
<b><math>\mu</math>g</b>	Mikrogram
<b><math>\mu</math>m</b>	Mikrometre
<b><math>\beta</math>-NAH</b>	$\beta$ - N- Acetyl Hexosaminidase ( $\beta$ - N- Asetil Hekzoaminidaz)

# ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## **SİGARA KULLANAN VE TIP-2 DİYABET TANISI KONMUŞ KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLERİN (HUMAN BETA-DEFENSİN-2, ADRENOMEDULLİN VE HUMAN NEUTROPHİL PEPTİDE 1-3) DIŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**ZEYNEP DİNÇER, Periodontoloji Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ / KONYA-2018**

Bu çalışmada sigara ve Tip-2 diyabetin, periodontal parametreler ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) antimikrobiyal peptid (human beta-defensin-2 (hBD-2), adrenomedullin (ADM) ve human neutrophil peptide 1-3(HNP 1-3)) düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Araştırmaya toplam 84 hasta dahil edilmiş ve herbiri 21 bireyden oluşan 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; Grup-1, sigara kullanan Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitisli bireyler, Grup-2, Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitisli bireyler, Grup-3, sigara kullanan, kronik periodontitisli bireyler, Grup-4, sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli bireyler. Çalışmaya dahil edilen bireylerin klinik periodontal kayıtları (gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlamada kanama yüzdesi (SKY), sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS)) alındı. Bireylerden antimikrobiyal peptid analizi için DOS örnekleri toplandı. ADM, hBD-2 ve HNP 1-3 DOS düzeyleri ELİSA yöntemiyle belirlendi.

Klinik parametreler (Gİ, Pİ, SKY, SCD ve KAS) değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. KAS ve SCD parametrelerinin Grup-1'de, Grup-3 ve Grup-4'e göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Total HNP 1-3 düzeyi, Grup-1'de Grup-4'e göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, total hBD-2 düzeyi, Grup-4'de Grup-1'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Total ADM düzeyinin ise Grup-2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Mevcut çalışmanın sınırları içerisinde, sigara ve diyabetin periodontal hastalık için risk faktörü olduğu ve bu iki risk faktörünün sinerjistik etkisinin, antimikrobiyal peptid düzeyiyle ve periodontal yıkımdaki artışla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu iki risk faktörünün sinerjistik etkisi nedeniyle yüksek riskli bireylerde periodontal tedavi ve periodontal sağlığın idamesinin kişiye özel olması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal Peptid, Diyabet, Dişeti Oluğu Sıvısı, Periodontitis, Sigara

## SUMMARY

T.C

REPUBLIC of TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### GINGIVAL CREVICULAR FLUID LEVELS OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES (HUMAN BETA DEFENSIN 2, ADRENOMEDULLIN VE HUMAN NEUTROPHIL PEPTIDE 1-3) IN SMOKER AND TIP-2 DIABETIC PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

**ZEYNEP DİNÇER, Department of Periodontology**

**THESIS/ KONYA-2018**

In this study, we aimed to evaluate the effect of smoking and Type-2 diabetes on periodontal parameters and on the levels of gingival crevicular fluid (GCF) antimicrobial peptides (human beta-defensin-2 (hBD-2), adrenomedullin (ADM) ve human neutrophil peptide 1-3 (HNP 1-3)).

Eighty-four patients were included in the study and divided into 4 groups of 21 individuals each. These groups; Group-1, Type-2 diabetic-smokers with chronic periodontitis, Group-2, subjects with Type-2 diabetes and chronic periodontitis, Group-3, smokers with chronic periodontitis, Group-4, systemically healthy subjects with chronic periodontitis. The clinical periodontal records (gingival index (GI), plaque index (PI), the percentages of bleeding on probing (BOP), probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) were taken from the subjects included in the study. GCF samples were collected from individuals for antimicrobial peptide analysis. ADM, hBD-2 and HNP 1-3 GCF levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

When the clinical parameters (GI, PI, BOP, PD, CAL) were evaluated, statistically significant difference was found between the groups. CAL and PD parameters were significantly higher in Group-1 compared to Group-3 and Group-4. Total HNP 1-3 levels were significantly higher in Group-1 compared to Group-4, while Total hBD-2 levels were significantly higher in Group-4 compared to Group-1. Total ADM levels were significantly higher in Group-2 compared to other groups.

Within the limitations of this study, when the result of this study was evaluated, it was concluded that smoking and Type-2 diabetes are risk factors for periodontal disease and the synergistic effect of these two risk factors are associated with AMP levels and periodontal destruction. Because of the synergistic effect of these two risk factors, it is thought that periodontal treatment and periodontal health management should be personalized in high risk individuals.

**Key words:** Antimicrobial Peptide, Diabetes, Gingival Crevicular Fluid, Periodontitis, Smoking

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Periodontal Hastalık

Periodontitis, klinik olarak; ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve gingival enflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Ayrıca dişeti çekilmesi, dişeti büyümesi, sondlama sonrası kanama, mobilite artışı ve diş kaybı da meydana gelebilir. Histopatolojik olarak ise birleşim epitelinin apikale migrasyonu, cep epiteli altındaki kollajen fibrillerin kaybı, birleşim epitelinde ve cep epitelinde çok sayıda polimorfonükleer lökosit ve yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (Flemmig 1999).

Periodontitisin mikrobiyal ve immünolojik nedenler başta olmak üzere birçok nedeni vardır. Bu hastalığa neden olan primer mikrobiyal faktör oral mikroflora içeriğinde meydana gelen değişimdir, primer immünolojik faktör ise yıkıcı konak enflamatuvar cevabıdır (Berezow ve Darveau 2011). Primer etyolojik ajanın çoğunlukla subgingival biofilm içerisinde yer alan spesifik, gram-negatif ya da fakültatif bakteriler olduğuna inanılırken, periodontal doku yıkımının daha çok mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı oluşan uygun olmayan konak cevabından kaynaklandığı düşünülmektedir (Chapple ve Matthews 2007).

Bakteriler, biofilm olarak bilinen, yapısal ve fonksiyonel heterojeniteye sahip, kompleks polimikrobiyal topluluk içerisinde yaşarlar (Berezow ve Darveau 2011). Modern moleküler biyolojik teknikler kullanılarak dental biofilm içerisinde yaklaşık 1000 farklı bakteriyel tür tespit edilmiştir (Jacob 2006). Dental biofilm içerisinde bulunan birçok bakteriyel tür periodontitis ile yakından ilişkilendirilmiştir. Bunlar; *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus intermedius*, *Prevotella nigrescens*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Eikenella corrodens* (Haffajee ve Socransky 1994, Darveau ve ark 1997).

Yeni temizlenmiş diş yüzeyi kısa bir süre içerisinde salyadan oluşan bir film tabakasıyla kaplanır. Glikoprotein, prolinden zengin protein, statherin, fibronektin gibi salya bileşenleri içeren bu kazanılmış organik pelikül, takip eden saatler

içerisinde bakterilerin tutunmasını kolaylaştırır. Öncelikle bölünebilen ve mikrokoloniler oluşturabilen gr (+) koklar yerleşir, birkaç gün içerisinde başlangıç kolonizerlerine filamentöz bakteriler koagrage olur ve salya komponentleri ve yüksek oranda bakteriyel orjinli eksopolisakkaritlerden oluşan bir matriks içerisine gömülürler (Listgarten 1999). Mikrokoloniler, yapışkan ekstraselüler polimerik yapılar salgırlar. Bu ekstraselüler polimerik yapı polisakkarit, protein, lipid, nükleik asit ve diğer polimerleri içerir ve bakterilerin birbirlerine ve yüzeye tutunmalarını sağlar. Ekstraselüler polimerik yapı sentezlenmesi ile biofilm büyüyerek ve kendine özgü bir yapıya kavuşarak olgunlaşır (Berezow ve Darveau 2011). Mikrokolonilerin merkezinde bulunan bakteriler sıkı anaerobik bir çevre içerisinde yaşarken, sıvı kanallarının yakınında bulunan bakteriler ise aerobik bir çevre içerisinde yaşarlar. Böylece biofilmin yapısı farklı fizyolojik ihtiyaçlara sahip olan bakterilerin hayatta kalabileceği özel yaşam ortamları (farklı pH'lar, besin maddesi kullanılabilirliği, oksijen konsantrasyonu gibi) sağlar (Nield-Gehrig 2005). Biofilmin bu kompleks yapısı biofilm ile ilişkili hastalıkların tedavisini de zorlaştırmaktadır. Bu yüzden periodontitis ve diğer biofilm ile ilişkili hastalıkları tedavi ederken bu durum gözönüne alınmalıdır (Berezow ve Darveau 2011).

Eğer oral hijyen işlemleri uygulanmayarak taze plağın büyümesine izin verilirse 2-3 hafta içerisinde gingivitis tablosu oluşmasına neden olan bir takım değişiklikler görülür (Löe ve ark 1965, Theilade ve ark 1966). Bu 3 hafta içerisinde, plak, gr(-) anaerobik bakterilerin baskın olduğu daha kompleks bir floraya dönüşür. Kok, rod, filament, fusiform bakterilerin yanında spiroket ve flajellalı bakteriler gözlenir. Bu bakteriler birlikte yaşar, besinlerini salya ve DOS'dan alırlar. Ayrıca bu türler arasında karşılıklı bir dayanışma vardır, çünkü bu türlerin içerisinde bulunan bazı mikroorganizmalar diğerlerinin metabolizmaları için gerekli olan ürünleri üretirler. Bu dental plak, gingival marjin ve gingival sulkusta yerleşir. Birçok bakteriyel ürün birleşim epitelinden geçebilir ve subepitelyal dokulara ulaşabilir. Bakteriyel ürünler tarafından tetiklenen konak hücreleri, enflamatuar mediatörlerin salınımı ve üretimiyle tepki verir. Bu mediatörler, vaskularite artışı, kapiller damarlardan lökositlerin diapedezi, DOS miktarında artış, bağ doku kaybı gibi lokal enflamatuar süreçlerin gelişiminden sorumludur (Page 1991, Mahajan ve ark 2013)

İlave türlerin eklenmesiyle oluşan mikrobiyal geçiş gingival enflamasyon gelişimine öncülük eder. Başlangıç kolonizasyonu Actinomyces türlerinin yanında sarı, yeşil, mor kompleksleri içerir. Sarı kompleks Streptococcus türlerini, yeşil kompleks Capnocytophaga türleri, *A.a*, *E.corrodens* ve *Campylobacter concisus*, mor kompleks *Veillonella parvula* ve *Actinomyces odontolyticus* türlerini içerir. Bu gruplar genellikle diş yüzeyinin erken kolonizerleridir. Daha sonra turuncu ve kırmızı kompleksler baskın hale gelir. Turuncu komplekste *P.intermedia* ve *F.nucleatum* gibi anaerobik türler vardır. Hastalık kötüleştikçe mikrobiyatanın değişim gösterdiği kırmızı komplekste ise *P.gingivalis*, *T.forsythia* ve *T.denticola* gibi periodontal patojenler yer alır. Bu siklus tüm plağı kaldırarak, kırmızı ve turuncu kompleks üyelerini elimine ederek ya da antimikrobiyal olmayan yollar kullanılarak kırılabilir (Socransky ve Haffajee 2002, 2005, Berezow ve Darveau 2011).

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında dental enfeksiyonlar ile ilgili ortak fikir, hastalığa dental plak içerisindeki tüm bakterilerin non-spesifik olarak çoğalmasının neden olduğu fikriydi. Bakterilerin virulans seviyeleri arasında ayırım yapılmaksızın bütün dental plağın hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmekteydi. 1970' lerde ise kültür bazlı teknikler ve mikroskopi spesifik bakteri türlerinin tespitine olanak sağlamıştır ve hastalıkla ilişkili mo'ların bulunmasının yolunu açmıştır. Hastalığın plak miktarından değil tüm flora içerisinde birkaç türün aktif olarak yer almasından kaynaklandığı düşüncesinden yola çıkarak spesifik plak hipotezi ortaya atılmıştır (Loesche 1975). 1994 yılında Philip D. Marsh hastalığın ekolojik etkenler (besin varlığı, kofaktör, ph, redoks potansiyali vb.) ve konağa ait faktörlere bağlı olarak total mikroflorada oluşan dengesizliğin sonucu olarak ortaya çıktığı, spesifik mikroorganizmaların her bireyde bulunduğu ama hastalığın her bireyde görülmediğinden hareketle ekolojik plak hipotezini ortaya atmıştır (Marsh 1994). Daha sonra Hajishengallis, dengenin kırmızı kompleks lehine değişmesiyle periodontal hastalığın oluştuğu hipotezinden hareketle anahtar patojen plak hipotezini ortaya atmıştır. Mesela *P.gingivalis* konağın doğal immun sistemini değiştirebilir. Bu sayede sadece kendisinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlamakla kalmaz tüm mikrobiyal birlik için bunu sağlar. Enflamasyonu, miktarının bolluğu ile etkileyebilen baskın türlerin aksine, anahtar patojenler düşük sayılarda olduklarında dahi enflamasyonu tetikleyebilirler (Hajishengallis ve ark 2012).

Konak defans sistemi, enfeksiyöz ajanlara karşı konağı koruma fonksiyonuna sahip doku, hücre ve molekülleri içerir. İmmun cevap iki alt gruba ayrılır; doğal (innate immunite) ve kazanılmış (adaptif immunite) immun cevap. Doğal immunite enfeksiyöz ajanlara karşı savunmanın ilk hattını oluşturur, hızlı olma avantajına sahiptir, fakat spesifite açısından eksiktir ve konak doku yıkımına neden olabilir (Kinane ve ark 2001). Adaptif immun cevap ise vücudun kendi hücrelerini istenmeyen istilacılardan ayırabilme yeteneğine sahiptir. Major fonksiyonları antijen sunumu sırasında antijenleri tanımak, spesifik patojenleri elimine etmek için uygun cevap oluşturmak ve takip eden enfeksiyonlarda patojenlerin antijen işaretlerini hatırlamaktır. Doku hasarı olduğunda, antijen spesifik T ve B hücreleri proliferer olur. T hücreleri yabancı antijeni tanır ve onu hedef alır, bu da anijenlere karşı antikor üretmek amacıyla B hücrelerini uyarır (Van Dyke ve Kornman 2008).

Sulkuler epitel ve birleşim epitelinin bozulmamış epitelyal bariyeri normalde periodontal dokulara bakteriyel invazyonu önler, bakteriyel ürünlere ve bileşenlerine karşı etkili bir fiziksel bariyer sağlar. Salya sekresyonu oral kavitede sürekli bir yıkama sağlar. Ayrıca sürekli aglütinin ve antikor desteği sağlar. Bunun yanında DOS ise gingival sulkusu yıkar ve komplement sistemi ve spesifik antikorlar içeren tüm serum komponentlerinin dağıtımını sağlar (Kinane ve ark 2001).

Vücudun normal florası, patojenik organizmaların büyümesini inhibe ederek enfeksiyonlara karşı etkili bir tampon görevi görür. Kan akımındaki polimorfonükleer lökosit, monosit, makrofaj ve natürel killer hücreleri gibi fagositik hücreler ve dokular, istilacı ajanları yok edebilirler. Ayrıca lizozim, antimikrobiyal peptidler, komplement bileşikleri, akut faz proteinleri, sitokinler ve interferonlar gibi çözünebilir komponentler de vardır. Bunlar mikrobiyal hücre duvarlarını harap edebilirler, hücreleri çağırabilir, fagositoza yardım edebilir ve selüler enfeksiyonları engelleyebilirler (Kinane ve ark 2001).

Salya ve DOS'un yıkama etkisi, epitelyal hücrelerin düzenli olarak dökülmesi, nötrofillerin fagositik aktivitesi gibi farklı konak mekanizmaları, konağı ait bakteriyel flora için normal ve zararsız bir ortam sağlar. Bu denge bozulduğunda ve daha patojenik bakteriler yerleştiğinde konak buna karşı meydan okur. Meydan okuyan ilk hücreler epitelyal hücrelerdir. Normalde bozulmamış sulkuler epitel ve



birleşim epitel bu bakterilere karşı etkili fiziksel bir bariyer oluşturur ve konağa bağlı enflamatuar cevap, enfeksiyonu elimine etmek ve konak dokulara bakteri girişini engellemek üzerine odaklanır. Bu çoğu zaman geçerli olsa da *A.a* ve *P.gingivalis* gibi bakterilerin epitel ve bağ dokusu içerisine girebildiği gösterilmiştir (Meyer ve ark 1996, Hajishengallis ve ark 2004). Bakteriyel komponentler (LPS, PGN vb.) ve ürünler (proteazlar, peptidler vb.) epitele difüze olabilir ve dişeti içerisinde ve dışarısında konak için virulans faktörü gibi davranırlar. Cep içerisine yerleşen bakteriler, fimbrialarını kullanarak epitelyal hücreler tutunurlar ve bu etkileşim epitelyal hücreleri IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 salgılamak için aktive eder. Aynı zamanda bağ dokusu içine difuze olan virulans faktörleri, direk ya da indirek olarak bu bölgede yerleşen lökosit, fibroblast, mast hücreleri, endotelyal hücreler, dentritik hücreler, lenfositler gibi konak hücrelerini stimule ederler. Böylece LPS, PGN, LTA ve fimbrialar makrofajlar üzerindeki TLR'ler ile etkileşir ve proenflamatuar sitokin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12), kemotaktik molekül (MIP-1 $\alpha$ , MIP-2, MCP-5 ve IL-8) ve PGE2 açığa çıkmasına neden olurlar (Madianos ve ark 2005). Mikroorganizmalar ayrıca ekstraselüler konak proteinleri ve diğer molekülleri sindirmek için çok çeşitli çözünebilir enzimler üretirler, böylece büyümeleri için gerekli olan besin maddeleri sağlarlar. Bakteriler tarafından salınan enzimler arasında kollajen, fibronektin, fibrin, elastin ve epitel ve bağ dokusu interselüler matriksinin diğer komponentlerini sindirebilme yeteneğine sahip proteazlar da bulunur (Abe ve ark 1991).

Konak tarafından başlatılan enflamatuar cevabın enfeksiyonu temizleme kabiliyeti bu kompleks sürecin geleceğini belirleyecektir. Eğer enfeksiyon elimine edilemez ve sınırlandırılmazsa, daha fazla periodontal yıkım meydana gelecek ve konak daha etkili bir adaptif immun cevap başlatacaktır. Diğer taraftan enfeksiyon çözülrse, enflamatuar süreç sona erer ve hasarı onarmak için tamir mekanizmaları harekete geçer ve dokuları sağlıklı hale getirir (Madianos ve ark 2005)

### **1.1.1 Periodontal Hastalık Patogenezi**

Sağlıklı dişeti, pembe renklidir ve sıkı kıvamlıdır. Pürtüklü bir yapı gösterir ve yumuşak doku ve diş arasında bıçak sırtı bir marjine sahiptir. Sağlıklı interdental gingival dokular sıkı kıvamlıdır, sondlama ile kanamaz ve dişler arasındaki kontak

alanlarını doldururlar. Teorik olarak, sağlıklı dişetinde enflamasyonun histolojik işaretleri görülmez, fakat mikrobiyal plağın sürekli varlığından dolayı bu ideal durumu sağlamak zordur ve genellikle deneysel yöntemlerle bu başarılabilir. Sağlıklı bölgelerde bile nötrofil ve polimorfonükleer lökositler bulunur. Bu fagositlerin primer amacı bakterileri öldürmektir, bunu doku içerisinden dişeti oluşuna göç ederek yaparlar (Kinane ve ark 2001).

Plak akümülyasyonunu takiben oluşan gingival doku enflamasyonunun erken aşamalarındaki klinik değişimler hemen göze çarpmaz, fakat oldukça hızlı bir şekilde gingiva kırmızı ve ödemli bir hale gelir ve dişetin sondlama sonrası kanama eğilimine sahip olduğu görülür. Histolojik olarak, bu aşama, vasküler genişlik ve geçirgenlik artışı ile tanımlanır; bu da doku içerisine eksudatif sıvı, protein ve enflamatuar hücre girişine yol açar. Bu aşamada doku içerisine yoğun polimorfonükleer lökosit, monosit/makrofaj girişi vardır. Enflamasyonun temel olayı lökositlerin damardan doku içerisine doğru olan hareketidir. Bu lökositler, dişeti oluşuna doğru kemoatraktan bir eğilim ile göç ederler. Ayrıca, mikroorganizmalar epitelyal hücreleri harap ettiğinde, epitelyal hücreler, ileride dişeti oluşu içerisine lökosit girişini destekleyecek olan sitokinleri açığa çıkarırlar. Dişeti oluşu içerisindeki nötrofiller fagositoz yapabilir ve bakterileri sindirebilirler, böylece bu bakterileri cepten uzaklaştırırlar. Buna ilave olarak, eğer nötrofiller bakteri ile aşırı yüklenirse degranule olur ve patlar ve böylece toksik enzimler açığa çıktığından dolayı doku yıkımına neden olurlar. Böylece nötrofiller hem yararlı hem de potansiyel zararlı olarak görünmektedir. Bu nötrofil defansı, bazı durumlarda iyi çalışır ve bakteri yükünü azaltabilir ve gingivitis lezyonunun yerleşmeden önlenmesini sağlar. Diğer taraftan eğer aşırı mikrobiyal plak yükü varsa, nötrofiller ve epitelyal hücrelerden oluşan bariyer yetersiz kalacaktır (Kinane ve ark 2001).

Yaklaşık 7 günlük plak birikiminden sonra, başlangıç lezyonu erken lezyona ilerler (Schroeder ve ark 1973, Payne ve ark 1975, Schroeder ve ark 1975, Brex ve ark 1988). Makrofajlar ve lenfositler baskın hale gelir ve infiltrat gingival bağ dokusunun %10-15' ini işgal eder. Hem klinik olarak hem de histolojik olarak değişiklikler oldukça gözle görünürdür. Yerleşik lezyonda ise plazma hücreleri baskındır (Page ve Schroeder 1982). Plazma hücrelerinin ağırlıklı olarak IgG, daha az oranda da IgA üreten hücreler olduğu gösterilmiştir (Mackler ve ark 1977,

etkilendiyse generalize periodontitis olarak sınıflandırılır. Klinik ataşman kaybı 1-2 mm ise hafif, 3-4 mm ise orta, 5 mm ya da daha fazlaysa şiddetli periodontitis olarak sınıflandırılır (Armitage 1999). Kronik periodontitis tipik olarak periyodik bir yol izlemektedir, bazı formları yıllarca stabil kalırken diğer formları kapsamlı tedavilere rağmen diş kaybına doğru ilerler (Hirschfeld ve Wasserman 1978, Gemmell ve ark 2007).

Kronik periodontitis, dental plak içerisinde bulunan mikroorganizmalar tarafından başlatılan ve periodontal dokuların enflamatuvar cevabı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın klinik tezahürü bu cevabın doğasına bağlıdır, hastanın periodontitise olan duyarlılığı bunu belirler. Periodontitis gelişimine olan duyarlılık, patojenik bakterilere karşı olan konak cevabı modifiye edebilen çevresel (sigara, zayıf oral hijyen gibi), kazanılmış, genetik (gen polimorfizmi, ailesel agregasyon gibi), sistemik (diyabet) risk faktörlerinin etkileşimine bağlı olarak artmaktadır (Page ve Kornman 1997, Stabholz ve ark 2010) (Şekil 1.1)

Kronik periodontitisteki başlangıç immün cevabı periodontopatojenik bakterilerin gingival sulkustaki kolonizasyonu ile başlar. Bakterilerin varlığı gingival epitelden sitokin ve kemokin üretimini indükler, bu durum adezyon molekülü ekspresyonu, gingival damar geçirgenliğinde artış, nötrofillerin birleşim epiteli boyunca ve gingival sulkusa kemotaksisi ile sonuçlanır. Bu başlangıç cevabı tarafından üretilen spesifik sitokinler ve kemokinler, bağ dokusunda T hücreleri/makrofajların baskın olduğu enflamatuvar infiltratın oluşumuna neden olur. Eğer bu hücre aracılı immün cevap bakteriyel mücadeleyi kontrol altına alamazsa, B-hücre/plazma hücre lezyonuna ilerler. Üretilen antikolar koruyucu olabilir ve enfeksiyonu kontrol altına alabilir, ya da kontrol altına alamaz ve bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybı ile sonuçlanır. Bu cevabın etkinliği kişiler arasında değişir ve hastalık duyarlılığını belirlemede önemlidir (Gemmell ve ark 2002, Gemmell ve ark 2007)

## **1.2. Sigara**

Sigara kullanımı, kardiyovasküler, serebrovasküler, gastrointestinal hastalıklar gibi pek çok kronik hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Bergström 1989). Periodontal hastalık ile sigara kullanımı arasındaki ilişki ise yıllardır birçok

araştırmada değerlendirilmiş ve pek çok çalışma ile sigaranın periodontal hastalık için majör risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Haber ve ark 1993, Bergström ve Preber 1994, Genco 1996, Tonetti 1998, Bergström 2003, Trombelli ve ark 2003). Bu çalışmalarda peridontitisin sıklığı ve şiddetinin sigara içen bireylerde sigara içmeyen bireylere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (Feldman ve ark 1983, Ismail ve ark 1983). Sigara içenlerde periodontal kemik kaybı, periodontal ataşman kaybı, cep formasyonu ve diş kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Arno ve ark 1959, Bolin ve ark 1986, Bergström ve Eliasson 1987, Goultschin ve ark 1990, Bergström ve ark 1991, Haber ve Kent 1992, Holm 1994, Trombelli ve ark 2003).

Dünya Sağlık rgt 2015 verilerine göre dünyada 1.1 milyardan fazla kişi sigara kullanmaktadır. Bu oran erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (WHO 2015). 2012 Türkiye Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) verilerine göre ise 15 yaş ve üzeri bireylerin %27,1'i sigara kullanmaktadır. Erkeklerde tütün kullanım oranı %41,5 iken, kadınlarda tütün kullanım oranı %13,1 dir (Sağlık Bakanlığı 2012).

Sigara kullanımı her yıl 7 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır. Bu ölümlerin 6 milyondan fazlası direk tütün kullanımından kaynaklanırken, yaklaşık 890 000'i ise pasif iicilikten kaynaklanmaktadır (WHO 2017). Sigaraya bağlı ölümler 2005 yılında 5.4 milyon olarak tespit edilmiştir. Bu rakamın 2030 yılında 8.3 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. (Mathers ve Loncar 2006)

Sigara dumanı içerisinde bilinen 4000'den fazla toksin vardır. Sigara; zehirler (karbonmonoksit vb.), toksik maddeler (oksidatif radikaller vb.), karsinojenler (nitrozamin vb.) ve nikotin gibi bağımlılık yapan psikoaktif maddeler içerir (Tonetti 1998). Nikotin, sigara içerisinde bulunan farmakolojik olarak en aktif maddedir. Nikotinin büyük bir kısmı akciğer alveollerinden absorbe edilir, fakat nispeten daha yavaş olsa da farmakolojik etki oluşturabilecek yeterli konsantrasyonda oral mukozadan emilir (Armitage ve Turner 1970, Van der Weijden ve ark 2001).

## 1.2.2. Sigara ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki

### Kan akımı ve vaskülaritedeki değişim

Nikotin ve sigara kullanımının mikro dolaşım, gingival dolaşım ve kan akışı üzerine olumsuz etkileri vardır. Sigara, gingival kapillerde kronik vazokonstruksiyona ve periodontal dokularda kronik hipoksiye neden olmaktadır. Bu durum sigara kullananlarda periodontal hastalık şiddetinin neden daha fazla olduğunu açıklayan mekanizmalardan biridir (Clarke ve ark 1981, Baab ve Öberg 1987, Van Adrichem ve ark 1992, Grossi ve ark 1996).

Sondlamada kanama, gingivitis ve peridontitisle ilişkili enflamasyonun objektif bir işareti olarak kabul edilir ve periodontoloji kliniğinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Newbrun 1996, Bergström ve Boström 2001). Sondlamada kanamanın yokluğu periodontal stabilitenin bir göstergesi olarak kabul edilir (Lang ve ark 1990, Ramón ve Echeverría 2002). Fakat yapılan çalışmalarda sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksek plak skorlarına rağmen, daha az gingival kanama görülmektedir (Bergström ve Floderus-Myrhed 1983). Ayrıca sigara kullanımının kesilmesini takiben 3-5 gün sonra hem gingival kan akışı hem de DOS akışı artmaktadır (Morozumi ve ark 2004, Johnson ve Guthmiller 2007). Sigara içen bireylerde gingival kanama daha az olduğu gibi DOS volümünün de daha az olduğu gösterilmiştir (Palmer ve ark 2005). Sigara kullanımının, periodontal enflamasyonun gingival kanama, kızarıklık ve ödem gibi periodontal enflamasyon semptom ve klinik işaretlerini daha az göstermesi ve sigaranın kesilmesini takiben sondlamada kanamanın artmasının enflamatuvar cevap üzerine sigaranın supresor etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Bergström ve Floderus-Myrhed 1983, Preber ve Bergström 1985, Bergström ve Preber 1986, Preber ve Bergström 1986, BERGSTRÖM ve ark 1988, Bergström 1989, 1990, Danielsen ve ark 1990, Boström ve ark 1998, Lie ve ark 1998, Boström ve ark 2000, Bergström ve Boström 2001).

### PMNL ve nötrofil fonksiyonlarındaki değişim

Polimorfonükleer lökositler akut bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak defansının ilk hattını oluştururlar. PMNL'lerin enfeksiyon alanındaki temizleyici fonksiyonlarını gerçekleştirebilmeleri için, bu hücrelerin kemotaksisinin

gerçekleşmesi gerekir. Çok sayıda klinik çalışma, defektif PMNL kemotaksisinin rekürrent bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak duyarlılığını arttırdığını göstermiştir (Boxer ve ark 1974). Sigara dumanı bileşenleri, akciğerlerde polimorfonükleer lökosit kemotaksisini inhibe edecek yeterli konsantrasyona erişebilir ve akciğerlerin defans mekanizmalarını bozar. Sigara bileşenleri ile PMNL fonksiyonlarındaki bozulma, sigara kullananlarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına olan duyarlılığı da kısmen açıklamaktadır (Haynes Jr ve ark 1966, Bridges ve Hsieh 1986). Aynı zamanda kronik sigara kullanımının periferik kanda lökosit miktarında %25 oranında artışa neden olduğu da gösterilmiştir. Dolaşımdaki lökosit miktarındaki bu kronik artış zaman içerisinde akciğer fonksiyonlarındaki azalmayla ilişkilendirilmiştir (Corre ve ark 1971, Yeung ve Buncio 1984, Weiss ve ark 1995, Van Eeden ve Hogg 2000).

Dakikada ortalama bir milyon nötrofil DOS yoluyla oral kaviteye girmektedir (Thomas ve ark 1994). Bu hücreler, mikroorganizmaların yok edilmesinde yer alan hidrolitik enzimler salgılayarak ve oksijen radikalleri üreterek mikrobiyal invazyona karşı dişeti korumaktadırlar (Cohen ve ark 1985, Miyasaki ve ark 1986, Perez ve ark 1991). Diğer taraftan, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi çok sayıda spesifik olmayan mekanizma içerir ve periodontal nötrofillerin uygun olmayan ve devamlı aktivasyonunun gingival dokuların degradasyonuna ve periodontal hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Deas ve ark 2003). Sigara kullanımı sistemik dolaşımda bulunan nötrofil sayısını artırır (Van Eeden ve Hogg 2000, Iho ve ark 2003). Sigara kullanımının sistemik nötrofil sayısı artışına neden olmasına rağmen birkaç çalışmada sigaranın gingival sulkus içerisine ulaşan nötrofil sayısını etkilemediği gösterilmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada sigara kullanımının nötrofil sayısını azaltabileceği ileri sürülmüştür (Eichel ve Shahrik 1969, Pauletto ve ark 2000). Bu bulgu sigara kullanımının, periodontal kan dolaşımına nötrofil transmigrasyonunu engellediğini göstermektedir. Sigara kullanmanın periodontal dokular üzerine sistemik etkileri; periferik kan polimorfonükleer lökositlerinin bozulmuş fagozitozu ve nikotine maruz kalan oral polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis ve migrasyonunda azalma ile açıklanabilir (Kenney ve ark 1977, MacFarlane ve ark 1992). Eğer sigara, DOS'dan çıkan PMNL'lerin fagozitoz fonksiyonunu bozarsa, oral bakterilere karşı dişetin defansı da azalacaktır. Dişeti

oluğundan çıkan PMNL'lerin azalmış olan canlılığı bu hücrelerin degranulasyonu ve direk olarak periodontal enflamasyonun şiddetine katkı yapan lizozomal enzimlerin açığa çıkmasıyla sonuçlanır (Kenney ve ark 1977). Ayrıca, nikotinin, superoksit ve IL-1 $\beta$  üretimini inhibe ederek nötrofil ve monositlerin defensif fonksiyonlarını inhibe ettiği de gösterilmiştir (Pabst ve ark 1995). Bunlardan dolayı, nötrofil ve monositlerin aerobik antimikrobiyal fonksiyonlarının inhibisyonu sigara kullanımında önemli bir mekanizma olabilir ve bu da subgingival çevrede mikrobiyal ekolojinin değişimine yol açar. Bu değişim de periodontal hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir (Grossi ve ark 1996). Bunun yanında sigara içenlerin dişeti oluğundan edinilen polimorfonükleer hücrelerde yüksek değerlerde apoptozis de tespit edilmiştir (Mariggio ve ark 2001). Dolayısıyla, fagosit fonksiyonunu etkileyen nikotin benzeri ajanlar tarafından nötrofil ve makrofajların defensif özelliklerindeki değişim, bakteriyel kolonizasyonun ve periodontal enfeksiyonun ilerlemesine neden olmaktadır (Totti ve ark 1984, Gillespie ve ark 1987, Pabst ve ark 1995).

### **Periodontal patojen prevelansındaki değişim**

Sigara kullanan bireylerde genel olarak daha zayıf oral hijyen mevcuttur. Bu nedenle sigara kullanan bireylerde periodontal hastalığın daha fazla olmasının ve tedaviye verilen cevabın daha kötü olmasının plak seviyeleri arasındaki farktan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (Kristoflorsen 1970). Yapılan çalışmalar, hastalar yeterli olarak motive edildiğinde ve retatif faktörler ortadan kaldırıldığı takdirde, plak oluşum oranlarının sigara kullanan ve kullanmayan bireylerde benzer olduğunu göstermiştir (Bastiaan ve Waite 1978, BERGSTRÖM 1981, Bergström ve Preber 1986, Palmer ve ark 2005). Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin plak oluşum oranları aynı olmasına rağmen sigara kullanan bireyler periodontal patojenlerle enfekte olmaya sigara içmeyen bireylere göre daha yatkındır. Bu ilişkiyi etkileyen çok sayıda faktör vardır. Sigara içenlerde görülen bozulmuş immün fonksiyon bu önemli faktörlerden biridir. Periferik kan polimorfonükleer lökositlerin fagositozu anlamlı derecede bozulmuştur ve sigara içenlerde serum IgG<sub>2</sub> seviyeleri azalmıştır (MacFarlane ve ark 1992, Tew ve ark 1996). Sigara kullanımının oral kavitenin ve gingival sulkusun fiziksel ortamını değiştirmesi de etkili olan faktörlerden biridir. Sigara kullanımı lokal oksijen gerilimini azaltır ve bu durum anaerobik bakterilerin büyümesini ve kolonizasyonunu kolaylaştırır (Loesche ve ark

1983). Derin periodontal cepler, bakteriler kolonize oldukları zaman, azalmış oksijen gerilimiyle anaerobik periodontal patojenlerin büyümesi için uygun bir çevre sağlar (Mettraux ve ark 1984). Ayrıca sigara kullanımı epitelyal hücrelere bakteriyel tutunmayı da artırır (Venditto 1992). *P.gingivalis* gibi patojenik bakterilerin oral epitelyal hücrelere adherens ve invazyonu kronik periodontitisin ilerlemesinde, enflamasyonun şiddetinin artmasında önemli bir rol oynar (Vaahtoniemi ve ark 1993, Lamont ve Jenkinson 2000, Cogo ve ark 2009). Epidemiyolojik kanıtlar sigara kullanımının en fazla şüphelenilen 5 periodontal patojenin (*P.gingivalis*, *P.intermedia*, *E.corrodens*, *F.nucleatum*, *A.a*) varlığı için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Stoltenberg ve ark 1993, Kinane ve Radvar 1997). Zambon'un yaptığı bir çalışmada da sigara içenlerde daha yüksek oranda *T.forsythyensis*, *P.gingivalis*, *A.a* tespit edilmiştir (Zambon ve ark 1996). Benzer şekilde Kamma'nın yaptığı bir çalışmada da subgingival plak analizleri, *T.forsythyensis* ve *P.gingivalis*'i içeren şüpheli periodontal patojen çeşitliliğinin sigara kullananlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (Kamma ve ark 1999, Apatzidou ve ark 2005).

Sigara kullananlardaki azalan tedavi cevabından dolayı bu bireylerde ilave antimikrobiyal tedavi tavsiye edilmektedir. Bu durum sigara kullananlarda scaling ve root planing işlemlerini takiben subgingival patojen eliminasyonunun daha zor olduğunu ortaya koyan çalışmalara dayanan rasyonel bir yaklaşımdır (Grossi ve ark 1997, Renvert ve ark 1998, Johnson ve Guthmiller 2007).

### **Fibroblastların büyümesi, ataşmanı ve kollajen üretiminde değişim**

Periodonsiyumun sağlığı, immün sistemin, gingival epitel ve bağ dokusu hücrelerinin normal fonksiyonuna bağlıdır. Tütün ve onun nikotin gibi bileşenlerinin gingival fibroblast ve immün sistem hücreleri gibi birçok hücre tipine zararlı etkileri vardır. İnsan gingival fibroblastlarının hızlı bir şekilde yüksek seviyede nikotini aldığı ve biriktirdiği invitro olarak gösterilmiştir. Bunların birçoğu fibroblastların içerisinde kalmaktadır, bu da hücre metabolizmasını veya fonksiyonunu etkilemektedir (Hanes ve ark 1991). Sigara kullananlarda nikotin kök yüzeyine bağlanır (Cuff ve ark 1989). Bu durum invitro olarak gingival ve periodontal ligament fibroblast ataşmanını değiştirebilir (Giannopoulou ve ark 1999, James ve



ark 1999, Tanur ve ark 2000, Gamal ve Bayomy 2002, Johnson ve Guthmiller 2007). Tipton'un yaptığı çalışmaya göre nikotin, insan gingival fibroblastlarının proliferasyonunu ve fibronektin üretimini inhibe etmektedir. Ayrıca nikotinin bağ dokusunda en fazla bulunan kollajen tipi olan, fibroblast üretimi Tip-1 kollajeni inhibe ettiği, kollajenaz aktivitesini arttırarak kollajen yıkımını arttırdığı da gösterilmiştir. Nikotin, gingival fibroblastların, bağ dokusunun içeriğinin idamesi, yara iyileşmesi, periodontal yıkım sırasında bağ dokusunun tamirini sağlama yeteneklerini bozarak, konak defans sistemini sınırlar ve periodontitisin ilerlemesine katkıda bulunur (Tipton ve Dabbous 1995).

### **T lenfosit sayı ve fonksiyonundaki değişim**

Periodontal patojenlere karşı konak cevabında lenfositler önemli bir rol oynamaktadırlar (Gemmell ve ark 1997, Seymour ve Gemmell 2001, Taubman ve Kawai 2001, Gemmell ve ark 2002). T ve B lenfositlerinin sayılarındaki ve reaktivitelerindeki değişimler periodontitis patogeneğinde önemlidir (Stashenko ve ark 1985, Petit ve ark 2001). Sigara kullanımının T hücre fonksiyonu ve proliferasyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, sigara içen bireylerde kontrollerine göre T hücre fonksiyonunda anlamlı bir azalma olduğunu gösterirken, bazı çalışmalar sigara içen ve içmeyen bireylerin lenfoproliferatif cevapları arasında fark bulamamıştır (Sopori ve ark 1994). Sigara içenlerden elde edilen periferik kan kullanılarak yapılan in vitro deneylerde ise nikotinin mitojenlere karşı T hücre proliferasyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir (Petro ve ark 1992). Loos'un yaptığı bir çalışmada ise tam kan stimülasyon deneyinde, sigara içen hastalardaki artmış periodontal yıkım ile CD4 ve CD8 T hücre sayısı ve T hücre proliferasyonundaki artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (Loos ve ark 2004).

### **İmmunglobulin üretiminde azalma**

Hayvan ve insan deneylerinde, sigara kullanımının hem humoral hem de hücre aracılı immunitiyi etkilediği bulunmuştur (Sopori ve ark 1994, Sopori ve Kozak 1998). Ratların nikotine kronik maruziyeti antikör oluşturu hücre cevabını inhibe eder ve bu immün supresyon, antijen aracılı T hücre sinyalinin bozulmasının sonucu gibi görünmektedir (Geng ve ark 1996, Sopori ve ark 1998). Bu bulgular

sigara içen, periodontitisli hastalarda serum IgG seviyelerinin daha az olduğunu gösterildiği çalışmalarla desteklenmiştir (Gulsvik ve Fagerhol 1979, McSharry ve ark 1985, Palmer ve ark 2005). Çalışmalarda sigara içenlerle içmeyenlerle kıyaslandığında, sigara kullananlarda Aa'ya karşı düşük serum IgG seviyesi tespit edilmiştir (Apatzidou ve ark 2005). IgG alt gruplarından olan IgG<sub>2</sub> serum seviyelerinin de sigara içenlerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (Graswinckel ve ark 2004). IgG<sub>2</sub>'nin yüksek seviyelerinin, periodontal yıkıma özellikle de Aa'ya karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Gunsolley ve ark 1990). Dolayısıyla sigaranın, IgG<sub>2</sub> seviyesindeki değişimi indüklemesi adaptif immun cevabı bozmaktadır. Birçok çalışmada sigara kullananlarda serum IgA, IgG seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Ferson ve ark 1979, Andersen ve ark 1982). Ayrıca Hersey sigaranın bırakılmasından yaklaşık 3 ay sonra, IgM ve IgG seviyelerinin normale döndüğünü göstermiştir (Hersey ve ark 1983).

### **Sitokin, antimikrobiyal peptid ve büyüme faktörü üretimi üzerine negatif etkileri**

Periodontitisli bireylerde DOS, enflamatuar hücreler, serum proteinleri, bakteri, doku yıkım ürünleri, enzimler, antikorlar, kompleman ve çok sayıda enflamatuar mediatörler içerir (Cimasoni 1982, Armitage 1996). Enflamasyonun büyüklüğü, DOS'daki pro-enflamatuar ve immun-regulator sitokinlerin ve kemokinlerin ölçülmesiyle belirlenebilir. Klinik enflamasyon bölgelerinde, periodontitisin patogenezinde önemli bir rol oynayan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'yı içeren çok sayıda sitokin ve kemokin miktarında artış görülür (Genco 1992).

Hücre kültür sistemleri, nikotinin fare osteoblast ve fibroblastlarından IL-6 üretimini ve keratinositlerden IL-1 üretimini arttırdığını göstermiştir (Johnson ve Organ 1997, Wendell ve Stein 2001, Kamer ve ark 2006). Başka bir çalışma, sigara kullananlarda DOS'da TNF- $\alpha$  ve IL-8 seviyelerinin arttığını göstermiştir (Boström ve ark 1998, Giannopoulou ve ark 2003, Giannopoulou ve ark 2003). Diğer çalışmalarda sigara kullananlarda, DOS'da IL-1 $\beta$ , IL-1 reseptör antagonisti, IL-1 $\alpha$ , IL-8 gibi bazı sitokinlerin azalan seviyeleri tespit edilmesine rağmen diğerleri IL-1 $\beta$  miktarı üzerine bir etki bulamamışlardır (Boström ve ark 2000, Giannopoulou ve ark 2003, Rawlinson ve ark 2003, Kamma ve ark 2004, Petropoulos ve ark 2004).

Tymkiw'in yaptığı bir çalışmada da periodontitisli bireylerde IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 (p40) (pro-enflamatuar sitokinler), IL-8, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , RANTES (kemokinler), IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-3, IL-4 (Th1/Th2 sitokinleri), IL-15 (T hücreleri ve NK hücrelerinin regülatörleri) miktarları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sigara kullananlarda ise pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-12 (p40)), kemokinlerin (IL-8, MCP-1, MIP-1, RANTES), NK ve T-hücreleri regülatörlerinin (IL-7,IL-15) miktarlarında azalma gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre sitokin ve kemokin profili periodontitisli bireylerde anlamlı derecede artarken, sigara içenlerde azalmaktadır. Bu durum periodontitise duyarlılığın artmasına neden olabilecek olan sigaranın immunosupresan etkisini göstermektedir (Tymkiw ve ark 2011). Tavşanlar üzerinde yapılan invitro bir çalışmada da nikotinin fibroblast büyüme faktörü(FGF) ve vasküler epitelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Theiss ve ark 2000). Sigaranın AMP ekspresyonu üzerindeki etkisine ilişkin in vitro çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Gingival epitel hücrelerinde bir downregulasyon belirlenmişken, insan deri keratinositlerinde bir up-regulasyon belirlenmiştir (Mahanonda ve ark 2009, Nakamura ve ark 2010). Bazı kesitsel, in vivo çalışmalarda da sigara veya nikotin kullanımının AMP ekspresyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir (Takeuchi ve ark 2012, Ertugrul ve ark 2014, Turkoglu ve ark 2016). Bu çalışmalardan birinde sigara içen periodontitisli bireylerde sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre daha yüksek oranda DOS hBD-2 düzeyi tespit edilmiştir (Ertugrul ve ark 2014). Nikotine bağlı AMP upregulasyonunun, epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir. Nikotinin aktive edilmiş nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanmasının Toll-benzeri reseptörlerin (TLR2,TLR4) ekspresyonunu etkilediği ve proenflamatuar sitokinlerin (IL-1 $\beta$  ve IL-6) üretimine yol açtığı, bunun da gingival epitel hücrelerinden AMP ekspresyonunda artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (Semlali ve ark 2012).

### **Sigaranın periodontal tedavi üzerine etkileri**

Sigara içen bireylerde periodontal hastalık prevalans ve şiddeti daha yüksek olduğu için periodontal tedaviye verilen cevabın daha düşük olması beklenmektedir (Haber ve Kent 1992). Cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerine sigaranın etkisinin incelendiği bir meta-analizde, 8 çalışmada sigara içmeyen bireylerde sigara içen

bireylere göre sondlama derinliğindeki azalmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (Preber ve ark 1995, Grossi ve ark 1997, Pucher ve ark 1997, Renvert ve ark 1998, Mongardini ve ark 1999, Palmer ve ark 1999, Ryder ve ark 1999, Williams ve ark 2001). 6 aylık bir çalışmada ise sigara içmeyen bireylerde sigara içen bireylere göre 0.9 mm daha fazla sondlama derinliğinde azalma ve 0.6 mm daha fazla klinik ataşman seviyesinde azalma rapor edilmiştir (Jin ve ark 2000). 6 aylık başka bir çalışmada ise kronik periodontitisli sigara içmeyen bireylerde sigara içen bireylere göre 0.8 mm daha fazla sondlama derinliğinde azalma ve 0.7 mm daha fazla klinik ataşman seviyesinde azalma rapor edilmiştir (Apatzidou ve ark 2005). Sigara içen bireylerde periodontal tedaviye olan yanıt azaldığı için ilave olarak antimikrobiyal tedavi kullanımı da tavsiye edilmektedir. Çünkü bu bireylerde scaling ve root planing işlemlerini takiben subgingival patojenleri elimine etmek daha zordur (Grossi ve ark 1997, Haffajee ve ark 1997, Renvert ve ark 1998, Winkelhoff ve ark 2001, Van der Velden ve ark 2003, Darby ve ark 2005). Bazı klinik çalışmalarda tedaviye ilave olarak lokal antibiyotik kullanımının sigaranın olumsuz etkilerini kısmen yok ettiği öne sürülmektedir (Williams ve ark 2001, Machion ve ark 2004, Tomasi ve Wennström 2004, Machion ve ark 2006). Mesela sigara içen bireylerde cerrahi olmayan tedavi ile kombine olarak doksisisiklin jel veya minosiklin mikrosfer kullanımı, sadece cerrahi olmayan tedavi yapılan sigara içmeyen kontrolleriyle benzer klinik sonuçlar ortaya çıkmasını sağlamıştır (Williams ve ark 2001, Paquette ve ark 2003, Tomasi ve Wennström 2004). Cerrahi olmayan tedaviye ilave olarak sistemik antibiyotik kullanımının incelendiği bir çalışmada ise sigara içen bireylerde ilave amoksisilin ve metranidazol verilen grupta sadece cerrahi olmayan tedavinin yapıldığı sigara içmeyen gruba göre sondlamada kanama, sondlama derinliği ve ataşman seviyelerindeki düzelmelerin daha fazla olduğu görülmüştür (Winkel ve ark 2001). Sigara içen bireylerde cerrahi tedavi sonrası ortaya çıkan sonuçlar cerrahi olmayan tedavilerin sonuçları ile paralellik göstermektedir. Sigara içenlerde kemik cerrahisi, modifiye widman flep, flep debridman cerrahisi gibi cerrahi tedavileri takiben sondlama derinliğinde sigara içmeyen bireylere göre 0.5 mm daha az bir azalma olduğu görülmüştür (Preber ve Bergström 1990, Ah ve ark 1994). 6 ay takipli bir çalışmada ise sigara içmeyen bireylerde cerrahi tedavi sonrası hem klinik ataşman seviyesi hem de cep derinliğindeki azalmanın 1 mm daha fazla olduğu bulunmuştur (Ah ve ark 1994, Scabbia ve ark 2001). Sigara içen bireylerde implant sonuçlarının

incelediği çalışmalarda ise sigara içenlerde sigara içmeyenler göre iki kat daha fazla implant kaybı olduğu görülmüştür. Ayrıca sigara içenlerde implantın ağızda sağkalım oranı %80-100 iken, sigara içmeyenlerde %93-98 olarak tespit edilmiştir (De Bruyn ve Collaert 1994, Gorman ve ark 1994, Lindquist ve ark 1996, Jones ve ark 1999, Lambert ve ark 2000, Wallace 2000, Chuang ve ark 2002, Schwartz-Arad ve ark 2002, Bain 2003, McDermott ve ark 2003, Moy ve ark 2005).

### **1.3. Diyabet**

Diyabet, artmış kan glukoz konsantrasyonu ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabet hastaları genel popülasyona göre daha yüksek mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Erişkinlerde küresel diyabet prevalansı son yıllarda hızlı bir şekilde artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu Diyabet Atlası 2015 sonuçlarına göre, dünya genelinde diyabetli birey sayısı 415 milyondur, 11 yetişkin bireyden 1'i (%8.8) diyabetlidir. 2040 yılında bu oranının 1/10 (%10.4) olacağı, 642 milyon kişinin diyabetli olacağı öngörülmektedir. Diyabete bağlı ölüm sayısı ise 5 milyondur. Ayrıca sağlık harcamalarının %12'si (673 milyar ABD Doları) diyabet için yapılmaktadır. 2040'ta 802 milyar ABD Dolarını aşacağı öngörülmektedir (WHO 2015). Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışma Grubu (TURDEP)-II çalışması sonuçlarına göre ise Türkiye'de 20 yaş üzeri bireylerde diyabet görülme sıklığı %13.7'dir. TURDEP-I'e kıyasla diyabet görülme sıklığı 12 yıl içerisinde %90 artmıştır (Satman ve ark 2011, Satman ve ark 2013). Diyabetteki dramatik artış tüm ülkelerde ve kırsal alanlarda olduğu gibi kentsel alanlarda ortaya çıkmaktadır. Diyabet prevalansının küresel, bölgesel ve ülke düzeyinde doğru tahminleri, diyabetin önlenmesi ve tedavisi için gereklidir (WHO 2015).

Diyabet, insülin sekresyonu, insülin aktivitesi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize olan, kanda anormal glukoz seviyesiyle ortaya çıkan klinik ve genetik olarak heterojen bir metabolik hastalık grubudur (Mealey ve Ocampo 2007, ADA 2014). Hiperglisemi, pankreatik beta hücre disfonksiyonu veya karaciğer ve kasta insülin etkisine direnç ya da bunların kombinasyonundan kaynaklanan insülin sekresyonundaki azalmanın sonucudur (Mealey ve Ocampo 2007).

Diyabet bir sendromdur ve kronik hipergliseminin gözler, böbrekler, sinirler, kalp, kan damarları gibi farklı organların uzun dönem yıkım, disfonksiyon ve yetmezliğine neden olduğu artık bilinmektedir (Mealey ve Ocampo 2007). Hipergliseminin göze çarpan semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bulanık görmedir. Gelişimin bozulması ve belli enfeksiyonlara duyarlılık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. Kontrolsüz diyabetin akut, hayatı tehdit eden sonuçları ise ketoasidoz ile birlikte hiperglisemi ve nonketotik hiperozmolar sendromdur (ADA 2014). Diyabetin uzun dönem komplikasyonları; görme kaybı olasılığı olan retinopatiyi, böbrek yetmezliğine neden olan nefropatiyi, ayak ülserlerini, amputasyonları, Charcot eklemleri riskiyle birlikte periferik nöropatiyi, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlar ve seksüel disfonksiyona neden olan otonomik nöropatiyi içerir. Diyabet hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arterial ve serebrovasküler hastalık insidansı artmaktadır. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizmasının anormallikleri de diyabet hastalarında sıklıkla bulunur (ADA 2014).

Plazma glukozu, glukoz tedariği ve tüketimindeki geniş dalgalanmaya rağmen, yirmi dört saat boyunca nispeten dar bir aralıkta (55-165 mg/dl) düzenlenir. İnsülin, glukoz homeostazının primer düzenleyicisidir fakat aynı zamanda yağ ve protein metabolizmasında da kritik bir rol oynar. İnsülin üretimi ve salgılanması besin alınımıyla yükselir ve besin yoksunluğuyla düşer. İnsülin, kan dolaşımındaki glukozun, enerji için glukozun kullanıldığı hedef dokulara girmesini sağlar (Mealey ve Ocampo 2007). İnsülin, pankreasın beta hücreleri tarafından doğrudan portal dolaşıma salınır.  $\beta$  hücreleri, pankreas içindeki Langerhans adacıklarında yer alan, glukozu algılayan ve fizyolojik glukoz seviyesini nispeten dar bir aralık içerisinde muhafaza etmek için insülin salınan mükemmel glukoz termostatlarıdır. Dolayısıyla, bir insülin fabrikasından çok daha önemli bir işlevi vardır (Anderson ve Bluestone 2005, Bluestone ve ark 2010)

İnsülin lipid sentezini destekleyen ve lipid bozunmasını baskılayan anabolik bir hormondur. Karaciğerdeki lipogenezi desteklemesinin yanısıra, insülin, lipid sentez enzimlerini stimüle eder ve yağ dokusundaki lipolizi de inhibe eder (Mealey ve Ocampo 2007). Diyabette protein, yağ, karbonhidrat metabolizmasındaki

anormalliklerin kaynağı da hedef dokular üzerinde insülinin yetersiz aktivitesidir (ADA 2010).

Hipergliseminin derecesi (varsa), altta yatan hastalık sürecinin derecesine bağlı olarak zamanla değişebilir. Bir hastalık süreci mevcut olabilir fakat hiperglisemiye neden olacak kadar ilerlememiş olabilir. Aynı hastalık süreci diyabetin teşhisi için kriterleri yerine getirmeksizin bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransına neden olabilir. Bazı diyabetli bireylerde kilo verme, egzersiz ve oral glukoz düşürücü ajanlarla yeterli glukoz kontrolü başarılabilir. Bu kişiler dolayısıyla insüline ihtiyaç duymazlar. Rezidüel insülin sekresyonuna sahip olan fakat yeterli glisemik kontrol için eksojen insüline ihtiyaç duyan diğer bireyler insülin olmaksızın hayatta kalabilirler. Geniş beta hücre yıkımı ve bu nedenle artık insülin sekresyonu olmayan kişiler hayatta kalabilmek için insüline ihtiyaç duyarlar. Metabolik anormalliğin şiddeti ilerleyebilir, gerileyebilir veya aynı kalabilir. Dolayısıyla, hiperglisemi derecesi, altta yatan metabolik sürecin ciddiyetini ve tedavisini, sürecin kendi doğasından daha fazla yansıtmaktadır (ADA 2014).

### **1.3.2. Diyabetin sınıflandırılması**

Amerikan Diyabet Birliği 1997 yılında diyabet için sınıflandırma ve tanı kriterlerini yayınlamıştır (ADA 1997). Bu kriterler, 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanısını içerek şekilde değiştirilmiştir (ADA 2003). Amerikan Diyabet Birliğinin 2016 yılında yaptığı sınıflandırmaya göre ise diyabet aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir (ADA 2016):

1. Tip-1 Diyabet
2. Tip-2 Diyabet
3. Gestasyonel Diyabet
4. Diğer spesifik diyabet tipleri

### 1.3.2.1. Tip-2 Diyabet

Diyabet hastalarının %90-95' ini oluşturan, eskiden insüline bağlı olmayan diyabet ya da erişkin diyabeti olarak adlandırılan diyabetin bu formu, insülin direnci ve genellikle görelî insülin eksikliğine sahip olan bireyleri içerir (ADA 2010).

Tip-2 diyabet hastalarının insülin direncine sahip olmaları, hedef dokularda, endojen olarak üretilen insüline uygun olan yanıtın gösterilememesine neden olur, glukoz hücre içerisine alınmadığından insülin ihtiyacı artar. Çoğu hastada, özellikle hastalığın erken dönemlerinde, insülin üretimi artmıştır, bu da hiperinsülinemiyle sonuçlanır. Durum ilerledikçe, insülin üretimi sıklıkla azalır ve hastalar periferik insülin direnciyle ilişkili olarak görelî insülin eksikliği gösterirler (Rhodes 2005). Bununla birlikte,  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez ve hastalar bir miktar insülin üretimi için kapasiteyi korur. Bu, Tip-2 diyabetli hastalarda Tip-1 diyabetli hastalara kıyasla ketoasidoz sıklığını azaltır, fakat ketoasidoz, enfeksiyon gibi başka bir hastalığın stresiyle ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Çoğu zaman bu hastalar hastalıklarının başlangıcında ve yaşamları boyunca, hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Primer anormallik insülin direncidir ve  $\beta$  hücre disfonksiyonu, insülin direnci tarafından kendilerine konan artan sekresyon talebinden kaynaklanmaktadır. Hiperglisemi, yavaş yavaş ortaya çıktığından ve çoğu zaman semptomsuz olduğundan yıllarca teşhis edilmeden kalabilir (DeFronzo ve Ferrannini 1991). Bununla birlikte, bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Tip-2 diyabet hastalarının çoğu obezdir ya da karın bölgesinde artmış bir vücut yağ yüzdesine sahiptir. İnsülin direncinin gelişmesinde yağ dokusu önemli bir rol oynar. Adipositlerden elde edilen serbest yağ asitlerinin yükselmiş dolaşım seviyeleri birçok insülin direnç durumlarında gösterilmiştir. Serbest yağ asitleri, glukoz alımını, glukojen sentezini ve glukolizi inhibe ederek ve hepatik glukoz üretimini arttırarak insülin direncine katkıda bulunur (Bergman ve Ader 2000).

Tip-2 diyabet hastaları başlangıçta asemptomatik olabilirler ya da poliüri, polidipsi gibi semptomları, kronik ya da akut deri ve mukozal enfeksiyonların belirtilerini gösterebilirler. Tipik olarak, Tip-2 diyabet hastaları obezdir ve nöropatik ve kardiyovasküler komplikasyonlar, hipertansiyon, mikroalbuminüri gösterebilirler.



Tip-2 diyabet, yıllarca teşhis edilmeden kalabildiğinden dolayı, bu hastalar ilk teşhis sırasında bile önemli diyabetik komplikasyonlara sahip olabilirler (Mealey ve Ocampo 2007).

İnsülin direnci kilo verme ya da farmakolojik tedavilerle düzelebilir, fakat nadiren normale döner. Hala açıkça belirlenemeyen güçlü genetik yatkınlığa ilave olarak, diyabetin bu formunun gelişme riski yaş, obezite, geçmiş gestasyonel diyabet hikayesi ve fiziksel aktivitenin eksikliğiyle artar (Mealey ve Ocampo 2007).

### 1.3.3. Diyabet İçin Tanı Kriterleri

Diyabeti teşhis etmek için dört yol vardır:

-Diyabetin semptomları artı rastgele plazma glukoz konsantrasyonunun  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ ) olması. Rastgele, son yemekten bu yana zamana bakılmaksızın günün herhangi bir saati olarak tanımlanır. Diyabetin klasik semptomları da poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybını içerir;

-Açlık plazma glukozu seviyesinin  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$ ) olması. Açlık, en az 8 saattir kalori alınmaması olarak tanımlanır ;

-Oral glukoz tolerans testi sırasında yükleme sonrası 2.saat glukoz seviyesinin  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ ) olması. Test, suda çözünmüş 75 g anhidroz glukoz eşdeğeri bir glukoz yüklemesi kullanılarak, WHO tarafından tanımlandığı gibi yapılmalıdır.

-Hemoglobin A1C değerinin  $\geq 6,5$  olması (ADA 2016) .

Çoğu tanı testinde olduğu gibi, hastada hipergliseminin klasik semptomları ve hiperglisemik kriz görülmesi gibi klinik zeminde diyabetin teşhisi bariz olmadıkça, laboratuvar hatalarını ekarte etmek için diyabetin teşhisi için yapılan testler tekrar edilmelidir.

Diyabet Teşhis ve Sınıflandırılması Uzman Komitesi glukoz seviyeleri diyabet için kriterleri karşılamayan, fakat normal kabul edilenden daha yüksek olan ara bir grup tanımlamıştır. Bu kişiler için açlık plazma glukozu (IFG)  $100 \text{ mg/dl}$  ( $5.6 \text{ mmol/l}$ )- $125 \text{ mg/dl}$  ( $6.9 \text{ mmol/l}$ ) veya bozulmuş glukoz toleransı  $140 \text{ mg/dl}$  ( $7.8$

mmol/l)-199 mg/dl (11.0mmol/l) olarak belirlenmiştir. Bozulmuş açlık kan şekeri ve bozulmuş glukoz toleransına sahip olan, prediyabet olarak adlandırılan bu bireylerde gelecekte diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Diyabeti teşhis etmek için yaygın olarak kullanılan HbA1C testi, ileride diyabet gelişimi için daha yüksek riske sahip olan bireyleri de belirlemeye yardımcı olmaktadır. 5.7-6.4 HbA1c aralığı, bireyin ileride diyabet gelişimi için yüksek riskli olduğunu gösterir ve bu bireyler için prediyabet terimi kullanılır. Bu nedenle A1C değeri 5.7-6.4 arası olan, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransına sahip olan bireyler, artan diyabet ve kardiovasküler hastalık riski konusunda bilgilendirilmeli ve kilo verme ve fiziksel aktivite gibi etkili stratejiler hakkında tavsiye verilmelidir (ADA 2016).

### **Glikolize Hemoglobin (HbA1c)**

Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan bireylerle kıyaslandığında çeşitli proteinlerin glukozillenmesi artar ve bu glukolize proteinlerden bazıları kronik diyabet komplikasyonlarının başlaması ve ilerlemesinde yer alabilir. Glukolize proteinlerden glukolize hemoglobin klinik olarak plazma glukoz seviyesinin kronik kontrolü için bir göstere olarak kullanılmaktadır. Glukohemoglobin, oksijen molekülleri taşıyan hemoglobin proteini ve glukoz arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonunun bir ürünü olarak eritrositlerde sürekli olarak oluşturulur. (Koenig ve ark 1976, Bunn ve ark 1978). Yetişkin bireylerde kanda bulunan hemoglobin molekülünün %97 kadarı hemoglobin A1 proteinidir. HbA1c, HbA1 komponentleri arasında glukolize hemoglobin ölçümlerinde en fazla kullanılanıdır. Eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 120 gün olduğundan, hemoglobin A1C geçmiş 2-3 ay için plazma glukoz seviyesini yansıtır (Koga ve ark 2011). A1C, yavaş yavaş değiştiğinden, başlangıç aşamasındaki glisemik durumu akut olarak yansıtmaz. Dolayısıyla, Amerikan Diyabet Birliğine göre, diyabet tedavisine başladıktan 3 ay sonra A1C testi kullanılarak tedavinin etkisi değerlendirilmelidir (Nathan ve ark 2009, ADA 2016). Test, mikrovasküler ve daha az ölçüde makrovasküler komplikasyonlarla iyi bir korelasyon gösterdiğinden hastaların takibinde kritik bir rol oynar ve glisemik yönetim için standart bir biomarker olarak kullanılır. Önceki Uzman Komiteleri, analizlerdeki standart eksikliğinden dolayı, diyabet teşhisinde A1C'nin kullanımını tavsiye etmemiştir. Diğer taraftan, A1C analizi şimdi oldukça standart hale getirilmiştir. Son raporlarında, Uluslararası Uzman Komitesi, hem

varolan hem de yeni geliştirilen epidemiyolojik kanıtların kapsamlı bir araştırmasının ardından, diyabeti teşhis etmek için  $\geq$  %6,5 eşik değeriyle, diagnostik A1C testinin kullanımını tavsiye etmektedir ve Amerikan Diyabet Birliği de bu kararı onaylamıştır (ADA 2016). Tanı testi, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından onaylanmış bir yöntem kullanılarak yapılmalıdır (IEC 2009). A1C'nin FPG'ye göre birçok avantajı vardır. Bunlar arasında açlığın gerekmemesi, stres ve hastalık dönemlerinde daha az günlük sapma göstermesi, daha kolay olması gibi avantajlar vardır. Bu avantajların yanında maliyetin daha fazla olması, gelişen dünyanın belli bölgelerinde A1C testinin ulaşılabilirliğinin sınırlı olması ve belli kişilerde A1C ve ortalama glukoz arasındaki eksik korelasyon da dikkate alınmalıdır. Diğer taraftan, A1C, türüne az rastlanan etnik ve coğrafik dağılımlara sahip olabilen anemi ve hemoglobinopatinin belli formlarına sahip olan hastalarda yanıltıcı olabilir. Orak hücre taşıyıcılığı gibi hemoglobinopatili fakat normal kırmızı hücre döngüsüne sahip olan hastalar için, A1C testi kullanılabilir. Hemoliz ve demir eksikliğinden kaynaklanan anemiler gibi anormal kırmızı hücre döngüsüne sahip olan durumlarda ise diyabet tanısında yalnızca glukoz kriterleri kullanılmalıdır (ADA 2010)

#### **1.3.4. Diyabet ağız hastalıkları ilişkisi**

Diyabet birçok oral durumla ilişkilendirilmiştir; salya akışı ve içeriğinde değişim, oral enfeksiyon insidansında artış, yara iyileşmesinde bozulma, periodontal hastalık sıklık ve şiddetinde artış, periodontal abse oluşumunda artış, ağız yanması, stomatit, glossit bunlardan bazılarıdır.

Ağız kuruluşu ve parotis bezi büyümesinin diyabetli bireylerde meydana geldiği gösterilmiştir ve glisemik kontrol derecesiyle ilişkilendirilmiştir (Harrison ve Bowen 1987, Thorstensson ve ark 1989, Sreebny ve ark 1992, Collin ve ark 2000). Guggenheimer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 405 diyabet hastasının %15,1'inin; 268 diyabet olmayan kontrol grubunun ise %3' ünün kandidiazis olduğu bulunmuştur. Candida hyphae'nin prevalansının da diyabetli bireylerde daha fazla olduğu ve Candida hyphae varlığının zayıf glisemik kontrolle ilişkili olduğu bulunmuştur (Guggenheimer ve ark 2000). Diyabetin dental çürük üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Bazı araştırmalar çürükte artış olduğunu gösterirken, diğerleri bir artış bulamamıştır (TENOVUO ve ark 1986, Tavares ve ark 1991, Jones ve ark 1992).

Bazı araştırmacılar salivasyondaki azalmanın ve salya ve DOS'daki glukoz konsantrasyonundaki artışın çürük riskini arttırdığını ileri sürmektedir. Diğer taraftan birçok diyabetik hasta, fermente karbonhidrat alımını azaltmaktadır ve daha az karyojenik olan bu diyetin çürük riskini azalttığı düşünülmektedir. Diyabetin bir komplikasyonu olan otonomik nöropati de salya sekresyonunun değişimine neden olabilir (Meurman ve ark 1998). Ayrıca birçok diyabetik birey ilaç kullanmaktadır ve bu ilaçların birçoğu ağız kuruluşuna neden olmaktadır. Dolayısıyla kserestomia, diyabetik durumdan değil, hastanın almakta olduğu ilaçlardan da kaynaklanıyor olabilir (Mealey ve Moritz 2003).

### **1.3.5. Diyabet periodontal hastalık ilişkisi**

#### **Diyabetin Periodontitis üzerine etkisi**

Periodontal enflamasyon, periodontal cebin gram negatif bakteriyel enfeksiyonu ile başlarken, diyabetik enflamatuvar komplikasyonlar esas olarak hipergliseminin bir sonucudur. İki de ortak patojenik süreçleri paylaşır ve her ikisi de konak üzerine etki eden çevresel stres etkenlerine immun sistemin upregüle edilmiş veya uygun olmayan cevapları olarak düşünülebilir (Socransky ve Haffajee 1992, Preshaw 2009).

Periodontal hastalık için çok sayıda risk faktörü vardır. Diyabet, periodontal hastalık için yaygın olarak kabul görmekte olan başlıca risk faktörüdür ve bu durum büyük epidemiyolojik çalışmalarla da desteklenmiştir (Löe ve ark 1978, Mealey 1996, Papapanou 1996). Fakat bu çalışmalar farklı popülasyonları incelediğinden, çoğunlukla kontrollerden yoksun veya az sayıda denek içerdiğinden, diyabet ve glisemik kontrol farklı şekillerde tanımlandığından ve mevcut klinik koşulları tanımlamak için farklı periodontal parametreler kullanıldığından araştırmaları dikkatli bir şekilde değerlendirmek gerekmektedir (Papapanou 1996, Mealey ve Moritz 2003).

Bazı araştırmacılar diyabet ve periodontal enflamasyon arasında anlamlı bir ilişki bulamamış olmasına rağmen, gingivitis ve periodontitisin şiddet ve sıklığının diyabetli bireylerde daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (Cianciola ve ark 1982, Sbordone ve ark 1998, Gursoy ve ark 2006). Ayrıntılı bir

meta-analiz çalışmasında, çalışmaların çoğunda diyabetik erişkinlerin diyabetik olmayan erişkinlere kıyasla daha şiddetli periodontal duruma sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar 3500'den daha fazla erişkini içermektedir ve diyabet ve periodontal hastalık arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Papapanou 1996). Dünyada en fazla tip-2 diyabet görülen popülasyon olan Pima Kızılderililerinde, her yaş grubunda diyabetik bireylerde diyabetik olmayan kontrollerine kıyasla ataşman kaybı ve kemik kaybının şiddet ve yaygınlığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Shlossman ve ark 1990, Emrich ve ark 1991).

Arrieta-Blanco ve arkadaşları, diyabetik hastaları kontrolleriyle karşılaştırıldığında, diyabet hastalarının dental biofilme cevaben daha fazla periodontal yıkım gösterdiğini ve bu durumun glisemik kontrolün derecesiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur ve diyabetik bireylerde daha yüksek gingival indeks ve daha fazla dişeti çekilmesi olduğunu rapor etmiştir (Arrieta-Blanco ve ark 2003). Aynı şekilde Tsai ve ark. 4343 Tip-2 diyabetli bireyde periodontal hastalığın şiddeti ile metabolik kontrol ve arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve HbA1c düzeyi ile periodontitis şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulmuştur (Tsai ve ark 2002). Yakın zamanlarda Lim ve arkadaşları, 181 Tip-1 ve Tip-2 diyabet hastasında periodontal hastalığın şiddeti ile metabolik kontrol ve enflamasyon markırları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmada HbA1c düzeyi ile sondlamada kanama olan ve derin cep olan bölgelerin yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Lim ve ark 2007).

Diyabet ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi doğrulamak ve etkileşimin patobiyolojisini açıklayabilmek için, biyolojik olarak makul mekanizmalar, açık bir şekilde ortaya konmalıdır. Bu potansiyel mekanizmaları tanımlamak için oldukça fazla sayıda kanıta dayalı çalışma vardır; bunların birçoğu retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalıklar ve bozulan yara iyileşmesi gibi diyabetin klasik komplikasyonlarıyla ilişkili olan çalışmalara paralellik göstermektedir. Delillerin güçlü olması bazı araştırmacıların periodontitisin, diyabetin klasik semptomları arasında yer alması gerektiği görüşünü belirtmelerine neden olmuştur. Löe, retinopati, nöropati, nefropati, makrovasküler hastalıklar, yara iyileşmesindeki bozulmayla birlikte periodontitisi diyabetin 6. komplikasyonu olarak tanımlamıştır (Löe 1993).

Hiperglisemi, kan glukoz seviyesinde artışa neden olur ve salya, DOS gibi oral sıvılar kan glukoz seviyesindeki artışı yansıtır. Bu korelasyon, oral kavitedeki mikrobiyal flora etki edebilir. Böylece, hiperglisemi ağızdaki enflamatuvar süreçleri indükleyebilir ve hızlandırabilir. Periodontal hastalığın meydana gelmesi için bakteri gerekli olmasına rağmen, periodontal hastalığı olan diyabetik ve diyabetik olmayan bireyler arasında subgingival mikroflorada az bir fark vardır, buna karşın önceki çalışmaların bazılarında ise diyabetli bireylerde *Capnocytophaga* türlerinin daha yüksek oranda olduğu rapor edilmiştir (Zambon ve ark 1988, Mealey 2000). Bununla birlikte, potansiyel patojenlerde anlamlı bir farklılığın bulunmaması, diyabetli bireylerde görülen periodontal yıkımın sıklık ve şiddetindeki artış üzerinde konak immuno-enflamatuvar cevaptaki değişimin daha büyük bir etkiye sahip olabileceğini akla getirmektedir (Mealey ve Oates 2006)

Monosit, makrofaj, nötrofil gibi immun hücrelerin fonksiyonu diyabette değişir (Mealey 2000). Nötrofillerin adherens, kemotaksis ve fagositozu sıklıkla bozulmuştur, bu da periodontal cep içinde bakteri ölümünün inhibe olmasına ve periodontal yıkımın önemli ölçüde artmasına neden olur (Manouchehr-Pour ve ark 1981, McMullen ve ark 1981). Nötrofillerin fonksiyonu diyabette sıklıkla azalmış olmasına rağmen, monosit/makrofaj hücre hattı bakteriyel antijenlere cevaben upregulasyon gösterebilir. Monosit ve makrofajların aşırı duyarlılığı, proenflamatuvar sitokinlerin ve mediatörlerin üretiminde belirgin bir artışa neden olur (Salvi ve ark 1997, Naguib ve ark 2004). Diyabetik bireylerden gelen periferik kan monositleri, diyabetik olmayan bireylerden gelen monositlerle karşılaştırıldığında, *P.gingivalis*'ten gelen antijenlere cevaben yüksek seviyede tumor nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) üretir (Salvi ve ark 1997). İlginçtir ki, bu uzun süreli enflamatuvar cevabın, inokule edilmiş organizmaların patojenik komponentlerinden bağımsız olduğu ve doğrudan TNF uyarımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. DOS, bir serum sıvısı olduğundan, diyabetle ilişkili enflamatuvar mediatörlerin serum seviyelerindeki artış, bu mediatörlerin DOS'daki artışına da yansır (Salvi ve ark 1997). DOS'daki enflamatuvar sitokinlerin seviyesi diyabetin glisemik kontrolüyle de ilişkilidir. Periodontitisli diyabetik bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, HbA1c seviyesi %8'in üzeri olanlar bireylerde, HbA1c seviyesi %8'in altında olanlara bireylere kıyasla DOS IL-1 $\beta$  seviyesinin neredeyse iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

Diyabette görülen bu konak defans değişimleri, periodontal enflamasyon, ataşman kaybı ve kemik kaybındaki artışı da beraberinde getirir (Engebretson ve ark 2004).

Diyabet hastalarında periodontal ataşman ve kemik kaybındaki artış, rezorbtif ve formatif yanıtları birbirinden ayıran konnektif doku metabolizmasındaki değişimlerle ilişkili olabilir. Osseoz iyileşme ve kemik döngüsündeki bozulmanın hiperglisemi ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Loder 1988, Tisdell ve ark 1995). Hiperglisemik durum, osteoblastik hücre proliferasyonunun ve kollajen üretiminin inhibisyonuna neden olabilir ve bu durum kemik oluşumunun azalmasına ve yeni oluşan kemiğin mekanik özelliklerinin zayıf olmasına neden olur (Amir ve ark 2002, Beam ve ark 2002).

Fibroblastlar ve osteoblastlar dahil olmak üzere periodonsiyumun idamesi için kritik olan matriks üreten hücrelerdeki azalmanın, hiperglisemik durumda apoptoz oranındaki artışa bağlı olarak meydana geldiğine dair kanıtlar vardır. Proliferasyon ve diferensiasyon seviyesindeki azalma ve hücre ölümündeki bu artış, diyabetik hastaların periodontal ataşman kaybına daha fazla eğilimli olmasını açıklamaktadır (He ve ark 2004, Liu ve ark 2004, Liu ve ark 2006). Ayrıca gingival fibroblastlar, yüksek glukoz ortamında, daha az miktarda kollajen ve glikozaminoglikan üretirler (Willershausen-Zönnchen ve ark 1991). Azalmış senteze ilave olarak, yeni oluşan kollajen, artmış olan kollajenaz gibi MMP'ler tarafından bozunmaya da duyarlıdır (Sorsa ve ark 1992, Ryan ve ark 1999). Diyabetli bireylerde diyabetik olmayan bireylere kıyasla doku kollajenazının daha büyük bir kısmı aktif formdadır, diyabeti olmayan bireylerde ise büyük bir kısmı latent formdadır (Sorsa ve ark 1992). Bu durum, periodonsiyumun kronik mikrobiyal yaralanmaya karşı yara iyileştirme cevabını da bozmaktadır (Mealey ve Oates 2006)

Mikrovasküler değişiklikler, birçok diyabetik komplikasyona ait bir özelliktir (Wautier ve Guillausseau 1998). Damarların rejenerasyonunda bozulma ve damarlarda anormal büyüme diyabetik anjiopatiyi karakterize eden yapısal değişikliklerdir. Diyabetik komplikasyonu olan bireylerde retina, glomerul ve diğer uç organların mikrovasküler yapılarında görülen değişiklikler, periodonsiyumda da görülür (Frantzis ve ark 1971, Seppälä ve ark 1997). Sürekli hiperglisemiye sahip olan bireylerde, proteinler, geri dönüşümsüz olarak glikolize olarak, ileri glikasyon

son ürünlerini (AGE) oluştururlar (Monnier ve ark 1996). Bu kararlı karbonhidrat içeren proteinler, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde birçok etkiye sahiptir ve çeşitli diyabetik komplikasyonlarla arasında büyük bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. AGE oluşumu periodonsiyumda da meydana gelir ve periodontal AGE birikimi diyabetli bireylerde diyabetli olmayan bireylere göre daha yüksek seviyededir (Schmidt ve ark 1996). AGE genellikle kollajen üzerinde oluşur, kollajen çapraz bağ oluşumunu arttırır ve oldukça kararlı kollajen makromoleküllerinin oluşumuna neden olur. Bu moleküller, normal enzimatik bozunma ve doku turnoverına dirençlerinden dolayı dokularda birikir (Monnier ve ark 1996). AGE ile modifiye kollajen, daha büyük kan damarlarının duvarlarında birikir, damar duvarlarını kalınlaştırır ve lümeni daraltır. Ayrıca, AGE ile modifiye vasküler kollajen, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) için bir affiniteye sahiptir ve damar duvarlarında LDL birikimine neden olarak diyabetin makrovasküler komplikasyonlarına özgü aterosklerotik değişikliklere katkıda bulunur (Schmidt ve ark 1999). Endotelial hücrelerin bazal membranında da, AGE ile modifiye kollajen makromolekülleri birikir ve bu durum mikrovasküler yapıda bazal membran kalınlığında artışa, membran boyunca normal homeostatik transportun değişimine ve kan dolaşımının bozulmasına neden olur (Schmidt ve ark 1999). Bazal membran kalınlığındaki bu artış diyabetik bireylerde periodonsiyum kan damarlarında da görülür (Frantzis ve ark 1971). AGE oluşumu, neovaskülarizasyonu indükleyen ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında majör bir rol oynayan çok fonksiyonlu bir sitokin olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) üretimindeki artışla da ilişkilidir (Paques ve ark 1997, Chiarelli ve ark 2000). Diyabetik bireylerin serumunda ve diyabetik vaskülopatiden etkilenmiş tüm büyük dokularda artmış VEGF saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, diyabetik bireylerin gingival dokularında diyabetik olmayan kontrolleriyle karşılaştırıldığında artmış VEGF ekspresyonu bulunmuştur ve bu durum diyabetten etkilenen diğer uç organlar ve periodonsiyum arasındaki benzerliği de bir kere daha ortaya koymuştur (Ünlü ve ark 2003, Vergnes 2010).

AGE-kollajen seviyeleri ile diyabetin süresi, diyabetik komplikasyonlar ve glisemik kontrol arasında paralel bir ilişki kurulmuştur (Monnier ve ark 1999). Dahası, glisemik kontroldeki iyileşme azalmış AGE kollajen oluşumuyla da



ilişkilendirilmiştir (Odetti ve ark 1996, Turk ve ark 1999). Mekanik olarak, AGE-kemik kollajeni, kemik metabolizmasında değişikliklere yol açan hücrel, yapısal ve fonksiyonel özellikleri etkileyebilir (Vashishth ve ark 2001, Verzijl ve ark 2002, Wang ve ark 2002). Öyle ki AGE kollajen seviyesindeki artış ile kemik oluşumundan azalma olduğu gösterilmiştir (Gunczler ve ark 2001). Bu etki, osteoblastik farklılaşma ve ekstraselüler matriks üretimindeki değişimle ilişkilendirilmiştir (McCarthy ve ark 2001, Santana ve ark 2003)

AGE düz kas hücrelerinin, nöronların, endotel hücrelerinin, ve monositlerin/makrofajların yüzeyinde bulunan "AGE reseptörü" (RAGE) olarak bilinen bir reseptörü aktive eder (Schmidt ve ark 1996). Bu reseptör periodonsiyumda bulunur ve Tip-2 diyabetli bireylerin dişeti dokularında diyabetik olmayan kontrolleriyle kıyaslandığında ekspresyonunun %50 daha fazla olduğu bulunmuştur (Schmidt ve ark 1996, Katz ve ark 2005). Hiperglisemi, endotelde RAGE ekspresyonunda ve AGE-RAGE etkileşiminde bir artışa yol açar ve bu da vasküler geçirgenlik ve trombus oluşumunda bir artışa neden olur (Schmidt ve ark 1996, Wautier ve Guillausseau 1998). Periodontal dokularda RAGE ve AGE arasındaki etkileşim, diyabetik bireylerde DOS IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve prostoglandin E2 seviyelerinde, hücrel oksidatif strese belirgin artışa ve monosit/makrofajların fenotipini değiştiren nükleer faktör kappa B (NF-KB) transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna yol açar (Schmidt ve ark 1996, Schmidt ve ark 1996, Engebretson ve ark 2004). Bu proenflamatuar sitokinler de periodontal hastalığın patogenezine katkıda bulunurlar. Diyabetik hayvan modellerinde, reseptör RAGE'nin bloke edilmesinin, dişetinde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve matriks metalloproteinaz (MMP) seviyelerini azalttığı, periodontal dokularda AGE birikimini ve alveoler kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir (Lalla ve ark 2000).

### **Periodontitisin diyabet üzerine etkisi**

Son dönemlerde diyabet ve periodontitis arasındaki çift yönlü ilişki üzerine çok fazla vurgu yapılmaktadır. Diyabet periodontitis için bir risk faktörü olduğu gibi, periodontitisin de glisemik kontrol üzerine negatif bir etkisi olduğu öne sürülmektedir (Taylor 2001).

Enflamasyonun çok sayıda tetikleyicisi vardır ve potansiyel olarak oral enfeksiyonlar da buna dahildir. Oral enfeksiyonlar; sitokin üretiminde artış, akut faz protein sentezinin aktivasyonu ve takiben insülin direnci, Tip-2 diyabetle sonuçlanan patojenik değişiklikler meydana getiren olaylar kaskadına yol açar (Amar ve Han 2003).

Enflame periodonsiyumun dinamik doğasından dolayı doku, enflamatuar mediatörlerin endokrin benzeri bir kaynağı olarak görev yapar (Offenbacher ve ark 1996, Grossi ve Genco 1998). Çalışmalar, özellikle *P.gingivalis*, *T.forsythensis* ve *P.intermedia* gibi gram negatif organizmaların kolonizasyonun görüldüğü periodontitis hastalarında C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve fibrinojen gibi serum enflamasyon belirteçlerinin periodontitis olmayan bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. (Loos ve ark 2000, Wu ve ark 2000, Noack ve ark 2001). Bu organizmaların ya da ürünlerinin sistemik yayılımı bakteriyemiye veya endotoksemiye indükleyebilir ve böylece enflamatuar durumda artışa neden olarak enflamatuar belirteçlerin serum seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Bir çalışmada, basit çiğneme eyleminin, periodontitisli hastaların %40' ında sistemik endotoksemiye neden olduğu, periodontal olarak sağlıklı bireylerin ise sadece %12'sinde endotoksemiye neden olduğu görülmüştür; ayrıca kan dolaşımındaki endotoksin konsantrasyonu periodontitisli bireylerde 5 kat daha fazla bulunmuştur (Geerts ve ark 2002).

Kronik periodontal enfeksiyon, serum TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve CRP artışına neden olur (Grossi ve Genco 1998). Bu sitokinlerin artışı glukoz ve lipid metabolizmasına müdahale ederek insülin direncini arttırabilir ve insülin etkisini antagonize edebilir (Pickup ve ark 1997, Grossi ve Genco 1998). Artan insülin direnci nihayetinde Tip-2 diyabet riskinde bir artışa neden olacaktır. Periodontal hastalık ve kardiovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, CRP ve IL-6'nın olası biyolojik mekanizmalarından ötürü ilişkili enflamatuar belirteç ve mediator olduğu öne sürülmektedir (Kim ve Amar 2006).. Hem CRP hem de IL-6, IL-1, fibrinojen ve TNF- $\alpha$  ile birlikte aterotrombogeneziste ve ayrıca periodontal doku yıkımında yer alır (Sculley ve Langley-Evans 2002).

Periodontal hastalıkta, normal hücre metabolizmasının ürünleri olan reaktif oksijen türleri aşırı miktarda üretilir. Superoksit oluşumu polyol yolağının, hekzoamin yolağının, proteinkinaz C'nin aktivasyonuna ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna aracılık eder (Ritchie 2009). İleri glikasyon son ürünleri tarafından indüklenen enflamatuvar yanıt diyabetli hastalarda bağ dokusunun sistemik bozunmasına neden olabilir ve böylece diyabetik komplikasyon riskini artırır (Soell ve ark 2007).

İki yıllık longitudinal bir çalışmada da, şiddetli periodontitisli diyabetik hastalar, periodontitisli olmayan diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında, zamanla glisemik kontrolün kötüleşme riskinin 6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Taylor ve ark 1996). Nibali ve ark. yaptığı bir çalışmadan elde edilen bulgular da tedavi edilmemiş şiddetli periodontitise sahip olan hastaların artmış metabolik sendrom ve dolayısıyla diyabet ve kardiovasküler hastalık riski altında olabileceğini göstermiştir (Nibali ve ark 2007).

Lalla ve ark. diyabetli hastalar üzerinde periodontal tedavinin etkisini araştırmışlar ve serum CRP ve çözünebilir E-selektinde anlamlı bir supresyon olduğunu göstermişlerdir. (Lalla ve ark 2007). Başka bir çalışmada da periodontal tedaviyi takiben TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyesindeki anlamlı azalmanın toplam HbA1c seviyesindeki azalmayla paralellik gösterdiği bulunmuştur (Iwamoto ve ark 2001, Navarro-Sanchez ve ark 2007). Grossi ve ark. diyabetik bireylerde periodontal enfeksiyonun etkili bir şekilde kontrol edilmesinin serumdaki AGE seviyesini azaltabileceğini göstermiştir (Grossi ve ark 1994).

İlave sistemik ilaç kullanımının mekanik periodontal tedaviyi takiben iyileşmeye olan yanıtı geliştirdiği gösterilmiştir. Birçok çalışma, cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte sistemik doksisisiklin gibi ilave medikasyonlar kullanmış ve periodontal enfeksiyon ve enflamasyonda anlamlı bir azalma olduğunu ve HbA1c seviyesinde kısa süreli bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir (Grossi ve ark 1994, Iwamoto ve ark 2001). Sub-antimikrobiyal doz doksisisiklininin, konak cevabının koruyucu komponentlerini arttırarak ve yıkıcı yönlerini azaltarak doku yıkımını azalttığı ve periodonsiyumun stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Böylece diyabetli bireylerde periodontal hastalık tedavisinde antibiyotik kullanımı hem

DOS akışı, hücrel cevabı yansıtabilme kapasitesine sahip olduğu için periodontal sağlık/ hastalık durumunun göstergelerinden biri olarak kabul edilir (Bulkacz ve Carranza 2011). Bu özellikler, muhtemelen periodontal hastalığın patogenezi için daha iyi anlayabilmek ve ayrıca kesin periodontal tanı için duyarlı/ spesifik testler geliştirebilmek için DOS'u güvenilir bir araç haline getirmektedir (Champagne ve ark 2003). DOS'un hacimsel özellikleri, enzimatik profili veya sitokin profilini analiz eden çalışmalar, gerek periodontal hastalık durumundaki değişikliklerin erken bir göstergesi olarak gerekse invaziv olmayan diagnostik bir araç olarak DOS'un tanısall potansiyeli üzerinde durmaktadır (Liskmann ve ark 2004, Mäntylä ve ark 2006).

Dişeti sağlıklı olduğunda DOS ya çok azdır ya da yoktur. Periodontal enflamasyon arttığında ise DOS miktarı artmaktadır (Akpınar 2002). DOS hacminin mekanik stimülasyon, sigara, seks hormonları, diyabet gibi sistemik hastalıklar, periodontal tedavi, ilaçlar ve sirkadiyan ritmden etkilendiği gösterilmiştir. DOS'un hacimsel özellikleri önemlidir çünkü konsantrasyon tabanlı DOS çalışmalarının bulgularını etkilemektedir (Rosa ve ark 2008, Markou ve ark 2009, Ho ve ark 2010, Bulkacz ve Carranza 2011). Bazı çalışmalarda sigaranın DOS akışında geçici fakat kayda değer bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Morozumi ve ark 2004, Üstün ve Alptekin 2007, Rosa ve ark 2008). Diğer bazı çalışmalarda ise sigara kullananlarda daha düşük DOS seviyesi belirlenmiştir (Persson ve ark 1999). Diş fırçalamanın ve çiğnemenin de DOS akışını arttırdığı bildirilmiştir (Cimasoni 1982). Ayrıca puberte, ovülasyon ve gebelik dönemlerinde kadınlarda seks steroid hormonlarının üretiminde bir artış ve takiben DOS akışında bir artış olduğu da gösterilmiştir (Markou ve ark 2009).

### **Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri:**

DOS toplanması için çeşitli teknikler kullanılmıştır ve her bir teknik avantaj ve dezavantajlara sahip olduğundan çalışmanın amaçlarına bağlı olarak uygun teknik seçilir. Teknikler farklı araştırmacıların uygulamalarındaki modifikasyonlara bağlı olarak üç ana gruba ayrılır (Griffiths 2003)

Bunlar;

Dişeti oluğu yıkama yöntemi

Kapiller Tüp Yöntemi

Kağıt strip yöntemi

### **Kağıt strip yöntemi**

Kağıt strip toplama yönteminin uygulanmasında çok sayıda varyasyon vardır. Temel varyasyonlar sadece örnek toplama yöntemi ve zamanlamasında değil, aynı zamanda toplanan örneklerin hacminin değerlendirilmesi açısından da geçerlidir. Tekniğin avantajları hızlı olması ve uygulamasının kolay olmasıdır, bölgesel olarak uygulanabilir ve doğru kullanıldığında muhtemelen en az travmatik olan yöntemdir. Toplama yöntemi oluk içi ve oluk dışı teknikler olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlardan birincisinde strip dişeti oluğu içerisine yerleştirilir, ikincisinde ise strip çoğunlukla dişin bukkal bölgesinde dişeti oluğunun girişine yakın yerleştirilir. Oluk dışı yöntemde amaç sıvının gerçek akışını değiştirebilecek mekanik irritasyonları en aza indirmektir (Griffiths 2003). Bu yöntemde irritasyon daha azdır fakat diğer taraftan toplanan DOS miktarı da daha az olur (Lindhe ve ark 1968). Ayrıca bu yöntemde salya ve plak kontaminasyonu da daha fazla olur (Cimasoni 1982). Oluk içi yöntem en sık kullanılan yöntemdir. Oluk içi yöntemlerden biri stripin oluk içerisine 1 mm derinlikte yerleştirildiği modifiye oluk içi yöntem, diğeri stripin cep tabanına ‘minimum direnç hissedilene kadar’ yerleştirildiği derin oluk içi yöntemdir (Mann Jr 1963, Loe ve Holm-Pedersen 1964, Rüdün ve ark 1970, Hatipoğlu 2010, Günday ve ark 2014). Sığ ceplerde veya sağlıklı oluklarda oluk içi yöntemler arasında pek fark yoktur (Griffiths 2003). Fakat derin ceplerde stripin cep tabanına kadar ilerletilmesi mekanik irritasyona neden olur ve bu durum sıvı hacminde artışa neden olabilmektedir (Egelberg ve Attström 1973, Ozkavaf ve ark 2001, Barros ve ark 2016)

DOS elde edildikten sonra sıvının hacmini belirlemek için kullanılan yöntemin hassas olması da önemlidir. Bir elektronik ölçüm cihazı olan periotron cihazı, DOS hacmini ve örnek kompozisyonunu doğru şekilde belirlemeye izin

vermiştir. Cihaz, ıslak kâğıt striplerin elektrik akımı üzerindeki etkisini ölçer ve DOS volümünü elektriksel olarak belirler. Teknik hızlıdır, hassastır ve DOS örnekleri üzerinde farkedilebilir bir etkisi de yoktur (Griffiths 2003).

### **1.5. Antimikrobiyal Peptidler**

Gen ile kodlanmış savunma molekülleri olan AMP'ler, doğal immuniteye katılan ve yeni terapötik ajanların tasarımı için temel sağlayabilecek olan bir peptid topluluğudur (Diamond ve ark 2009). Bu peptidler doğal immunitedeki rollerinin yanısıra, yeni antibiyotiklerin potansiyel bir kaynağı olarak da büyük ilgi uyandırmaktadırlar (Wheeler ve Hood 2005, Hirsch ve ark 2008). AMP'ler 100 aminoasitten daha küçük ve moleküler kütle değerleri genelde 3.5 ila 6.5 kDa arasında değişen proteinlerdir. Pozitif yüklüdür, hidrofilik ve hidrofobik kısımlarıyla amfifiliklerdir ve tek hücreli organizmalar, böcekler ve diğer omurgasız organizmalar, bitkiler, amfibiler, kuşlar, balıklar ve insanlar da dahil olmak üzere memelilerden izole edilmişlerdir (Jenssen ve ark 2006).

Bugüne kadar 5000' den fazla AMP keşfedilmiş ya da sentezlenmiştir (Bahar ve Ren 2013). AMP'lerin keşfi, Dubos'un bir Basil suçundan antimikrobiyal bir ajan çıkardığı 1939 yılına kadar uzanır (Dubos 1939). Bu içeriğin fareleri pnemokok enfeksiyonundan koruduğu gösterilmiştir. Bir sonraki yıl Hotchkiss ve Dubos bu içeriği parçalara ayırmış ve gramisidin adı verilen AMP'i tespit etmişlerdir (Hotchkiss ve Dubos 1940). AMP salgılarının antibiyotik özellikleri, Flemming tarafından gözlemlenirken, kan hücrelerinde geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitenin varlığı 1950'lerde tanımlanmıştır (Fleming 1922, Skarnes ve Watson 1957).

Bu küçük peptidler gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mantarlara ve bazı virüslere karşı geniş antimikrobiyal spektrum göstermektedirler (Hancock ve Scott 2000, Lehrer 2004, Malamud ve ark 2011). Antibakteriyel AMP'ler en fazla çalışılan AMP'lerdir ve çoğu katyonik yapıdadır, bakteri hücre membranını hedef alır ve lipit, iki katmanlı yapının parçalanmasına neden olurlar (Zhang ve ark 2001, Shai 2002). Bu AMP'lerin çoğu hidrofilik ve hidrofobik alanlarıyla amfipatiktirler. Bu yapı AMP'lere lipit komponentine (hidrofobik bölge) ve fosfolipit grubuna (hidrofilik bölge) bağlanabilme yeteneği sağlar (Jenssen ve ark 2006). En çok kabul

Antimikrobiyal aktivitelerinin yanısıra AMP'ler kemotaksis, apopitoz, yara iyileşmesi gibi fonksiyonlara da sahiptirler. Şimdiye kadar 35 insan AMP'inin kemotaktik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Defensinler ve cathelisidin LL-37 kemotaktik özelliğe sahip olan AMP'lerdendir.. AMP'ler apopitozis üzerine de etkilidir. Apopitoz biyolojik yapısına bağlı olarak aynı peptid tarafından indüklenebilir ya da bastırılabilir. Mesela LL-37, vasküler düz kas hücrelerinde, primer hava yolu epitel hücrelerinde ve oral squamoz hücre karsinoma SAS-H1 hücrelerinde apopitozu indüklerken, keratinosit ve nötrofillerde bu süreci bastırır (Okumura ve ark 2004, Barlow ve ark 2006, Ciornei ve ark 2006, Nagaoka ve ark 2006, Chamorro ve ark 2009). İnsan konak defans peptidleri ayrıca yara iyileşmesini de teşvik edebilirler. Salya histatin 2, fibroblast hücre migrasyonunu arttırabilirken, diğer taraftan LL-37 1 µM' de hücre migrasyonunu indükleyebilir ve proliferasyonu arttırabilir (Oudhoff ve ark 2010).

Oral kavitede, AMP'lerin ekspresyonu, tüm epitelyal dokularda, dental pulpanın odontoblastlarında, salya bezi kanallarında ve DOS'da tespit edilmiştir (Dunsche ve ark 2001, Dale 2002, Dunsche ve ark 2002, Dommisch ve ark 2005, Dommisch ve ark 2005, Gorr 2009, Gorr ve Abdolhosseini 2011). İnsan salya ve DOS en az 45 farklı AMP içermektedir. Bilinen AMP'ler altı fonksiyonel aileye aittir: 1. Katyonik peptidler, 2. Bakteriyel aglutinasyon ve adezyon, 3. Metal iyon şelatörleri, 4. Peroksidazlar, 5. Proteaz inhibitörleri ve 6. Bakteri hücre duvarına karşı etkili AMP'ler (Gorr 2009). Proteinlerin ve fonksiyonların bu çeşitliliği, oral doğal immun sistemin, ağız içine giren çok sayıda farklı mikroorganizmaya karşı etkili bir savunma yapmasını sağlamaktadır. Ayrıca, fonksiyonel çeşitlilik bakteriyel AMP direncine karşı başarılı bir strateji olarak görülebilir (Gorr 2012). Birçok AMP DOS'ta salyaya göre daha yüksek konsantrasyondadır (Gorr 2009). Bazı AMP'lerin DOS'daki yüksek ekspresyonu, DOS örneklerinin salya ile kontaminasyonundan ziyade lokal ekspresyonunun yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir (Griffiths ve ark 1992).

Proteomik analizler, periodontal hastalığı olan bireylerde AMP ekspresyonundaki farklılıkları, bu bireyleri sağlıklı ve tedavi edilen kontrollerle karşılaştırdıklarında tespit etmişlerdir (Wu ve ark 2009). DOS LL-37 seviyesi kronik periodontitisli bireylerde kontrollerine göre anlamlı derecede daha yüksek

bulunmuştur. Ayrıca, örnekleme bölgesinde LL-37 seviyesi ve klinik ataşman seviyesi, sondlamada kanama, plak indeksi, sondlama derinliği ve papilla kanama indeksi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Turkoglu ve ark 2009). Başka bir çalışmada, Tip-2 diyabet ve periodontitise sahip bireylerde, sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylere göre HBD-2, HBD-3 ve LL-37 salınımı daha yüksek olarak bulunmuştur (Yılmaz ve ark 2015). Türkoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise tedavi sonrasında sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda LL-37 seviyesi anlamlı derecede azalırken, sigara içen kronik periodontitis grubunda ise LL-37 seviyesinde anlamlı bir azalma olmadığı görülmüştür (Turkoglu ve ark 2016). Bu farklılıklar, periodontal hastalık patolojisinde spesifik AMP'lerin rolünün anlaşılmasına ek olarak, periodontal hastalığın tanısı için salya ve DOS belirteçlerinin gelişimini de sağlamaktadır (Giannobile ve ark 2009).

### **1.5.2. Adrenomedullin**

Adrenomedullin (ADM) çok sayıda işlevi olan yeni keşfedilmiş bir peptiddir (Wong ve ark 2014). 1993 yılında Kitamura tarafından keşfedilmiştir ve ilk olarak insan plateletlerindeki artmış 3'5' siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini gözlemlenmesi sırasında insan adrenal feokromositomasından çıkarılmıştır (Kitamura ve ark 1993). Adrenal medullada bol miktarda bulunmasından dolayı bu isim verilmiştir. Adrenal medullada yüksek seviyede ADM tespit edilmesine rağmen dolaşımdaki ADM vasküler duvarda en yüksek miktardadır (Sugo ve ark 1994). ADM, 16-21 karbonları arasında tek bir disülfid köprüsü ve karboksi ucunda amidlenmiş bir tirozin bulunan 52 aminoasitlik katyonik amfipatik bir peptiddir (Kitamura ve ark 1993, Gorr 2009). 185 aminoasitten oluşan, preproadrenomedullin olarak adlandırılan daha büyük bir prekürsörün bir parçası olarak sentezlenir (Kitamura ve ark 2002). Preproadrenomedullini kodlayan gen, 11 nolu kromozom üzerinde bulunan ADM geni olarak adlandırılır. Bu gen dört ekzon ve üç introna sahiptir. Bu genin promoter bölgesinde NF-K $\beta$  için bağlayıcı alanlar vardır (Ishimitsu ve ark 1994). Ayrıca ADM, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) süper ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır (Wimalawansa 1997). ADM için spesifik bağlanma bölgeleri insan ve rat modellerinde pekçok farklı alanda tespit edilmiştir (Owji ve ark 1995, Hagner ve ark 2002). ADM, CGRP reseptörlerine benzer reseptörlere bağlanır. ADM'nin biyolojik etkisi esas olarak CGRP reseptörleri ve



spesifik ADM reseptörleri vasıtasıyla ortaya çıkar (Poyner ve ark 2002). Kalsitonin reseptörü benzeri reseptör (CRLR) en çok bilinmekte olan CGRP/ADM reseptör kompleksidir (Choksi ve ark 2002). Reseptör aktivitesini modifiye eden proteinler (RAMP) CRLR reseptörünün fonksiyonel hale gelebilmesi için gereklidirler. CRLR'nin spesifitesi, reseptör aktivitesini modifiye eden proteinlerin (RAMP 1, 2, 3) farklı alt tiplerine bağlıdır. CRLR VE RAMP1 kompleksi CGRP reseptör karakterini, CRLR ve RAMP2 ve 3 kompleksi ADM reseptör karakterini ortaya koyar (Fung ve Fiscus 2003, Morfis ve ark 2003). Reseptör komponent protein (RCP) ise ADM'nin sinyal iletiminde görevlidir. CRLR, RAMP, RCP proteinleri ADM ve CGRP' nin fonksiyonel reseptörleridir (Hay ve Smith 2001, Betül ve BÜYÜKCOŞKUN 2005). Ayrıca ADM, hedef olan hücrede cAMP, NO/ cGMP aktivasyonu, ATP duyarlı K kanal aktivasyonu, inositol trifosfat aktivasyonu gibi sinyal ileti yollarını kullanır (Terata ve ark 2000, Nishimatsu ve ark 2001, De Matteo ve May 2003, Fung ve Fiscus 2003).

ADM çok yüksek bir doku dağılımına sahiptir. İmmunoreaktif ADM, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, renal sistem, endokrin sistem, üreme sistemi, nörolojik sistem, intestinal sistem ve immün sistemde tespit edilmiştir (Kitamura ve ark 1993, Marutsuka ve ark 2003). Bu sistemler arasında en yüksek ADM konsantrasyonu adrenal bezde tespit edilmiştir. ADM mRNA, çeşitli periferel dokularda da bulunmuştur. Bu geniş dağılımı ADM'nin çok yönlü olduğunu göstermektedir (Hwang ve Tang 2000).

ADM, bölgesel kan akışını, vasküler tonusu, lökosit migrasyonunu ve diferensiasyonunu, elektrolit dengesini, kardiyak fonksiyonu, glikoz alımını ve hormon sekresyonunu düzenlerken hem bir hormon hem de bir sitokin gibi davranabilir (MY Cheung ve Tang 2012). Kardiyovasküler sistemde önemli bir rol oynar (Cheung ve ark 2004). ADM'nin vazodilatasyon, permeabiliteyi düzenleme, endotelial apoptozu inhibe etme ve anjiogenezi artırma gibi çok sayıda damarsal etkisi vardır (Hinson ve ark 2000). İnsanlarda güçlü bir vazodilatatör etki yapar ve çeşitli organlara kan akışını artırır (Ishiyama ve ark 1993, He ve ark 1995). Bu durum da enflame gingival ve periodontal dokulara enflamatuvar hücre ve mediator desteğini de arttırmaktadır (Elsasser ve Kahl 2002). ADM'nin, mikro damar yapısındaki bu vazodilatatör etkisine bağlı olarak nötrofil birikimini kolaylaştırdığı

ve ödem formasyonu arttırdığı da gösterilmiştir (Chu ve ark 2001). Sistemik dolaşımında vazodilatasyon, ADM ve CGRP reseptörleri vasıtasıyla hem endotele bağımlı hem de endotelden bağımsız mekanizmalardan kaynaklanabilir (Barber ve ark 1997, Dettmann ve ark 2003). Ayrıca, endotel kaynaklı vazodilatasyon, cAMP ve nitrik oksit aracılı olabilir (Eguchi ve ark 1994, Hayakawa ve ark 1999).

Önceki çalışmalarla ADM'nin enflamasyon ve immunitedeki rolü gösterilmiştir. ADM, bakterilere karşı antimikrobiyal bir etkiye sahiptir (Allaker ve ark 2006). Tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bakteri hücre zarında intramembranöz gözenekler oluşturarak antibakteriyel etki yaptığı düşünülmektedir. Bakteri hücre membranının yıkımıyla, kritik intraselüler süreç sona erer ve hücre ölümü meydana gelir (Allaker ve ark 2006). İn vitro ve in vivo çalışmalarda ADM sekresyonu ve ekspresyonunun patojenik maruziyet durumunda arttığı gösterilmiştir. Oral epitel hücreleri çeşitli bakteriyel türlere ve enflamatuar sitokinlere maruz kaldıklarında ADM salgırlar (Allaker ve Kapas 2003). ADM ekspresyonu lokal enflamasyon ve sepsis sırasında da artar (Kubo ve ark 1998). Özellikle akciğer, karaciğer, kalp ve damar sistemi ve böbrekteki ADM seviyesi endotoksin verilmesi üzerine artmaktadır (Cheung ve ark 2004, Li ve ark 2005, Li ve ark 2005). Makrofajlar da enflamasyonda ADM ekspresyonunu arttırabilir (Kubo ve ark 1998). Enflamatuar süreçte ADM'nin rolü, enflamasyonun başlamasından sonra değişir. ADM, sitokin üretimini aktive edebilir ve modüle edebilir, aynı zamanda aşırı proenflamatuar sitokin üretimini de engelleyebilir (Elsasser ve Kahl 2002). ADM, TNF- $\alpha$  üretimini baskılayarak antienflamatuar cevabı aktive ederken, migrasyon inhibe edici faktör ve IL-1 $\beta$  salınımını uyararak enflamatuar cevabı başlatmada çok önemli bir rol oynar (Wong ve ark 2005, Zudaire ve ark 2006, Liao ve ark 2013). ADM'nin bu koordine fonksiyonları, onun yaralanma, enfeksiyon ve enflamasyonla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. ADM üretimi çeşitli humoral faktörler ve fiziksel faktörlerle kontrol edilir. TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi enflamatuar sitokinlerin ADM üretimini ve sekresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir (Sugo ve ark 1995).

ADM'nin farklı organlarda yaygın şekilde eksprese olması ve üretilmesi, çeşitli biyolojik sistemlerde otokrin, endokrin veya parakrin bir mediatör olarak görev yapabileceğini göstermektedir. ADM'nin potansiyel bir hastalık mediatörü

olarak görülmesi çeşitli hastalık durumlarında plazmada seviye artışı göstermesinden ileri gelmektedir (Wong ve ark 2014). ADM seviyesinin, arterial hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokardial enfarktüs, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, sepsis, periodontal hastalık ve diyabet gibi birçok hastalıkta yükseldiği gösterilmiştir. (Ishimitsu ve ark 1994, Jougasaki ve ark 1995, Hirata ve ark 1996, Kobayashi ve ark 1996, Cheung ve Leung 1997, Fábrega ve ark 1997, Hayashi ve ark 1997, Amado ve ark 1999, Eto ve ark 1999, Genesca ve ark 1999, Lundy ve ark 2006, Türkoglu ve ark 2010)

ADM, glukoz metabolizmasında ve insülin dengesinde rol oynamaktadır. Oral glukoz yüklemesi sonrası insülin salınımını inhibe etmektedir. Dolayısıyla, ADM'nin diyabete katkıda bulunması ve hatta diyabetik komplikasyonların gelişmesine yol açması beklenmektedir (Bunton ve ark 2004). Plazma ADM seviyesi zayıf kontrollü diyabetik hastalarda normal hastalara göre daha yüksek seviyededir ve bu durum glukozun, ADM salınımı üzerine olan direk etkisinden kaynaklanmaktadır (Hayashi ve ark 1997). ADM'nin Tip-2 diyabetle ilişkili komplikasyonlarda etkili olduğu rapor edilmiştir ve ADM plazma seviyeleri ve diyabetik retinopati ve nefropati şiddeti arasında bir korelasyon bulunmuştur. ADM seviyesindeki artışın diyabet sırasında damarlarda meydana gelen yıkıma karşı bir defans mekanizması olduğu düşünülmektedir (Ito ve ark 2003) Diyabetin ADM düzeyi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada da diyabeti olan kronik periodontitisli bireylerde diyabeti olmayan kronik periodontitisli bireylere göre DOS ADM seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Ertugrul ve ark 2013).

Oral epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ve salgılanan ADM, doğal konak defansında rol oynayan önemli bir AMP'dir (Lundy ve ark 2006). ADM'nin periodontisteki potansiyel önemi, fibroblastlarda TNF- $\alpha$  üretiminin inhibisyonu yoluyla enflamasyonun yayılımını baskılamasıdır (Isumi ve ark 1999). Fibroblastlar aktif olarak ADM sentezlediğinden ve salgıladığından, ADM'nin mezenkimal dokuda otokrin ve parakrin antienflamatuar aktivite sergilediği ileri sürülmüştür (Isumi ve ark 1999). ADM'nin mast hücreleri gibi enflamatuar hücrelerin fonksiyonunu, doz bağımlı bir şekilde histamin salınımını indükleyerek etkilediği gösterilmiştir. Çalışmalar, DOS'da ADM'nin lokal konsantrasyonunun ADM kaynaklı histamin salınımı için gerekli nM'den mM aralığına ulaştığını ve

dolayısıyla lokal gingival enflamatuar cevapta ADM'nin fizyolojik bir rolü olduğunu göstermektedir. (Yoshida ve ark 2001). Daha önceden rapor edildiği gibi ADM'nin kemik üzerinde osteotropik etkilerinin olması periodontal sağlık ve hastalıkta alveoler kemiğin homeostatik kontrolünde ADM'nin önemini göstermektedir (Cornish ve ark 1997). Ayrıca ADM'nin invitro osteoblastik hücreler için mitojenik olduğu ve in vivo kemik büyümesini desteklediği de gösterilmiştir (Cornish ve ark 2003).

ADM DOS, bezler ve tam salyada bulunmaktadır. Tam salya, glandüler tükürüğe kıyasla daha yüksek konsantrasyonda ADM içerir, bu da oral epitel hücrelerinin salya ekspresyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Kapas ve ark 1995). ADM'nin periodontal olarak hastalıklı alanlarda sağlıklı alanlara göre DOS'ta iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Lundy ve ark 2006). Türkoğlu'nun yaptığı bir çalışmada da periodontitisli bireylerde gingivitisli ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek DOS ADM seviyesi tespit edilmiştir (Turkoglu ve ark 2010). Dental implant çevresi sağlığının değerlendirildiği bir çalışmada ise periimplantitis olan vakalarda periimplant oluşu sırasında daha yüksek ADM, hBD-1, hBD-2 seviyesi tespit edilmiştir ve sağlıklı implant çevresi dokulara sahip olan grup içerisindeki implant stabilite katsayısı daha yüksek olan grupta ADM, hBD-1, hBD-2 seviyesinin daha az olduğu gösterilmiştir (Ertugrul ve ark 2014).

### **1.5.3. Defensinler**

Defensinler, gram pozitif, gram negatif bakteri ve mantarların yanısıra virüsleri de öldürebilen küçük, katyonik AMP'lerdir. 3.5-6 kDa molekül ağırlığına sahiptir ve altı sistein aminoasidi arasında üç disülfid köprüsü içerir (Lehrer ve ark 1993, Bensch ve ark 1995, Harder ve ark 1997, Valore ve ark 1998, Bevins ve ark 1999, Fellermann ve Stange 2001, De Smet ve Contreras 2005, Dommett ve ark 2005, Eckmann 2005, Schneider ve ark 2005). Defensinler disülfid bağlarının yerleşimine göre adlandırılan üç ana gruba ayrılırlar; alfa defensin ( $\alpha$ -defensin), beta defensin ( $\beta$ -defensin) ve yakın zamanda tanımlanmış olan teta defensin ( $\theta$ -defensin) (Guaní-Guerra ve ark 2010).  $\alpha$  ve  $\beta$  defensinleri kodlayan gen 8. kromozom üzerinde bulunur.  $\theta$  defensinleri kodlayan gen insanlarda bulunur ama eksprese edilmez (De Smet ve Contreras 2005).

Defensinlerin mikrobisidal etkisi onların katyonik yüküne ve polar ve hidrofobik yüzeyiyle amfipatik yapısına bağlıdır. Bakterilerin dış zarlarına bağlandığı, iç zar içine yerleştiği ve böylece gözenekler oluşturmak suretiyle bakteri ölümüne neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı defensinler, istilacı mikroorganizmaların DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek de etki gösterebilirler (Ganz 2003, Lehrer 2004, Brogden 2005, Hazlett ve Wu 2011). Mikrobisidal mekanizması ve hızlı öldürme etkilerinden dolayı, bakteriler defensinlerin etkisine direnç geliştirmeye fırsat bulamayabilirler (Dale ve Krisanaprakornkit 2001). Direk antimikrobiyal etkilerine ilave olarak, defensinlerin önemli bir sinyal potansiyeline sahip oldukları, doğal ve kazanılmış immun cevap arasında çapraz bir ilişki sağladığı da bilinmektedir. Defensinler, monosit ve makrofajlar ayrıca T-lenfositleri, mast hücreleri, immatur dentritik hücreler için kemoatraktan olarak hareket eder ve proenflamatuar sitokinlerin üretimini tetiklerler (Porter ve ark 1997). Ayrıca defensinler, spesifik mikrobiyal antijenlere karşı proenflamatuar sitokin üretimini baskılayarak immun cevabın baskılanmasında da rol oynar. Bunun yanında mast hücrelerini aktive eder ve degranule eder, kompleman sistemi düzenler, glukokortikoid üretimini inhibe eder ve antijen spesifik immun cevabı arttırırlar (Porter ve ark 1997, Mattar ve ark 2016)(Şekil 1.4)

Defensinler, idrar, bronş sıvıları, nazal salgı, salya ve DOS gibi biyolojik sıvılarda tespit edilmiştir (Valore ve ark 1998, Cole ve ark 1999, Sahasrabudhe ve ark 2000, Diamond ve ark 2001).

$\beta$ -defensinlerin yapısı, altı sistein aminoasidi arasında oluşan 1-5, 2-4, 3-6 üç intramoleküler disülfid bağıyla antiparalel  $\beta$  pilili tabaka stabilizasyonu ile karakterizedir. Ayrıca, hBD-2 ve hBD-3, N ucunda  $\alpha$ -heliks bir alan içerir. 4-6 kDa molekül ağırlığına sahiptir.  $\beta$ -defensin peptid, yapısında hem hidrofobik hem de hidrofilik alanlar içerdiğinden amfifilik yapıdadır (Selsted ve ark 1996).

Human defensinler, bakteriyel hücre zarını hedef alan bir grup katyonik antimikrobiyal peptitten biridir.  $\beta$ -defensinler pozitif yüklü olduklarından bakteriyel hücre membranı üzerindeki negatif yüklü fosfolipitten zengin alanlara bağlanırlar. Gram negatif bakterilerde hedef LPS iken, Gram pozitif bakterilerde hedef teikoik asittir. Bunların dışında, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakteriler için ortak olan fosfolipit zengin zar da (fosfatidil gliserol)  $\beta$ -defensinler tarafından hedeflenir (Weinberg ve ark 1998). Bakteriyel hücre zarının anyon lipitleriyle etkileşime giren defensinlerin multimerik gözeneklerin oluşumuna ve membranın sızdırmasına neden olduğu hipotez edilmiştir. Bu sızdırma, vital içeriklerinin kaybı nedeniyle hücre ölümüne yol açmaktadır (Agawa ve ark 1991, Hans ve Madaan Hans 2014).  $\beta$  defensinler *A.a* ve *F.nucleatum* gibi periodontal patojenlere karşı etkilidir (Ji ve ark 2007). Yakın tarihli bir çalışmada, hBD-2 ve hBD-3 vasıtasıyla gingival epitel hücrelerinde *F.nucleatum*'un ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (Ji ve ark 2010). Başka bir çalışmada hBD-1 ve hBD-2'nin gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu, gram pozitiflere karşı sınırlı bir etkisinin olduğu, hBD-3'ün ise gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Scott ve Hancock 2000). Bazı periodontal patojenlerin  $\beta$ -defensinlere karşı direnç geliştirdiği, böylece patojenitelerini arttırdığı da gözlenmiştir. Bu patojenlere *P.gingivalis* ve *T.denticola* da dahildir (Shelburne ve ark 2005, Shin ve Choi 2010). Direnç geliştirme mekanizmaları antibiyotiğe olan direnç mekanizmalarından farklıdır. Bakteriler, LPS ve LTA'yı modifiye ederek, proteaz sentezleyerek ya da negatif membran yükünü düşürerek direnç kazanabilirler (Bahar ve Ren 2013). İnvitro deneyler ayrıca  $\beta$ -defensinlerin gram negatif ve gram pozitif bakterilerin yanında zarflı virüsler ve mantarları içeren geniş mikrobiyal çeşitliliğe karşı aktif olabildiklerini açığa çıkarmıştır (Joly ve ark 2004, Feng ve ark 2005, Feng ve ark 2006, Ji ve ark 2007). Defensinlerin oral kavitedeki etkinlik spektrumları *C. albicans* ile birlikte diğer *Candida* türlerini de içerir (Feng ve ark 2005). Ayrıca, son verilerin yetişkin gingival

epitel hücrelerinde hBD-2 ve hBD-3 ekspresyonunun insan immün yetmezlik virüsünü (HIV) inaktive ettiğini göstermesi,  $\beta$ -defensinin antiviral savunmadaki rolünün önemini de ortaya koymaktadır (Feng ve ark 2006)

Normal gingival dokuda peptidler, yukarı spinoz, granuler ve kornifiye tabakada tespit edilirken, hem hBD-1 hem de hBD-2 için mRNA'lar dokunun spinoz tabakasında en güçlü şekilde eksprese edilir. En güçlü ekspresyon diş yüzeyindeki plak oluşum bölgesine komşu olan gingival marjinde ve enflame sulkuler epiteldedir. Doku konumu, bu peptidlerin epitelyal antimikrobiyal bariyerdeki rolü ile de uyumludur. Bununla birlikte, hBD-1 ve hBD-2 birleşim epitelinde tespit edilememiştir. Bu bölge enflamasyon alanı olmasına rağmen, hücreler nispeten farklılaşmamıştır (Schroeder ve Listgarten 1997). Birleşim epitelindeki ekspresyon eksikliği,  $\beta$ -defensinlerin ekspresyon için normal farklılaşmaya bağımlı olduğuna işaret etmektedir (Dale ve Krisanaprakornkit 2001).

hBD-2 ve hBD-3 çok düşük bir düzeyde eksprese edildiğinde bile mikroorganizmalara ve onların ürünlerine cevap olarak indüklenebilir (Harder ve ark 2001). Enfeksiyona cevaben ekspresyonlarındaki artış gingivitis ve periodontitiste doğrulanmıştır (Lu ve ark 2004, Offenbacher ve ark 2009). Yapılan bir çalışmada hBD-2 salya düzeyinin kronik periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Pereira ve ark 2012). Başka bir çalışmada da hBD-3 DOS konsantrasyonu periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek bulunmuştur (Brancatisano ve ark 2011). Periimplantitisli bireylerde yapılan bir çalışmada ise periimplantitisli grupta sağlıklı gruba göre hBD-1 ve hBD-2 seviyesi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Ertugrul ve ark 2014).

Mikrobiyal sinyal, gelişimsel sinyal, sitokinler ve bazı durumlarda nöroendokrin sinyal defensin sentezini ve salınımını düzenler (Ganz 2003). IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 human defensin genlerinin ekspresyonu üzerinde çeşitli etkilere sahiptir (Ganz 1999). Defensinlerin sitokinler aracılığıyla indüklenmeleri doğal immünetteki rollerini de doğrulamaktadır. hBD-2 ekspresyonu IL-1 $\beta$  tarafından indüklenirken, hBD-3 ekspresyonu IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  ve IL-10 tarafından düzenlenir. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın uyarılması hBD-3 gen ekspresyonunu arttırırken, IL-13 ve IL-4,

hBD-3 ekspresyonunu inhibe eder (Pingel ve ark 2008). IL-17 de epitelyal hücrelerde hBD-2 ve hBD-3 ekspresyonunun indüklenmesiyle ilişkilendirilmiştir (Diamond ve ark 2009). IL-17 oral kavitede Candida kolonizasyonuna karşı  $\beta$ -defensin ekspresyonunu da indüklemektedir. hBD'lerin çeşitli ekspresyon seviyeleri farklı defensin profillerine yol açabilir ve bakteriyel enfeksiyonlara, Crohn hastalığına, periodontal hastalığa ve kistik fibrozise duyarlılıkla korole olabilir (Ebrahim 2013).

$\beta$ -defensinler yapısal olarak sitokinlere benzerlik gösterdiğinden, bir dizi immun hücreye güçlü kemotaktik etki göstermektedirler (Cole ve ark 2001, Yang ve ark 2002). Bu etki, antimikrobiyal aktivitesi için gerekli olana oranla  $\beta$ -defensin konsantrasyonunun çok daha düşük bir seviyesinde gerçekleşir. hBD-1 olgunlaşmamış dentrik hücreleri ve hafıza T hücrelerini aktive eder, hBD-2 mast hücreleri ve nötrofilleri toplar ve hBD-3 nötrofiller, dentritik hücreler, mast hücreleri ve monositler için kemotaktiktir. hBD-2 ve hBD-3 aynı zamanda mast hücrelerinin degranulasyonunu da indükleyebilir (Yang ve ark 1999, Niyonsaba ve ark 2001, Niyonsaba ve ark 2004).  $\beta$ -defensinler, MCP-1, IFN- $\gamma$ , indüklenabilen protein-10 ve MIP-3 $\alpha$  gibi birçok kemokinin keratinositlerden salınımını da indükler (Niyonsaba ve ark 2007).  $\beta$ -defensinlerin TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini inhibe ettiği de bilinmektedir, dolayısıyla antienflamatuar aktivitede ve immun cevabın baskılamasında da bir rol oynamaktadırlar (Kohlgraf ve ark 2010, Semple ve ark 2010). Ayrıca  $\beta$ -defensinler doğal ve adaptif immunité arasında bir bağlantı görevi görür. Epitelyal hücreler, epitel içindeki antijen sunan hücreler olan Langerhans hücrelerine sinyal vermek için  $\beta$ -defensinleri kemokin ve sitokinler ile birlikte salarlar.

Defensinler, konak savunması ve immun modülasyondaki etkilerinin yanısıra, yara iyileşmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Yaralanma alanında çeşitli immun hücrelerden salgılanan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), transforming büyüme faktör (TGF) ve epidermal büyüme faktör (EGF) gibi büyüme faktörleri keratinositleri  $\beta$ -defensin açığa çıkarmak için uyabilir (Sørensen ve ark 2003). $\beta$ -defensinler, bakteri, virüs ve mantarları inaktive ederek, hücre migrasyonu ve proliferasyonu gibi hücresel süreçlerde yer alarak, keratinositlerin migrasyonunu sağlayarak, endotelyal hücrelerin migrasyon ve proliferasyonunu stimüle ederek yara



iyileşmesine katkıda bulunurlar (Jacobsen ve ark 2005, Baroni ve ark 2009, Lai ve Gallo 2009). hBD-2 ve hBD-3 ayrıca osteoblast benzeri hücrelerin proliferasyonunu da artırır ve prematur osteoblastların olgunlaşması üzerinde de güçlü bir etkiye sahiptir (Kraus ve ark 2012).

Yüksek glikoz ortamının doğrudan bir sonucu olan ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, pSTAT-1 ve hBD-2'nin down-regulasyonuna yol açmaktadır. pSTAT-1 sinyallemesi, hBD-2 ekspresyonunda kritiktir. Bu nedenle HBD-2 ekspresyonundaki azalmanın PSTAT-1 sinyal yolağındaki azalma sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (Lan ve ark 2012). Dikarbonil metilglioksal ve glioksal bileşenleri de hiperglisemiye yanıt olarak üretilirler ve hBD-2'ye yıkıma uğratabilecekleri gösterilmiştir (Kiselar ve ark 2015). Kronik periodontitise sahip olan bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada ise diyabeti olan kronik periodontitisli bireylerde sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli bireylere göre hBD-2 ve hBD-3 ekspresyonu daha yüksek seviyede gösterilmiştir (Yılmaz ve ark 2015). Enflamatuar hücrelerdeki glikasyon son ürünleri ve reseptörler arasındaki etkileşim proenflamatuar genleri aktive eder ve NF- $\kappa$ B gibi sinyal yollarını etkiler. Bugüne kadar elde edilen veriler, hBD-2'nin bakteriyel ve enflamatuar uyarılar tarafından upregule olduğunu ve ekspresyonunun NF- $\kappa$ B transkripsiyon faktör yolağı gibi çeşitli hücre içi sinyalleme yolları tarafından düzenlendiğini göstermektedir. hBD-2 gen promoter bölgesinde NF- $\kappa$ B için birçok bağlantı alanı vardır ve bu sinyal yolağı enflamatuar uyarılara karşı olan hücresel yanıt için kritiktir (Kopp ve Ghosh 1995, Liu ve ark 1997, Chavakis ve ark 2004, Froy ve ark 2007). Bu durum hiperglisemik ortamda hBD-2'nin daha fazla olmasını açıklayan mekanizmalardan biridir.

Sigara kullanımının hBD-2 ekspresyonuna etkisinin incelendiği bir çalışmada, sigara dumanı özütünün, insan gingival epitel hücrelerinin fonksiyonunu hBD-2'yi baskılayarak module edebildiği gösterilmiştir ve bunun da kısmen periodontal hastalığı ilerleten olası bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir (Mahanonda ve ark 2009). Başka bir çalışmada ise nikotinin keratinositlerde artmış hBD-2 ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Nakamura ve ark 2010). In-vitro bir çalışmada ise sigara içen periodontitisli bireylerde sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre daha yüksek oranda DOS hBD-2 düzeyi tespit edilmiştir (Ertugrul ve ark 2014).

### 1.5.3.2. Human nötrofil peptid 1-3 (Human Alfa defensin 1-3)(HNP 1-3)

Human  $\alpha$  defensinler, 29-35 aminoasit içeren, katyonik, moleküler ağırlığı 3-5 kDa olan, 1-6, 2-4, 3-5 sisteinleri arasında üç disülfid köprüsü içeren, arjinin zengin peptidlerdir (Zimmermann ve ark 1995, Lehrer ve Ganz 2008). İnsan  $\alpha$ -defensinleri, nötrofil hücrelerinde 93-100 aminoasitten oluşan bir propeptid olarak sentezlenirler (Huttner ve Bevins 1999). Daha sonra, nötrofillerin azurofilik granüllerinde tamamen işlenmiş, biyolojik açıdan aktif formda depolanırlar (Schneider ve ark 2005). İnsan alfa-defensin genleri kromozom 8 üzerinde yer alır ve kodlayan genler DEFA1 ve DEFA3 olarak adlandırılır (Linzmeier ve Ganz 2005).

Bugüne kadar 6 tane  $\alpha$ -defensin tespit edilmiştir; bunlardan 4 tanesi  $\alpha$ -defensin 1, 2, 3, 4 olarak bilinmektedir. Bunlar aynı zamanda nötrofillerden izole edildiklerinden human nötrofil peptidleri olarak da adlandırılırlar. İnsanlarda nötrofillerdeki proteinin %5-7'sini bunlar oluştururlar (Dommert ve ark 2005). Ayrıca T, B lenfositleri, monosit/makrofaj hücreleri, Naturel Killer hücrelerinden de eksprese olurlar (Jarczak ve ark 2013). Human defensin 5 ve 6 olarak bilinen diğer 2  $\alpha$ -defensin, ince bağırsak kriplerinin Paneth hücrelerinde ve dişi ürogenital sistemin epitel hücrelerinde bolca eksprese edilirler (Selsted ve ark 1992, Jones ve Bevins 1993, Quayle ve ark 1998).

HNP'ler çoğunlukla nötrofiller tarafından salgılanır ve HNP 1-3 en önde gelen formlarıdır (Abiko ve ark 2003). Nötrofiller degranulasyon için indüklendiği zaman (mesela IL-8 ve N-formilmetiyonin- lösin- fenilalanin tarafından stimule edildiğinde), HNP'ler hücre dışı alana salınırlar. Oldukça güçlü bir bakterisidal etkiye sahiptirler. Bakterisidal etkisi, bakteriyel membran üzerinde por oluşturabilme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (Ganz ve ark 1985). HNP 1-3 grubu içerisinde HNP-1'in oral ve periodontal mikroorganizmalara karşı en güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Miyasaki ve Lehrer 1998). HNP-1 ve HNP-2, 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  üzerindeki konsantrasyonlarda Gram negatif ve Gram-pozitif bakterileri öldürürler (Daher ve ark 1986, Lehrer ve ark 1993). Anti-bakteriyel yeteneklerinin yanında  $\alpha$ - defensinler, güçlü antiviral etki gösterirler. İnsan  $\alpha$ -defensinleri, HIV gp120 ve CD4 reseptörlerine bağlanarak in vitro olarak herpes simplex virüs (HSV) ve insan immun yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonlarını inhibe ederler (Wang ve ark

2004, Hazrati ve ark 2006). Ayrıca,  $\alpha$ -defensinler, HIV-1 replikasyonunu da baskılayabilirler (Mackewicz ve ark 2003, Chang ve ark 2005). Anti-HSV etkileri, konak hücre yüzey moleküllerine viral adezyonu bloke etmesinden kaynaklanmaktadır (Yasin ve ark 2004). Diğer taraftan, *C.albicans*'a karşı mikrobisidal aktiviteleri diğer türlerden kaynaklı  $\alpha$ -defensinlere kıyasla daha düşüktür (Lehrer ve ark 1988).

HNP 1-3 en fazla bulunan nötrofil peptid grubudur ve bu peptidlerin bireysel analizi aminoasit dizilerinin benzerliğinin yüksek olmasından dolayı zordur (Lehrer 2004, Lundy ve ark 2005). HNP 1-3 hem sağlıklı hem periodontal hastalığa sahip olan bireylerde salyada ve DOS'ta tespit edilmiştir (Goebel ve ark 2000, Lundy ve ark 2005). Agresif ve kronik periodontitis hastalarında DOS HNP 1-3 seviyesi sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (McKay ve ark 1999, Dale ve ark 2001). Nötrofil üretimindeki bozukluk, periodontal yıkımla ve nihayetinde periodontal hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Crawford ve ark 2000). İnsan  $\alpha$ -defensinleri nötrofiller içerisinde bol miktarda bulunurlar ve özellikle birleşim epitelinde mikrobiyal kolonizasyona engel oluşturacak şekilde oral epitel ile birlikte çalışırlar (Dale ve Fredericks 2005). Bir çalışmada kronik periodontitisli hastalarda, alfa ve  $\beta$ -defensin konsantrasyonundaki artış, *P.gingivalis*, *T.denticola* ve *T.forsythia* periodontal patojenlerinin miktarıyla korelasyon göstermiştir (Puklo ve ark 2008). Başka bir çalışma ise iki periodontal patojenin, *P.gingivalis* ve *A.a*, ayrıca patojenik olmayan kommensal bakteri *S.gordonii*'nin  $\alpha$ -defensin aktivitesine duyarlı olmadığı gösterilmiştir (Miyasaki ve ark 1990, Zhong ve ark 1998, RAJ ve ark 2000). Diğer taraftan HNP-2' nin N-ucuna ve C-ucuna ekstra aminoasit eklendiğinde, aynı bakterilere karşı gelişmiş bir antibakteriyel aktivite göstermiştir, bu da yapısal anatominin bu AMP'lerin antibakteriyel aktivitesinde çok önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir (RAJ ve ark 2000).

HNP'lerin periodontal hastalık sırasındaki artan doku konsantrasyonu periodonsiyumun yerli hücrelerini, yani epitel hücrelerini ve fibroblastları etkileyebilir (Aarbiou ve ark 2002, Nishimura ve ark 2004, Liu ve ark 2007). Akciğer epitel hücrelerini kullanan çalışmalarda, düşük ila orta konsantrasyonlarda HNP-1'in mitojenik olduğu ve ayrıca epitel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve yara kapanmasını arttırdığı bulunmuştur (Aarbiou ve ark 2002). 10  $\mu\text{g/mL}$  üzeri

konsantrasyonda, HNP'ler epitelyal hücre ölümünü başlatırlar ve daha enterasan olarak, in vitro olarak epitelyal hücrelere bakteriyel tutunmayı stimule ederler (Dale ve ark 2001, Nishimura ve ark 2004). Gingival epitel hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise, düşük HNP-1 konsantrasyonunda, keratinosit proliferasyonunun arttığı, diğer taraftan HNP-1' in orta ve yüksek konsantrasyonunda hücre ölümünün arttığı gösterilmiştir. Yani HNP-1, keratinositlerin proliferasyonunu, bağlanmasını ve yayılmasını stimule ederek keratinositlerin bütünlüğünde bir rol oynar, fakat yüksek doz HNP-1 bakteriyel ataşman ve hücre ölümünü arttırmaktadır (Gursoy ve ark 2013).

Bakteriler üzerinde direk etkilerinin yanında, HNP 1-3, monositler ve T-hücreleri için kemoatraktan olarak hareket ederek immun düzenleyici proteinler olarak da görev yaparlar (Territo ve ark 1989). HNP 1-3 proenflamatuar molekül üretimini de düzenler (Yang ve ark 2001, Niyonsaba ve ark 2006).  $\alpha$ -defensinlerin insan monositlerinde TNF- $\alpha$  ve IL-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Chaly ve ark 2000). Ayrıca nötrofillerden TNF- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$ 'nın sekresyonunda artışa neden olurlar, böylece insan makrofajlarının artmış fagositik aktivitesini indüklerler (Soehnlein ve ark 2008). Diğer taraftan nekrotik nötrofillerden salınan  $\alpha$ -defensinler makrofajlardan çeşitli sitokinlerin salgılanmasını baskılayabilirler, böylece antiinflamatuvar etki gösterirler (Miles ve ark 2009). Yapılan bir çalışmada HNP-1 ve HNP-2'nin proenflamatuar sitokin IL-6'nın cevabını azalttığı, buna karşı farelerde spesifik *P.gingivalis* adezinine karşı antikor cevabını arttırdığı gösterilmiştir (Kohlgraf ve ark 2010). Bu durum,  $\alpha$ -defensinlerin periodontopatojenik mikroplara karşı dişetinde doğal immunitenin anahtar bir mediatörü olarak rol oynadığı göstermektedir. Antijenlerle birlikte  $\alpha$ -defensinlerin farelere uygulandığı bir çalışmada, fare splenositleri tarafından hem Th-1 hem de Th-2 tipi sitokinlerin üretiminde artış görülmüştür (Lillard ve ark 1999, Oppenheim ve ark 2003). Ayrıca HNP-1 ve HNP-2,  $\beta$ -katenin sinyali vasıtasıyla akciğer fibroblastlarının kollajen sentezini ve proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu durumun, akciğer fibrozisi gibi fibroproliferatif lezyonların etkisini module edebilecek tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Han ve ark 2009). Ayrıca HNP-1'in nötrofil apoptozunu baskıladığı da gösterilmiştir (Nagaoka ve ark 2010).

Bu çalışmanın hipotezi:

"Sigara kullanan ve Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitis hastalarında DOS AMP (ADM, HNP 1-3 ve hBD-2) düzeyleri açısından fark yoktur"

Bu çalışmanın amacı:

"Sigara ve Tip-2 diyabetin, periodontal parametreler ve DOS AMP (hBD-2, ADM, HNP 1-3) düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek"tir.



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniğine başvuran, klinik ve radyografik olarak teşhisi konulmuş, sistemik açıdan sağlıklı 21 kronik periodontitis hastası, klinik ve radyografik olarak teşhisi konmuş, sistemik açıdan sağlıklı, sigara kullanan 21 kronik periodontitis hastası, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Kliniğine başvuran, sistemik açıdan takip ve tedavileri devam eden Tip-2 diyabet tanısı konmuş 21 kronik periodontitis hastası, sistemik açıdan takip ve tedavileri devam eden Tip-2 diyabet tanısı konmuş, sigara kullanan 21 kronik periodontitis hastası olan, 18-65 yaşları arasındaki 84 birey üzerinden yapılmıştır.

Çalışmada yer alan bireylerin periodontal hastalıklarının teşhisinde ve sınıflandırılmasında American Periodontoloji Akademisi 1999 yılı (Armitage 1999) sınıflandırması kullanılmıştır. Klinik ve radyografik olarak teşhisi konulmuş kronik periodontitis hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Tip-2 DM grubundaki hastalar 2016 ADA (American Diabetes Association)(ADA 2016) kriterlerine göre belirlenmiştir. Hemoglobin A1c değeri  $\geq$  %6,5 ve açlık plazma glukoz değeri  $\geq$ 126 mg/dl olan hastalar Tip-2 DM' li olarak kabul edilmiştir.

Sigara içme durumunun tespiti ve sınıflandırılması için Amerikan Birleşik Devletleri (ABD)'nde kullanılan sigara içme durumu sınıflandırması sorularının Türkçe uyarlaması kullanılmıştır(General 1990, Prochaska ve Goldstein 1991, Sezer ve ark 2001). Bağımlılık puanlaması ve sınıflaması için de Fagerstrom Nikotin Testi (FBNT) sorularının Türkçe uyarlaması kullanılmıştır. Bu testin değerlendirilmesi sonucu elde edilen toplam puanlara göre nikotin bağımlılığı düşük (0-3 puan)(1), orta (4-6 puan)(2), yüksek ( $\geq$ 7 puan)(3) şeklinde üç grupta derecelendirilmiştir (Heatherton ve Kozlowski 1992). Tüm gruptaki hastaların expiriyum havasında CO

ölçümleri piCO Smokerlyzer Breath CO Monitor Bedfront Scientific cihazı\* ile ölçülmüştür. piCO Smokerlyzer Breath cihazı expiryum havasındaki CO düzeyini 0-100 ppm arasında ölçmektedir. 5 ppm ve altı değerler sigara içmeyen olarak kabul edilmiştir (Türkcan ve Çakmak 2004) .

Hastalara yapılacak çalışmanın amacının ne olduğu ve nasıl bir işlem uygulanacağı ile ilgili yeterli bilgi verildikten sonra hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onay formu alınmıştır. Çalışma Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 14.04.2016 tarih ve 2016/04 sayılı onay ile gerçekleştirilmiştir (Bkz. EK-A).

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;

\*18-65 yaş arası olması,

\*Herhangi bir sistemik problemi olmaması (diyabet grupları haricinde),

\*Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antiinflamatuvar ve kortikosteroid kullanmamış olması

\*Hamile veya emzirme döneminde olmaması,

\*Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olması,

\*Kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi görmemiş olması,

\*Sigara içmiyor olması (sigara içen gruplar haricinde)

## **2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme**

Çalışmaya dahil edilen bireylerin klinik periodontal kayıtları (gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlamada kanama yüzdesi (SKY), sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS)) alınmıştır. Ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır.

---

\* piCO Smokerlyzer Breath CO Monitor Bedfront Scientific England UK

### 2.2.2. Sondlama Cep Derinliği

Sondlama cep derinliği ölçümü yapılırken Williams periodontal sondu<sup>†</sup> kullanılarak milimetrik bir ölçüm yapılmıştır. Periodontal sond kullanılırken sondun dişin uzun aksına paralel olarak yerleştirilmesine ve basınç uygulanmaksızın sondun kendi ağırlığına uygulanmasına dikkat edilmiştir. Sondlama cep derinliği, gingival marjin ve cep tabanı/ sulkus tabanı arasındaki mesafe hesaplanarak elde edilmiştir. Herbir dişin hem vestibul hem palatinal/lingual yüzeyinin mezial, distal ve orta bölgelerinden cep derinliği ölçümü yapılmıştır. Daha sonra 6 bölgeden elde edilen skorlar toplanıp 6'ya bölünerek her dişe özgü ortalama sondlama cep derinliği elde edilmiştir. Sonrasında her bir dişe ait ortalama sondlama cep derinliği değerleri toplanıp toplam diş sayısına bölünmüş ve herbir bireye özgü ortalama sondlama cep derinliği hesaplanmıştır.

### 2.2.3. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964)

Plak indeksi ölçümleri, ağızdaki herbir dişin dört yüzeyinden elde edilen skorların toplanıp dörde bölünmesiyle elde edilmiştir. Böylece herbir diş için ortalama plak indeks değerleri tespit edilmiştir. Daha sonra herbir dişe ait ortalama plak indeks değerleri toplanıp toplam diş sayısına bölünerek hastaya ait ortalama plak indeks değerleri elde edilmiştir.

Plak indeks sistemi için kriterler şu şekildedir;

0: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş bölgesine yapışık bir film tabakası olmadığında bu skor verilir. Yüzey, diş düzgün bir şekilde kurutulduktan sonra diş yüzeyi boyunca sond hareket ettirilerek test edilir ve eğer sondun herhangi bir yerinde yumuşak eklenti yoksa, alan temiz olarak kabul edilir.

1: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş bölgesine yapışık bir film tabakası vardır. Bu skor, çıplak gözle görülebilen plak olmadığında fakat sond diş yüzeyi boyunca hareket ettirildiğinde sondun ucunda görülebilir plak tespit edildiğinde verilir.

---

<sup>†</sup> Hu-Friedy®, Chicago, Illinois, USA.



2: Gingival cep içerisinde, gingival marjin ve/veya komşu diş yüzeyi üzerinde çıplak gözle görülebilen ince ila orta kalınlıklarda plak tabakası tespit edildiğinde bu skor verilir.

3: Gingival cep içerisinde ve gingival marjin ve/veya komşu diş yüzeyinde yoğun miktarda yumuşak eklenti vardır. Kalınlığı gingival oluğu doldurur ve interdental alan yumuşak debrisle doludur.

#### **2.2.4. Gingival İndeks (Löe ve Silness 1963)**

Ağızdaki herbir dişin dört yüzeyinden elde edilen gingival indeks değerleri toplanıp dörde bölünerek herbir diş için ortalama gingival indeks değerleri elde edilmiştir. Daha sonra her dişe ait ortalama gingival indeks değerleri toplanıp toplam diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama gingival indeks değeri elde edilmiştir.

Gingival indeks sistemi için kriterler şu şekildedir:

0: Normal sağlıklı dişeti

1: Hafif enflamasyon- renkte hafif değişim, hafif ödem. Sondlamada kanama yoktur.

2: Orta derecede enflamasyon- kızarıklık, ödem ve parlaklık. Sondlamada kanama vardır.

3: Şiddetli enflamasyon- belirgin kızarıklık ve ödem, ülserasyon. Spontan kanamaya eğilim vardır.

#### **2.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi**

Klinik ataşman seviyesi, tüm dişlerde Williams periodontal sondu yardımıyla mine-sement sınırı ve sulkus/cep tabanı arasındaki mesafe hesaplanarak belirlenir. Klinik ataşman seviyesi, herbir dişin vestibul/ lingual yüzeylerinde mezial, orta ve distal bölgeden hesaplanır. 6 noktadan elde edilen milimetrik değerler toplanır ve 6' ya bölünür böylece herbir dişe ait ortalama klinik ataşman seviyesi hesaplanır.

### 2.2.6. Sondlamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay 1975)

Ainamo ve Bay tarafından tanıtılan bu gingival kanama indeksi, dişeti oluşu içerisinde mezial, distal, vestibul, lingual yüzeylerde hassas bir şekilde sondlanma yapılmasıyla gerçekleştirilir. Kanama 10 sn içerisinde gerçekleşirse sondlamada kanama pozitif (+) olarak kaydedilir, eğer kanama gerçekleşmezse sondlamada kanama negatif (-) olarak kaydedilir. Herbir diş için kanama skoru belirlenir, toplanır ve toplam diş sayısına bölünerek kanama yüzdesi hesaplanır (Ainamo ve Bay 1975).

### 2.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Öncelikle hastaların klinik periodontal değerlendirmesi yapıp kayıtları alınmıştır. Kayıttan en az iki gün sonra herhangi bir periodontal tedavi yapılmadan önce DOS örnekleme almak amacıyla hastaya randevu verilmiştir. DOS örnekleme yapılırken her hasta için günün benzer saatlerinin seçilmesine dikkat edilmiştir. Örnekleme alanları, herbir quadranda tükürük kontaminasyonun önlenilebileceği, sondlama cep derinliğinin en az 5 mm olduğu, en derin cep olan bölgelerden seçilmiştir. Herbir çenede birer diştten olmak üzere toplam dört bölgeden örnek alınmıştır.

DOS örneklemleri alınmadan önce supragingival plak uzaklaştırılmıştır. Daha sonra tükürük emiciler ve pamuk rulolar kullanılarak tükürük kontaminasyonu önlenmiştir. Örnekleme alanı travmaya neden olmayacak şekilde hafif hava sıkılarak kurutulmuştur. Örnek alınırken Periopaper stripler<sup>†</sup> kullanılmıştır. Mekanik irritasyona neden olmaması için stripler cep içerisinde 1 mm derinlikte yerleştirilmiştir ve 30 sn beklenmiştir. Striplerde eğer salya, kan kontaminasyonu varsa değerlendirilmeyip tekrar örnekleme yapılmıştır.

Herbir strip için DOS hacmi değerlendirilirken Periotron cihazı<sup>§</sup> kullanılmış ve µL cinsinden ölçümler bilgisayara kayıt edilmiştir. Farklı quadranlardan elde ettiğimiz 4 strip Eppendorf tüp<sup>\*\*</sup> içerisine yerleştirilmiştir. Herbir Eppendorf tüpü

---

<sup>†</sup> Periopaper, Oraflow, Smithtown, NY

<sup>§</sup> Periotron 8000, 14 Threepond Road Smithtown, NY, USA

<sup>\*\*</sup> ISOLAB Laborgeräte GmbH, Bahnhofstrasse 10, Wertheim, Germany

500 µL fosfat tampon (PBS; Phosphate Buffer Saline; Ph 7,4) içermektedir. Örnekler alındıktan sonra tüplerin etrafı parafinle sarılıp dışarıyla teması kesilmiştir. Enzyme Linked-Immuno-Sorbent analizinin yapılacağı zamana kadar örnek alınan Eppendorf tüpler -80°de muhafaza edilmiştir.

#### **2.4. DOS ADM, hBD-2, HNP 1-3 Düzeylerinin Belirlenmesi**

DOS örneklerinde ADM, hBD-2, HNP 1-3 düzeylerinin ölçümü, Selçuk Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Enzim bağlı immün absorban yöntem 'Enzym Linked-Immuno-Sorbent Assay' (ELİSA)<sup>††</sup> kullanılmıştır ve Elabscience (ADM, hBD-2, HNP 1-3) adlı ticari ELİSA kitleri<sup>‡‡</sup> kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Kullanılmadan önce tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Talimatlara uygun olarak reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Daha önceden planlanan her bir kuyucuğa 100 µL standart veya numuneler konuldu. Platin üzeri örtülerek 37°de 90 dk inkübe edildi. Her kuyucuğun sıvısı aspire edildi. Yıkama yapılmadan her bir kuyucuğa 100 µL Biotin antikor eklendi. Platin üzeri örtülerek 37°C de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 3 kez yıkama yapıldı. Her bir kuyucuğa 100µL Streptavidin 'horseradish peroxidase' HRP konjugat solüsyonu konuldu. Platin üzeri örtülerek 37°de 30 dk inkübe edildi. 5 kez yıkama yapıldı. Her bir kuyucuğa 90 µL TMB Substrat konuldu. 37°de ışıktan korunarak 15 dakika inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50µL Stop Solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okutuldu.

---

<sup>††</sup> µQuant ELISA Microplate Reader, BioTek Instruments, Winooski, VT

<sup>‡‡</sup> Elabscience 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079

## 2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Hastalardan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapılmadan önce Shapiro Wilk normallik testi ile veriler değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren demografik değişkenler ile klinik ölçümlere ilişkin bulguların çalışma gruplarına göre değerlendirilmesinde Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), normal dağılıma uygunluk göstermeyen Dos Volumü, Total ve Konsantrasyon HNP 1-3, hBD-2 ve ADM parametrelerinin çalışma gruplarına göre değerlendirilmesinde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucu farklılık tespit edilen grupların ikili karşılaştırılmasında Tukey HSD, Kruskal Wallis sonucu ikili karşılaştırmalarda ise Steel-Dwass-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testinden yararlanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi için Bonferroni düzeltmesi yapılarak  $p < 0.0083$  değeri kullanılmıştır. Demografik değişkenlerden Paket parametresi için student's t testi, Cinsiyet ve FBNT parametreleri için ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Klinik ölçümler ile DOS Volumü, Total ve Konsantrasyon HNP 1-3, hBD-2 ve ADM değerleri arasındaki ilişkiler Spearman's Rho korelasyon katsayısı ile belirlenmeye çalışılmıştır. Korelasyon katsayısı(r); 0,000-0,249 arası zayıf; 0,250-0,499 arası orta; 0,500-0,749 arası güçlü; 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirilmiştir. Klinik ölçümler, DOS Volumü, Total ve Konsantrasyon HNP 1-3, hBD-2 ve ADM değerleri ile HbA1c değerleri arasındaki ilişkiler için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. İstatistiksel bulgular Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (Medyan) ve n (%) şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kullanılmıştır

### **3. BULGULAR**

#### **3.1. Genel Özellikler**

Araştırmaya toplam 84 hasta dahil edilmiş ve herbiri 21 bireyden oluşan 4 gruba ayrılmıştır.

Bu gruplara ait genel özellikler Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Gruplar:

Grup-1: Sigara kullanan ve Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitisli bireyler (16 erkek,5 kadın)

Grup-2: Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitisli bireyler  
(16 erkek,5 kadın)

Grup-3: Sigara kullanan kronik periodontitisli bireyler  
(16 erkek,5 kadın)

Grup-4: Sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli bireyler  
(15 erkek,6 kadın)

**Çizelge 3.4.** Total, Konsantrasyon ve DOS Volümü Ölçümleri ile Klinik Değerleri Arasındaki İlişkiler

	HNP1-3 (ng/30 sn)	HNP1-3 (ng/μl)	DEFB2 (pg/30 sn)	DEFB2 (pg/μl)	ADM (pg/30 sn)	ADM (pg/μl)	DOS Volüm (μl)
<b>Gİ</b>							
<i>Spearman's Rho</i>	0,044	-0,081	-0,11	-0,157	0,077	0,006	0,123
<i>P</i>	0,688	0,462	0,318	0,153	0,484	0,954	0,264
<b>SKY</b>							
<i>Spearman's Rho</i>	0,013	-0,106	-0,062	-0,134	0,04	-0,027	0,117
<i>P</i>	0,905	0,336	0,573	0,225	0,715	0,808	0,287
<b>Pİ</b>							
<i>Spearman's Rho</i>	0,097	0,131	<b>-0,327</b>	-0,055	0,031	0,047	-0,054
<i>P</i>	0,377	0,234	<b>0,003</b>	0,62	0,782	0,67	0,622
<b>SCD</b>							
<i>Spearman's Rho</i>	<b>0,262</b>	0,166	-0,209	<b>-0,313</b>	<b>0,257</b>	0,169	<b>0,248</b>
<i>P</i>	<b>0,016</b>	0,131	0,057	<b>0,004</b>	<b>0,018</b>	0,125	<b>0,023</b>
<b>KAS</b>							
<i>Spearman's Rho</i>	<b>0,232</b>	0,153	<b>-0,277</b>	<b>-0,254</b>	<b>0,222</b>	0,168	0,163
<i>P</i>	<b>0,034</b>	0,165	<b>0,011</b>	<b>0,02</b>	<b>0,042</b>	0,127	0,137

*p*: Spearman's Rho testi için istatistiksel anlamlılık değeridir. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kullanılmıştır. Değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip olan değişkenlere ait *p* değerleri koyu olarak yazılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre, Total HNP 1-3 değeri ile SCD değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttur ( $r=0.262$ ,  $p=0.016$ ).

Total HNP 1-3 değeri ile KAS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttur ( $r=0.232$ ,  $p=0.034$ ).

Total hBD2 değeri ile Pİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki mevcuttur ( $r=-0.327$ ,  $p=0.003$ ).

Total hBD-2 değeri ile KAS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki mevcuttur ( $r=-0.277$ ,  $p=0.011$ ).

Konsantrasyon hBD-2 değeri ile SCD değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki mevcuttur ( $r=-0.313$ ,  $p=0.004$ ).

Konsantrasyon hBD-2 değeri ile KAS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki mevcuttur ( $r=-0.254$ ,  $p=0.020$ ).

Total ADM değeri ile SCD değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttur ( $r=0.257$ ,  $p=0.018$ ).

Total ADM değeri ile KAS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttur ( $r=0.222$ ,  $p=0.042$ ).

Dos Volumü ile SCD değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttur ( $r=0.248$ ,  $p=0.023$ ).

### **3.5. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin HbA1c Gruplarına Göre Karşılaştırılması**

HNP 1-3, hBD-2 ve ADM total değerlerinin ve klinik parametrelerin HbA1c gruplarına göre farklılıklarına ilişkin sonuçlar Çizelge 3.5'de verilmiştir.

**Çizelge 3.5.** Parametrelerin HbA1c Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	HbA1c<7 (n=55)			HbA1c≥7 (n=29)			P
	Ort	SS	Medyan	Ort	SS	Medyan	
Total miktar							
HNP1-3 (ng/30sn)	0,059	0,046	0,054	0,105	0,071	0,094	<b>0,002</b>
hBD-2 (pg/30sn)	0,179	0,035	0,172	0,164	0,032	0,157	<b>0,044</b>
ADM (pg/30 sn)	0,979	0,986	0,723	1,368	1,115	1,334	0,078
Klinik parametreler							
Gİ	1,532	0,255	1,5	1,638	0,272	1,5	0,092
SKY(%)	0,518	0,263	0,5	0,595	0,205	0,5	0,123
Pİ	2,65	0,349	2,75	2,828	0,223	3	<b>0,02</b>
SCD(mm)	5,545	0,589	5,25	5,784	0,585	5,75	<b>0,032</b>
KAS(mm)	5,755	0,617	5,54	6,11	0,644	5,89	<b>0,008</b>

p: Mann Whitney-U testi için istatistiksel anlamlılık değeridir. İstatistiksel anlamlılık için  $p<0.05$  değeri kullanılmıştır. Gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olan değişkenlere ait p değerleri koyu olarak yazılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre, HNP 1-3 değerinin HbA1c değeri 7'nin üzerinde olan hastalarda 7'nin altında olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.002$ ). hBD-2 değerinin ise HbA1c değeri 7'nin altında olan hastalarda 7'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p=0.044$ ). ADM parametresi ise HbA1c gruplarına göre anlamlı bir değişim göstermemektedir ( $p=0.078$ ).

Klinik ölçümlere ilişkin bulgular değerlendirildiğinde, Gİ parametresi ve SKY parametresinin HbA1c gruplarına göre anlamlı farklılık göstermedikleri belirlenmiştir ( $p>0.05$ ). Pİ değeri ( $p=0.020$ ), SCD değeri ( $p=0.032$ ) ve KAS değerinin ( $p=0.008$ ) HbA1c değeri 7'nin üstünde olan hastaların 7'nin altında olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.



#### 4. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, primer etyolojik faktörü dental plak olan, dişlerin destekleyici dokularının ilerleyen yıkımıyla sonuçlanan multifaktöriyel bir hastalıktır (Meyle ve Chapple 2015). Dental plak, çok sayıda bakteri içeren ve diş yüzeyine yapışık olan kompleks mikrobiyal biofilm olarak tarif edilir (Flemmig 1999, Stingu ve ark 2012). Bu kompleks mikrobiyal flora, epitelyal hücreler ve nötrofillerden salınan, patojenler üzerinde antibakteriyel bir etkiye sahip olan antimikrobiyal proteinler ve peptidler açısından zengin oral epitel, salya ve DOS'un doğal immunitesi tarafından kontrol edilmektedir (Diamond ve ark 2009, Last ve ark 2013). ADM ve defensinler gibi AMP'ler oral kavitenin hastalık ve sağlık durumunun dengesinde oldukça önemlidir (Bals 2000, Altman ve ark 2006). Monositler, makrofajlar, T-lenfositleri, mast hücreleri, immatur dentritik hücreler için kemoatraktan olarak hareket eder ve proenflamatuar sitokinlerin üretimini tetiklerler. Bunun yanında mast hücrelerini aktive eder ve degranule eder, kompleman sistemini düzenler, glukokortikoid üretimini inhibe eder ve antijen spesifik immun cevabı artırırlar (Porter ve ark 1997, Mattar ve ark 2016). Gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mantarlara ve bazı virüslere karşı da geniş antimikrobiyal spektrum göstermektedirler (Hancock ve Scott 2000, Lehrer 2004, Malamud ve ark 2011).

Periodontal hastalık gelişme olasılığını arttırabilen pekçok sistemik hastalık ve birçok lokal ve çevresel faktör, periodontal hastalık için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Van Dyke ve Dave 2005). Sigara ve diyabet periodontal hastalığın modifiye edilebilir risk faktörleridir (AlJehani 2014). Altta yatan biyolojik süreçlerin anlaşılması, bu etkileşimlerin doğasını açığa çıkarmak ve terapötik hedefler tasarlamak için gereklidir.

Mikrobiyal faktörlerin uzaklaştırılmasında çok önemli bir rol oynayan AMP'lerin periodontal dokular ve periodontal patojenler üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Bu nedenle AMP'lerin periodontal hastalık üzerindeki spesifik rolleri hala araştırılmaktadır. Çalışmalar, AMP'lerin yalnızca periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde değil, aynı zamanda periodontal hastalığın iyi bilinen risk faktörlerini karakterize eden immun-enflamatuar yanıtlarda da rol oynadığını

göstermiştir (Aberg ve ark 2007, Gonzalez-Curiel ve ark 2011, Moreno-Navarrete ve Fernández-Real 2011, Pierson ve ark 2013). Bununla birlikte, AMP'lerin periodontal hastalık ve risk faktörleri arasındaki ilişkinin altında yatan ortak bir biyolojik yol veya mekanik bir bağlantı oluşturup oluşturmadığı belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle mevcut çalışmada, sistemik olarak sağlıklı sigara kullanmayan kronik periodontitis hastaları, sigara kullanan sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastaları, Tip-2 diyabet tanısı konmuş sigara kullanmayan kronik periodontitis hastaları ve sigara kullanan Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitis hastalarında DOS ADM, hBD-2 ve HNP 1-3 AMP seviyeleri karşılaştırıldı.

DOS, periodontal mikro ortamda bulunan serum kaynaklı spesifik biyolojik sıvı olarak tanımlanır (Liskmann ve ark 2004, Bulkacz ve Carranza 2011). Mikrosirkulasyon damarlarından enflame periodontal dokuya ve sulkus veya cep içerisine sızan sıvı DOS'u oluşturur. Sıvı enflame dokuya geçerken, yıkıcı süreçte yer alan enzimleri, hücre ve doku bozunmasının ürünlerini de toplamaktadır. Dolayısıyla DOS aktif doku yıkımıyla ilişkili olabilecek faktörlerin kaynağı olarak görülebilir. Bu nedenle konak faktörlerine dayalı tanı testleri geliştirme çabaları, gerek periodontal hastalık durumundaki değişikliklerin erken bir göstergesi olarak gerekse invaziv olmayan diagnostik bir araç olarak neredeyse tamamen DOS analizlerine odaklanmıştır (Page 1992). Bu nedenle mevcut çalışmada ADM, HNP 1-3 ve hBD-2 seviyelerini belirlerken hastalardan DOS örnekleri alındı.

DOS'un hacimsel özellikleri önemlidir çünkü konsantrasyon tabanlı DOS çalışmalarının bulgularını etkilemektedir. Mevcut çalışmada, çalışma gruplarının kendi aralarında DOS volümleri incelendiğinde, Grup-1'in Grup-3'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Grup-2'nin de Grup-3 ve Grup-4'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Diyabetli bireylerde DOS AMP düzeyine bakılan diğer çalışmalarda da DOS volümü incelenmiş ve diyabetli gruplarda diyabetli olmayan gruplara göre daha yüksek DOS hacmi görüldüğü belirtilmiştir (Ertugrul ve ark 2013, Kajiura ve ark 2014). Bu sonuçlar mevcut çalışmayla uyumludur. Bazı çalışmalarda sigaranın DOS akışında geçici fakat kayda değer bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Morozumi ve ark 2004, Üstün ve Alptekin 2007, Rosa ve ark 2008). Fakat diğer bazı çalışmalarda ise sigara kullananlarda daha düşük DOS seviyesi belirlenmiştir (Persson ve ark 1999). Mevcut

çalışmada ise sigara ile DOS volümü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Daha fazla hasta sayısı ile daha anlamlı sonuçların bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca mevcut çalışmada, aynı sürede DOS örnekleri toplandı ve veriler, örnek başına toplam miktar ve konsantrasyon olarak belirtildi. DOS hacmi çok küçük olduğundan, mekanik stimülasyon, sigara, seks hormonları, diyabet gibi sistemik hastalıklar, periodontal tedavi, ilaçlar, sirkadiyan ritim ve nem, sıcaklık, buharlaşma gibi çevresel faktörlerden etkilendiğinden dolayı DOS verilerini toplam miktar olarak ifade etmenin onları konsantrasyon olarak ifade etmekten daha uygun olacağı düşünüldü (Navarro-Sanchez ve ark 2007).

Mevcut çalışmada her bireyden Pİ, Gİ, SKY, SCD ve KAS ölçümleri alındı. Bu ölçümler, periodontal hastalığı teşhis etmede ve periodontal hastalığın seviyesini belirlemede kullanılan parametrelerdir (Löe 1967). Ayrıca radyografik kemik kaybı, hastanın yaşı, aile geçmişi de teşhiste kullanılan kriterlerdir (Armitage 1999). SCD ve KAS parametreleri incelendiğinde, Grup-1’de yer alan hastaların SCD ve KAS değerlerinin Grup-3 ve Grup-4’de yer alan hastaların SCD ve KAS değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve Grup-2’de yer alan hastaların SCD ve KAS değerlerinin de Grup-4’de yer alan hastaların SCD ve KAS değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diyabet ve periodontal hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta-analizde, diyabetik bireylerde diyabetik olmayan bireylere kıyasla KAS ve SCD seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Chávarry ve ark 2009). Mevcut çalışma da bu meta-analiz çalışması ile uyumludur. Ayrıca mevcut çalışmada SCD değeri ve KAS değerlerinin, HbA1c değeri 7’nin üzerinde olan hastalarda 7’nin altında olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu da tespit edildi. ADA verilerine göre HbA1C değerinin %7 altına düşürülmesinin diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarındaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (ADA 2017). Tsai ve ark. 4343 Tip-2 diyabetli bireyde periodontal hastalığın şiddeti ile metabolik kontrol ve arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve HbA1c düzeyi ile periodontitis şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulmuştur (Tsai ve ark 2002). Yakın zamanlarda Lim ve arkadaşları, 181 Tip-1 ve Tip-2 diyabet hastasında periodontal hastalığın şiddeti ile metabolik kontrol ve enflamasyon markırları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve HbA1c düzeyi ile derin cep olan bölgelerin yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon

bulmuştur (Lim ve ark 2007). Diyabetli bireylerde diyabetli olmayan bireylere göre periodontal durumun değerlendirildiği başka bir meta-analiz çalışmasında da diyabetli bireylerde diyabetli olmayan bireylere göre daha yüksek Gİ, Pİ, SCD, KAS olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmada da Grup-1 ve Grup-2’de Grup-4’e kıyasla anlamlı derecede daha yüksek Pİ değeri elde edildi. Fakat SKY, Gİ değerleri ortalaması Grup-2’de diğer gruplara göre daha yüksek olsa da anlamlı bir fark bulunamadı. Yapılan bir çalışmada, Tip-2 diyabet tanısı konmuş, periodontitisli hastalar sigara içen ve içmeyen olarak gruplandırılmış ve sigara içen diyabet grubunda sigara içmeyen diyabet grubuna göre Gİ, SKY dışındaki bütün skorların daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Obradović ve ark 2012). Orbak ve arkadaşları da kronik periodontitis hastalarını sigara-diyabet (Grup-1), sigara içmeyen-diyabet (Grup-2), sigara içmeyen ve diyabeti olmayan (Grup-3) olarak gruplandırmıştır. Grup-1’in 2’ye göre daha yüksek KAS’ne sahip olduğunu ve Grup-1 ve 2’nin de 3’e göre daha yüksek KAS’ne sahip olduğunu, Gİ değerinin de Grup-2’de 3’e göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (Orbak ve ark 2002). Gupta ve ark. yaptığı çalışmada da sigara-diyabet-kronik periodontitis grubunda, kronik periodontitis-diyabet, kronik periodontitis-sigara ve yalnız kronik periodontitis gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek KAS, SCD tespit edilmiştir. Ayrıca sigara-kronik periodontitis grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük Gİ tespit edilmiştir (Gupta ve ark 2016). Bu çalışmaların sonuçları da mevcut çalışmayla uyumludur. Tip-1 diyabet hastalarında gingivitisin klinik semptomlarına sigara kullanımının etkisinin incelendiği bir çalışmada ise sigara kullanan diyabet hastalarında sigara kullanmayan diyabet hastalarına göre anlamlı derecede daha düşük sondlamada kanama yüzdesi elde edilmiştir (Tarnowski ve ark 2018). Mevcut çalışmada da sigara kullanan diyabet grubunda sigara kullanmayan diyabet grubuna göre ortalama olarak daha düşük SKY elde edilmiştir fakat anlamlı bulunamamıştır. Farklı durumlara sahip olan grupların olduğu çalışmalarda kısıtlayıcı dahil edilme kriterlerinin olmasının önemli olduğuna inanılmaktadır. Mevcut çalışmada belirtilen kriterlere uyan hastaları bulmak oldukça zordur, bu nedenle çalışma katılımcılarının sayısı 84 ile sınırlı kalmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile daha anlamlı sonuçların bulunacağı düşünülmektedir.

Mevcut çalışmada yer alan hastaların hepsi klinik ve radyografik olarak kronik periodontitis teşhisi konulmuş hastalardır. Kronik periodontitis hastalarının oluşturduğu gruplar arasında yaş parametresi incelendiğinde anlamlı bir farklılık görülmektedir, en yüksek yaş ortalamasının Grup-2'deki bireylere ait olduğu, en düşük yaş ortalamasının ise Grup-3'de yer alan bireylere ait olduğu tespit edilmiştir. Bu önceden yapılan çalışmalarla da uyumludur. Çünkü mevcut çalışmada yer alan diyabet hastaları Tip-2 diyabet hastalarıdır ve Tip-2 diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu 40-59 yaşlarındadır (Federation 2015). KYTA verilerine göre sigara kullanım sıklığının en yüksek olduğu yaş grubu ise 25-44 yaşlarıdır (Sağlık Bakanlığı 2012). Bu nedenle diyabet hastalarının olduğu grubun yaş ortalamalarının en yüksek, sigara kullanan hastaların bulunduğu grubun yaş ortalamalarının ise en düşük olması beklenen bir durumdur. Fakat yaş periodontal hastalık için bir risk faktörüdür. Önceki çalışmalarda ileri yaşlarda şiddetli periodontal yıkımın ve kemik kaybının daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (Hugoson ve Jordan 1982, Genco 1996, AlJehani 2014). Bu nedenle gruplar arasında yaş farkı olması mevcut çalışmanın limitasyonlarından biridir.

Önceki çalışmalarda sigara kullanımı ve sistemik hastalıklardan bağımsız olarak farklı periodontal duruma sahip olan bireylerde ADM, hBD-2 ve HNP 1-3 seviyeleri incelenmiştir. Vardar-Şengül ve ark. yaptığı bir çalışmada sağlıklı ve enflame dokularda hBD-2 seviyesi değerlendirilmiş ve periodontitisli bireylerde daha yüksek oranda hBD-2 ekspresyonu rapor edilmiştir (Vardar-Sengul ve ark 2007). Yong ve ark. yaptığı çalışmada da DOS hBD-2 konsantrasyonu kronik periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Yong ve ark 2015). Lundy ve ark. yaptığı bir çalışmada tüm DOS örneklerinde ADM tespit edilmiş ve DOS ADM total miktarının periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Lundy ve ark 2006). Türkoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada da periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek oranda DOS ADM seviyesinin olduğu ve DOS ADM seviyesinin klinik periodontal parametreler ile pozitif bir korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Türkoğlu ve ark 2010). LPS, ADM salgılamasının güçlü bir uyarıcısı olduğundan, hasta gruplardaki yüksek DOS ADM seviyelerini, mikroorganizmalara karşı enflamatuvar yanıt arttıkça ADM seviyesinin artması ile açıklamışlardır (Ehlenz ve

ark 1997, Lundy ve ark 2006). Mevcut çalışmada da DOS ADM miktarı ile periodontal parametreler (sondlama cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi değerleri) arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Hosokawa ve ark. yaptığı çalışmada ise tüm çalışma gruplarında ADM mRNA tespit edilirken, hastalıklı ve sağlıklı bölgeler arasında mRNA ekspresyon seviyeleri arasında fark bulunamamıştır (Hosokawa ve ark 2008). Kapas ve ark. insan oral keratinositlerinde ADM gen ekspresyonunun *P.gingivalis*, *S.mutans*, *C.albicans* ve *E.corrodens*'e cevaben arttığını rapor etmişlerdir (Kapas ve ark 2001). Diğer taraftan, *P.gingivalis*'in ADM,  $\beta$  defensin ve LL-37 gibi bir takım AMP'lere karşı direnç geliştirebileceği de gösterilmiştir (Guthmiller ve ark 2001, Joly ve ark 2004, Allaker ve ark 2007). Bu çalışmalarda olduğu gibi periodontitisli hastalar kontrolleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek DOS ADM seviyelerine sahip olmalarına rağmen, bu seviyenin periodontitisli hastalardaki doku yıkımını önlemek için yeterli olmadığı öne sürülmüştür. Bu durum, kronik periodontitis için önemli bir periodontopatojen olan *P.gingivalis*'in ADM'nin antimikrobiyal etkisine karşı kendini savunabildiği gerçeğiyle açıklanmıştır (Bragd ve ark 1987). McKay ve ark. HNP 1-3'ün yüksek seviyelerinin bu AMP'nin dişeti oluşunun mikrobiyatasının kontrolündeki etkisini gösterdiğini öne sürmüştür (McKay ve ark 1999). Puklo ve ark. da periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre DOS HNP 1-3 miktarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Puklo ve ark 2008). Bu bulgu periodontitis sonucu artan bakteriyel atağa karşı antibakteriyel etkisi olan HNP 1-3 salınımının konak tarafından indüklenmesiyle açıklanabilir. Mevcut çalışmada da bu çalışmayla uyumlu olarak DOS HNP 1-3 miktarı ile periodontal parametreler (sondlama cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi) arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise DOS HNP 1-3 seviyesinin, periodontitisli ve sağlıklı periodontal duruma sahip olan bireyler arasında fark göstermediği ve total DOS HNP 1-3 seviyesi ve klinik periodontal parametreler arasında korelasyon görülmediği rapor edilmiştir (Turkoglu ve ark 2010). Lundy ve ark. ise periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde DOS'da  $\alpha$ -defensini incelemiş ve sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasında anlamlı bir fark bulamamasına rağmen sağlıklı alanlarda daha yüksek  $\alpha$ -defensin olduğunu bulmuşlardır (Lundy ve ark 2005). Defensinler, dokulardan ve *P.gingivalis* gibi bakterilerden elde edilen bazı proteinazlar için substratlardır (Gazi ve ark 1996, Mailhot ve ark 1998, Puklo ve ark 2008). *P.gingivalis*'in çeşitli AMP'leri bozan

yüksek proteolitik bir organizma olduğu gösterilmiştir (Puklo ve ark 2008). Bu nedenle, periodontal hastalığı olan bölgelerde düşük DOS HNP 1-3 seviyesinin, bu proteinazlar tarafından defensinin kısmi degradasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Mevcut çalışmada ise DOS hBD-2 miktarı ile periodontal parametreler (klinik ataşman seviyesi ve plak indeksi değerleri) arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu durum da bakteriyel proteazlar ve konağın proteolitik enzimlerinin  $\beta$ -defensin bozunmasına ve inaktivasyonuna neden olmasından kaynaklanıyor olabilir (Brancatisano ve ark 2011). Bir diğer hipoteze göre ise  $\beta$ -defensin salınımının azalmasından, periodontal hastalık sürecinde doğal cevabın, immun yanıtla değiştirilmesinin sorumlu olduğu belirtilmiştir. Beta defensinler gingival epitelde ilk savunma hattını oluşturur. Bakterilerin kolonizasyonu,  $\beta$ -defensin sekresyonunu artırır, bu da bakteriyel büyümeyi ve biyofilm oluşumunu bir dereceye kadar inhibe eder. *T.denticola* ve *P.gingivalis* gibi beta defensinlere dirençli bakteriler, epitelyal yüzeylerde hayatta kalır ve kolonileşir ve sonunda gingival dokuları istila eder. Bakteriyel istila ile  $\beta$ -defensinler, dentritik hücrelerden IL-8 ve MCP-1 gibi kemokinlerin salgılanmasını uyarır ve ilaveten fagositleri ve lenfositleri enfeksiyon bölgesine getiren kemoatraktanlar gibi davranırlar. Birlikte ele alındığında, aktive edilmiş immun cevap, doğal yanıtı ve dolayısıyla beta defensinlerin salgılanmasını sınırlar (Dunsche ve ark 2002). Üçüncü hipotezde ise  $\beta$ -defensin genlerinin polimorfizmine vurgu yapılmıştır ve bazı genetik varyasyonlara bağlı olarak düşük  $\beta$ -defensin salgılanması olan olgularda periodontitis gelişimine yatkınlığın görülebileceği belirtilmiştir (Rivas-Santiago ve ark 2009). Mevcut çalışmada grupların hepsinde DOS'ta ADM, HNP 1-3 ve hBD-2 tespit edilmiştir. Bu AMP'ler mikrobiyal patojenlere maruz kalan epitelyal hücreler ve nötrofiller tarafından sürekli olarak eksprese edildiğinden, bu peptidlerin her hastada tespit edilmesi de beklenmeyen bir durum değildir (Kapas ve ark 2001, Elsasser ve Kahl 2002, Lundy ve ark 2006).

Literatürde çok az çalışmada, sigara kullanımının ve sistemik hastalıkların ADM, hBD-2 ve HNP 1-3 ekspresyonu üzerine spesifik etkileri incelenmiştir. Mevcut çalışma, DOS ADM, hBD-2 ve HNP 1-3 seviyelerinin sistemik olarak sağlıklı sigara kullanmayan kronik periodontitis hastaları, sigara kullanan sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastaları, Tip-2 diyabet tanısı konmuş, sigara

kullanmayan kronik periodontitis hastaları ve sigara kullanan Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik hastaları arasında eşzamanlı olarak karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Önceki çalışmalar, periodontal dokuların doğal immun yanıtını baskılayabilen sigaranın, periodontitis için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Bergström 1989, Tonetti 1998, Akinkugbe ve ark 2016). Sigara kullanımı, oral dokuların proliferasyonunu, kan akışını, fibroblastların ataşman ve migrasyonunu inhibe etmekte ve periodontal dokularda osteoklastların farklılaşmasını arttırmaktadır (Henemyre ve ark 2003, Johnson ve Guthmiller 2007). Ayrıca, sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla daha fazla ataşman kaybı, artmış kemik kaybı, daha derin periodontal cep ve daha az gingival kanama görüldüğü rapor edilmiştir (Preber ve Bergström 1986, Bergström 1989). Bunun yanında birçok çalışmada periodontopatojen mikroorganizmaların sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Mahanonda ve ark 2009).

Literatürde sadece birkaç çalışma, sigara veya nikotin kullanımının AMP'lerin ekspresyonu üzerindeki spesifik etkisini incelemiştir. Birkaç in-vitro çalışma, sigaranın gingival epitel hücrelerinde ve deri keratinositlerinde AMP'lerin ekspresyonunu etkileyebildiğini belirtmiştir (Mahanonda ve ark 2009, Nakamura ve ark 2010, Semlali ve ark 2012, Wolgin ve ark 2012). Bunun yanında, bazı kesitsel, in vivo çalışmalar da, sigara veya nikotin kullanımının, periodontitisli hastaların salya ve DOS AMP ekspresyonu üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamıştır (Takeuchi ve ark 2012, Ertugrul ve ark 2014, Turkoglu ve ark 2016). Literatürde farklı AMP'lerin ( $\alpha$ -defensin,  $\beta$ -defensin, LL-37 gibi) incelenmesi ve farklı oral örneklem tipleri (DOS, salya veya doku) kullanılmasından dolayı sigara kullanımının dişeti ve salyada AMP ekspresyonu üzerindeki net etkisi hala karmaşık görünmektedir ve belirsizliğini korumaktadır. Sigaranın insan gingival epitel hücrelerinde ve insan deri keratinositlerindeki hBD-2 ekspresyonu üzerindeki etkisine ilişkin in vitro çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Gingival epitel hücrelerinde bir down-regulasyon belirlenmişken, insan deri keratinositlerinde bir up-regulasyon belirlenmiştir (Mahanonda ve ark 2009, Nakamura ve ark 2010). Diğer in-vitro çalışmalar, sigara ile modüle edilen hBD-2 ekspresyonunun sinyal yollarına odaklanmış ve sigara dumanı maruziyetinin insan gingival epitel hücrelerinde ERK1/2 ve NF $\kappa$ B sinyal yolağıyla ve insan deri keratinositlerinde p38MAPK sinyal



yolağıyla hBD-2 ekspresyonunu module edebildiğini tespit etmişlerdir (Nakamura ve ark 2010, Semlali ve ark 2012). Invivo çalışmalardan birinde ise sigara içen periodontitisli bireylerde sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre daha yüksek oranda DOS hBD-2 düzeyi tespit edilmiştir (Ertugrul ve ark 2014). Mevcut çalışmada ise Grup-3 HNP 1-3 düzeyinin Grup-4'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı zamanda HNP 1-3 düzeyi Grup-1'de Grup-4'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Özetle HNP 1-3 seviyesinin sigara kullananlarda daha yüksek olduğu, sigara ve Tip-2 diyabet hastalarında ise anlamlı derece daha yüksek bir sonuç elde edildiği görülmüştür. Nikotine bağlı AMP upregulasyonunun, epitelyal hücrelerin farklılaşması nedeniyle değil, epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan nikotik asetilkolin reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir (Arredondo ve ark 2002, Radek ve ark 2010). Nikotinin aktive edilmiş nikotik asetilkolin reseptörlerine bağlanmasının Toll-benzeri reseptörlerin (TLR-2,TLR-4) ekspresyonunu etkilediği ve proenflamatuar sitokinlerin (IL-1 $\beta$  ve IL-6) üretimine yol açtığı gösterilmiştir, bu da gingival epitel hücrelerinden artan AMP ekspresyonunun nedenidir. Bu kaskat, ERK1/2 MAP kinaz, p38MAP kinaz, JNK fosforilasyonu ve NF $\kappa$ B yolağı dahil olmak üzere çoklu hücre içi anahtar sinyallerini içerir, bunların arasında p38MAPK yolu merkezi bir rol oynar (Semlali ve ark 2012). AMP'lerin nikotin tarafından up-regulasyon mekanizmasının yanısıra, araştırmacılar bu olayın biyolojik ilişkisini de incelediler. AMP upregulasyonu, bakteriyel enfeksiyona karşı bir savunma mekanizması olarak görev yaptığından, bu durum nikotinin avantajı gibi görünmektedir. Diğer taraftan, AMP'nin aşırı ekspresyonunun, mikroorganizmalara karşı direnç ve çapraz direnci indüklemesinin muhtemel olması ise AMP upregulasyonun dezavantajını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, nikotinin neden olduğu AMP up-regulasyonunun ağız ortamında bir avantaj sağlayıp sağlamadığı belirsizliğini korumaktadır. Turkoğlu ve ark. yaptığı çalışmada ise sigara içen kronik periodontitis hastalarında DOS AMP düzeyinin sigara içmeyen kronik periodontitis hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (Turkoglu ve ark 2016). Mevcut çalışmada ADM total miktarının Grup-1'de Grup-2'ye göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca Grup-1'de Grup-4'e kıyasla anlamlı derecede daha düşük hBD-2 seviyesi tespit edilmiştir. Bunun yanında Grup-3'ün ortalaması da Grup-4'e göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark

bulunamamıştır. Özetle, hBD-2 seviyesinin sigara kullananlarda daha düşük olduğu, sigara ve Tip-2 diyabet hastalarında ise anlamlı derece daha düşük bir sonuç elde edildiği görülmüştür. Mevcut çalışmadaki ADM seviyesine baktığımızda ise DOS ADM seviyesinin, Tip-2 diyabet hastalarında, sigara Tip-2 diyabet hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Nikotine yanıt olarak AMP down-regulasyonunu kaydeden çalışmalar, nikotine maruz kalan dişetlerinde AMP'lerin azalmasına iki mekanizmanın neden olabileceğini belirtmiştir. Birincisi, sigaranın nötrofil ve gingival epitel hücrelerinde işlev bozukluğuna neden olmasının AMP'lerin daha az üretilmesine yol açmasıdır (Mahanonda ve ark 2009). İkinci mekanizma, sigara içenlerde AMP'leri sitrulline edebilen peptidilarginin deiminaz seviyelerinin artmasıdır. Bu durum, artmış kemotaktik aktiviteye, azalmış LPS nötralizasyonuna ve böylece proteinazlar tarafından AMP'lerin bozunmasında artmaya neden olur (Turkoglu ve ark 2016). Bu iki mekanizmanın neden olduğu AMP ekspresyonundaki azalmanın, sigara içenlerde daha yüksek periodontal doku yıkım riskine neden olduğu ileri sürülmüştür. AMP'lerin sigaraya verdiği yanıtı ve onun periodontal hastalık mekanizmaları üzerindeki belirgin etkisini açıklamak için yapılan bu iki görüşe karşın, ileri sürülen mekanizmaların farklı olmasının AMP regulasyonunun karmaşık ve çok modlu yapısını temsil ettiği açıktır. Yazarların bilgisi çerçevesinde, sigara ve periodontal hastalık arasındaki ilişkide AMP'lerin rolünü açığa kavuşturmak için çok az sayıda çalışma vardır ve bu nedenle aralarındaki ilişki hala iyi anlaşılammıştır. Sigara ve nikotinin etkileri ve AMP'lerin sigara ve periodontal hastalık birlikteliğindeki aracı rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için ileri çalışmalar gereklidir.

Mevcut çalışmada sigara içme durumunun tespiti ve sınıflandırılması için ABD'de kullanılan sigara içme durumu sınıflandırması sorularının Türkçe uyarlaması kullanılmıştır (General 1990, Prochaska ve Goldstein 1991, Sezer ve ark 2001). Bağımlılık puanlaması ve sınıflaması için de Fagerstrom Nikotin Testi sorularının Türkçe uyarlaması kullanılmıştır (Heatherton ve Kozlowski 1992). Ayrıca hastaların sigara içme miktarlarını belirlemek için paket/yıl ölçümleri yapılmıştır (Peto 2012). Sigara kullanan gruplar (1. ve 3. grup) arasında Fagerstrom Nikotin Testi bağımlılık (FBNT) puanları ve paket/yıl ölçümleri arasında anlamlı bir

fark bulunamamıştır. Bu durumun bu iki grubun klinik ve DOS değerlerinin daha uygun bir şekilde karşılaştırılmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

Diyabet, insülin sekresyonu, insülin aktivitesi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize, kanda anormal glukoz seviyesiyle ortaya çıkan klinik ve genetik olarak heterojen bir metabolik hastalık grubudur (Mealey ve Ocampo 2007, ADA 2014). Her ne kadar günümüzde diyabet ile ilişkili tüm etkiler için tam bir açıklama olmasa da, Tip-1 diyabetin otoimmün bir hastalık olduğu ve kronik enflamasyonun ise Tip-2 diyabetin patogeneğinde etkili bir mekanizma olduğu kabul edilmektedir (Ludwig ve Ebbeling 2001, Nishimura ve ark 2003). Dolayısıyla periodontal hastalıklar ile Tip-2 diyabet arasındaki ilişkinin, periodontal hastalıklar ile Tip-1 diyabet arasındaki ilişkiden daha güçlü olacağı öngörülmüştür. Bu nedenle mevcut çalışmada Tip-2 diyabetli hastaları dahil etmenin daha uygun olacağı düşünüldü ve Tip-1 diyabetli hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Diyabetteki birincil tedavi hedefi, diyabet ve olası komplikasyonların neden olduğu organ hasarını önlemeyi ve glisemik kontrolü sağlamayı amaçlamaktadır. Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan kişilerle kıyaslandığında çeşitli proteinlerin glukozillenmesi artar. Yetişkin bireylerde kanda bulunan hemoglobin molekülünün %97 kadarı hemoglobin A1 proteindir. HbA1c, HbA1 bileşenleri arasında glukolize hemoglobin ölçümlerinde en fazla kullanılanıdır. Eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 120 gün olduğundan, hemoglobin A1C geçmiş 2-3 ay için plazma glukoz seviyesini yansıtır (Koga ve ark 2011). Test, mikrovasküler ve daha az ölçüde makrovasküler komplikasyonlarla iyi bir korelasyon gösterdiğinden hastaların takibinde kritik bir rol oynar ve glisemik yönetim için standart bir biomarker olarak kullanılır (Committee 2009). Bu nedenle mevcut çalışmada yer alan Tip-2 diyabetli hastaların takibi amacıyla serum HbA1C seviyeleri ölçüldü. Mevcut çalışmada Grup-1'deki hastaların HbA1c değerlerinin Grup-2'deki hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca VKİ değeri de Grup-2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksektir. Sigaranın diyabet üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sigara kullanan diyabet hastalarında sigara kullanmayan diyabet hastalarına göre daha yüksek HbA1c seviyesi ve daha düşük VKİ görüldüğü tespit edilmiştir (Nilsson ve ark 2004). Mevcut çalışma da Nilsson ve ark.'nın yaptığı bu çalışma ile benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Periodontitisli diyabetik bireyler

üzerinde yapılan bir çalışmada, HbA1c seviyesi %8'in üzeri olanlar bireylerde, HbA1c seviyesi %8'in altında olanlara bireylere kıyasla DOS interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) seviyesinin neredeyse iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Diyabette görülen bu konak defans değişimlerinin, periodontal enflamasyon, ataşman kaybı ve kemik kaybındaki artışı da beraberinde getirdiği ortaya konmuştur (Engebretson ve ark 2004). Ayrıca yapılan bir meta-analiz çalışmasında periodontal hastalık ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Martens ve ark 2017). Bu nedenle Grup-1 ve Grup-2 arasında HbA1c düzeylerinin farklı olması ve VKİ değerinin gruplar arasında fark göstermesi mevcut çalışmanın limitasyonlarından biridir.

Tip-2 diyabet ve periodontal hastalık arasındaki biyolojik ilişki birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. Diyabetin periodontal dokular üzerindeki esas etkisi, immuno-enflamatuvar cevaptaki ve doku homeostazisindeki değişimdir. Diyabetli bireylerin dental plağa ve dental plağın içerisindeki mikroorganizmalara karşı bozulmuş bir doku yanıtına sahip olduğuna inanılır ve bununla bağlantılı olarak daha yüksek derecede enflamasyon beklenir. Kan glukoz seviyesindeki aşırı artış, kan hücrelerinde ve dokularda enzimatik olarak bozulmayan bileşikler oluşmasına neden olur (Ito ve ark 2003, Navarro-Sanchez ve ark 2007). Glikasyon son ürünlerinin oluşması, hipergliseminin neden olduğu diyabetik komplikasyonlara yol açan başlıca mekanizmalardan biridir (Pucher ve Stewart 2004). AGE'ler genellikle kollojen üzerinde makromolekül oluşturur. Bu makromolekül, damarların periferik duvarlarına yapışır ve bazal membranın kalınlaşmasına ve damar lümeninin daralmasına neden olur. Sonuç olarak dokunun beslenmesi bozulur. (Schmidt ve ark 1996, Karima ve ark 2005). Dahası, hiperglisemi varlığında, dokular arasında matriks oluşumundan sorumlu olan hücrelerde (örneğin fibroblastlar ve osteoblastlar) apoptozis artışı gözlenir (Liu-DeRyke ve ark 2009). Monositlerin yüzeyinde apoptozis tetiklendiğinde, hücre içerisindeki sinyalleme değişerek monosit/makrofajın daha fazla proenflamatuvar sitokin üretmesine neden olur (Lalla ve ark 2000) Monositler ve makrofajlar gibi enflamatuvar hücreler glikasyon son ürünleri için reseptörlere sahiptir. Glikasyon son ürünlerinin bu hücrelerde birikmesi periodontopatojenlere karşı duyarlılığı da artırır (Mealey ve Oates 2006). Enflamatuvar hücrelerdeki glikasyon son ürünleri ve reseptörler arasındaki etkileşim proenflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Glikasyon son ürünlerinin serumdaki

konsantrasyonu arttığında DOS'a daha fazla AGE salgılanır (Pucher ve Stewart 2004, Mealey ve Oates 2006). DOS'daki glikasyon son ürünleri, oksidatif strese, vasküler hasara, sitokinlerde artışa, kollojen üretimindeki azalmaya, kollajenaz aktivitesinde artmaya neden olarak periodonsiyumda patolojik değişikliklere yol açabilir. Bu değişiklikler defans sisteminin zayıflamasına ve periodontal doku yıkımında artışa neden olur (Firatli 1997, Mealey ve Moritz 2003, Pucher ve Stewart 2004, Kıran ve ark 2005).

Mevcut çalışmada Grup-2 HNP 1-3 düzeyinin Grup-4'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı zamanda HNP 1-3 düzeyi Grup-1'de Grup-4'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Özetle HNP 1-3 seviyesinin Tip-2 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu, sigara ve Tip-2 diyabet hastalarında ise anlamlı olarak daha yüksek bir sonuç elde edildiği görülmüştür. Kronik olarak yüksek kan glukoz seviyeleri nedeniyle oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi diyabet hastası periodontitisli bireylerde AMP'lerin upregulasyonunu açıklayan olası bir mekanizmadır ve serum AGE düzeyindeki artış DOS'a AMP'lerin korelasyonlu sekresyonuna yol açar (Mealey ve Oates 2006). AGE seviyesindeki artış sadece periodontal doku ve vasküler yaralanmalarda bazal membranın kalınlaşmasını indülemekle kalmaz, aynı zamanda endotelial hücreler, nötrofiller, monositler, makrofajlar üzerinde de zararlı etkiler meydana getirir (Alikhani ve ark 2005). Vasküler yapının bozulması ve hücrelerin disfonksiyonu, kemotaktik faktörlerin migrasyonunu ve aktivitesini engeller ve sonuç olarak, lökositlerin mikroorganizmaların etkilerinden periodontal dokuları koruma becerisini zayıflatır (Ertugrul ve ark 2013, Ertugrul ve ark 2013). Yazarlar, buna bağlı olarak, artan bir periodontal patojen yükünün ortaya çıktığını ve bunun, enfeksiyonla mücadele etmek ve periodontal doku kaybını sınırlamak için gingival AMP salınımının artmasına neden olduğunu öne sürmektedir (Ertugrul ve ark 2013, Ertugrul ve ark 2013, Yılmaz ve ark 2015). Bu nedenle DOS AMP düzeylerinin belirlenmesinin, her iki hastalık grubunun patogenezinin tespiti için yarar sağlayacağını ve bu hastalıklar için olası tedavi yöntemlerinin anlaşılmasını kolaylaştıracağını düşünülmektedir. Bu nedenle mevcut çalışmada Tip-2 diyabet tanısı konmuş, kronik periodontitisli bireylerde DOS ADM, hBD-2, HNP 1-3 düzeyleri incelenmiştir.

Tip-2 diyabet, bazı çalışmalarda doku AMP üretimindeki azalmayla ilişkili bulunurken, Brauner ve ark., bu bireylerin serum AMP düzeylerinde fark bulamamıştır (Malik ve Al-Kafaji 2007, Lan ve ark 2011, Brauner ve ark 2014). Tip-2 diyabet ve periodontal hastalık tanısı alan hastalarda AMP'lerin rollerini belirlemek için birkaç tane klinik kesitsel çalışma yapılmıştır (Ertugrul ve ark 2013, Ertugrul ve ark 2013, Suchetha ve ark 2013, Yılmaz ve ark 2015). Bu çalışmalar farklı örneklem tipleri (dişeti dokusu ve DOS) kullanmalarına ve farklı AMP'ler incelemelerine rağmen, periodontitisli Tip-2 diyabetli hastalarda AMP'lerin ekspresyonunda artış gösteren benzer sonuçlar elde edilmiştir. Enflamatuar hücrelerdeki glikasyon son ürünleri ve reseptörler arasındaki etkileşim proenflamatuar genleri aktive eder ve NF-κB gibi sinyal yollarını etkiler. Bugüne kadar elde edilen veriler, hBD-2' nin bakteriyel ve enflamatuar uyaranlar tarafından upregule olduğunu ve ekspresyonunun NF-κB transkripsiyon faktör yolağı gibi çeşitli hücre içi sinyalleme yolları tarafından düzenlendiğini göstermektedir. hBD-2 gen promoter bölgesinde NF-κB için birçok bağlantı alanı vardır ve bu sinyal yolağı enflamatuar uyarılara karşı olan hücreyel yanıt için kritiktir (Kopp ve Ghosh 1995, Liu ve ark 1997, Chavakis ve ark 2004, Froy ve ark 2007). Bu durum hiperglisemik ortamda hBD-2'nin daha fazla olmasını açıklayan mekanizmalardan biridir. Bir çalışmada Tip-2 diyabetli kronik periodontitisli hastalarda sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli bireylere göre DOS'da anlamlı derecede daha yüksek β-defensin seviyesi olduğu gösterilmiştir (Ertugrul ve ark 2013). Başka bir çalışmada ise hBD-2 seviyesinin diyabet grubunda gingival dokuda daha yüksek olduğu ama anlamlı bir fark göstermediği, hBD-3 ekspresyonunun ise diyabet grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Yılmaz ve ark 2015). Mevcut çalışmada ise Grup-4'de Grup-1'e göre anlamlı derecede daha yüksek total hBD-2 seviyesi tespit edilmiştir. Ayrıca total hBD-2 seviyesi ile KAS arasında da negatif olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Grup-2'nin ortalama değerleri de Grup-4'e göre düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup-3'ün değerleri de Grup-4'e göre düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine HNP 1-3 düzeyinin de Grup-1'de Grup-4'e kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre sigara ve diyabet, hBD-2 ekspresyonuna negatif yönde, HNP 1-3 düzeyine ise pozitif yönde sinerjistik bir etki yapmıştır denebilir. Tek başlarına anlamlı bir fark gösteremezken birlikte anlamlı bir fark ortaya

koydukları görülmektedir. Hem periodontal hastalık hem de Tip-2 diyabet, genetik duyarlılık bileşeni olan multifaktöriyel hastalıklardır. Çalışmalarda AMP üretimindeki değişkenliğin genetik temeli ele alınmıştır. Tip-2 diyabette azalmış  $\beta$ -defensin seviyesi ve artmış  $\alpha$ -defensin seviyesi belirtilmiş ve genetik backgroundlarına atfedilmiştir, benzer şekilde, genomik kopya sayısındaki varyasyona göre şiddetli periodontitisli hastalarda azalmış serum hBD-2 seviyesi belirtilmiştir (Jaradat ve ark 2013, Nemeth ve ark 2014). Bu sonuçlar hem diyabet hem de periodontal hastalıkta, yetersiz AMP regülasyonu ve fonksiyonunun altında yatan ortak genetik duyarlılık özelliklerini düşündürmektedir. Olası genetik yatkınlığın yanısıra, yüksek seviyelerdeki hiperglisemi ve periodontal enfeksiyon, bağımsız olarak epitelyal hücrelerde AMP ekspresyonunu ve fonksiyonunu etkileyebilir. Dikarbonil metilglioksal ve glioksal bileşenleri hiperglisemiye yanıt olarak üretilirler ve hBD-2'yi yıkıma uğratabilecekleri gösterilmiştir (Kiselar ve ark 2015). İnsan keratinositleri üzerinde yüksek glukoz ortamının etkisinin incelendiği bir çalışmada ise yüksek glukoz ortamı varlığında daha az hBD-2 salınımı olduğu ve fosforile edilmiş sinyal transdüser ve transkripsiyon aktivatörü (pSTAT)-1 sinyal yolağında azalma olduğu ortaya konmuştur. Yüksek glikoz ortamının doğrudan bir sonucu olan ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, pSTAT-1 ve hBD-2'nin down-regulasyonuna neden olmaktadır. pSTAT-1 sinyallemesi, hBD-2 ekspresyonunda kritik olarak yer almaktadır. Bu nedenle HBD-2 ekspresyonundaki azalmanın pSTAT-1 sinyal yolağındaki azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Lan ve ark 2012). Lan ve ark. yaptığı bir çalışmada da hiperglisemik ortamın hBD-3 salınımını azalttığı gösterilmiştir. Hiperglisemik ortamda artan AGE ürünlerinin, P38 mitojen aktive protein kinaz (p38 MAPK) sinyallemesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu sinyal yolağı da AMP'lerin üretiminde rol alan mekanizmalardan biridir. hBD-3 salınımindaki azalmanın da bundan kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (Lan ve ark 2011). Mevcut çalışmada Grup-1'de Grup-4'e kıyasla anlamlı derecede daha düşük hBD-2 seviyesi tespit edilmiştir. Bunun yanında Grup-2'nin ortalaması da Grup-4'e göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Özetle, hBD-2 seviyesinin Tip-2 diyabet hastalarında daha düşük olduğu, sigara ve Tip-2 diyabet hastalarında ise anlamlı derece daha düşük bir sonuç elde edildiği görülmüştür. Bu sonuçlar da yukarıda bahsettiğimiz mekanizmalardan kaynaklanıyor olabilir. Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmada da  $\beta$ -defensin düzeyinin Tip-2 diyabeti

olan kronik periodontitisli hastalarda kronik periodontitisli hastalara göre düşük olduğu bulunmuştur (Yılmaz ve ark 2018). Mevcut çalışmada ADM total ve konsantrasyon değerlerine bakıldığında ise total ve konsantrasyon değerlerinin Tip-2 diyabet grubunda (Grup-2) diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve SCD ve KAS ölçümleri ile total ADM seviyesi arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu tespit edildi. ADM, glukoz metabolizmasında ve insülin dengesinde rol oynamaktadır. Oral glukoz yüklemesi sonrası insülin salınımını inhibe etmektedir. Dolayısıyla, ADM'nin diyabete katkıda bulunması ve hatta diyabetik komplikasyonların gelişmesine yol açması beklenmektedir (Bunton ve ark 2004). Hayashi ve ark. plazma ADM seviyesini değerlendirmiş ve diyabetli bireylerde sağlıklı kontrollerine göre ADM seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuştur ve diyabetli hastalarda gözlenen vasküler endotelial hasarın ADM seviyesindeki artışa neden olduğunu ve bu durumun glukozun, ADM salınımı üzerine olan direk etkisinden kaynaklandığını vurgulamıştır (Hayashi ve ark 1997). ADM seviyesindeki artışın, diyabet sırasında damarlarda meydana gelen yıkıma karşı bir defans mekanizması olduğu düşünülmektedir (Ito ve ark 2003). ADM'nin Tip-2 diyabetle ilişkili komplikasyonlarda da etkili olduğu rapor edilmiştir ve ADM plazma seviyeleri ve diyabetik retinopati ve nefropati şiddeti arasında bir korelasyon bulunmuştur. Löe, retinopati, nöropati, nefropati, makrovasküler hastalıklar, yara iyileşmesindeki bozulmayla birlikte periodontitisi diyabetin 6. komplikasyonu olarak tanımlamıştır (Löe 1993). Dolayısıyla ADM seviyesi ve periodontitis şiddeti arasında da bir korelasyon beklenmektedir. Multifonksiyonel bir vazopeptid olan ADM'nin diyabeti olan periodontitisli bireylerde ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir (Ertugrul ve ark 2013, Suchetha ve ark 2013, Yılmaz ve ark 2015). Türkoğlu ve ark., Ertugrul ve ark. yaptığı çalışmalarda total ADM seviyesi ve klinik ölçümler arasında da pozitif bir ilişki bulunmuştur (Turkoglu ve ark 2010, Ertugrul ve ark 2013). Bu sonuçların hepsi mevcut çalışmayla uyumludur.

Bu az sayıda çalışma, AMP'ler, Tip-2 diyabet ve periodontal hastalık arasındaki olası ilişkilerin şifresini çözmeye çalışmış olsa da, altta yatan faktörlerin ve mekanizmaların hala aydınlatılması gerekmektedir. Diyabetin gingival dokudaki AMP ekspresyonunun altında yatan mekanik yolaklar üzerindeki etkilerine ilişkin deneysel kanıtlar yetersizdir. Bu konuyla ilgili bazı sorular hala cevapsızdır: Diyabet



ve periodontal hastalık süreçleri AMP üretimindeki düzensizliğe nasıl katkıda bulunur? AMP'ler bozulmuş glisemik kontrol ve periodontal hastalığa nasıl katkıda bulunur? Bu nedenle AMP'leri periodontal hastalığın ve diyabetin ilerlemesinde bir belirteç olarak değerlendirmek ve periodontal hastalık ve Tip-2 diyabetteki rolünün belirsizliğini açıklığa kavuşturmak için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut çalışmaya ait birtakım limitasyonların olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Bu limitasyonlardan biri çalışmaya katılan hasta sayısıdır. Mevcut çalışmaya her dört grupta 21 hasta olacak şekilde 84 hasta katılmıştır. Çalışmaya katılan hasta sayısının düşük olmasının nedeni, dahil edilme kriterlerinin oldukça kısıtlayıcı olmasıdır. Dahil edilme kriterlerinden biri kronik periodontitis ve Tip-2 diyabet-kronik periodontitis grubundaki hastaların sigara kullanmıyor olmasıdır. Çünkü sigara kullanımı epitelin mikrororganizmalara karşı koruyucu etkisini azaltmaktadır. Ayrıca çalışmalarda sigara kullanan bireylerde enflamatuar hücrelerin migrasyonunun azaldığı ve AMP'lerin salınımının arttığı gösterilmiştir (Mahanonda ve ark 2009, Chen ve ark 2010, Wolgin ve ark 2012). Dahil edilme kriterlerinden bir diğeri ise diyabet gruplarındaki hastaların diyabetlerinin kontrol altında olması gerekliliğidir. Yapılan çalışmalar, diyabeti kontrol altında olmayan bireylerin diyabeti kontrol altında olan bireylere göre daha şiddetli periodontal rahatsızlığa sahip olduğunu göstermiştir (Mealey ve Oates 2006). Dahası periodontal cepte periodontopatojenik mikroorganizmaların kolonizasyonu diyabeti kontrol altında olmayan hastalarda diyabeti kontrol altında olan hastalara göre daha yüksektir (Makiura ve ark 2008, Casarin ve ark 2013). Sitokin ekspresyon seviyelerinin de diyabeti kontrol altında olmayan bireylerde diyabeti kontrol altında olan bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Casarin ve ark 2013). Diğer bir dahil edilme kriteri ise kronik periodontitis ve kronik periodontitis-sigara gruplarındaki hastaların hiçbir sistemik hastalığa sahip olmamasıdır. Çünkü sistemik hastalıklar periodontal hastalığın şiddetini arttırmaları. Ayrıca DOS'daki biomarkırların miktarını etkilemektedirler (Chen ve ark 2010). Diğer dahil edilme kriterleri ise hastaların son 6 ay içerisinde antibiyotik, antiinflamatuvar ve kortikosteroid kullanmamış olmaları, hamile veya emzirme döneminde olmamaları, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmalarıdır. Farklı durumlara sahip olan grupların olduğu çalışmalarda

kısıtlayıcı dahil edilme kriterlerinin olmasının önemli olduğuna inanmaktayız. Yukarıda belirtilen kriterlere uyan hastaları bulmak zor olduğu için çalışma katılımcılarının sayısı 84 ile sınırlı kalmıştır.

Periodontal dokulara özgü mikrobiyomun bozulmasının periodontitis için primer tetikleyici olduğu tespit edilmesine rağmen, bu disbioza yol açan durumlar iyi anlaşılammıştır (Griffen ve ark 2012). Herhangi bir ekosistemin ana özelliği, hem birliktelik yapısını hem de üyelerini değiştirmede kritik bir rol oynayan çevresel pertürbasyonlara verdiği yanıttır. Sigara ve diyabet, subgingival ortamı kendilerine has şekillerde etkileyen iki çevresel etmendir. Sigara periferik vazokonstriksiyona, vasküler geçirgenlik, hiperemide azalmaya, DOS akışında azalmaya ve daha az oksijen gerilimine yol açarken; hiperglisemi bu ortamı glukoz seviyesini arttırarak, vasküler geçirgenliği arttırarak, matriks mettaloproteinaz, sitokin ve adezyon molekülü seviyesini arttırarak etkiler (Clarke ve ark 1981, Hanioka ve ark 2000, Mavropoulos ve ark 2003, Yamaguchi ve ark 2005, Gomes ve ark 2009, Taylor ve ark 2013). Bu nedenle sigara içenlerde subgingival ortam anaerobik, asidik, besinsel olarak yoksun ve bağışıklığı bozuktur. Diyabetiklerde ise bu ortam glukoz açısından zengin, pro-oksidan, protein açısından zengin ve anaerobiktir. Yapılan bir çalışmada da, diyabetik ve diyabetik sigara içicilerde, mikrobiyal ortamın heterojen olduğu ve fakültatif türlerden zengin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullananlarda, mikrobiyal birliktelik ağları seyrek ve ağırlıklı olarak aynı türden iken, diyabetli ve diyabetli sigara içicilerde ise cinsler arası kuvvetli bağlantılar gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar sigaranın ve hipergliseminin subgingival mikrobiyomu farklı şekillerde etkilediğini ve bu düzensizlikler kesiştiği zaman sinerjistik etkilerinin daha fazla olduğunu göstermiştir (Ganesan ve ark 2017). Periodontitisin primer etyolojik ajanı çoğunlukla subgingival biofilm içinde yer alan spesifik, gram-negatif ya da fakültatif bakteriler iken, periodontal doku yıkımının daha çok mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı oluşan uygun olmayan konak cevabından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sigara ve diyabet periodontitisin modifiye edilebilir risk faktörleridir (AlJehani 2014). Bu risk faktörleri, mikrobiyal dental plaktaki bakterilere karşı olan konak yanıtını değiştirir ve böylece periodontal doku yıkımına neden olur (Chapple ve Matthews 2007). Risk değerlendirmesi, hastalığın önlenmesinde ve başarılı tedavi yaklaşımlarında kritik bir faktördür. Diyabet ve

sigara gibi bu iki risk faktörünün sinerjistik etkisi nedeniyle yüksek riskli bireylerde periodontal tedavi ve periodontal sağlığın idamesinin kişiye özel olması gerektiği düşünülmektedir.

Diyabetin periodontal sağlık üzerindeki etkisi yaygın olarak tartışılrsa da, bir dizi çalışma sigara ile periodontal hastalık arasında açık bir ilişki olduğunu ortaya koysa da, sigara ve diyabetin birlikte periodontal durum üzerine etkisinin incelendiği çok nadir sayıda çalışma vardır. Bu nedenle mevcut çalışmada sigara ve diyabetin periodontal hastalığa ve immün sisteme etki eden AMP'lere ayrı ayrı etkilerinin yanısıra birlikte etkilerini gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Fakat çalışmanın bir takım limitasyonlarının olması ve önceki çalışmalara dayanarak AMP'lerin birbirleriyle sinerjik olarak çalışan peptidler (De Smet ve Contreras 2005, Radek ve Gallo 2007) olduğu düşünülmesinden dolayı, farklı periodontal hastalıklarda, farklı risk faktörleriyle, daha çok sayıda bireyle ve ayrıca periodontal tedaviden sonra farklı AMP'lerin düzeylerini değerlendiren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Sigara kullanan ve Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitis hastalarında klinik ataşman seviyesi, sondlama cep derinliği ve plak indeksi değerleri sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli gruptan yüksektir.
- Plak indeksi, sondlama cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi değerleri HbA1c değeri 7'nin üstünde olan hastalarda 7'nin altında olan hastalara göre daha yüksektir.
- Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde ise, DOS HNP 1-3 miktarı, sigara kullanan ve Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitis hastalarında sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli gruptan yüksektir ve DOS HNP 1-3 miktarı ile sondlama cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi değerleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur.
- DOS hBD-2 miktarı, sigara kullanan ve Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitis hastalarında sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli gruptan düşüktür ve DOS hBD-2 miktarı ile klinik ataşman seviyesi ve plak indeksi değerleri arasında negatif bir ilişki mevcuttur.
- Tip-2 diyabet tanısı konmuş kronik periodontitis hastalarında DOS ADM miktarı diğer gruplardan yüksektir ve DOS ADM miktarı ile sondlama cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi değerleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur.
- Bu sonuçlara dayanarak, periodontal dokuların enflamasyonunda önemli bir rolü olan ve DOS'da tespit edilebilen HNP 1-3, hBD-2, ADM antimikrobiyal peptidlerinin periodontal durum hakkında bize bilgi verebileceği sonucuna varıldı.
- Mevcut çalışmanın sınırları içerisinde, sigara ve diyabetin periodontal hastalık için bir risk faktörü olduğu ve bu iki risk faktörünün sinerjistik etkisinin, antimikrobiyal peptid düzeyiyle ve periodontal yıkımdaki artışla ilişkili olduğu sonucuna varıldı.
- Bu iki risk faktörünün sinerjistik etkisi nedeniyle yüksek riskli bireylerde periodontal tedavi ve periodontal sağlığın idamesinin kişiye özel olması gerektiği sonucuna varıldı.
- Çalışmanın bir takım limitasyonlarının olması ve önceki çalışmalara dayanarak AMP'lerin birbirleriyle sinerjik olarak çalışan peptidler olduğu

düşünülmesinden dolayı, farklı periodontal hastalıklarda, farklı risk faktörleriyle, daha çok sayıda bireyle ve ayrıca periodontal tedaviden sonra farklı AMP'lerin düzeylerini değerlendiren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. KAYNAKLAR

- Aarbiou J, Ertmann M, van Wetering S, van Noort P, Rook D, Rabe KF, Litvinov SV, van Krieken JHJ, de Boer WI, Hiemstra PS, 2002. Human neutrophil defensins induce lung epithelial cell proliferation in vitro. *Journal of leukocyte biology*, 72, 1, 167-74.
- Abe T, Hara Y, Aono M, 1991. Penetration, clearance and retention of antigen en route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *Journal of periodontal research*, 26, 5, 429-39.
- Aberg KM, Radek KA, Choi E-H, Kim D-K, Demerjian M, Hupe M, Kerbleski J, Gallo RL, Ganz T, Mauro T, 2007. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *The Journal of clinical investigation*, 117, 11, 3339-49.
- Abiko Y, Nishimura M, Kaku T, 2003. Defensins in saliva and the salivary glands. *Med Electron Microsc*, 36, 4, 247-52.
- Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M, Sawamura D, Kaku T, 2007. Role of  $\beta$ -defensins in oral epithelial health and disease. *Medical Molecular Morphology*, 40, 4, 179-84.
- ADA, 1997. Association AD, 1997. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 20, 1183-97.
- ADA, 2003. Association AD, 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 26, suppl 1, s5-s20.
- ADA, 2010. Association AD, 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33, Supplement 1, S62-S9.
- ADA, 2014. Association AD, 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37, Supplement 1, S81-S90.
- ADA, 2016. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*.
- ADA, 2016. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 26, suppl 1, s5-s20.
- ADA, 2017. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*.
- Agawa Y, Lee S, Ono S, Aoyagi H, Ohno M, Taniguchi T, Anzai K, Kirino Y, 1991. Interaction with phospholipid bilayers, ion channel formation, and antimicrobial activity of basic amphipathic alpha-helical model peptides of various chain lengths. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 30, 20218-22.
- Ah B, Michele K, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwart KL, 1994. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*, 21, 2, 91-7.
- Ainamo J, Bay I, 1975. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 25, 4, 229-35.
- Akinkugbe AA, Slade GD, Divaris K, Poole C, 2016. Systematic review and meta-analysis of the association between exposure to environmental tobacco smoke and periodontitis endpoints among nonsmokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 18, 11, 2047-56.
- Akpınar A, 2002. Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 5, 45-8.
- Alikhani Z, Alikhani M, Boyd CM, Nagao K, Trackman PC, Graves DT, 2005. Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate

fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 13, 12087-95.

- AlJehani YA, 2014. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *International journal of dentistry*, 2014.
- Allaker RP, Grosvenor PW, McAnerney DC, Sheehan BE, Srikanta BH, Pell K, Kapas S, 2006. Mechanisms of adrenomedullin antimicrobial action. *Peptides*, 27, 4, 661-6.
- Allaker RP, Kapas S, 2003. Adrenomedullin expression by gastric epithelial cells in response to infection. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 10, 4, 546-51.
- Allaker RP, Sheehan BE, McAnerney DC, McKay IJ, 2007. Interaction of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 49, 1, 91-7.
- Altman H, Steinberg D, Porat Y, Mor A, Fridman D, Friedman M, Bachrach G, 2006. In vitro assessment of antimicrobial peptides as potential agents against several oral bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58, 1, 198-201.
- Amado J, Fidalgo I, García-Unzueta M, Montalban C, Del Moral I, Pazos F, Diago C, 1999. Patients with poor preoperative ejection fraction have a higher plasma response of adrenomedullin in response to open heart surgery. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 43, 8, 829-33.
- Amar S, Han X, 2003. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Medical Science Monitor*, 9, 12, RA291-RA9.
- Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM, 2002. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Laboratory investigation*, 82, 10, 1399.
- Andersen P, Pedersen O, Bach B, Bonde G, 1982. Serum antibodies and immunoglobulins in smokers and nonsmokers. *Clinical and experimental immunology*, 47, 2, 467.
- Anderson MS, Bluestone JA, 2005. The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 447-85.
- Apatzidou D, Riggio M, Kinane D, 2005. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 32, 9, 973-83.
- Armitage A, Turner D, 1970. Absorption of nicotine in cigarette and cigar smoke through the oral mucosa. *Nature*, 226, 1231-2.
- Armitage GC, 1996. Periodontal diseases: diagnosis. *Annals of Periodontology*, 1, 1, 37-215.
- Armitage GC, 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4, 1, 1-6.
- Arno A, Schei O, Lovdal A, Wæehaug J, 1959. Alveolar bone loss as a function of tobacco consumption. *Acta Odontologica Scandinavica*, 17, 1, 3-10.
- Arredondo J, Nguyen VT, Chernyavsky AI, Bercovich D, Orr-Urtreger A, Kummer W, Lips K, Vetter DE, Grando SA, 2002. Central role of  $\alpha 7$  nicotinic receptor in differentiation of the stratified squamous epithelium. *The Journal of cell biology*, 159, 2, 325-36.
- Arrieta-Blanco J, Bartolomé-Villar B, Jimenez-Martinez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco F, 2003. Dental problems in patients with diabetes mellitus (II): gingival index and periodontal disease. *Medicina oral: organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*, 8, 4, 233-47.

- Baab DA, Öberg PÅ, 1987. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *Journal of clinical periodontology*, 14, 7, 418-24.
- Bahar AA, Ren D, 2013. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*, 6, 12, 1543-75.
- Bain CA, 2003. Implant installation in the smoking patient. *Periodontology 2000*, 33, 1, 185-93.
- Bals R, 2000. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respiratory research*, 1, 3, 5.
- Barber DA, Park Y-S, Burnett Jr JC, Miller VM, 1997. Adrenomedullin-mediated relaxations in veins are endothelium-dependent and distinct from arteries. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 30, 5, 695-701.
- Barlow PG, Li Y, Wilkinson TS, Bowdish DM, Lau YE, Cosseau C, Haslett C, Simpson AJ, Hancock RE, Davidson DJ, 2006. The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *Journal of leukocyte biology*, 80, 3, 509-20.
- Baroni A, Donnarumma G, Paoletti I, Longanesi-Cattani I, Bifulco K, Tufano MA, Carriero MV, 2009. Antimicrobial human beta-defensin-2 stimulates migration, proliferation and tube formation of human umbilical vein endothelial cells. *Peptides*, 30, 2, 267-72.
- Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T, 2016. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70, 1, 53-64.
- Bastiaan R, Waite I, 1978. Effects of tobacco smoking on plaque development and gingivitis. *Journal of periodontology*, 49, 9, 480-2.
- Beam HA, Russell Parsons J, Lin SS, 2002. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *Journal of Orthopaedic Research*, 20, 6, 1210-6.
- Bensch KW, Raida M, Mägert H-J, Schulz-Knappe P, Forssmann W-G, 1995. hBD-1: a novel  $\beta$ -defensin from human plasma. *FEBS letters*, 368, 2, 331-5.
- Berezow AB, Darveau RP, 2011. Microbial shift and periodontitis. *Periodontology 2000*, 55, 1, 36-47.
- Bergman RN, Ader M, 2000. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11, 9, 351-6.
- BERGSTRÖM J, 1981. Short-term investigation on the influence of cigarette smoking upon plaque accumulation. *European Journal of Oral Sciences*, 89, 3, 235-8.
- Bergström J, 1989. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community dentistry and oral epidemiology*, 17, 5, 245-7.
- BERGSTRÖM J, 1990. Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *European Journal of Oral Sciences*, 98, 6, 497-503.
- Bergström J, 2003. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 2, 107-13.
- Bergström J, Boström L, 2001. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *Journal of Clinical periodontology*, 28, 7, 680-5.
- Bergström J, Eliasson S, 1987. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*, 14, 8, 466-9.
- Bergström J, Eliasson S, Preber H, 1991. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of Periodontology*, 62, 4, 242-6.



- Bergström J, Floderus-Myrhed B, 1983. Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 11, 2, 113-6.
- BERGSTRÖM J, PERSSON L, PREBER H, 1988. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *European Journal of Oral Sciences*, 96, 1, 34-9.
- Bergström J, Preber H, 1986. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *Journal of periodontal research*, 21, 6, 668-76.
- Bergström J, Preber H, 1994. Tobacco Use as a Risk Factor\*. *Journal of periodontology*, 65, 5, 545-50.
- Betül Ç, BÜYÜKCOŞKUN Nİ, 2005. Adrenomedüllin ve Etkileri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 31, 2, 127-32.
- Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T, 1999. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. *Gut*, 45, 6, 911-5.
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G, 2010. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type [thin]1 diabetes. *Nature*, 464, 7293, 1293-300.
- Bolin A, Lavstedt S, Frithiof L, Henrikson CO, 1986. Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation: IV. Smoking and some other factors influencing the progress in individuals with at least 20 remaining teeth. *Acta Odontologica Scandinavica*, 44, 5, 263-9.
- Boström L, Linder LE, Bergström J, 1998. Clinical expression of TNF- $\alpha$  in smoking-associated periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 25, 10, 767-73.
- Boström L, Linder LE, Bergström J, 2000. Smoking and GCF levels of IL-1 $\beta$  and IL-1ra in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 4, 250-5.
- Boxer LA, Hedley-Whyte ET, Stossel TP, 1974. Neutrophil actin dysfunction and abnormal neutrophil behavior. *New England Journal of Medicine*, 291, 21, 1093-9.
- Bragd L, Dahlén G, Wikström M, Slots J, 1987. The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis; a retrospective study. *Journal of Clinical Periodontology*, 14, 2, 95-9.
- Brancatisano F, Maisetta G, Barsotti F, Esin S, Miceli M, Gabriele M, Giuca M, Campa M, Batoni G, 2011. Reduced human beta defensin 3 in individuals with periodontal disease. *Journal of dental research*, 90, 2, 241-5.
- Brancatisano FL, Maisetta G, Barsotti F, Esin S, Miceli M, Gabriele M, Giuca MR, Campa M, Batoni G, 2011. Reduced human beta defensin 3 in individuals with periodontal disease. *J Dent Res*, 90, 2, 241-5.
- Brauner H, Lüthje P, Grünler J, Ekberg N, Dallner G, Brismar K, Brauner A, 2014. Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the anti-oxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity. *Clinical & Experimental Immunology*, 177, 2, 478-82.
- Brex M, Fröhlicher I, Gehr P, Lang N, 1988. Stereological observations on long-term experimental gingivitis in man. *Journal of clinical periodontology*, 15, 10, 621-7.
- Bridges RB, Hsieh L, 1986. Effects of cigarette smoke fractions on the chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *Journal of leukocyte biology*, 40, 1, 73-85.

- Brogden KA, 2005. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature reviews microbiology*, 3, 3, 238-50.
- Bulkacz J, Carranza F, 2011. Defense mechanisms of the gingiva. *Carranza's clinical periodontology*. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 69-70.
- Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM, 1978. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, 200, 4337, 21-7.
- Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJ, 2004. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacology & therapeutics*, 103, 3, 179-201.
- Casarin R, Barbagallo A, Meulman T, Santos V, Sallum E, Nociti F, Duarte P, Casati M, Gonçalves R, 2013. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 48, 1, 30-6.
- Chaly YV, Paleolog E, Kolesnikova T, Tikhonov I, Petratchenko E, Voitenok N, 2000. Neutrophil alpha-defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule expression in endothelial cells. *European cytokine network*, 11, 2, 257-66.
- Chamorro CI, Weber G, Grönberg A, Pivaresi A, Ståhle M, 2009. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 129, 4, 937-44.
- Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S, 2003. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 31, 1, 167-80.
- Chang TL, Vargas Jr J, DelPortillo A, Klotman ME, 2005. Dual role of  $\alpha$ -defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity. *Journal of Clinical Investigation*, 115, 3, 765.
- Chapple IL, Matthews JB, 2007. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*, 43, 1, 160-232.
- Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP, 2004. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes and Infection*, 6, 13, 1219-25.
- Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A, 2009. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral health & preventive dentistry*, 7, 2.
- Chen H, Zheng P, Zhu H, Zhu J, Zhao L, El Mokhtari NE, Eberhard J, Lins M, Jepsen S, 2010. Platelet-activating factor levels of serum and gingival crevicular fluid in nonsmoking patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *Clinical oral investigations*, 14, 6, 629-36.
- Chen L, Sun B, Wang T, Wang X, Li J, Wang H, Zhang S, Liu D, Liu L, Xu D, 2010. Cigarette smoke enhances  $\beta$ -defensin 2 expression in rat airways via nuclear factor- $\kappa$ B activation. *European respiratory journal*, 36, 3, 638-45.
- Cheung B, Hwang I, Li C, Tsang K, Leung R, Kumana C, Tang F, 2004. Increased adrenomedullin expression in lungs in endotoxaemia. *Journal of endocrinology*, 181, 2, 339-45.
- Cheung B, Leung R, 1997. Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clinical Science*, 92, 1, 59-62.

- Cheung BM, Li CY, Wong LY. Adrenomedullin: its role in the cardiovascular system. *Seminars in vascular medicine*, 129-34.
- Chiarelli F, Santilli F, Mohn A, 2000. Role of growth factors in the development of diabetic complications. *Hormone Research in Paediatrics*, 53, 2, 53-67.
- Choksi T, Hay DL, Legon S, Poyner DR, Hagner S, Bloom SR, Smith DM, 2002. Comparison of the expression of calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity modifying proteins (RAMPs) with CGRP and adrenomedullin binding in cell lines. *British journal of pharmacology*, 136, 5, 784-92.
- Chu DQ, Smith DM, Brain SD, 2001. Studies of the microvascular effects of adrenomedullin and related peptides. *Peptides*, 22, 11, 1881-6.
- Chuang S, Tian L, Wei L, Dodson T, 2002. Predicting dental implant survival by use of the marginal approach of the semi-parametric survival methods for clustered observations. *Journal of dental research*, 81, 12, 851-5.
- Cianciola L, Park B, Bruck E, Mosovich L, Genco R, 1982. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *The Journal of the American Dental Association*, 104, 5, 653-60.
- Cimasoni G, 1982. Crevicular fluid updated. *Monographs in oral science*, 12, III-VII, 1-152.
- Ciornei CD, Tapper H, Bjartell A, Sternby NH, Bodelsson M, 2006. Human antimicrobial peptide LL-37 is present in atherosclerotic plaques and induces death of vascular smooth muscle cells: a laboratory study. *BMC cardiovascular disorders*, 6, 1, 49.
- Clarke N, Shephard B, Hirsch R, 1981. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 52, 6, 577-82.
- Cogo K, Calvi BM, Mariano FS, Franco GCN, Gonçalves RB, Groppo FC, 2009. The effects of nicotine and cotinine on *Porphyromonas gingivalis* colonisation of epithelial cells. *archives of oral biology*, 54, 11, 1061-7.
- Cohen MS, Leong PA, Simpson DM, 1985. Phagocytic Cells in Periodontal Defense: Periodontal Status of Patients with Chronic Granulomatous Disease of Childhood\*. *Journal of periodontology*, 56, 10, 611-7.
- Cole AM, Dewan P, Ganz T, 1999. Innate antimicrobial activity of nasal secretions. *Infection and immunity*, 67, 7, 3267-75.
- Cole AM, Ganz T, Liese AM, Burdick MD, Liu L, Strieter RM, 2001. Cutting edge: IFN-inducible ELR- CXC chemokines display defensin-like antimicrobial activity. *The Journal of Immunology*, 167, 2, 623-7.
- Collin H-L, Niskanen L, Uusitupa M, Töyry J, Collin P, Koivisto A-M, Viinamäki H, Meurman JH, 2000. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a focus on diabetic neuropathy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90, 3, 299-305.
- Committee IE, 2009. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 32, 7, 1327-34.
- Cornish J, Callon KE, Coy DH, Jiang N-Y, Xiao L, Cooper GJ, Reid IR, 1997. Adrenomedullin is a potent stimulator of osteoblastic activity in vitro and in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273, 6, E1113-E20.
- Cornish J, Naot D, Reid I, 2003. Adrenomedullin—a regulator of bone formation. *Regulatory peptides*, 112, 1, 79-86.

- Corre F, Lellouch J, Schwartz D, 1971. Smoking and leucocyte-counts: results of an epidemiological survey. *The Lancet*, 298, 7725, 632-4.
- Crawford JM, Wilton JM, Richardson P, 2000. Neutrophils die in the gingival crevice, periodontal pocket, and oral cavity by necrosis and not apoptosis. *Journal of periodontology*, 71, 7, 1121-9.
- Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, Sutherland DE, Van Dyke TE, 1989. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *Journal of Periodontology*, 60, 10, 564-9.
- Daher KA, Selsted ME, Lehrer RI, 1986. Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins. *Journal of virology*, 60, 3, 1068-74.
- Dale BA, 2002. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. *Periodontology 2000*, 30, 1, 70-8.
- Dale BA, Fredericks LP, 2005. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Current issues in molecular biology*, 7, 2, 119.
- Dale BA, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, Roberts F, Robinovitch M, O'neal R, Valore EV, Ganz T, Anderson GM, Weinberg A, 2001. Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *Journal of periodontal research*, 36, 5, 285-94.
- Dale BA, Krisanaprakornkit S, 2001. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *Journal of oral pathology & medicine*, 30, 6, 321-7.
- Danielsen B, Manji F, Nagelkerke N, Fejerskov O, Baelum V, 1990. Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 17, 3, 159-64.
- Darby I, Hodge P, Riggio M, Kinane D, 2005. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 32, 2, 200-6.
- Darveau RP, Tanner A, Page RC, 1997. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 1, 12-32.
- De Bruyn H, Collaert B, 1994. The effect of smoking on early implant failure. *Clinical oral implants research*, 5, 4, 260-4.
- De Matteo R, May C, 2003. Direct coronary vasodilator action of adrenomedullin is mediated by nitric oxide. *British journal of pharmacology*, 140, 8, 1414-20.
- De Smet K, Contreras R, 2005. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnology letters*, 27, 18, 1337-47.
- Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT, 2003. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology 2000*, 32, 1, 82-104.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, 1991. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*, 14, 3, 173-94.
- Dettmann ES, Vysniauskiene I, Wu R, Flammer J, Haefliger IO, 2003. Adrenomedullin-induced endothelium-dependent relaxation in porcine ciliary arteries. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44, 9, 3961-6.
- Diamond DL, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, Ganz T, Dale BA, 2001. Detection of  $\beta$ -defensins secreted by human oral epithelial cells. *Journal of immunological methods*, 256, 1, 65-76.

- Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, Kisich KO, 2009. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Current pharmaceutical design*, 15, 21, 2377-92.
- Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M, Maloy WL, Bevins CL, 1991. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88, 9, 3952-6.
- Dommett R, Zilbauer M, George JT, Bajaj-Elliott M, 2005. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. *Molecular immunology*, 42, 8, 903-12.
- Dommsch H, Acil Y, Dunsche A, Winter J, Jepsen S, 2005. Differential gene expression of human  $\beta$ -defensins (hBD-1,-2,-3) in inflammatory gingival diseases. *Molecular Oral Microbiology*, 20, 3, 186-90.
- Dommsch H, Winter J, Acil Y, Dunsche A, Tiemann M, Jepsen S, 2005. Human  $\beta$ -defensin (hBD-1,-2) expression in dental pulp. *Molecular Oral Microbiology*, 20, 3, 163-6.
- Dubos RJ, 1939. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: II. Protective effect of the bactericidal agent against experimental Pneumococcus infections in mice. *The Journal of experimental medicine*, 70, 1, 11.
- Dunsche A, Açil Y, Dommsch H, Siebert R, Schröder JM, Jepsen S, 2002. The novel human beta-defensin-3 is widely expressed in oral tissues. *European journal of oral sciences*, 110, 2, 121-4.
- Dunsche A, Açil Y, Siebert R, Harder J, Schröder JM, Jepsen S, 2001. Expression profile of human defensins and antimicrobial proteins in oral tissues. *Journal of oral pathology & medicine*, 30, 3, 154-8.
- Ebrahim MA, 2013. Expression of human beta defensins (HBDs) 1, 2 and 3 in gingival crevicular fluid of patients affected by localized aggressive periodontitis. *Saudi Dent J*, 25, 2, 75-82.
- Eckmann L, 2005. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections. *Current opinion in gastroenterology*, 21, 2, 147-51.
- Egelberg J, Attström R, 1973. Comparison between orifice and intracrevicular methods of sampling gingival fluid. *Journal of periodontal research*, 8, 6, 384-8.
- Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanabe Y, Watanabe TX, Nakajima K, Sakakibara S, Marumo F, 1994. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS letters*, 340, 3, 226-30.
- Ehlenz K, Koch B, Preuss P, Simon B, Koop I, Lang R, 1997. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 105, 03, 156-62.
- Eichel B, Shahrik HA, 1969. Tobacco smoke toxicity: loss of human oral leukocyte function and fluid-cell metabolism. *Science*, 166, 3911, 1424-8.
- Elsasser TH, Kahl S, 2002. Adrenomedullin has multiple roles in disease stress: development and remission of the inflammatory response. *Microscopy research and technique*, 57, 2, 120-9.
- Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ, 1991. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 62, 2, 123-31.
- Engbretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB, 2004. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 $\beta$  and glycemic control in patients

- with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of periodontology*, 75, 9, 1203-8.
- Ertugrul A, Dikilitas A, Sahin H, Alpaslan N, Bozoglan A, 2013. Gingival crevicular fluid adrenomedullin level in individuals with and without diabetes mellitus type 2. *Journal of periodontal research*, 48, 3, 342-9.
- Ertugrul A, Dikilitas A, Sahin H, Alpaslan N, Bozoglan A, Tekin Y, 2013. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensins 1 and 3 in subjects with periodontitis and/or type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of periodontal research*, 48, 4, 475-82.
- Ertugrul AS, Dikilitas A, Sahin H, Alpaslan NZ, Bozoglan A, 2013. Gingival crevicular fluid adrenomedullin level in individuals with and without diabetes mellitus type 2. *J Periodontal Res*, 48, 3, 342-9.
- Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan NZ, Bozoglan A, Tekin Y, 2014. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-2 and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*, 49, 3, 282-9.
- Ertugrul AS, Tekin Y, Alpaslan NZ, Bozoglan A, Sahin H, Dikilitas A, 2014. Comparison of peri-implant crevicular fluid levels of adrenomedullin and human beta defensins 1 and 2 from mandibular implants with different implant stability quotient levels in nonsmoker patients. *J Periodontal Res*, 49, 4, 480-8.
- Eto T, Kitamura K, Kato J, 1999. Biological and clinical roles of adrenomedullin in circulation control and cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 26, 5-6, 371-80.
- Fábrega E, Casafont F, Crespo J, De la Peña J, San Miguel G, De las Heras G, García-Unzueta MT, Amado JA, Pons-Romero F, 1997. Plasma adrenomedullin levels in patients with hepatic cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, 92, 10.
- IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015. Erişim tarihi 26 may. Erişim adresi, <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
- Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL, 1983. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *Journal of Periodontology*, 54, 8, 481-7.
- Fellermann K, Stange EF, 2001. Defensins—innate immunity at the epithelial frontier. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 13, 7, 771-6.
- Feng Z, Dubyak GR, Lederman MM, Weinberg A, 2006. Cutting edge: human  $\beta$  defensin 3—a novel antagonist of the HIV-1 coreceptor CXCR4. *The Journal of Immunology*, 177, 2, 782-6.
- Feng Z, Jiang B, Chandra J, Ghannoum M, Nelson S, Weinberg A, 2005. Human beta-defensins: differential activity against candidal species and regulation by *Candida albicans*. *Journal of dental research*, 84, 5, 445-50.
- Ferson M, Edwards A, Lind A, Milton G, Hersey P, 1979. Low natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects. *International Journal of Cancer*, 23, 5, 603-9.
- Firatli E, 1997. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *Journal of periodontology*, 68, 2, 136-40.
- Fleming A, 1922. On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 93, 653, 306-17.

- Flemmig TF, 1999. Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4, 1, 32-7.
- Frantzis TG, Reeve CM, Brown Jr AL, 1971. The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingiva of diabetic and nondiabetic patients with periodontal disease. *Journal of periodontology*, 42, 7, 406-11.
- Froy O, Hananel A, Chapnik N, Madar Z, 2007. Differential effect of insulin treatment on decreased levels of beta-defensins and Toll-like receptors in diabetic rats. *Molecular immunology*, 44, 5, 796-802.
- Fung E, Fiscus RR, 2003. Adrenomedullin induces direct (endothelium-independent) vasorelaxations and cyclic adenosine monophosphate elevations that are synergistically enhanced by brain natriuretic peptide in isolated rings of rat thoracic aorta. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 41, 6, 849-55.
- Gamal AY, Bayomy MM, 2002. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *Journal of clinical periodontology*, 29, 8, 763-70.
- Ganesan SM, Joshi V, Fellows M, Dabdoub SM, Nagaraja HN, O'Donnell B, Deshpande NR, Kumar PS, 2017. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome. *The ISME journal*, 11, 9, 2075.
- Ganz T, 1999. Defensins and host defense. *Science*, 286, 5439, 420-1.
- Ganz T, 2003. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature reviews immunology*, 3, 9, 710-20.
- Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, Harwig S, Daher K, Bainton DF, Lehrer RI, 1985. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 76, 4, 1427.
- Gazi M, Cox S, Clark D, Eley B, 1996. A comparison of cysteine and serine proteinases in human gingival crevicular fluid with tissue, saliva and bacterial enzymes by analytical isoelectric focusing. *Archives of oral biology*, 41, 5, 393-400.
- Geerts SO, Nys M, Mol PD, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH, 2002. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *Journal of periodontology*, 73, 1, 73-8.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ, 1997. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 14, 1, 112-43.
- Gemmell E, Yamazaki K, Seymour G, 2002. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13, 1, 17-34.
- Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ, 2007. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontology 2000*, 43, 1, 14-40.
- Genco RJ, 1992. Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts\*. *Journal of periodontology*, 63, 4s, 338-55.
- Genco RJ, 1996. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases\*. *Journal of periodontology*, 67, 10s, 1041-9.
- General US, 1990. The health benefits of smoking cessation. Washington: Department of Health and Human Services.
- Genesca J, Gonzalez A, Catalan R, Segura R, Martinez M, Esteban R, Groszmann RJ, Guardia J, 1999. Adrenomedullin, a vasodilator peptide implicated in hemodynamic

- alterations of liver cirrhosis relationship to nitric oxide. *Digestive diseases and sciences*, 44, 2, 372-6.
- Geng Y, Savage SM, Razani-Boroujerdi S, Sopor ML, 1996. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *The Journal of Immunology*, 156, 7, 2384-90.
- Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT, 2009. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology 2000*, 50, 1, 52-64.
- Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A, 2003. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 30, 11, 996-1002.
- Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G, 1999. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Journal of clinical periodontology*, 26, 1, 49-55.
- Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A, 2003. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*, 30, 2, 145-53.
- Gillespie MN, Owasoyo JO, Kojima S, Jay M, 1987. Enhanced chemotaxis and superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes from nicotine-treated and smoke-exposed rats. *Toxicology*, 45, 1, 45-52.
- Goebel C, Mackay L, Vickers E, Mather L, 2000. Determination of defensin HNP-1, HNP-2, and HNP-3 in human saliva by using LC/MS. *Peptides*, 21, 6, 757-65.
- Golub L, Lee H-M, Ryan M, Giannobile W, Payne J, Sorsa T, 1998. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Advances in dental research*, 12, 1, 12-26.
- Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann RV, Susin C, Marcantonio RAC, 2009. The effect of smoking on gingival crevicular fluid volume during the treatment of gingivitis. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 22, 3, 201-6.
- Gonzalez-Curiel I, Castañeda-Delgado J, Lopez-Lopez N, Araujo Z, Hernandez-Pando R, Gandara-Jasso B, Macias-Segura N, Enciso-Moreno A, Rivas-Santiago B, 2011. Differential expression of antimicrobial peptides in active and latent tuberculosis and its relationship with diabetes mellitus. *Human immunology*, 72, 8, 656-62.
- Gorman L, Lambert PM, Morris HF, Ochi S, Winkler S, 1994. The effect of smoking on implant survival at second-stage surgery: DICRG Interim Report No. 5. Dental Implant CLinical Research Group. *Implant dentistry*, 3, 3, 165-8.
- Gorr S-U, 2012. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense. In: *Periodontal Disease*. Eds: Karger Publishers, p. 84-98.
- Gorr SU, 2009. Antimicrobial peptides of the oral cavity. *Periodontology 2000*, 51, 1, 152-80.
- Gorr SU, Abdolhosseini M, 2011. Antimicrobial peptides and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 38, s11, 126-41.
- Goultschin J, Cohen HDS, Donchin M, Brayer L, Soskolne WA, 1990. Association of smoking with periodontal treatment needs. *Journal of periodontology*, 61, 6, 364-7.
- Graswinckel J, Van Der Velden U, Van Winkelhoff A, Hoek F, Loos B, 2004. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *Journal of clinical periodontology*, 31, 7, 562-8.



- Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK, Podar M, Leys EJ, 2012. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *The ISME journal*, 6, 6, 1176.
- Griffiths G, Wilton J, Curtis M, 1992. Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. *Archives of oral biology*, 37, 7, 559-64.
- Griffiths GS, 2003. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 1, 32-42.
- Grossi SG, Genco RJ, 1998. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Annals of periodontology*, 3, 1, 51-61.
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ, 1996. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *Journal of periodontology*, 67, 10s, 1094-102.
- Grossi SG, ZAMBON J, MACHTEI EE, SCHIFFERLE R, ANDREANA S, GENCO RJ, CUMMINS D, HARRAP G, 1997. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 128, 5, 599-607.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ, 1994. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of periodontology*, 65, 3, 260-7.
- Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Terán LM, 2010. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clinical Immunology*, 135, 1, 1-11.
- Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T, 2000. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89, 5, 570-6.
- Gulsvik A, Fagerhol M, 1979. Smoking and immunoglobulin levels. *The Lancet*, 313, 8113, 449.
- Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger J, 2001. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14, 5, 525-8.
- Gunsolley J, Tew J, Gooss C, Marshall D, Burmeister J, Schenkein H, 1990. Serum Antibodies to Periodontal Bacteria\*. *Journal of periodontology*, 61, 7, 412-9.
- Gupta N, Gupta ND, Garg S, Goyal L, Gupta A, Khan S, Moin S, 2016. The effect of type 2 diabetes mellitus and smoking on periodontal parameters and salivary matrix metalloproteinase-8 levels. *Journal of oral science*, 58, 1, 1-6.
- Gursoy U, Marakoglu I, Ersan S, 2006. Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 8, 1, 2-5.
- Gursoy UK, Kononen E, Luukkonen N, Uitto VJ, 2013. Human neutrophil defensins and their effect on epithelial cells. *J Periodontol*, 84, 1, 126-33.
- Guthmiller JM, Vargas KG, Srikantha R, Schomberg LL, Weistroffer PL, McCray PB, Tack BF, 2001. Susceptibilities of oral bacteria and yeast to mammalian cathelicidins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45, 11, 3216-9.

- Günday S, Topcu AO, Ercan E, Yamalik N, 2014. Analysis of daytime variations in gingival crevicular fluid: a circadian periodicity? *Journal of periodontology*, 85, 3.
- Haber J, Kent RL, 1992. Cigarette smoking in a periodontal practice. *Journal of Periodontology*, 63, 2, 100-6.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL, 1993. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of periodontology*, 64, 1, 16-23.
- Haffajee A, Cugini M, Dibart S, Smith C, Kent R, Socransky S, 1997. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, 24, 5, 324-34.
- Haffajee AD, Socransky SS, 1994. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 1, 78-111.
- Hagner S, Stahl U, Knoblauch B, McGregor G, Lang R, 2002. Calcitonin receptor-like receptor: identification and distribution in human peripheral tissues. *Cell and tissue research*, 310, 1, 41-50.
- Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA, 2012. The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews Microbiology*, 10, 10, 717-25.
- Hajishengallis G, Sojar H, Genco RJ, DeNardin E, 2004. Intracellular Signaling and Cytokine Induction upon Interactions of *Porphyromonas gingivalis* Fimbriae with Pattern-Recognition Receptors. *Immunological investigations*, 33, 2, 157-72.
- Han W, Wang W, Mohammed KA, Su Y, 2009.  $\alpha$ -Defensins increase lung fibroblast proliferation and collagen synthesis via the  $\beta$ -catenin signaling pathway. *The FEBS journal*, 276, 22, 6603-14.
- Hancock RE, Scott MG, 2000. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proceedings of the national Academy of Sciences*, 97, 16, 8856-61.
- Hanes PJ, Schuster GS, Lubas S, 1991. Binding, uptake, and release of nicotine by human gingival fibroblasts. *Journal of periodontology*, 62, 2, 147-52.
- Hanioka T, Tanaka M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S, 2000. Pocket oxygen tension in smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of periodontology*, 71, 4, 550-4.
- Hans M, Madaan Hans V, 2014. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *Int J Pept*, 2014, 370297.
- Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder J-M, 1997. A peptide antibiotic from human skin. *Nature*, 387, 6636, 861-.
- Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder J-M, 2001. Isolation and characterization of human  $\beta$ -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 8, 5707-13.
- Harder J, Siebert R, Zhang Y, Matthiesen P, Christophers E, Schlegelberger B, Schröder J-M, 1997. Mapping of the gene encoding human  $\beta$ -defensin-2 (DEFB2) to chromosome region 8p22-p23. 1. *Genomics*, 46, 3, 472-5.
- Harrison R, Bowen WH, 1987. Flow rate and organic constituents of whole saliva in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Pediatr Dent*, 9, 4, 287-91.
- Hatipoğlu H, 2010. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler.

- Hay DL, Smith DM, 2001. Adrenomedullin receptors: molecular identity and function. *Peptides*, 22, 11, 1753-63.
- Hayakawa H, Hirata Y, Kakoki M, Suzuki Y, Nishimatsu H, Nagata D, Suzuki E, Kikuchi K, Nagano T, Kangawa K, 1999. Role of nitric oxide-cGMP pathway in adrenomedullin-induced vasodilation in the rat. *Hypertension*, 33, 2, 689-93.
- Hayashi M, Shimosawa T, Isaka M-a, Yamada S, Fujita R, Fujita T, Hayashi M, 1997. Plasma adrenomedullin in diabetes. *The Lancet*, 350, 9089, 1449-50.
- Haynes Jr WF, Krstulovic VJ, Bell Jr AL, 1966. Smoking Habit and Incidence of Respiratory Tract Infections in a Group of Adolescent Males 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*, 93, 5, 730-5.
- Hazlett L, Wu M, 2011. Defensins in innate immunity. *Cell and tissue research*, 343, 1, 175-88.
- Hazrati E, Galen B, Lu W, Wang W, Ouyang Y, Keller MJ, Lehrer RI, Herold BC, 2006. Human  $\alpha$ -and  $\beta$ -defensins block multiple steps in herpes simplex virus infection. *The Journal of Immunology*, 177, 12, 8658-66.
- He H, Bessho H, Fujisawa Y, Horiuchi K, Tomohiro A, Kita T, Aki Y, Kimura S, Tamaki T, Abe Y, 1995. Effects of a synthetic rat adrenomedullin on regional hemodynamics in rats. *European journal of pharmacology*, 273, 3, 209-14.
- He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT, 2004. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology*, 145, 1, 447-52.
- Heatherton TF, Kozlowski L, 1992. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J*, 69, 763-7.
- Henemyre CL, K. Scales D, Hokett SD, Cuenin MF, Peacock ME, Parker MH, Brewer PD, Chuang AH, 2003. Nicotine stimulates osteoclast resorption in a porcine marrow cell model. *Journal of periodontology*, 74, 10, 1440-6.
- Hersey P, Prendergast D, Edwards A, 1983. Effects of cigarette smoking on the immune system. Follow-up studies in normal subjects after cessation of smoking. *The Medical Journal of Australia*, 2, 9, 425-9.
- Hinson JP, Kapas S, Smith DM, 2000. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine reviews*, 21, 2, 138-67.
- Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, Marumo F, 1996. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 4, 1449-53.
- Hirsch T, Jacobsen F, Steinau H-U, Steinstraesser L, 2008. Host defense peptides and the new line of defence against multiresistant infections. *Protein and peptide letters*, 15, 3, 238-43.
- Hirschfeld L, Wasserman B, 1978. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *Journal of periodontology*, 49, 5, 225-37.
- Ho W, Eubank T, Leblebicioglu B, Marsh C, Walters J, 2010. Azithromycin decreases crevicular fluid volume and mediator content. *Journal of dental research*, 89, 8, 831-5.
- Holm G, 1994. Smoking as an Additional Risk for Tooth Loss\*. *Journal of Periodontology*, 65, 11, 996-1001.

- Hosokawa I, Hosokawa Y, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T, 2008. Adrenomedullin suppresses tumour necrosis factor alpha-induced CXC chemokine ligand 10 production by human gingival fibroblasts. *Clinical & Experimental Immunology*, 152, 3, 568-75.
- Hotchkiss RD, Dubos RJ, 1940. Fractionation of the bactericidal agent from cultures of a soil bacillus. *Journal of Biological Chemistry*, 132, 2, 791-2.
- Hugoson A, Jordan T, 1982. Frequency distribution of individuals aged 20–70 years according to severity of periodontal disease. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 10, 4, 187-92.
- Huttner KM, Bevins CL, 1999. Antimicrobial peptides as mediators of epithelial host defense. *Pediatric research*, 45, 6, 785-94.
- Hwang I, Tang F, 2000. Peripheral distribution and gene expression of adrenomedullin in the rat: possible source of blood adrenomedullin. *Neuropeptides*, 34, 1, 32-7.
- IEC, 2009. Committee IE, 2009. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 32, 7, 1327-34.
- Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, Nakamura K, Sasaki Y, Nakao K, Takahashi T, 2003. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF- $\kappa$ B. *Journal of leukocyte biology*, 74, 5, 942-51.
- Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, Eto T, Matsuo H, 1994. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochemical and biophysical research communications*, 203, 1, 631-9.
- Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H, 1994. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *Journal of Clinical Investigation*, 94, 5, 2158.
- Ishiyama Y, Kitamura K, Ichiki Y, Nakamura S, Kida O, Kangawa K, Eto T, 1993. Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *European journal of pharmacology*, 241, 2-3, 271-3.
- Ismail AI, Burt BA, Eklund SA, 1983. Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *The Journal of the American Dental Association*, 106, 5, 617-21.
- Isumi Y, Kubo A, Katafuchi T, Kangawa K, Minamino N, 1999. Adrenomedullin suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in Swiss 3T3 cells. *FEBS letters*, 463, 1-2, 110-4.
- Ito S, Fujisawa K, Sakamoto T, Ishibashi T, 2003. Elevated adrenomedullin in the vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 217, 1, 53-7.
- Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y, 2001. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *Journal of periodontology*, 72, 6, 774-8.
- Jacob M, 2006. Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque. *Odontology*, 94, 1, 1-9.
- Jacobsen F, Mittler D, Hirsch T, Gerhards A, Lehnhardt M, Voss B, Steinau H, Steinstraesser L, 2005. Transient cutaneous adenoviral gene therapy with human host defense peptide hCAP-18/LL-37 is effective for the treatment of burn wound infections. *Gene therapy*, 12, 20, 1494-502.

- James JA, Sayers NM, Drucker DB, Hull PS, 1999. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *Journal of periodontology*, 70, 5, 518-25.
- Jaradat S, Hoder-Przyrembel C, Cubillos S, Krieg N, Lehmann K, Piehler S, Sigusch B, Norgauer J, 2013. Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis. *Journal of dental research*, 92, 11, 1035-40.
- Jarczak J, Kościuczuk EM, Lisowski P, Strzałkowska N, Józwick A, Horbańczuk J, Krzyżewski J, Zwierzchowski L, Bagnicka E, 2013. Defensins: natural component of human innate immunity. *Human immunology*, 74, 9, 1069-79.
- Jenssen H, Hamill P, Hancock RE, 2006. Peptide antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 19, 3, 491-511.
- Ji S, Hyun J, Park E, Lee BL, Kim KK, Choi Y, 2007. Susceptibility of various oral bacteria to antimicrobial peptides and to phagocytosis by neutrophils. *Journal of periodontal research*, 42, 5, 410-9.
- Ji S, Shin JE, Kim YC, Choi Y, 2010. Intracellular degradation of *Fusobacterium nucleatum* in human gingival epithelial cells. *Molecules and cells*, 30, 6, 519-26.
- Jia HP, Schutte BC, Schudy A, Linzmeier R, Guthmiller JM, Johnson GK, Tack BF, Mitros JP, Rosenthal A, Ganz T, 2001. Discovery of new human  $\beta$ -defensins using a genomics-based approach. *Gene*, 263, 1, 211-8.
- Jin L, Wong K, Leung W, Corbet E, 2000. Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *The Journal of clinical dentistry*, 11, 2, 35-41.
- Johnson G, Organ C, 1997. Prostaglandin E2 and interleukin-1 concentrations in nicotine-exposed oral keratinocyte cultures. *Journal of periodontal research*, 32, 5, 447-54.
- Johnson GK, Guthmiller JM, 2007. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology 2000*, 44, 1, 178-94.
- Joly S, Maze C, McCray PB, Guthmiller JM, 2004. Human  $\beta$ -defensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms. *Journal of clinical microbiology*, 42, 3, 1024-9.
- Jones DE, Bevins CL, 1993. Defensin-6 mRNA in human Paneth cells: implications for antimicrobial peptides in host defense of the human bowel. *FEBS Letters*, 315, 2, 187-92.
- Jones JD, Lupori J, Van Sickels JE, Gardner W, 1999. A 5-year comparison of hydroxyapatite-coated titanium plasma-sprayed and titanium plasma-sprayed cylinder dental implants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 87, 6, 649-52.
- Jones RB, McCallum RM, Kay EJ, Kirkin V, McDonald P, 1992. Oral health and oral health behaviour in a population of diabetic outpatient clinic attenders. *Community dentistry and oral epidemiology*, 20, 4, 204-7.
- Jougasaki M, Wei C-M, McKinley LJ, Burnett JC, 1995. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation*, 92, 3, 286-9.
- Kajiura Y, Bando M, Inagaki Y, Nagata T, Kido J, 2014. Glycated albumin and calprotectin levels in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*, 85, 12, 1667-75.

- Kamer AR, El-Ghorab N, Marzec N, Margarone JE, Dziak R, 2006. Nicotine induced proliferation and cytokine release in osteoblastic cells. *International journal of molecular medicine*, 17, 1, 121.
- Kamma JJ, Giannopoulou C, Vasdekis VG, Mombelli A, 2004. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *Journal of clinical periodontology*, 31, 10, 894-902.
- Kamma JJ, Nakou M, Baehni P, 1999. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *Journal of periodontal research*, 34, 1, 25-33.
- Kapas S, Bansal A, Bhargava V, Maher R, Malli D, Hagi-Pavli E, Allaker RP, 2001. Adrenomedullin expression in pathogen-challenged oral epithelial cells. *Peptides*, 22, 9, 1485-9.
- Kapas S, Catt KJ, Clark AJ, 1995. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 43, 25344-7.
- Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones V, Nam BH, Malabanan A, Trackman P, Badwey J, Van Dyke T, 2005. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *Journal of leukocyte biology*, 78, 4, 862-70.
- Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez F, Caudle R, Heft M, 2005. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *Journal of clinical periodontology*, 32, 1, 40-4.
- Kenney E, Kraal J, Saxe S, Jones J, 1977. The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Periodontal Research*, 12, 4, 227-34.
- Kim J, Amar S, 2006. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*, 94, 1, 10-21.
- Kinane D, Radvar M, 1997. The Effect of Smoking on Mechanical and Antimicrobial Periodontal Therapy\*. *Journal of Periodontology*, 68, 5, 467-72.
- Kinane DF, Podmore M, Ebersole J, 2001. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontology 2000*, 26, 1, 54-91.
- Kıran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF, 2005. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology*, 32, 3, 266-72.
- Kiselar JG, Wang X, Dubyak GR, El Sanadi C, Ghosh SK, Lundberg K, Williams WM, 2015. Modification of  $\beta$ -Defensin-2 by dicarbonyls methylglyoxal and glyoxal inhibits antibacterial and chemotactic function in vitro. *PloS one*, 10, 8, e0130533.
- Kitamura K, Kangawa K, Eto T, 2002. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions. *Microscopy research and technique*, 57, 1, 3-13.
- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T, 1993. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 192, 2, 553-60.
- Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T, 1993. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochemical and biophysical research communications*, 194, 2, 720-5.

- Kobayashi K, Kitamura K, Etoh T, Nagatomo Y, Takenaga M, Ishikawa T, Imamura T, Koiwaya Y, Eto T, 1996. Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure. *American heart journal*, 131, 5, 994-8.
- Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A, 1976. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 295, 8, 417-20.
- Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S, 2011. Prediction of near-future glycosylated hemoglobin levels using glycosylated albumin levels before and after treatment for diabetes. *Journal of diabetes investigation*, 2, 4, 304-9.
- Kohlgraf KG, Ackermann A, Lu X, Burnell K, Bélanger M, Cavanaugh JE, Xie H, Progulski-Fox A, Brogden KA, 2010. Defensins attenuate cytokine responses yet enhance antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* adhesins in mice. *Future microbiology*, 5, 1, 115-25.
- Kohlgraf KG, Pingel LC, Dietrich DE, Brogden KA, 2010. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants. *Future microbiology*, 5, 1, 99-113.
- Kopp EB, Ghosh S, 1995. NF- $\kappa$ B and Rel proteins in innate immunity. *Advances in immunology*, 58, 1.
- Kraus D, Deschner J, Jäger A, Wenghoefer M, Bayer S, Jepsen S, Allam J, Novak N, Meyer R, Winter J, 2012. Human  $\beta$ -defensins differently affect proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblast-like MG63 cells. *Journal of cellular physiology*, 227, 3, 994-1003.
- Kristoflarsen T, 1970. Periodontal conditions in Norwegian soldiers—an epidemiological and experimental study. *European Journal of Oral Sciences*, 78, 1-4, 34-53.
- Kubo A, Minamino N, Isumi Y, Katafuchi T, Kangawa K, Dohi K, Matsuo H, 1998. Production of adrenomedullin in macrophage cell line and peritoneal macrophage. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 27, 16730-8.
- Lai Y, Gallo RL, 2009. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends in immunology*, 30, 3, 131-41.
- Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth G, Papapanou P, Greenberg S, 2007. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *Journal of periodontal research*, 42, 3, 274-82.
- Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, SCHMIDT A, 2000. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology* 2000, 23, 1, 50-62.
- Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM, 2000. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *Journal of Clinical Investigation*, 105, 8, 1117.
- Lambert PM, Morris HF, Ochi S, 2000. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Annals of Periodontology*, 5, 1, 79-89.
- Lamont R, Jenkinson H, 2000. Subgingival colonization by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral microbiology and immunology*, 15, 6, 341-9.
- Lan C-CE, Wu C-S, Huang S-M, Kuo H-Y, Wu I-H, Wen C-H, Chai C-Y, Fang A-H, Chen G-S, 2011. High-Glucose Environment Inhibits p38MAPK Signaling and Reduces Human  $\beta$ -3 Expression in Keratinocytes. *Molecular Medicine*, 17, 7-8, 771.

- Lan CC, Wu CS, Huang SM, Kuo HY, Wu IH, Liang C, Chen GS, 2012. High-glucose environment reduces human  $\beta$ -defensin-2 expression in human keratinocytes: implications for poor diabetic wound healing. *British Journal of Dermatology*, 166, 6, 1221-9.
- Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S, 1990. Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. *Journal of Clinical Periodontology*, 17, 10, 714-21.
- Last NB, Schlamadinger DE, Miranker AD, 2013. A common landscape for membrane-active peptides. *Protein Science*, 22, 7, 870-82.
- Lehrer RI, 2004. Primate defensins. *Nature Reviews Microbiology*, 2, 9, 727-38.
- Lehrer RI, Ganz T. Defensins: endogenous antibiotic peptides from human leukocytes. *Ciba Found Symp*, 276-90.
- Lehrer RI, Ganz T, Szklarek D, Selsted M, 1988. Modulation of the in vitro candidacidal activity of human neutrophil defensins by target cell metabolism and divalent cations. *Journal of Clinical Investigation*, 81, 6, 1829.
- Lehrer RI, Lichtenstein AK, Ganz T, 1993. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annual review of immunology*, 11, 1, 105-28.
- Li Y-Y, Cheung BM, Wong LY, Hwang IS, Kumana CR, Tang F, 2005. Adrenomedullin gene expression and levels in the cardiovascular system after treatment with lipopolysaccharide. *Neuropeptides*, 39, 2, 73-80.
- Li YY, Wong LY, Cheung BM, Hwang IS, Tang F, 2005. Differential induction of adrenomedullin, interleukins and tumour necrosis factor- $\alpha$  by lipopolysaccharide in rat tissues in vivo. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 32, 12, 1110-8.
- Liao S, Wong P, Cheung B, Tang F, 2013. Effects of adrenomedullin on tumour necrosis factor alpha, interleukins, endothelin-1, leptin, and adiponectin in the epididymal fat and soleus muscle of the rat. *Hormone and Metabolic Research*, 45, 01, 31-7.
- Lie M, Timmerman M, Velden Uvd, Weijden Gvd, 1998. Evaluation of 2 methods to assess gingival bleeding in smokers and non-smokers in natural and experimental gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 25, 9, 695-700.
- Lillard JW, Boyaka PN, Chertov O, Oppenheim JJ, McGhee JR, 1999. Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptide defensins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 2, 651-6.
- Lim L, Tay F, Sum C, Thai A, 2007. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology*, 34, 2, 118-23.
- Lindhe J, Attström R, Björn AL, 1968. Influence of sex hormones on gingival exudation in dogs with chronic gingivitis. *Journal of periodontal research*, 3, 4, 279-83.
- Lindhe J, Attström R, Björn AL, 1968. Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis-free female dogs. *Journal of periodontal research*, 3, 4, 273-8.
- Lindquist L, Carlsson G, Jemt T, 1996. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clinical oral implants research*, 7, 4, 329-36.
- Linzmeier RM, Ganz T, 2005. Human defensin gene copy number polymorphisms: comprehensive analysis of independent variation in  $\alpha$ - and  $\beta$ -defensin regions at 8p22-p23. *Genomics*, 86, 4, 423-30.



- Liskmann S, Zilmer M, Vihalemm T, Salum O, Fischer K, 2004. Correlation of peri-implant health and myeloperoxidase levels: a cross-sectional clinical study. *Clinical oral implants research*, 15, 5, 546-52.
- Listgarten M, 1999. Formation of dental plaque and other oral biofilms. *Dental plaque revisited: oral biofilms in health and disease*. Cardiff: Bioline, 187-210.
- Liu-DeRyke X, Collingridge DS, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rhoney DH, 2009. Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury. *Neurocritical care*, 11, 2, 151.
- Liu C-Y, Lin H-C, Yu C-T, Lin S-M, Lee K-Y, Chen H-C, Chou C-L, Huang C-D, Chou P-C, Liu W-T, 2007. The concentration-dependent chemokine release and pro-apoptotic effects of neutrophil-derived  $\alpha$ -defensin-1 on human bronchial and alveolar epithelial cells. *Life sciences*, 80, 8, 749-58.
- Liu L, Zhao C, Heng HH, Ganz T, 1997. The human  $\beta$ -defensin-1 and  $\alpha$ -defensins are encoded by adjacent genes: two peptide families with differing disulfide topology share a common ancestry. *Genomics*, 43, 3, 316-20.
- Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, Graves DT, 2006. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *Journal of dental research*, 85, 6, 510-4.
- Liu R, Desta T, He H, Graves DT, 2004. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology*, 145, 6, 2997-3003.
- Loder RT, 1988. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clinical orthopaedics and related research*, 232, 210-6.
- Loe H, Holm-Pedersen P, 1964. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 3, 171-7.
- Loesche W, Gusberti F, Mettraux G, Higgins T, Syed S, 1983. Relationship between oxygen tension and subgingival bacterial flora in untreated human periodontal pockets. *Infection and immunity*, 42, 2, 659-67.
- Loesche WJ, 1975. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral sciences reviews*, 9, 65-107.
- Loos B, Craandijk J, Hoek F, Wertheim-van Dillen P, Van Der Velden U, 2000. C-reactive protein and other markers of systemic inflammation in relation to cardiovascular diseases are elevated in periodontitis. *J Periodontol*, 71, 1528-34.
- Loos BG, Roos MT, Schellekens PTA, Velden Uvd, Miedema F, 2004. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *Journal of periodontology*, 75, 4, 557-64.
- Löe H, 1967. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *Journal of periodontology*, 38, 6 Part II, 610-6.
- Löe H, 1993. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 16, 1, 329-34.
- Löe H, Anerud A, Boysen H, Smith M, 1978. The natural history of periodontal disease in man. Study design and baseline data. *Journal of periodontal research*, 13, 6, 550-62.
- Löe H, Silness J, 1963. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21, 6, 533-51.
- Löe H, Theilade E, Jensen SB, 1965. Experimental gingivitis in man. *Journal of periodontology*, 36, 3, 177-87.

- Lu Q, Jin L, Darveau RP, Samaranayake LP, 2004. Expression of human  $\beta$ -defensins-1 and-2 peptides in unresolved chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 39, 4, 221-7.
- Ludwig DS, Ebbeling CB, 2001. Type 2 diabetes mellitus in children: primary care and public health considerations. *Jama*, 286, 12, 1427-30.
- Lundy FT, O'Hare MM, McKibben BM, Fulton CR, Briggs JE, Linden GJ, 2006. Radioimmunoassay quantification of adrenomedullin in human gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol*, 51, 4, 334-8.
- Lundy FT, Orr DF, Shaw C, Lamey PJ, Linden GJ, 2005. Detection of individual human neutrophil alpha-defensins (human neutrophil peptides 1, 2 and 3) in unfractionated gingival crevicular fluid--a MALDI-MS approach. *Mol Immunol*, 42, 5, 575-9.
- MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA, 1992. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *Journal of periodontology*, 63, 11, 908-13.
- Machion L, Andia DC, Lecio G, Nociti FH, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, 2006. Locally Delivered Doxycycline as an Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Smokers: A 2-Year Follow-Up. *Journal of periodontology*, 77, 4, 606-13.
- Machion L, Andia DC, Saito D, Klein MI, Gonçalves RB, Casati MZ, Nociti FH, Sallum EA, 2004. Microbiological changes with the use of locally delivered doxycycline in the periodontal treatment of smokers. *Journal of periodontology*, 75, 12, 1600-4.
- Mackewicz CE, Yuan J, Tran P, Diaz L, Mack E, Selsted ME, Levy JA, 2003.  $\alpha$ -Defensins can have anti-HIV activity but are not CD8 cell anti-HIV factors. *Aids*, 17, 14, F23-F32.
- Mackler B, Frostad K, Robertson P, Levy B, 1977. Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 12, 1, 37-45.
- Mackler BF, Waldrop TC, Schur P, Robertson PB, Levy BM, 1978. IgG subclasses in human periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 13, 2, 109-19.
- Madianos P, Bobetsis Y, Kinane D, 2005. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, s6, 57-71.
- Mahajan A, Singh B, Kashyap D, Kumar A, Mahajan P, 2013. Interspecies communication and periodontal disease. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher KE, Fukuda MM, Pichyangkul S, 2009. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res*, 44, 4, 557-64.
- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher K, Fukuda M, Pichyangkul S, 2009. Cigarette smoke extract modulates human  $\beta$ -defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *Journal of periodontal research*, 44, 4, 557-64.
- Mailhot J, Potempa J, Stein S, Travis J, Sterrett J, Hanes PJ, Russell C, 1998. A relationship between proteinase activity and clinical parameters in the treatment of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 25, 7, 578-84.

- Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S, Amano A, 2008. Relationship of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Molecular Oral Microbiology*, 23, 4, 348-51.
- Malamud D, Abrams W, Barber C, Weissman D, Rehtanz M, Golub E, 2011. Antiviral activities in human saliva. *Advances in dental research*, 23, 1, 34-7.
- Malik AN, Al-Kafaji G, 2007. Glucose regulation of  $\beta$ -defensin-1 mRNA in human renal cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 353, 2, 318-23.
- Mann Jr WV, 1963. The correlation of gingivitis pocket depth and exudate from the gingival crevice. *Journal of Periodontology*, 34, 4, 379-87.
- Manouchehr-Pour M, Spagnuolo P, Rodman H, Bissada N, 1981. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *Journal of periodontology*, 52, 8, 410-5.
- Mäntylä P, Stenman M, Kinane D, Salo T, Suomalainen K, Tikanoja S, Sorsa T, 2006. Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test. *Journal of periodontal research*, 41, 6, 503-12.
- Mariggio M, Guida L, Laforgia A, Santacroce R, Curci E, Montemurro P, Fumarulo R, 2001. Nicotine effects on polymorphonuclear cell apoptosis and lipopolysaccharide-induced monocyte functions. A possible role in periodontal disease? *Journal of periodontal research*, 36, 1, 32-9.
- Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K, 2009. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *The open dentistry journal*, 3, 114.
- Marsh P, 1994. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*, 8, 2, 263-71.
- Martens L, De Smet S, Yusof M, Rajasekharan S, 2017. Association between overweight/obesity and periodontal disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 18, 2, 69-82.
- Marutsuka K, Hatakeyama K, Sato Y, Yamashita A, Sumiyoshi A, Asada Y, 2003. Immunohistological localization and possible functions of adrenomedullin. *Hypertension Research*, 26, Suppl, S33-S40.
- Mathers CD, Loncar D, 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, 3, 11, e442.
- Mattar EH, Almehdar HA, Yacoub HA, Uversky VN, Redwan EM, 2016. Antimicrobial potentials and structural disorder of human and animal defensins. *Cytokine & growth factor reviews*, 28, 95-111.
- Mavropoulos A, Aars H, Brodin P, 2003. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *Journal of clinical periodontology*, 30, 3, 214-21.
- McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Lettieri G, Barrio DA, Cortizo AM, 2001. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC cell biology*, 2, 1, 16.
- McDermott NE, Chuang S-K, Woo VV, Dodson TB, 2003. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18, 6.

- McKay M, Olson E, Hesla M, Panyutich A, Ganz T, Perkins S, Rossomando E, 1999. Immunomagnetic recovery of human neutrophil defensins from the human gingival crevice. *Molecular Oral Microbiology*, 14, 3, 190-3.
- McMullen J, Dyke TV, Horoszewicz H, Genco R, 1981. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 52, 4, 167-73.
- McSharry C, Banham S, Boyd G, 1985. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clinical & Experimental Allergy*, 15, 5, 487-94.
- Mealey B, 2000. Diabetes and periodontal diseases (position paper). *J Periodontol*, 71, 664-78.
- Mealey BL, 1996. Periodontal implications: medically compromised patients. *Annals of Periodontology*, 1, 1, 256-321.
- Mealey BL, Moritz AJ, 2003. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology 2000*, 32, 1, 59-81.
- Mealey BL, Oates TW, 2006. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 77, 8, 1289-303.
- Mealey BL, Ocampo GL, 2007. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 44, 1, 127-53.
- Mettraux G, Gusberti F, Graf H, 1984. Oxygen Tension (pO<sub>2</sub>) in Untreated Human Periodontal Pockets\*. *Journal of periodontology*, 55, 9, 516-21.
- Meurman JH, Collin H-L, Niskanen L, Töyry J, Alakuijala P, Keinänen S, Uusitupa M, 1998. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects: the role of the autonomic nervous system. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 86, 1, 69-76.
- Meyer DH, Lippmann JE, Fives-Taylor PM, 1996. Invasion of epithelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a dynamic, multistep process. *Infection and immunity*, 64, 8, 2988-97.
- Meyle J, Chapple I, 2015. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69, 1, 7-17.
- Miles K, Clarke DJ, Lu W, Sibinska Z, Beaumont PE, Davidson DJ, Barr TA, Campopiano DJ, Gray M, 2009. Dying and necrotic neutrophils are anti-inflammatory secondary to the release of  $\alpha$ -defensins. *The Journal of Immunology*, 183, 3, 2122-32.
- Miyasaki KT, Bodeau AL, Ganz T, Selsted ME, Lehrer RI, 1990. In vitro sensitivity of oral, gram-negative, facultative bacteria to the bactericidal activity of human neutrophil defensins. *Infection and immunity*, 58, 12, 3934-40.
- Miyasaki KT, Lehrer RI, 1998.  $\beta$ -sheet antibiotic peptides as potential dental therapeutics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 9, 4, 269-80.
- Miyasaki KT, Wilson ME, Brunetti AJ, Genco RJ, 1986. Oxidative and nonoxidative killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by human neutrophils. *Infection and immunity*, 53, 1, 154-60.
- Mongardini C, Steenberghe Dy, Dekeyser C, Quirynen M, 1999. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *Journal of periodontology*, 70, 6, 632-45.

- Monnier VM, Bautista O, Kenny D, Sell DR, Fogarty J, Dahms W, Cleary PA, Lachin J, Genuth S, 1999. Skin collagen glycation, glycooxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 48, 4, 870-80.
- Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR, 1996. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes*, 45, Supplement 3, S67-S72.
- Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM, 2011. Antimicrobial-sensing proteins in obesity and type 2 diabetes: the buffering efficiency hypothesis. *Diabetes Care*, 34, Supplement 2, S335-S41.
- Morfis M, Christopoulos A, Sexton PM, 2003. RAMPs: 5 years on, where to now? *Trends in pharmacological sciences*, 24, 11, 596-601.
- Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H, 2004. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *Journal of clinical periodontology*, 31, 4, 267-72.
- Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL, 2005. Dental implant failure rates and associated risk factors. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 20, 4.
- Müller C, Autenrieth I, Peschel A, 2005. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 62, 12, 1297-307.
- MY Cheung B, Tang F, 2012. Adrenomedullin: exciting new horizons. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 6, 1, 4-17.
- Nagaoka I, Suzuki K, Murakami T, Niyonsaba F, Tamura H, Hirata M, 2010. Evaluation of the effect of  $\alpha$ -defensin human neutrophil peptides on neutrophil apoptosis. *International journal of molecular medicine*, 26, 6, 925-34.
- Nagaoka I, Tamura H, Hirata M, 2006. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. *The Journal of Immunology*, 176, 5, 3044-52.
- Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT, 2004. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *Journal of Investigative Dermatology*, 123, 1, 87-92.
- Nakamura S, Saitoh M, Yamazaki M, Nishimura M, Kurashige Y, Arakawa T, Takuma T, Kaku T, Abiko Y, 2010. Nicotine induces upregulated expression of beta defensin-2 via the p38MAPK pathway in the HaCaT human keratinocyte cell line. *Med Mol Morphol*, 43, 4, 204-10.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, 2009. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*, 52, 1, 17.
- Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A, 2007. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 34, 10, 835-43.
- Nemeth BC, Varkonyi T, Somogyvari F, Lengyel C, Fehertemplomi K, Nyiraty S, Kempler P, Mandi Y, 2014. Relevance of alpha-defensins (HNP1-3) and defensin beta-1 in diabetes. *World J Gastroenterol*, 20, 27, 9128-37.

- Newbrun E, 1996. Indices to Measure Gingival Bleeding\*. *Journal of periodontology*, 67, 6, 555-61.
- Nibali L, D'aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS, 2007. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *Journal of clinical periodontology*, 34, 11, 931-7.
- Nield-Gehrig JS, 2005. Dental plaque biofilms. *Journal of Practical Hygiene*, 14, 16, 1-6.
- Nilsson P, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Cederholm J, 2004. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes—data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes & metabolism*, 30, 3, 261-8.
- Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K, Sata M, Kangawa K, Matsuo H, Goto A, 2001. Adrenomedullin Induces Endothelium-Dependent Vasorelaxation via the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Dependent Pathway in Rat Aorta. *Circulation research*, 89, 1, 63-70.
- Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y, 2003. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in a 2-way relationship. *Journal of Periodontology*, 74, 1, 97-102.
- Nishimura M, Abiko Y, Kurashige Y, Takeshima M, Yamazaki M, Kusano K, Saitoh M, Nakashima K, Inoue T, Kaku T, 2004. Effect of defensin peptides on eukaryotic cells: primary epithelial cells, fibroblasts and squamous cell carcinoma cell lines. *Journal of dermatological science*, 36, 2, 87-95.
- Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H, 2006. Human defensins and cathelicidins in the skin: beyond direct antimicrobial properties. *Critical Reviews™ in Immunology*, 26, 6.
- Niyonsaba F, Ogawa H, Nagaoka I, 2004. Human  $\beta$ -defensin-2 functions as a chemotactic agent for tumour necrosis factor- $\alpha$ -treated human neutrophils. *Immunology*, 111, 3, 273-81.
- Niyonsaba F, Someya A, Hirata M, Ogawa H, Nagaoka I, 2001. Evaluation of the effects of peptide antibiotics human  $\beta$ -defensins-1/-2 and LL-37 on histamine release and prostaglandin D2 production from mast cells. *European journal of immunology*, 31, 4, 1066-75.
- Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Sayama K, Hashimoto K, Nagaoka I, Okumura K, Ogawa H, 2007. Antimicrobial peptides human  $\beta$ -defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 3, 594-604.
- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin ED, 2001. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of periodontology*, 72, 9, 1221-7.
- Obradović R, Kesić L, Gašić J, Petrović M, Živković N, 2012. Role of smoking in periodontal disease among diabetic patients. *West Indian Medical Journal*, 61, 1, 98-101.
- Odetti P, Traverso N, Cosso L, Noberasco G, Pronzato M, Marinari U, 1996. Good glycaemic control reduces oxidation and glycation end-products in collagen of diabetic rats. *Diabetologia*, 39, 12, 1440-7.
- Offenbacher S, Barros SP, Paquette DW, Winston JL, Biesbrock AR, Thomason RG, Gibb RD, Fulmer AW, Tiesman JP, Juhlin KD, 2009. Gingival transcriptome patterns during induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *Journal of periodontology*, 80, 12, 1963-82.

- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J, 1996. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of periodontology*, 67, 10s, 1103-13.
- Ogawa T, Tarkowski A, McGhee M, Moldoveanu Z, Mestecky J, Hirsch H, Koopman W, Hamada S, McGhee J, Kiyono H, 1989. Analysis of human IgG and IgA subclass antibody-secreting cells from localized chronic inflammatory tissue. *The Journal of Immunology*, 142, 4, 1150-8.
- Okumura K, Itoh A, Isogai E, Hirose K, Hosokawa Y, Abiko Y, Shibata T, Hirata M, Isogai H, 2004. C-terminal domain of human CAP18 antimicrobial peptide induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma SAS-H1 cells. *Cancer letters*, 212, 2, 185-94.
- Oppenheim J, Biragyn A, Kwak L, Yang D, 2003. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Annals of the rheumatic diseases*, 62, suppl 2, ii17-ii21.
- Orbak R, Tezel A, Canakci V, Demir T, 2002. The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. *Journal of international medical research*, 30, 2, 116-25.
- Oudhoff MJ, Blaauboer ME, Nazmi K, Scheres N, Bolscher JG, Veerman EC, 2010. The role of salivary histatin and the human cathelicidin LL-37 in wound healing and innate immunity. *Biological chemistry*, 391, 5, 541-8.
- Owji A, Smith DM, Coppock HA, Morgan D, Bhogal R, Ghatei MA, Bloom SR, 1995. An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology*, 136, 5, 2127-34.
- Ozkavaf A, Aras H, Huri C, Yamalik N, Kiliñç A, Kiliñç K, Caglayan F, 2001. Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *Journal of oral science*, 43, 1, 41-8.
- Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons-Prince ML, Godat MS, Waring MB, Babu JP, 1995. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*, 66, 12, 1047-55.
- Page RC, 1991. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 26, 3, 230-42.
- Page RC, 1992. Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 63, 4s, 356-66.
- Page RC, Kornman KS, 1997. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, 1, 9-11.
- Page RC, Schroeder HE, 1982. Periodontitis in man and other animals. A comparative review, S. karger, p.
- Page RC, Simpson DM, Ammons WF, 1975. Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease IV. The periodontal and dental status of a group of aged great apes. *Journal of periodontology*, 46, 3, 144-55.
- Palmer R, Matthews J, Wilson R, 1999. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology*, 26, 3, 158-63.
- Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA, 2005. Mechanisms of action of environmental factors—tobacco smoking. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, s6, 180-95.

- Papapanou PN, 1996. Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of periodontology*, 1, 1, 1-36.
- Paques M, Massin P, Gaudric A, 1997. Growth factors and diabetic retinopathy. *Diabetes & metabolism*, 23, 2, 125-30.
- Paquette D, Oringer R, Lessem J, Offenbacher S, Genco R, Persson GR, Santucci EA, Williams RC, 2003. Locally delivered minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *Journal of clinical periodontology*, 30, 9, 787-94.
- Pauletto NC, Liede K, Nieminen A, Larjava H, Uitto V-J, 2000. Effect of cigarette smoking on oral elastase activity in adult periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, 71, 1, 58-62.
- Payne W, Page RC, Ogilvie A, Hall W, 1975. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*, 10, 2, 51-64.
- Pereira AL, Holzhausen M, Franco GC, Cortelli SC, Cortelli JR, 2012. Human beta-defensin 2 and protease activated receptor-2 expression in patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*, 57, 12, 1609-14.
- Perez HD, Kelly E, Elfman F, Armitage G, Winkler J, 1991. Defective polymorphonuclear leukocyte formyl peptide receptor (s) in juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Investigation*, 87, 3, 971.
- Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B, 1999. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *Journal of clinical periodontology*, 26, 1, 9-13.
- Petit M, Hovenkamp E, Hamann D, Roos M, Van der Velden U, Miedema F, Loos B, 2001. Phenotypical and functional analysis of T cells in periodontitis. *Journal of periodontal research*, 36, 4, 214-20.
- Peto J, (2012). That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4, Nature Publishing Group.
- Petro TM, Peterson DS, Fung YK, 1992. Nicotine enhances interleukin production of rat splenic T lymphocytes. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 14, 3, 463-75.
- Petropoulos G, McKay IJ, Hughes FJ, 2004. The association between neutrophil numbers and interleukin-1 $\alpha$  concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 31, 5, 390-5.
- Pickup J, Mattock M, Chusney G, Burt D, 1997. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*, 40, 11, 1286-92.
- Pierson T, Learmonth-Pierson S, Pinto D, van Hoek ML, 2013. Cigarette smoke extract induces differential expression levels of beta-defensin peptides in human alveolar epithelial cells. *Tobacco induced diseases*, 11, 1, 10.
- Pingel LC, Kohlgraf KG, Hansen CJ, Eastman CG, Dietrich DE, Burnell KK, Srikantha RN, Xiao X, Bélanger M, Progulsk-Fox A, 2008. Human  $\beta$ -defensin 3 binds to hemagglutinin B (rHagB), a non-fimbrial adhesin from *Porphyromonas gingivalis*, and attenuates a pro-inflammatory cytokine response. *Immunology and cell biology*, 86, 8, 643-9.
- Porter EM, Liu L, Oren A, Anton PA, Ganz T, 1997. Localization of human intestinal defensin 5 in Paneth cell granules. *Infection and immunity*, 65, 6, 2389-95.



- Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, Muff R, Fischer JA, Foord SM, 2002. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacological Reviews*, 54, 2, 233-46.
- Preber H, Bergström J, 1985. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontologica Scandinavica*, 43, 5, 315-20.
- Preber H, Bergström J, 1986. Effect of non-surgical treatment on gingival bleeding in smokers and non-smokers. *Acta Odontologica Scandinavica*, 44, 2, 85-9.
- Preber H, Bergström J, 1990. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *Journal of clinical periodontology*, 17, 5, 324-8.
- Preber H, Linder L, Bergström J, 1995. Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. *Journal of clinical periodontology*, 22, 12, 946-52.
- Preshaw P, Alba A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R, 2012. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55, 1, 21-31.
- Preshaw PM, 2009. Periodontal disease and diabetes. *Journal of dentistry*, 37, 8, S575-S7.
- Prochaska J, Goldstein M, 1991. Process of smoking cessation. Implications for clinicians. *Clinics in chest medicine*, 12, 4, 727-35.
- Pucher J, Stewart J, 2004. Periodontal disease and diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 4, 1, 46-50.
- Pucher JJ, Shibley O, Dentino AR, Ciancio SG, 1997. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers. *Journal of periodontology*, 68, 9, 851-6.
- Puklo M, Guentsch A, Hiemstra P, Eick S, Potempa J, 2008. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria. *Molecular Oral Microbiology*, 23, 4, 328-35.
- Puklo M, Guentsch A, Hiemstra PS, Eick S, Potempa J, 2008. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria. *Oral Microbiology and Immunology*, 23, 4, 328-35.
- Quayle AJ, Porter EM, Nussbaum AA, Wang YM, Brabec C, Yip K-P, Mok SC, 1998. Gene expression, immunolocalization, and secretion of human defensin-5 in human female reproductive tract. *The American journal of pathology*, 152, 5, 1247.
- Radek K, Gallo R. Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system. *Seminars in immunopathology*, 27-43.
- Radek KA, Elias PM, Taupenot L, Mahata SK, O'Connor DT, Gallo RL, 2010. Neuroendocrine nicotinic receptor activation increases susceptibility to bacterial infections by suppressing antimicrobial peptide production. *Cell host & microbe*, 7, 4, 277-89.
- RAJ PA, ANTONYRAJ KJ, KARUNAKARAN T, 2000. Large-scale synthesis and functional elements for the antimicrobial activity of defensins. *Biochemical Journal*, 347, 3, 633-41.
- Ramón JM, Echeverría JJ, 2002. Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of clinical periodontology*, 29, 8, 771-6.

- Rawlinson A, Grummitt JM, Walsh TF, Ian Douglas C, 2003. Interleukin 1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *Journal of clinical periodontology*, 30, 1, 42-8.
- Renvert S, Dahlén G, Wikström M, 1998. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology*, 25, 2, 153-7.
- Rhodes CJ, 2005. Type 2 diabetes-a matter of  $\beta$ -cell life and death? *Science*, 307, 5708, 380-4.
- Ritchie CS, 2009. Mechanistic links between type 2 diabetes and periodontitis. *Journal of dentistry*, 37, 8, S578-S9.
- Rivas-Santiago B, Serrano CJ, Enciso-Moreno JA, 2009. Susceptibility to infectious diseases based on antimicrobial peptide production. *Infection and immunity*, 77, 11, 4690-5.
- Rosa GM, Lucas GQ, Lucas ON, 2008. Cigarette smoking and alveolar bone in young adults: a study using digitized radiographs. *Journal of periodontology*, 79, 2, 232-44.
- Rüdin H, Overdiek H, Rateitschak K, 1970. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helvetica odontologica acta*, 14, 1, 21.
- Ryan ME, Ramamurthy NS, Sorsa T, Golub LM, 1999. MMP-Mediated Events in Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878, 1, 311-34.
- Ryder MI, Pons B, Adams D, Beiswanger B, Blanco V, Bogle G, Donly K, Hallmon W, Hancock EB, Hanes P, 1999. Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology*, 26, 10, 683-91.
- Sağlık Bakanlığı T, 2012. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012.
- Sahasrabudhe K, Kimball J, Morton T, Weinberg A, Dale B, 2000. Expression of the antimicrobial peptide, human  $\beta$ -defensin 1, in duct cells of minor salivary glands and detection in saliva. *Journal of dental research*, 79, 9, 1669-74.
- Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S, 1997. Monocytic TNF $\alpha$  secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, 24, 1, 8-16.
- Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S, 1997. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of periodontology*, 68, 2, 127-35.
- Santana RB, Xu L, Chase HB, Amar S, Graves DT, Trackman PC, 2003. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes*, 52, 6, 1502-10.
- Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N, (2011). türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II.(TURDEP II).
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28, 2, 169-80.
- Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ, 1998. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *Journal of periodontology*, 69, 2, 120-8.

- Scabbia A, Cho K-S, Sigurdsson TJ, Kim C-K, Trombelli L, 2001. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *Journal of Periodontology*, 72, 1, 43-9.
- Schmidt AM, Du Yan S, Wautier J-L, Stern D, 1999. Activation of receptor for advanced glycation end products. *Circulation research*, 84, 5, 489-97.
- Schmidt AM, Hori O, Cao R, Du Yan S, Brett J, Wautier J-L, Ogawa S, Kuwabara K, Matsumoto M, Stern D, 1996. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes*, 45, Supplement 3, S77-S80.
- Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan S, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB, 1996. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *Journal of periodontal research*, 31, 7, 508-15.
- Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC, 2005. Human defensins. *Journal of molecular medicine*, 83, 8, 587-95.
- Schroeder H, Beer GD, Attström R, 1975. Initial gingivitis in dogs. *Journal of periodontal research*, 10, 3, 128-42.
- Schroeder H, Münzel-Pedrazzoli S, Page R, 1973. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Archives of oral biology*, 18, 7, 899IN11923-922IN12.
- Schroeder HE, Listgarten MA, 1997. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology 2000*, 13, 1, 91-120.
- Schwartz-Arad D, Samet N, Samet N, Mamlider A, 2002. Smoking and complications of endosseous dental implants. *Journal of periodontology*, 73, 2, 153-7.
- Scott MG, Hancock RE, 2000. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Critical Reviews™ in Immunology*, 20, 5.
- Sculley DV, Langley-Evans SC, 2002. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61, 1, 137-43.
- Selsted ME, Miller SI, Henschen AH, Ouellette AJ, 1992. Enteric defensins: antibiotic peptide components of intestinal host defense. *The Journal of Cell Biology*, 118, 4, 929-36.
- Selsted ME, Tang Y-Q, Morris WL, McGuire PA, Novotny MJ, Smith W, Henschen AH, Cullor JS, 1996. Purification, primary structures, and antibacterial activities of  $\beta$ -defensins, a new family of antimicrobial peptides from bovine neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*, 271, 27, 16430-.
- Semlali A, Witoled C, Alanazi M, Rouabhia M, 2012. Whole cigarette smoke increased the expression of TLRs, HBDs, and proinflammatory cytokines by human gingival epithelial cells through different signaling pathways. *PloS one*, 7, 12, e52614.
- Semple F, Webb S, Li HN, Patel HB, Perretti M, Jackson IJ, Gray M, Davidson DJ, Dorin JR, 2010. Human  $\beta$ -defensin 3 has immunosuppressive activity in vitro and in vivo. *European journal of immunology*, 40, 4, 1073-8.
- Seppälä B, Sorsa T, Ainamo J, 1997. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *Journal of periodontology*, 68, 12, 1237-45.
- Seymour GJ, Gemmell E, 2001. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*, 59, 3, 167-73.

- Sezer RE, Marakoğlu K, Sezer H, Marakoğlu İ, 2001. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp ve Dişhekimliği Fakülteleri öğretim elemanlarının sigara kullanım durumu ve sigara ile bağlantılı görüşleri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 23, 1, 25-36.
- Shai Y, 2002. Mode of action of membrane active antimicrobial peptides. Peptide Science, 66, 4, 236-48.
- Shelburne CE, Coulter WA, Olguin DA, Lantz MS, Lopatin DE, 2005. Induction of  $\beta$ -defensin resistance in the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 49, 1, 183-7.
- Shin JE, Choi Y, 2010. *Treponema denticola* suppresses expression of human  $\beta$ -defensin-2 in gingival epithelial cells through inhibition of TNF $\alpha$  production and TLR2 activation. Molecules and cells, 29, 4, 407-12.
- Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ, 1990. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. The Journal of the American Dental Association, 121, 4, 532-6.
- Silness J, L e H, 1964. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta odontologica scandinavica, 22, 1, 121-35.
- Silva JP, Appelberg R, Gama FM, 2016. Antimicrobial peptides as novel anti-tuberculosis therapeutics. Biotechnology advances, 34, 5, 924-40.
- Skarnes RC, Watson DW, 1957. Antimicrobial factors of normal tissues and fluids. Bacteriological reviews, 21, 4, 273.
- Socransky SS, Haffajee AD, 1992. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. Journal of periodontology, 63, 4s, 322-31.
- Socransky SS, Haffajee AD, 2002. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontology 2000, 28, 1, 12-55.
- Socransky SS, Haffajee AD, 2005. Periodontal microbial ecology. Periodontology 2000, 38, 1, 135-87.
- Soehnlein O, Kai-Larsen Y, Frithiof R, Sorensen OE, Kenne E, Scharffetter-Kochanek K, Eriksson EE, Herwald H, Agerberth B, Lindbom L, 2008. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. The Journal of clinical investigation, 118, 10, 3491.
- Soell M, Hassan M, Miliauskaite A, Haikel Y, Selimovic D, 2007. The oral cavity of elderly patients in diabetes. Diabetes & metabolism, 33, S10-S8.
- Sopori M, Goud N, Kaplan A, 1994. Effects of tobacco smoke on the immune system. Immunotoxicology and immunopharmacology, 413.
- Sopori ML, Kozak W, 1998. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. Journal of neuroimmunology, 83, 1, 148-56.
- Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Soszynski D, Kluger MJ, Perryman EK, Snow GE, 1998. Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. Psychoneuroendocrinology, 23, 2, 189-204.
- S orensen OE, Cowland JB, Theilgaard-M onch K, Liu L, Ganz T, Borregaard N, 2003. Wound healing and expression of antimicrobial peptides/polypeptides in human keratinocytes, a consequence of common growth factors. The Journal of Immunology, 170, 11, 5583-9.
- Sorsa T, Ingman T, Suomalainen K, Halinen S, Saari H, Konttinen YT, Uitto VJ, Golub LM, 1992. Cellular source and tetracycline-inhibition of gingival crevicular fluid

- collagenase of patients with labile diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology*, 19, 2, 146-9.
- Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdin A, 1992. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes care*, 15, 7, 900-4.
- Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L, 2010. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53, 1, 138-53.
- Stashenko P, Resmini L, Haffajee A, Socransky S, 1985. Helper and suppressor T cells in periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 20, 5, 515-21.
- Stingu CS, Jentsch H, Eick S, Schaumann R, Rodloff A, Knöfler G, 2012. Microbial profile of patients with periodontitis compared with healthy subjects. *Quintessence International*, 43, 2.
- Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, Fischer GE, 1993. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *Journal of periodontology*, 64, 12, 1225-30.
- Suchetha A, Garg A, Lakshmi P, Bhat D, Sapna N, Apoorva SM, 2013. Adrenomedullin, periodontitis, diabetes-unraveling the equivocal relationship: A clinicobiochemical cross-sectional study. *Contemp Clin Dent*, 4, 4, 454-9.
- Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Eto T, Matsuo H, 1994. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochemical and biophysical research communications*, 201, 3, 1160-6.
- Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H, 1995. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 207, 1, 25-32.
- Takeuchi Y, Nagasawa T, Katagiri S, Kitagawara S, Kobayashi H, Koyanagi T, Izumi Y, 2012. Salivary levels of antibacterial peptide (LL-37/hCAP-18) and cotinine in patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 83, 6, 766-72.
- Tanur E, McQuade MJ, McPherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F, 2000. Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *Journal of periodontology*, 71, 5, 717-22.
- Tarnowski M, Duda-Sobczak A, Lipski J, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska M, 2018. Tobacco smoking decreases clinical symptoms of gingivitis in patients with type 1 diabetes—A cross-sectional study. *Oral diseases*.
- Taubman M, Kawai T, 2001. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 12, 2, 125-35.
- Tavares M, Depaola P, Soparkar P, Joshipura K, 1991. The prevalence of root caries in a diabetic population. *Journal of dental research*, 70, 6, 979-83.
- Taylor GW, 2001. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of periodontology*, 6, 1, 99-112.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, 1996. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 67, 10s, 1085-93.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E, 2013. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of clinical periodontology*, 40, s14.

- TENOVUO J, Alanen P, Larjava H, Viikari J, LEHTONEN OP, 1986. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Oral Sciences*, 94, 4, 338-46.
- Terata K, Miura H, Liu Y, Loberiza F, Gutterman DD, 2000. Human coronary arteriolar dilation to adrenomedullin: role of nitric oxide and K<sup>+</sup> channels. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 279, 6, H2620-H6.
- Territo M, Ganz T, Selsted M, Lehrer R, 1989. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 84, 6, 2017.
- Tew JG, Zhang J-B, Quinn S, Tangada S, Nakashima K, Gunsolley JC, Schenkein HA, Califano JV, 1996. Antibody of the IgG2 Subclass, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, and Early-Onset Periodontitis\*. *Journal of periodontology*, 67, 3s, 317-22.
- Theilade E, Wright W, Jensen SB, Løe H, 1966. Experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*, 1, 1, 1-13.
- Theiss SM, Boden SD, Hair G, Titus L, Morone MA, Ugbo J, 2000. The effect of nicotine on gene expression during spine fusion. *Spine*, 25, 20, 2588-94.
- Thomas E, Jefferson M, Joyner R, Cook G, King C, 1994. Leukocyte myeloperoxidase and salivary lactoperoxidase: identification and quantitation in human mixed saliva. *Journal of dental research*, 73, 2.
- Thorstensson H, Falk H, Hugoson A, Olsson J, 1989. Some salivary factors in insulin-dependent diabetics. *Acta odontologica scandinavica*, 47, 3, 175-83.
- Tipton DA, Dabbous MK, 1995. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 66, 12, 1056-64.
- Tisdell CL, Marcus RE, Heiple KG, 1995. Triple arthrodesis for diabetic peritalar neuroarthropathy. *Foot & ankle international*, 16, 6, 332-8.
- Tomasi C, Wennström JL, 2004. Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *Journal of clinical periodontology*, 31, 8, 589-95.
- Tonetti MS, 1998. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Annals of Periodontology*, 3, 1, 88-101.
- Totti N, McCusker KT, Campbell EJ, Griffin GL, Senior RM, 1984. Nicotine is chemotactic for neutrophils and enhances neutrophil responsiveness to chemotactic peptides. *Science*, 223, 4632, 169-71.
- Trombelli L, Cho KS, Kim CK, Scapoli C, Scabbia A, 2003. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. *Journal of clinical periodontology*, 30, 1, 81-7.
- Tsai C, Hayes C, Taylor GW, 2002. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community dentistry and oral epidemiology*, 30, 3, 182-92.
- Turk Z, Mišur I, Turk N, Benko B, 1999. Rat tissue collagen modified by advanced glycation: correlation with duration of diabetes and glycemic control. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 37, 8, 813-20.
- Turkoglu O, Emingil G, Kutukculer N, Atilla G, 2009. Gingival crevicular fluid levels of cathelicidin LL-37 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 80, 6, 969-76.

- Turkoglu O, Emingil G, Kutukculer N, Atilla G, 2010. Evaluation of gingival crevicular fluid adrenomedullin and human neutrophil peptide 1-3 levels of patients with different periodontal diseases. *J Periodontol*, 81, 2, 284-91.
- Turkoglu O, Eren G, Emingil G, Azarsiz E, Kutukculer N, Atilla G, 2016. Does smoking affect gingival crevicular fluid LL-37 levels following non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis? *Arch Oral Biol*, 61, 98-105.
- Türkcan A, Çakmak D, 2004. Sigara bağımlılarında solunum havasında karbon monoksit düzeyleri. *Bağımlılık Dergisi*, 5, 3, 133-8.
- Türkoglu O, Emingil G, Kütükçüler N, Atilla G, 2010. Evaluation of gingival crevicular fluid adrenomedullin and human neutrophil peptide 1-3 levels of patients with different periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 81, 2, 284-91.
- Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM, 2011. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 38, 3, 219-28.
- Ünlü F, Güneri PG, Hekimgil M, Yeşilbek B, Boyacıoğlu H, 2003. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *Journal of periodontology*, 74, 2, 181-7.
- Üstün K, Alptekin NÖ, 2007. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *European journal of dentistry*, 1, 4, 236.
- Vaahtoniemi L, Räisänen S, Stenfors LE, 1993. Attachment of bacteria to oral epithelial cells in vivo: a possible correlation to gingival health status. *Journal of periodontal research*, 28, 4, 308-11.
- Valore EV, Park CH, Quayle AJ, Wiles KR, McCray Jr PB, Ganz T, 1998. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *Journal of Clinical Investigation*, 101, 8, 1633.
- Van Adrichem L, Hovius S, Van Strik R, Van Der Meulen J, 1992. Acute effects of cigarette smoking on microcirculation of the thumb. *British journal of plastic surgery*, 45, 1, 9-11.
- Van der Velden U, Varoufaki A, Hutter J, Xu L, Timmerman M, Van Winkelhoff A, Loos B, 2003. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *Journal of clinical periodontology*, 30, 7, 603-10.
- Van der Weijden G, De Slegte C, Timmerman M, Van der Velden U, 2001. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. *Journal of clinical periodontology*, 28, 10, 955-60.
- Van Dyke TE, Dave S, 2005. Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7, 1, 3.
- Van Dyke TE, Kornman KS, 2008. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *Journal of periodontology*, 79, 8S, 1503-7.
- Van Eeden S, Hogg J, 2000. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *European Respiratory Journal*, 15, 5, 915-21.
- Vardar-Sengul S, Demirci T, Sen B, Erkizan V, Kurulgan E, Baylas H, 2007. Human  $\beta$  defensin-1 and-2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. *Journal of periodontal research*, 42, 5, 429-37.
- Vashishth D, Gibson G, Khoury J, Schaffler M, Kimura J, Fyhrie D, 2001. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone*, 28, 2, 195-201.

- Venditto MA, 1992. Therapeutic considerations: lower respiratory tract infections in smokers. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 92, 7, 897-900, 3-5.
- Vergnes JN, 2010. Treating periodontal disease may improve metabolic control in diabetics. *Evid Based Dent*, 11, 3, 73-4.
- Verzijl N, DeGroot J, Zaken CB, Braun-Benjamin O, Maroudas A, Bank RA, Mizrahi J, Schalkwijk CG, Thorpe SR, Baynes JW, 2002. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 46, 1, 114-23.
- Waldrop TC, Mackler BF, Schur P, 1981. IgG and IgG Subclasses in Human Periodontitis (Juvenile Periodontitis): Serum Concentrations\*. *Journal of periodontology*, 52, 2, 96-8.
- Wallace RH, 2000. The relationship between cigarette smoking and dental implant failure. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*, 8, 3, 103-6.
- Wang W, Owen SM, Rudolph DL, Cole AM, Hong T, Waring AJ, Lal RB, Lehrer RI, 2004. Activity of  $\alpha$ - and  $\theta$ -defensins against primary isolates of HIV-1. *The Journal of Immunology*, 173, 1, 515-20.
- Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM, 2002. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*, 31, 1, 1-7.
- Wautier J-L, Guillausseau P-J, 1998. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vascular Medicine*, 3, 2, 131-7.
- Weinberg A, Krisanaprakornkit S, Dale B, 1998. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9, 4, 399-414.
- Weiss ST, Segal MR, Sparrow D, Wager C, 1995. Relation of FEV1 and peripheral blood leukocyte count to total mortality the normative aging study. *American journal of epidemiology*, 142, 5, 493-8.
- Wendell KJ, Stein SH, 2001. Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *Journal of periodontology*, 72, 8, 1038-44.
- Wheeler TT, Hood KA, 2005. The mammalian innate immune system: potential targets for drug development. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 5, 2, 237-47.
- WHO, 2015. Organization WH, 2015. Health in 2015: from MDGs, millennium development goals to SDGs, sustainable development goals.
- Prevalence of tobacco smoking, 2015. Erişim. Erişim adresi, <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.
- Tobacco, 2017. Erişim. Erişim adresi, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.
- Willershausen-Zönnchen B, Lemmen C, Hamn G, 1991. Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. *Journal of clinical periodontology*, 18, 3, 190-5.
- Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, Caton J, Cochran DL, Drisko CH, Fiorellini JP, 2001. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *Journal of periodontology*, 72, 11, 1535-44.



- Wimalawansa SJ, 1997. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 11, 2-3.
- Winkel E, Van Winkelhoff A, Timmerman M, Van der Velden U, Van der Weijden G, 2001. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 4, 296-305.
- Winkelhoff Av, Bosch-Tijhof C, Winkel E, Reijden Wvd, 2001. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *Journal of periodontology*, 72, 5, 666-71.
- Wolgin M, Liodakis S, Pries AR, Zakrzewicz A, Kielbassa AM, 2012. HBD-1 and hBD-2 expression in HaCaT keratinocytes stimulated with nicotine. *Archives of oral biology*, 57, 6, 814-9.
- Wong HK, Tang F, Cheung TT, Cheung BM, 2014. Adrenomedullin and diabetes. *World J Diabetes*, 5, 3, 364-71.
- Wong HK, Tang F, Cheung TT, Cheung BMY, 2014. Adrenomedullin and diabetes. *World journal of diabetes*, 5, 3, 364.
- Wong LY, Cheung BM, Li Y-Y, Tang F, 2005. Adrenomedullin is both proinflammatory and antiinflammatory: its effects on gene expression and secretion of cytokines and macrophage migration inhibitory factor in NR8383 macrophage cell line. *Endocrinology*, 146, 3, 1321-7.
- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT, 2000. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *American Journal of Epidemiology*, 151, 3, 273-82.
- Wu Y, Shu R, Luo LJ, Ge LH, Xie YF, 2009. Initial comparison of proteomic profiles of whole unstimulated saliva obtained from generalized aggressive periodontitis patients and healthy control subjects. *Journal of periodontal research*, 44, 5, 636-44.
- Yamaguchi M, Takada R, Kambe S, Hatakeyama T, Naitoh K, Yamazaki K, Kobayashi M, 2005. Evaluation of time-course changes of gingival crevicular fluid glucose levels in diabetics. *Biomedical microdevices*, 7, 1, 53-8.
- Yang D, Biragyn A, Kwak LW, Oppenheim JJ, 2002. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends in immunology*, 23, 6, 291-6.
- Yang D, Chertov O, Bykovskaia S, Chen Q, Buffo M, Shogan J, Anderson M, Schröder J, Wang J, Howard O, 1999.  $\beta$ -defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science*, 286, 5439, 525-8.
- Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ, 2001. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37). *Journal of leukocyte biology*, 69, 5, 691-7.
- Yasin B, Wang W, Pang M, Cheshenko N, Hong T, Waring AJ, Herold BC, Wagar EA, Lehrer RI, 2004.  $\theta$  defensins protect cells from infection by herpes simplex virus by inhibiting viral adhesion and entry. *Journal of virology*, 78, 10, 5147-56.
- Yeung MC, Buncio AD, 1984. Leukocyte count, smoking, and lung function. *The American journal of medicine*, 76, 1, 31-7.
- Yilmaz D, Caglayan F, Buber E, Könönen E, Aksoy Y, Gursoy UK, Guncu GN, 2018. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-1 in type 2 diabetes mellitus and periodontitis. *Clinical oral investigations*, 1-6.

- Yilmaz D, Guncu GN, Kononen E, Baris E, Caglayan F, Gursoy UK, 2015. Overexpressions of hBD-2, hBD-3, and hCAP18/LL-37 in Gingiva of Diabetics with Periodontitis. *Immunobiology*, 220, 11, 1219-26.
- Yılmaz D, Güncü GN, Könönen E, Barış E, Çağlayan F, Gursoy UK, 2015. Overexpressions of hBD-2, hBD-3, and hCAP18/LL-37 in gingiva of diabetics with periodontitis. *Immunobiology*, 220, 11, 1219-26.
- Yong X, Chen Y, Tao R, Zeng Q, Liu Z, Jiang L, Ye L, Lin X, 2015. Periodontopathogens and human  $\beta$ -defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. *Journal of periodontal research*, 50, 3, 403-10.
- Yoshida M, Yoshida H, Kitaichi K, Hiramatsu K, Kimura T, Ito Y, Kume H, Yamaki K, Suzuki R, Shibata E, 2001. Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide induce histamine release from rat peritoneal mast cell. *Regulatory peptides*, 101, 1, 163-8.
- Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Seminars in perinatology*, 304-11.
- Zambon J, Grossi S, Machtei E, Ho A, Dunford R, Genco R, 1996. Cigarette Smoking Increases the Risk for Subgingival Infection With Periodontal Pathogens\*. *Journal of periodontology*, 67, 10s, 1050-4.
- Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ, 1988. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 59, 1, 23-31.
- Zhang L, Rozek A, Hancock RE, 2001. Interaction of cationic antimicrobial peptides with model membranes. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 38, 35714-22.
- Zhong D, Yang M, Zhang Y, Wu Q, Wang B, Li C, Yu R, 1998. In vitro sensitivity of oral gram-negative bacteria to the bactericidal activity of defensins. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology*, 16, 1, 26-8.
- Zimmermann GR, Legault P, Selsted ME, Pardi A, 1995. Solution Structure of Bovine Neutrophil.  $\beta$ -Defensin-12: The Peptide Fold of the  $\beta$ -Defensins Is Identical to That of the Classical Defensins. *Biochemistry*, 34, 41, 13663-71.
- Zudaire E, Portal-Núñez S, Cuttitta F, 2006. The central role of adrenomedullin in host defense. *Journal of leukocyte biology*, 80, 2, 237-44.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Ankara’da 1985 yılında doğdu. İlkokula Ankara Halide Edip Adivar İlköğretim Okulu’nda başladı. Daha sonra ilkokul eğitimine Ankara Çubuk Yıldırım Beyazıd İlköğretim Okulu’nda devam edip Sapanca Alaçam İlköğretim Okulu’nda ilkokul eğitimini tamamladı. Ortaokul ve liseyi Ankara Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesinde tamamladıktan sonra 2004 yılında girdiği Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden 2009 yılında mezun oldu. 2011 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi’nde araştırma görevlisi olarak görev yaptıktan sonra 2014 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda doktora programına başladı. Halen 2014 yılında göreve başladığı Sağlık Bilimleri Enstitüsü araştırma görevlisi kadrosunda çalışmaya devam etmektedir.

