



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA PERİODONTAL HASTALIK VE
ADİPOKİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dt. Elif TEKE

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. F.Yeşim KIRZIOĞLU

ISPARTA 2018

KABUL VE ONAY

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji
Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesince yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri
tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Adı Soyadı: Elif TEKE

Uzmanlık Tez Tarihi: 27.02.2018

Tezin Adı: Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Periodontal Hastalık Ve Adipokin
Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.

Üye: Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.

Üye: Yrd. Doç. Dr. Burak DOĞAN
Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.

ONAY: Bu uzmanlık tezi, fakülte yönetim kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri
tarafından uygun görülmüş ve fakülte yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

BEYAN

“Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Periodontal Hastalık ve Adipokin Düzeyleri Arasındaki İlişki” adlı bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesinde belirttiğimi, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Dt. Elif TEKE

İmza



Danışman

Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU



ÖNSÖZ

Klinik bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatarak uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bana büyük bir sabır ve anlayışla destek veren, inanan ve bana kattığı her şey için minnettar olduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na,

Güler yüzü ve pozitif enerjisini her zaman hissettiren, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Zuhâl YETKİN AY ve Prof. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ'a

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda görüş ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Burak DOĞAN ve Yrd. Doç. Dr. Esra Sinem KEMER DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım Dt. Ayşe Rabia IŞIK, Dt. Aykut TAN, Dt. Kübra KARAKOÇ GÜVENÇ ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin farklı aşamalarında bana yol gösteren ve katkı sağlayan hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hakan KORKMAZ, Prof. Dr. HİKMET ORHAN ve Prof. Mustafa CALAPOĞLU'na,

Yaşamım boyunca beni her zaman takdir eden, tüm kararlarımda destekleyen ve beni bu günlere getiren sevgili babam Mustafa ERSÖZ ile sevgili annem Fikriye ERSÖZ'e ve fiziksel olarak uzakta olsak da hep yanımda olan sevgili kardeşim Zeynep ERSÖZ BAYRAM'a,

Beni kendi çocuklarından ayırmayan, sevgi ve desteklerini hiçbir şekilde esirgemeyen sevgili Teke ailesine,

Bana ne kadar şanslı bir insan olduğumu her zaman hissettiren, sonsuz sevgisi ve anlayışıyla hep yanımda olan, hayatımın anlamı biricik eşim Anıl TEKE'ye

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



Tip 2 Diyabetes Mellitusla uzun yıllar mücadele eden ve 22 Ekim 2016'da aramızdan ayrılan şeker dedem Mustafa DİNÇ'e ithafen...

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
BEYAN	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Diyabetes Mellitus (DM).....	5
2.1.1. DM'nin Epidemiyoloji, Tanı ve Sınıflandırılması.....	5
2.1.1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)	9
2.1.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi	9
2.1.1.3. T2DM'ta İnflamasyon	11
2.1.1.4. Diyabetes Mellitus'ta Glisemik Kontrol ve HbA1c.....	14
2.1.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	15
2.2. Periodontal Hastalıklar	17
2.2.1. Periodontal Hastalık Patogenezi	20
2.3. Periodontal Hastalık ve Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	22
2.3.1. Periodontal Hastalık İçin Risk Faktörü Olarak Hiperlipidemi ve Obezite	26
2.4. Adipokinler.....	28
2.4.1. Tümör Nekroz Faktörü -alfa (TNF- α)	30
2.4.2. İnterlökin (IL) -6.....	31
2.4.3. Adiponektin	33
2.4.4. Vaspin	35
2.5. İnflamatuvar Yük Belirteçleri	37
2.5.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	38
2.5.2. Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı (NLO).....	39
2.5.3. Periodontal İnflame Yüzey Alanı (PIYA)	40
2.5.4. Total Dental İndeks (TDİ)	41

2.6. Salya	42
2.6.1. Salyanın Fonksiyonları	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	47
3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi	47
3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)	48
3.2.2. Gingival İndeks (Gİ).....	48
3.2.3. Dişeti Kanama İndeksi (DKİ).....	49
3.2.4. Periodontal Cep Derinliği (PCD)	49
3.2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	49
3.2.6. Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı (PEYA) ve Periodontal İnflame Yüzey Alanı (PİYA)	50
3.2.7. Total Dental İndeks (TDİ)	50
3.3. Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi	51
3.4. Salya Örneklerinin Alınması	51
3.5. Salya Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	52
3.6. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
7. ÖZET VE ABSTRACT	82
8. KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	121
EKLER.....	122

SİMGELER VE KISALTMALAR

A. actinomycetemcomitans : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ADB : Amerikan Diyabet Birliği

ADCĐB : Avrupa Diyabet alışma Birliği

A1C : Glikozillenmiş hemoglobin A1c

AKş : Açlık kan şekeri

ALT : Alanin aminotransferaz

BAG : Bozulmuş açlık glukozu

BGT : Bozulmuş glukoz toleransı

CRP : C-Reaktif protein

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

DM : Diyabetes mellitus

DOS : Dişeti oluğu sıvısı

DSÖ : Dñnya Sağlık Örgütü

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gi : Gingival indeks

Hb : Hemoglobin

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HLA : İnsan lökosit antijeni

Ig : İmmunoglobulin

IL : İnterlökin

İGSÜ : İleri glikasyon son ürünleri

KAS : Klinik ataçman seviyesi

KVH : Kardiyovasküler hastalıklar

KVS : Kardiyovasküler sistem

LDL : Dñřük yoğunluklu lipoprotein

LPS : Lipopolisakkarit

MCP : Monosit kemoatraktan protein

MMP	: Matris metalloproteinaz
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelenmesi Çalışması
NLO	: Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı
OPG	: Osteoprotegerin
<i>P.gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
PCD	: Periodontal cep derinliği
Pİ	: Plak indeksi
PEYA	: Periodontal epitelyal yüzey alanı
PİYA	: Periodontal inflamatuvar yüzey alanı
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer kapp B ligand
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
<i>S. mutans</i>	: <i>Streptococcus mutans</i>
sIgA	: Sekretuar immunoglobulin A
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TBR	: Toll-benzeri reseptör
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri	6
Tablo 2. Diyabetes mellitusun oral bulguları	17
Tablo 3. Total dental indeksin belirlenmesi	51
Tablo 4. Sistemik duruma göre sosyodemografik özellikler.....	55
Tablo 5. Sistemik duruma göre periodontal, metabolik ve salya parametreleri.....	56
Tablo 6. Kontrol grubunda periodontal, metabolik ve salya parametreleri arasındaki ilişkiler.....	57
Tablo 7. T2DM grubunda periodontal, metabolik ve salya parametreleri arasındaki ilişkiler.....	59
Tablo 8. Metabolik kontrol duruma göre sosyodemografik özellikler.....	60
Tablo 9. Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre metabolik parametreleri	61
Tablo 10. Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre periodontal parametreleri ..	62
Tablo 11. Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre salya parametreleri	63
Tablo 12. Diyabet tanı yaşına göre sosyodemografik özellikler	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Tip 2 diyabetes mellitus ve obezite gelişiminde genlerin ve çevrenin rolü. 11
- Şekil 2.** Periodontal hastalık tip 2 diyabetes mellitus arasındaki çift yönlü ilişki için önerilen model..... 24
- Şekil 3.** Diyabet ve periodontitis arasındaki ilişkinin biyolojik olasılığı..... 26



1. GİRİŞ

Periodontal hastalık, dişleri destekleyen dokuların hasar görmesine neden olan biyokimyasal ve hücrel olayların birbirini tetiklemesi ile karakterize, kronik multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalıktır (1). Periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi, kişisel davranışlar ve sistemik risk faktörleri tarafından modifiye edilen konak yanıtı ile infeksiyöz ajanlar arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından düzenlenir (2). Periodontal hastalık; diyabet(3), kardiyovasküler hastalıklar(4), olumsuz gebelik sonuçları(5), kronik obstruktif hastalıklar(6) gibi çeşitli sistemik durumlar için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Periodontal hastalık, dünyada artan bir sağlık sorunu olan diyabetes mellitusa (DM) bağlı retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalıklar ve yara iyileşmesinde bozulma gibi komplikasyonlar arasında bildirilmiştir (7). Son dönemde çalışmalar bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiye odaklanmıştır (8).

DM insülin salımının ve\veya salınan insülinin etkisinin aşikar veya göreceli azlığı sonucu oluşan, kronik hiperglisemik durumla karakterize bir hastalıktır (9). Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)'de insülin yetersizliği ya da dokularda insüline direnç sonucu kan glukoz regülasyonu bozulmuştur (10, 11).

Sistemik inflamasyonun, insülin duyarlılığı ve glukoz dinamiğinde büyük rol oynadığı bilinmektedir (12). Diğer taraftan DM'un periodonsiyuma olan etkisinde rol oynayan mekanizmaların çoğu, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik komplikasyon mekanizmalarına benzemektedir (13).

DM'de kalıcı hiperglisemi sonucunda proteinler geri dönülmez şekilde glikolize olarak ileri glikasyon son ürünlerini (İGSÜ) meydana getirirler (14). Artan İGSÜ'nin periodontopatojenlere karşı oluşan sitokin sekresyonunu artırarak inflamatuvar doku yıkımın şiddetlenmesine yol açtığı ve bağ dokusunda, hücre-hücre, hücre-matris ilişkileri üzerinden biyolojik fonksiyonları bozabildiği ileri sürülmektedir (14, 15). Periodontal hastalıkta lipopolisakkaritler (LPS) ile periodontopatojen mikroorganizmaların ürünlerine karşı oluşan sitokin sekresyonunun, DM'deki İGSÜ aracılı sitokin yanıtının büyüklüğünü arttırdığı düşünülmektedir (15). T2DM'li bireylerde metabolik kontrol seviyesi ile periodontal sağlık arasında doğru orantı olduğu, glisemik kontrolün göstergesi olan Hb1Ac seviyelerindeki artışın,

periodontitis şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (16-19). DM'nin uzun dönem kontrol altına alınmasında, kronik periodontal infeksiyonun kontrolünün gerekli olduğu kabul edilmektedir (15).

Şiddetli periodontitiste ülsere dişeti cep epitelinin toplam alanı yaklaşık olarak bir elin avuç içi yüzey alanına (80-200 mm²) eşittir (20). Periodontal hastalıkta inflamatuvar yük, sistemik dolaşıma geçen bakteriler ve ürünleri ile inflamatuvar mediatörlerin miktarı ile şekillenir. İnflame periodontal doku miktarı arttıkça, sistemik inflamatuvar yükün arttığı düşünülmektedir (17).

Adipoz doku tarafından üretilen sitokinler, proinflamatuvar olayları başlatır ve insülin direncine katkıda bulunurlar (21). Özel endokrin hücreler olarak da düşünülen yağ hücreleri, inflamatuvar (örneğin IL-6, TNF- α) veya antiinflamatuvar (örneğin adiponektin) işlev gören ve inflamasyona katılan çeşitli sitokinler/adipokinler üretir. Bu adipokinler T2DM mekanizmasındaki kilit süreç olarak kabul edilen insülin direnci, enerji dengesi, inflamasyon, kan basıncı, hemostaz ve endotel fonksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli süreçlerin düzenlenmesinde önemlidir (22, 23). T2DM gibi birçok koşulda inflamatuvar sitokinler yükselir ve antiinflamatuvar sitokinler azalır. Yaygın infeksiyöz bir hastalık olan periodontitis, aynı zamanda sistemik bir inflamasyon olarak kabul edilir. Periodontitis varlığında periodontal dokularda bazı inflamatuvar sitokinler üretilir ve dolaşımdaki seviyeleri de yükselir (23).

Akut faz reaktanı olduğu kabul edilen Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeylerinin diyabetik kemirgenlerin yağ dokusunda yükseldiği belirtilmiştir (24). TNF- α , aktif makrofajlar, monositler, yardımcı T lenfositler, düz kas hücreleri, adipositler ve fibroblastlar tarafından üretilir. TNF- α , proinflamatuvar özelliğe sahiptir. Doğal ve kazanılmış bağışıklığı, hücre proliferasyonunu ve apoptozu düzenler. Ayrıca proaterojenik lipoprotein değişikliklerini indükleyebilir ve insülin duyarlılığını azaltabilir (25). Yapılan çalışmalarda diyabetik monositlerin 24-32 kat daha fazla TNF- α salgıladıkları; bu durumun diyabetik periodontitisin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (26).

İnterlökin-6 (IL-6) sistemik inflamasyona katkıda bulunur. İnsülin duyarlılığı ile plazma IL-6 düzeyleri tersine ilişkilidir ve IL-6 insülin sinyalini direk olarak bozar. İnsanlara IL-6 verilmesi dozla ilişkili olarak açlık kan glukozunda artışa neden olur. (27, 28). Periodontitis varlığında IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar belirteçler

sistemik dolaşıma katılırlar (46). Dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve salyada yapılan çalışmalarda IL-6 seviyeleri ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur (29, 30).

Adiponektin viseral yağlanma, insülin direnci ve ateroskleroz ile ilişkili, esas olarak yağ dokudan salınan bir adipokindir (31). Pek çok adipokininin aksine dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonları, obezite, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'de düşüktür (32). Yalnızca yağ hücreleri tarafından sentezlenmesine rağmen adiponektin düzeyleri obezitede azalmakta, bu durumda insülin direnci ve DM gelişmekte, KVH şiddeti artmaktadır. Diğer taraftan kilo kaybı, insülin duyarlılığında iyileşmeyle birlikte artan adiponektin ekspresyonunu sağlar (33). Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), C-Reaktif Protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçler serum adiponektin düzeyinden negatif yönde etkilenir (34). Ayrıca insülin insanlarda ve kemirgenlerde, *in vitro* ve *in vivo* ortamda adiponektin düzeyini artırır (35). Serum ve plazma adiponektin düzeyi vücut yağlılık oranı, bel kalça oranı ve intra-abdominal yağ miktarı ile negatif ilişki gösterir (36). Adiponektinin, gingival epitel hücrelerinde *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) LPS'in proinflamatuvar etkilerini ortadan kaldırdığı gösterilmiş ve adiponektinin periodonsiyumda koruyucu olabileceği düşünülmüştür (37).

Viseral adipoz doku ürünü olan vaspin, serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır (38). Son dönemlerde tanımlanmış adipokinlerden biri olan vaspin; glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynamaktadır (39). T2DM'ta vaspin seviyesinin azaldığı, insülin ve pioglitazon tedavisi ile vaspin seviyesinin normale geldiği gösterilmiştir (40). T2DM'li ve kronik periodontitisli bireylerde DOS'da vaspin miktarları ve konsantrasyonları, kronik periodontitisli ve sistemik sağlıklı bireylerdekinden oldukça yüksek olduğu, vaspinin toplam miktarı ve konsantrasyonunun cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kronik periodontitis grupları arasında azaldığı gösterilmiştir (41).

Periodontal hastalık aktivitesinin belirlenebilmesi ve periodontal risk değerlendirmesi yapılabilmesi için klinik tanı yöntemlerine ek olarak DOS, salya, serum ve plazma gibi vücut sıvıları ayrıntılı tanı amacıyla kullanılır. Salya, oral sağlığının korunması ve idamesi için kritik öneme sahip, oral ve sistemik patolojik durumlarının teşhisinde faydalanılan bir vücut sıvısıdır. Salyanın tanı değerinin diğer

biyolojik sınırlara göre avantajları arasında, invaziv bir yöntem olmaması, özel ekipman gerektirmemesi ve geniş toplumların değerlendirilmesinde kullanılabilir bir yöntem olması yer almaktadır (42, 43).

Adiponektin, IL-6 ve TNF- α , çeşitli çalışmalarda serum, salya ve DOS'da incelenmiş, T2DM ve periodontal hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. vaspin ise T2DM ve periodontal hastalık ile ilişkisini gösteren çalışmalarda yalnızca DOS'da incelenmiştir. T2DM'li bireylerde, salya adipokin düzeyleriyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Çalışma hipotezimiz "T2DM hastalarında metabolik kontrol ile klinik periodontal inflamatuvar durum ve salya adipokin düzeyleri arasında ilişki vardır" şeklinde kuruldu. Ulaşılabilir kaynaklarda salyada vaspin düzeylerini rapor eden bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda;

1. T2DM'de total salya örneklerinde TNF- α , IL-6, adiponektin ve vaspin düzeylerinin belirlenmesi,
2. Metabolik durum ile klinik periodontal inflamatuvar durum ve salya adipokin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve
3. Sistemik sağlıklı bireylerin klinik, laboratuvar ve demografik verileri ile karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetes Mellitus (DM) insülin salımının ve/veya etkisinin azaldığı, karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik bir metabolizma rahatsızlığıdır (9). DM sonucu oluşan kronik hiperglisemi zamanla göz, böbrek, sinir, kalp ve damarlar başta olmak üzere pek çok organın hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği ile sonuçlanabilir. DM'nin oluşumunda pek çok patolojik süreç rol alır. Pankreas hücrelerinin oto immün yıkımı ile oluşan insülin eksikliği, insülin aksiyonlarındaki dirençle sonuçlanan anormallikler gibi çeşitli genetik ve klinik faktörler bu hastalığın etiyojisinde rol oynayabilmektedir (30).

2.1.1. DM'nin Epidemiyoloji, Tanı ve Sınıflandırılması

Diyabetin küresel prevalansı, nüfus yaşlanmasının, kentleşmenin ve buna bağlı yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucu olarak hızla artmaktadır (44). Son otuz yılda dünya çapında diyabet hastası sayısı iki katına çıkmıştır (45). 2010 yılında % 90'ı T2DM olmak üzere dünyada yaklaşık 285 milyon kişi diyabetes mellitustu (44). Tüm dünyada diyabetli birey sayısının, 2030'da 439 milyona ulaşması beklenmektedir (46). Bu artışın büyük bir kısmının ise gelişmekte olan ülkelerde görüleceği tahmin edilmektedir (47).

Ülkemizde Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nın sonuçlarına göre, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığı %13.7'dir (29).

1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından DM'nin geniş bir sınıflaması yapılmıştır. DSÖ'nun yaptığı sınıflandırma DM'u insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan olarak adlandırmıştır. Bu tanımlama yalnızca tedaviye dayalı bir sınıflandırmayı yansıttığı için karışıklığa yol açmıştır. 1997'de Amerikan Diyabet Birliği (ADB) tarafından önerilen, hastalığın patogeneze dayanan yeni tanı ve sınıflandırma kriterleri, 1999'da DSÖ tarafından da kabul edilmiştir.

Çeşitli revizyonlarla birlikte son olarak 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanımı ADB tarafından yapılmış, DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması gerektiği kabul edilmiştir. Buna karşılık, ADB ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (ADÇB) tarafından 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiği savunulmuştur (29, 30).

DM tanısı 4 şekilde konabilmektedir:

1. Açlık kan şekeri (AKŞ)'nin $126\text{mg/dL} \geq (\geq 7\text{mmol/l})$ saptanması. Açlık; en az 8 saat süre ile gıda alımının olmaması şeklinde tanımlanır.
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında glukoz yüklenmesinden 2 saat sonraki kan glukoz seviyesinin $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1 mmol/L) saptanması.
3. HbA1c'nin $\% 6,5$ (48 mmol/mol) ve üzeri olması.
4. DM klasik belirtileri olan poliüri, polidipsi, polifaji ve açıklanamayan kilo kaybının gözlemlenmeye başlaması ve son yemek saatine bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında bakılan plazma glukoz konsantrasyonunun $\geq 200\text{mg/dL}$ ($\geq 11,1\text{mmol/l}$) saptanması (30).

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
AKŞ (≥ 8 saatlik açlıkta)	$\geq 126\text{ mg/dl}$	100-125 mg/dl	$<100\text{ mg/dl}$	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz)	$\geq 200\text{ mg/dl}$	$<140\text{ mg/dl}$	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	$\geq 200\text{ mg/dl}$ + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	$\geq \%6.5$ ($\geq 48\text{ mmol/mol}$)	-	-	-	$\%5.7-6.4$ (39-46 mmol/mol)

Tablo 1: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (29). DM: Diyabetes mellitus, AKŞ: Açlık kan şekeri, 2. saat PG: 2. saat

plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

TEMED tarafından 2016 yılında yayınlanan son kılavuza göre DM tanısı Tablo-1'de gösterilen dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilmektedir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbirinden uyumsuz olarak çıkmış ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diagnostik ise DM tanısı konulmalıdır şeklinde önerilmektedir.

TEMED'e göre tanı için 75 gr glukoz ile standart Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılması, AKŞ'ye göre daha duyarlı ve özgün olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek ve maliyetli olması nedeni ile AKŞ tercih edilmektedir (29).

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre glikolize hemoglobulin'nin (HbA1c) prognostik önemine dair kanıtların artması neticesiyle diyabet tanı testi olarak kullanılabilmesi gündeme gelmiştir. DM tanı kriteri olarak belirgin diyabetiklerde HbA1c seviyeleri % 6.5 ve üzeri değerler kabul edilmektedir. Ulusal ve uluslararası yapılmış toplumsal bazlı çalışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, AKŞ veya OGTT ile tanı alan kişilere göre metabolik açıdan daha olumsuz olduklarını göstermiştir. Testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmemesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (29). Ayrıca günlük glisemik kontrolün takibinde, sıklıkla kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolünün takibinde HbA1c ölçümü kullanılmaktadır (48). HbA1c, en doğru şekilde geçmiş 2-3 aylık dönemdeki glisemik kontrolü yansıtır (49).

Önerilen sınıflandırma, hem klinik aşamaları hem de etiyolojik DM tiplerini ve diğer hiperglisemi kategorilerini kapsar. Klinik sınıflama, etyolojisine bakılmaksızın diyabetin doğal geçmişi boyunca birkaç klinik aşamada ilerlediğini yansıtır. DM olan veya gelişmekte olan kişiler, etyolojiye ilişkin bilgi bulunmaması durumunda bile, klinik özelliklere göre aşamalı olarak kategorize edilebilir. Diyabetin nedenlerinin daha iyi anlaşılması ile etiyolojik tiplere göre sınıflandırma gelişmiştir (50) :

I. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)

- a. İmmun kaynaklı
- b. İdiopatik

II. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

III. Diğer spesifik tipler

- a. β -Hücre fonksiyonlarındaki genetik defektler
- b. İnsülin etkisindeki genetik defektler
- c. Ekzokrin pankreas hastalığı
- d. Endokrinopatiler
- e. İlaç veya kimyasal kaynaklı
- f. İnfeksiyonlar
- g. İmmün aracılı diyabetin nadir formları
- h. Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

DM'lu bireylerin % 5-10'unu oluşturan, geçmişte insüline bağımlı diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak isimlendirilen T1DM'de, hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10'unda otoimmünite dışındaki nedenlere bağlı (Tip 1B) β -hücre yıkımı söz konusudur. (29, 30).

Genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmekle birlikte son yıllarda yetişkin dönemde saptanan T1DM olguları da artmaktadır. Olguların çoğunda 25 yaşından sonra görülen T1DM formu, "erişkinde latent otoimmün diyabet" olarak adlandırılmaktadır (51).

GDM, uzun yıllardır gebelik sırasında başlayan veya tanı konulan herhangi bir düzeydeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Çoğu vakanın doğumla birlikte çözülmesine rağmen, tanım gebelikten sonra da devam edip etmediğine bakılmaksızın geçerlidir. Obezitenin ve diyabetin yaygınlığı, doğum yaşındaki kadınlarda daha fazla T2DM oluşturduğundan, teşhis konmamış T2DM'li gebe sayısı artmıştır(30).

Diğer spesifik tipler kategorisindeki DM'ler ise farklı etiyojilere sahip türleri kapsar (30).

2.1.1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

Geçmişte “insüline bağımlı olmayan diyabet” veya “erişkin diyabet” olarak da isimlendirilen T2DM, tüm diyabet olgularının %90’dan fazlasını oluşturmaktadır (30). Hastalığın temelinde genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen hücre-reseptör defekti, giderek artan insülin direnci ve pankreastan zamanla azalan insülin salımı söz konusudur (29, 51). 30 yaşından sonra daha sık olarak görülmekle birlikte son yıllarda değişen yaşam tarzına bağlı olarak çocuk ve adolesanlarda da görülmeye başlamıştır (29).

T2DM’nin çeşitli nedenleri vardır. Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, pankreas β hücreleri otoimmün olarak tahrip olmaz veya hastalar diyabetin bilinen diğer nedenlerinden herhangi birine sahip değildir. T2DM hastalarının çoğu aşırı kilolu veya obezdir. Aşırı kilo kendiliğinden bir miktar insülin direncine neden olur. Geleneksel kilo kriterlerine göre obez veya fazla kilolu olmayan hastalar, karın bölgesinde dağılmış vücut yağ yüzdesini artışına bağlı olarak da T2DM geliştirebilirler (30). T2DM’de güçlü bir genetik yatkınlık olduğu da düşünülmektedir. Ancak genetik etkiler karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır (5).

2.1.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

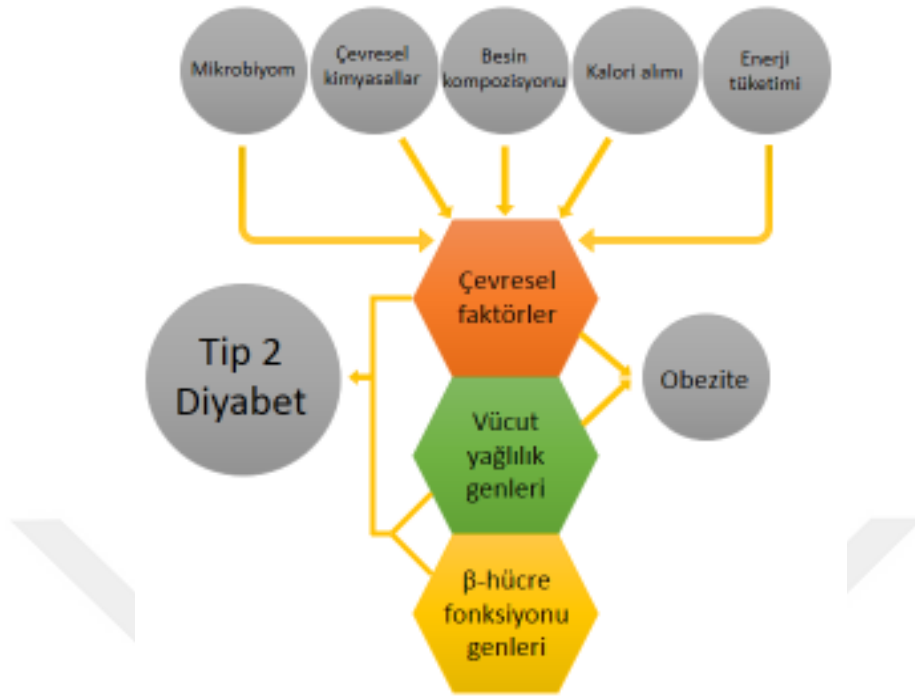
T2DM’un yayılımında rol alan mekanizmaları tanımlamak için çok sayıda hipotez geliştirilmiştir. T2DM gelişiminde rolü olan insülin direnciyle bağlantılı en yaygın bilinen faktörler, obezite, yaşlanma, β -hücre disfonksiyonu, dokularda lipit birikimi, oksidatif stres, β -hücrelerinde endoplazmik retikulum stresi (ER-stres), doku iltihabı ve fiziksel hareketsizliktir. Bu belirleyicilerin dışında, son zamanlarda otoimmün katılımcıların da inflamasyona neden olarak pankreas adacıklarının β -hücrelerini etkilediği ve insülin direncini artırdığı düşünülmektedir (52).

İnsülin direnci, hücrelerin insüline fizyolojik cevabının bozulmasıyla karakterize, giderek daha sık rastlanan metabolik bir bozukluktur (53). İnsülin direnci, prediyabetin erken safhasından T2DM’nin geç dönemine kadar T2DM’nin tüm süreçlerine katılmaktadır. İnsülin direncini telafi etmek için pankreas adacıkları hücre kütlelerini ve insülin sekresyonunu artırır. Ancak pankreas adacıkları insülin direncini

telafi edemediğinde, periferik dokularda insülin eksikliği oluşur. Bu durum T2DM'nin gelişimine neden olabilir. T2DM gelişiminden sonra, ateroskleroz, nöropati, retinopati ve nefropatiyi içeren uzun vadeli sonuçlar ortaya çıkmaktadır (54). İnsülin direnci ve pankreatik β -hücre disfonksiyonunun T2DM patogenezindeki öneminin anlaşılmasına rağmen, hastalık süreci oldukça heterojen olup, diğer patojenik faktörleri de içerir (55).

Genler ve çevresel faktörler insülin direncinin ve pankreatik β -hücre disfonksiyonunun önemli belirleyicileridir. Gen havuzundaki değişiklikler, son yıllarda T2DM prevalansındaki hızlı artıştan tek başına sorumlu olmadığı için, çevresel değişiklikler yaygınlığın anlaşılmasında gereklidir (55). Teknolojideki gelişmeler ve analitik yaklaşımlar, T2DM ile bağlantılı genleri tanımlamıştır. Aday gen yaklaşımları kullanılarak, T2DM ile bağlantılı olduğu tanımlanan ilk faktör peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPARG) olmuştur (56). Daha sonra çoğunlukla genom çalışmaları ile elliden fazla gen lokusu T2DM bağlantılı bulunmuştur (57). Bazı lokuslar obezite ve insülin direnci ile ilişkili olmasına rağmen, büyük çoğunluğu β -hücre fonksiyonuyla bağlantılıdır (58).

Vücut yağını etkileyen genlerin çevresel faktörlerle etkileşimi, obezitenin ve buna bağlı insülin direncinin gelişmesine neden olur. Bununla birlikte, yalnızca anormal β -hücre fonksiyonda görevli genler vücut yağlılığı durumunda, T2DM gelişimine neden olur (55). İnsan pankreasının 30 yaşından sonra β hücrelerini yenileme yeteneği olmadığı için bu durum geri dönemez (59).



Şekil 1. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Obezite gelişiminde genlerin ve çevrenin rolü (55).

2.1.1.3. T2DM'ta İnflamasyon

Çeşitli inflamatuvar belirteçler ile T2DM arasındaki ilişkiyi geliştirmek için birçok çalışma yapılmış ve T2DM'lu hastalarda çeşitli sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri (CRP)'nin yüksek seviyelerde olduğu sonucuna varmışlardır. İnterlökin (IL)-1 β , IL-6 ve CRP seviyeleri, T2DM için ana belirteçlerdir (60, 61). Yüksek seviyede sitokin ve CRP, aşırı beslenme ile birlikte T2DM hastalarında doğal immünitenin aktivasyonunu indükleyebilir. Aşırı beslenme, vücudun normal büyüme ve gelişmesi için gerekli olan miktarların üzerinde, sağlık için tehlikeli olan besin tüketimidir. Besinler inflamatuvar belirteçlerin ve CRP'lerin ana uyarıcısıdır. Bu belirteçlerin dolaşımdaki seviyelerinin bireyden bireye ve dokulardan dokulara değiştiği kabul edilmektedir (54). T2DM'li hastalarda dolaşımda çeşitli düzeylerde proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler ile belirgin doku inflamasyonu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, sadece bu proinflamatuvar mediatörlerin dolaşımdaki seviyelerini gözlemlemek dokudaki inflamasyon boyutunu tahminde yeterli

olmayabilir (62). T2DM'nin inflamatuvar patogenezinde yer alan mekanizmalar şu şekildedir:

Hiperglisemi: Hiperglisemi, pankreatik β -hücrelerinin normal işleyişine zarar veren, insülin sekresyonunu azaltan sürekli yüksek kan glukoz seviyelerini ifade eder. Plazmada artmış glukoz seviyesi T2DM patogenezinde birincil etkindir. Yüksek glukoz seviyeleri β -hücreleri için oldukça toksiktir (63). Hiperglisemi, IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli proinflamatuvar mediatörlerin uyarılmasını indükler. Bu proinflamatuvar mediatörler uyarıldığında, doku spesifik inflamasyona ortaya çıkar (62, 64).

Dislipidemi: Dislipidemi lipoproteinlerin fazla üretimi veya eksikliğinden kaynaklanan bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Diyabetik dislipideminin karakteristik özelliği plazma trigliserid (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein / LDL) düzeyinin yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein / HDL) düzeyinin düşük olmasından oluşmaktadır. Bazı doymuş yağ asitleri (palmitat) β -hücreleri için proapoptotik iken; tekli doymamış yağ asitleri (oleatlar), β -hücrelerini doymuş yağ asitleri ve glukozun zararlı etkilerinden korur. Periferel dokulardaki insülin direnci arttıkça dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyeleri de artar. Dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyeleri arttıkça, pankreas adacıkları β -hücreleri bozularak IL-1 β salımını indüklerler. Yağ asitleri gibi, lipoproteinler de etkilerini β -hücrelerinin sağkalımı ve normal işleyişi üzerine etkiler. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (very low density lipoprotein / VLDL) ve LDL'ler doymuş yağlı asitleri gibi β -hücreleri için pro-apoptotik olarak davranırken, HDL'lerin rolü β -hücrelerini diğer lipoproteinlerin, doymuş yağ asitlerinin ve glukozun zararlı etkilerinden korumaktır (65-67).

Azalmış oksijenasyon: Hipoksi olarak bilinir ve dokularda oksijen kaynağı sınırlı olduğunda oluşur. Bunun üstesinden gelmek için hızla büyüyen dokularda (örneğin kanserli dokular) gerekli oksijen miktarını telafi etmek için anjiyogenez uyarılır (68). Hipoksi, makrofajlardaki çeşitli proinflamatuvar genlerin indüksiyonunu da uyarabilir. Makrofajlar hipoksinin bulunduğu yerde birikir ve hızla büyüyen yağ dokuları ile inflamasyonun başlaması arasındaki bağlantıyı sağlar (69). Ayrıca hipoksi,

endoplazmik retikulumun redoks potansiyelini etkilemek ve β -hücre ölümüne neden olan ATP konsantrasyonunu azaltmak suretiyle, pankreatik adacıklarda ER-stresinin başlatılmasıyla da ilişkilendirilmektedir (70, 71).

Sitokinler: T2DM'un gelişiminde, interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi birçok proinflamatuvar sitokin rol almaktadır. Yağ dokularından salınan bu sitokinler, sadece ilgili dokuda değil aynı zamanda pankreatik adacıkların β -hücrelerinde de inflamasyon oluşturur ve insülin direncine yol açar (72, 73).

TNF- α , insülin direnci, obezite ve inflamasyon arasında bir bağlantı oluşturarak T2DM patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (74). Yağ dokusunda TNF- α 'nın aşırı üretimi, pankreatik adacıklarda inflamasyonu ve β -hücre ölümünü indükleyerek periferik dokularda insülin direncine neden olur (75).

IL-6 sistemik inflamasyona katkıda bulunur. İnsülin duyarlılığı ile plazma IL-6 düzeyleri ters ilişkilidir. İnsanlara IL-6 verilmesi dozla ilişkili olarak açlık kan glukozunda artışa neden olur. Bu etki muhtemelen; glukagon ve diğer karşıt etkili hormonları stimüle ederek, insüline periferik direnci artırarak veya her iki etkinin birlikte görülmesiyle olmaktadır (27, 28).

Kemokinler: Düşük moleküler ağırlıklı, indüklenebilen, proinflamatuvar sitokinler grubu kemokinler olarak isimlendirilmektedir. Bu sitokin ailesi üyelerinin kemoatraktan özellikle olduğu ve farklı lökosit gruplarını aktive ettiği gösterilmiştir (76). CCL2 (C-C motif chemokine ligand-2, MCP-1/Monosit kemoatraktan protein-1), CCL3 (Makrofaj inflamatuvar protein-1 α / MİP-1 α), CCL6, CCL7, CCL8 ve CCL9 gibi çeşitli kemokin türleri bulunmaktadır. Bu kemokinler yağ dokularından, pankreas adacıklarından, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınırlar. Yağ dokusunun miktarına bağlı olarak artarak adipoz dokunun monosit ihtiyacını karşılarlar (77, 78).

Adipokinler: Adipokinler, parakrin ve endokrin hormonlar gibi davranan, yağ dokusu tarafından üretilen 600'ün üzerinde biyoaktif molekülün oluşturduğu bir grup olarak tanımlanabilir (23). Adiponektin, leptin, TNF- α , IL-1, IL-6, resistin, osteoprotegerin, apelin, visfatin, MCP-1, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1), retinol bağlayıcı

protein-4 (RBP4) adipokinlerin yalnızca bir kısmıdır (23, 79, 80). Bu moleküller iştah, doyma, yağ dağılımı, inflamasyon, kan basıncı, hemostaz ve endotel fonksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli süreçlerin düzenlenmesinde önemlidir. Ayrıca insülin duyarlılığı ve insülin salgılanmasının düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar (23). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar adipokinler arasındaki dengesizlik DM’de ve pek çok hastalıkta düşük dereceli inflamatuvar bir duruma neden olur (81).

2.1.1.4. Diyabetes Mellitus’ta Glisemik Kontrol ve HbA1c

Kalıcı hiperglisemi sonucunda proteinler geri dönülmez şekilde glukolize olarak ileri glikasyon son ürünleri (İGSÜ)’ni meydana getirirler (14). Artan İGSÜ ve bu ürünlerin reseptörlerinin, hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerinde önemli roller aldığı ve diyabetik komplikasyonlara aracı olduğu düşünülmektedir (82). Nonenzimatik glukozillenme ile değişime uğradığı ilk olarak bulunan protein hemoglobin (Hb)’dir. HbA1c kandaki ana glukolize hemoglobindir ve HbA1’in (HbA1, normal yetişkin hemoglobinin karbohidrat bağlanmış şeklidir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c’nin toplamından oluşur) yaklaşık %80’ini oluşturur (48).

HbA1c’nin sentez hızı, eritrositlerin maruz kaldığı glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Eritrosit zarı glukozu serbestçe geçirgen olduğundan HbA1c, geçmiş 120 günlük süredeki (ortalama eritrosit yaşam süresi) ortalama gliseminin klinik olarak yararlı bir göstergesidir. HbA1c, en doğru şekilde geçmiş 2-3 aylık dönemdeki glisemik kontrolü yansıtır (49).

HbA1c’nin normal değeri < %5.4’tür. % 5.5 - % 6.4 arası oran prediyabeti veya yüksek diyabet riskini, \geq % 6.5 düzeyi ise diyabetin mevcudiyetini göstermektedir (83). HbA1c düzeyinin < % 6 olması durumunda birey sağlıklı olarak kabul edilir. DM’li bireylerde HbA1c düzeyinin < % 7 olması durumunda metabolik kontrolleri ‘iyi’ olarak kabul görürken DM’li bireylerde HbA1c düzeyi > % 7 olduğunda ise metabolik kontrolleri ‘zayıf’ olarak kabul edilir (84).

HbA1c değerinin %1 puanlık düşüşünde, diyabetik komplikasyonların %35 azaldığı bildirilmektedir (85). Tüm diyabetik hastalarda başlangıçta glisemik kontrol durumunun belirlenmesi, daha sonra da tedavinin izlenmesinin bir parçası olarak HbA1c testi yapılmalıdır (30). DM’nin glisemik kontrolünü değerlendirirken

HbA1c'nin seviyesinin belirlenmesinde aç olmaya gerek olmaması, stres veya ağır fiziksel egzersiz gibi akut olayları yansıtmaması gibi belirgin avantajları vardır (86).

2.1.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

DM'de glukoz, yağ ve protein metabolizmasındaki bozulma, mikro ve makro dolaşımında değişiklikler meydana getirerek akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilir. DM gelişimi sırasında artmış kan glukozu, pankreatik β -hücresi disfonksiyonu, insülin direnci ve vasküler hastalıklar gibi çeşitli mekanizmalar söz konusudur. Akut diyabetik komplikasyonlar diyabetin erken evresinde ortaya çıkar ve hipoglisemi, ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum ve laktik asidozu içerir. Diyabetin daha sonraki gelişim aşamasında ortaya çıkan nöropati, nefropati, retinopati kronik mikrovasküler diyabetik komplikasyonlar arasında sayılırken; hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), serebral vasküler hastalık kronik makrovasküler diyabetik komplikasyonlar arasındadır (87, 88).

Akut komplikasyonlar

- **Hipoglisemi:** Genel olarak, hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' (glisemi <50 mg/dl olması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir. Özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür (29). İnsülin tedavisi almakta olan DM'li bireylerde hipoglisemi iyi bilinen bir komplikasyondur ve daha iyi glisemik kontrol hedeflendikçe risk artmaktadır (89).
- **Diyabetik Ketoasidoz (DKA):** İnsülin eksikliğine bağlı gelişen hiperglisemi, sistemik asidoz, yoğun sıvı kaybına bağlı dehidratasyon ve elektrolit kaybıyla ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden bir tablodur. Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla T1DM'li bireylerde görülmekle birlikte, T2DM'li hastalar da risk altındadır (4).
- **Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD):** Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Plazmada glukoz düzeyi

> 600 mg/dl ve ozmolarite \geq 320 mOsm/kg ise tanı için yeterlidir. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan T2DM'li hastalardır (29).

- **Laktik Asidoz (LA):** Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder (29).

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler Komplikasyonlar

- **Diyabetik Retinopati:** Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde görme kaybının en yaygın nedenidir. Nöral ve glial hücreler ile retinanın vasküler unsurlarını etkileyen çok yönlü ilerleyici bir hastalıktır. DR patogenezine dair yapılan çalışmalarda, etiolojisinde birçok sitokin ve kemokinin rol oynadığı gösterilmiştir (88, 90).
- **Diyabetik Nefropati:** Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (29). Diyabetik nefropati, glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler ve tübüler epitel hipertrofisi, artmış idrar albümin atılımı, artan bazal membran kalınlığı ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin birikimi ve mesangial genişleme ile karakterizedir.
- **Diyabetik Nöropati:** Diyabetik periferik nöropati, DM'nin sık ve ciddi bir komplikasyonudur. DM'ye bağlı morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu sendromda, sinir iletim hızı sinir uzunluğuyla orantılı olarak yavaşladığından, daha uzun sinir lifleri daha kısa olanlardan daha büyük bir oranda etkilenir. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir (29).

Makrovasküler Komplikasyonlar (Hızlanmış Ateroskleroz)

DM hastalarında KVH nedeniyle oluşan mortalite ve morbidite, diyabetik olmayan bireylere göre iki ile dört kat daha fazladır. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabette görülen başlıca KVH tipleri

hızlanmış ateroskleroz, miyokard infarktüsü, inme ve kardiyak disfonksiyonur (29, 87).

Oral Komplikasyonlar

Diyabette görülen mikrovasküler komplikasyonlara oral bulgular da eşlik etmektedir. Bu bulgular arasında diş çürüğü, tükürük bezinde büyüme, azalmış tükürük akışı, oral mukozal hastalıklar, kandidiyazis, gecikmiş ve anormal yara iyileşmesi, ağızda yanma hissi, ağız kuruluğu ve periodontal hastalık bulunur (91, 92). Periodontal hastalığın, DM'un retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalıklar ve bozulmuş yara iyileşmesi komplikasyonları ardından altıncı komplikasyonu olduğu bilinmektedir (7).

Tablo 2. Diyabetes Mellitus'un Oral Bulguları (91).

Uzun dönem diyabetik komplikasyonlar	Oral bulgular
Mikrovasküler hastalık	Ağız kuruluğu Oral dokularda travmaya karşı aşırı yatkınlık Fırsatçı infeksiyonlar (kandidiazis) Artmış plak akümülyasyonu Artmış diş çürükleri Gecikmiş yara yeri iyileşmesi Periodontal hastalığa aşırı yatkınlık
Periferel nöropati	Oral parestezi (yanan ağız ve yanan dil sendromu) Tat duyusunda değişiklikler

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum; dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan, dişlerin fonksiyonlarını sürdürmek için gerekli desteği sağlayan yapılar bütünüdür (93). Periodontal hastalık, dişleri destekleyen dokuların hasar görmesine neden olan biyokimyasal ve hücresele olayların birbirini tetiklemesi ile karakterize, kronik multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Periodonsiyumu etkileyen hastalık ve

durumlar Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında yapılan sınıflamaya (94) göre 8 gruba ayrılmıştır:

1. Gingival hastalıklar
 - a. Plağa bağlı gingival hastalıklar
 - b. Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar
2. Kronik Periodontitis
 - a. Lokalize kronik periodontitis
 - b. Generalize kronik periodontitis
3. Agresif periodontitis
 - a. Lokalize agresif periodontitis
 - b. Generalize agresif periodontitis
4. Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis
5. Nekrotizan ülseratif periodontitis
 - a. Nekrotizan ülseratif gingivitis
 - b. Nekrotizan ülseratif periodontitis
6. Periodonsiyum apseleri
 - a. Gingival apseler
 - b. Periodontal apseler
 - c. Perikoronar apseler
7. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
 - a. Endodontik-periodontal lezyon
 - b. Periodontal-endodontik lezyon
 - c. Kombine lezyon
8. Gelişimsel ve kazanılmış deformateler ve durumlar
 - a. Plağa bağlı dişeti hastalıklarını kolaylaştıran veya modifiye eden lokalize diş ile ilişkili faktörler
 - b. Diş çevresindeki mukogingival deformateler
 - c. Dişsiz sırtlardaki mukogingival deformateler ve durumlar
 - d. Okluzal travma

Periodontal hastalık terimi gingivitis ve periodontitisi kapsar (95). Gingivitis, dental plağa konak cevabı olarak gelişen, diş çevresi yumuşak dokularının iltihabıdır. Sigara kullanımı, bazı ilaçlar, puberte ve hamilelikte görülen hormonal değişiklikler gingivitis etkileyen faktörlerdendir. Periodontitis ise dişeti, periodontal ligament, alveoler kemik, sement dokularında yıkımla karakterizedir (96).

Periodontal hastalıkların en sık gözlenen formu olan kronik periodontitis, genellikle yetişkinlerde görülmekle birlikte çocuklarda ve gençlerde de ortaya çıkabilir. Prevalansı ve şiddeti ilerleyen yaşla artar ve genellikle her iki cinsiyeti de eşit etkiler (97). Oluşumunda plak, diştaşı, dişle ilişkili ve iatrojenik nedenler gibi lokal ve çevresel faktör rol oynasa da ana etyolojik ajanın mikrobiyal dental plak olduğu bilinmektedir (98). Ancak hastalığın başlangıcını, ortaya çıkışını, seyrini ve hızını konağa ait faktörler belirler (99). Sistemik hastalıklar (DM, HIV enfeksiyonu vb.) ve çevresel faktörler (sigara, stres vb.) tarafından modifiye edilebilir (95, 100).

Kronik periodontitis yaygınlık ve şiddetine göre kategorize edilir. Hastalığın yaygınlığı etkilenen bölge sayısı ile anlaşılır ve lokalize veya generalize olarak tanımlanır. Eğer periodontal ataçman ve kemik kaybı gösteren alanlar %30 ve daha az ise lokalize kronik periodontitis, % 30 dan fazla ise generalize kronik periodontitis olarak sınıflandırılır. Şiddeti ise klinik ataçman kaybının miktarı ile tanımlanır. Eğer 1-2 mm arasında klinik ataçman kaybı varsa hafif, 3-4 mm arası klinik ataçman kaybı varsa orta, 5 mm ve daha fazla klinik ataçman kaybı varsa şiddetli kronik periodontitis olarak adlandırılır (101).

Periodontal hastalığın başlangıcı, ilerlemesi ve şiddetinde çeşitli risk faktörlerinin rolü, geniş epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda kanıtlanmıştır. Risk faktörleri çevresel, davranışsal veya biyolojik olabilir ve herhangi bir risk faktörünün varlığı kişinin hastalığa yakalanma ihtimalini artırır. Periodontal hastalık için risk faktörleri patojenik bakteriler, mikrobiyal dental plak, sigara ve diyabettir. Genetik faktörler, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve stres, modifiye edilemeyen risk faktörleri ya da bireysel risk belirleyicileri olarak tanımlanır. Geçmiş periodontal hastalık öyküsü ve sondlamada kanama varlığı ise periodontal hastalık için risk indikatörüdür (102-104).

2.2.1. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalık patogenezi, sağlıklı durumdan periodontal cep formasyonu, dişeti ve periodontal bağ dokusu ataçmanı kaybı ve alveoler kemiğin rezorpsiyonu gibi karakteristik lezyonların oluşumuna kadar ilerleyen olaylar dizisidir. Page ve Schroeder periodontal hastalık patogenezi başlangıç, erken, yerleşik ve ilerlemiş lezyon olarak tanımlamıştır (105). Genel anlamda başlangıç lezyonu, klinik olarak sağlıklı olan ancak yine de az miktarda inflamme dokulara karşılık gelirken, erken lezyon gingivitisin erken evrelerine tanımlar. Yerleşik lezyon kronik gingivitis, ilerlemiş lezyon ise ataçman kaybı ve kemik rezorpsiyonu ile birlikte periodontitis tanımlar.

Başlangıç lezyonu: Dişler üzerindeki plak birikimini takiben 2-4 gün içinde başlangıç lezyonu oluşur. Dişeti dokularında subgingival biyofilmin sürekli varlığının bir sonucu olarak, düşük dereceli kronik inflamatuvar yanıt oluşur. Başka bir deyişle başlangıç lezyonu, klinik olarak sağlıklı gingival dokularda belirgin olan histolojik tabloya karşılık gelir. Bu düşük dereceli inflamasyon, vasküler ağın genişlemesi ve artmış vasküler geçirgenlik ile karakterize edilir. Böylece gingival vaskülaritedeki nötrofiller ve monositler, bağ dokularından kemotaktik uyarının kaynağına doğru gidebilir. Subgingival plak birikimini takiben bir iki gün içinde başta LPS'ler olmak üzere bakteriyel komponentler epitel hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşime girerler. Bu bakteriyel komponentlerin takip edeceği bir sonraki yol dişeti bağ dokusudur. Damarlardan artan sıvı sızıntısı, lokal mikrosirkülasyonda hidrostatik basıncı artırır ve sonuç olarak DOS akışı artar. Artmış DOS akışı, yıkama etkisi yaratarak bakteri ve ürünlerini seyreltir ve uzaklaştırır.

Erken lezyon: Erken lezyon, yaklaşık 1 hafta süreyle devam eden plak birikiminden sonra gelişir ve gingivitisin erken klinik bulguları ile uyumludur. Dişeti, kılcal damarların çoğalması, mikrovasküler yatakların açılması ve devam eden vazodilatasyon sonucu eritematöz görünümüdür. Vasküler geçirgenliğin artması, artmış DOS akışına ve bağ dokusunda hücre infiltrasyonuna neden olur. En sık infiltrasyon yapan hücre tipleri nötrofiller ve T lenfositlerdir. Nötrofiller dokulardan sulkusa göç eder ve bakterileri fagosite ederler. Fibroblastlar öncelikle apoptoz yoluyla

dejenare olarak lökositlerin infiltre olacağı alanı arttırlar. Birleşim ve sulküler epitele apikal ve lateral bölgelerdeki kolajen de yıkım olur. Bu epitel yapılarının bazal hücreleri, bakterilere ve ürünlerine karşı sağlam bir bariyer sağlamak için çoğalmaya başlar. Dişeti dokularının ödeminden dolayı, diş eti hafifçe şişmiş gibi görünebilir ve bu nedenle diş eti sulkusu biraz derinleşir. Erken dişeti lezyonu süresiz olarak devam edebilir veya daha da ilerleyebilir.

Yerleşik lezyon: Plak birikiminin devam etmesi durumunda görülen histopatolojik değişiklikler artık klinik olarak da görülebilen gingivitis semptomları haline dönüşür ve lezyon artık yerleşik lezyon olarak adlandırılır. Erken lezyondan yerleşik lezyona doğru geçişi, plak zorluğu (biyofilmin kompozisyonu ve miktarı), konak yatkınlık faktörleri ve risk faktörleri (hem lokal hem de sistemik) dahil birçok faktör belirler. Yerleşik lezyonda plazma hücreleri baskın olmakla birlikte, lenfosit ve makrofajların da sayısının arttığı histopatolojik olarak kanıtlanmıştır. İltihaplı bağ dokularının önemli bir bölümünü kaplayan belirgin bir inflamatuvar hücre infiltratı ile birlikte sitokin, kemokin, lenfokin, enzim ve diğer inflamatuvar ürünlerin yoğunluğu da artar (105). Nötrofiller dokularda birikir ve lizozomal içeriğini ekstraselüler olarak serbest bırakarak fagosite edilmemiş bakterileri öldürmeye çalışır ve böylece daha fazla doku tahrip edilir. Kolajen yıkımı, epitelin bağ dokusu alanlarına doğru çoğalmasıyla devam eder. Birleşim ve sulküler epitel, diş yüzeyine sıkı sıkıya bağlı olmayan, çok sayıda nötrofil içeren ve altındaki bağ dokusuna daha geçirgen olan cep epiteline dönüşür. Cep epiteli ülserlenebilir ve periodontal sondun geçişine karşı daha az dirençli olabilir, bu nedenle sondalamada kanama kronik gingivitisin ortak bir özelliğidir. Etkili plak kontrolü yeniden sağlanırsa, bu iltihaplı değişiklikler hala tamamen tersine çevrilebilir.

İlerlemiş Lezyon: İlerlemiş lezyon, gingivitisten periodontitise geçişe işaret eder. Bu geçiş, bakteriyel zorluk, konak inflamatuvar yanıtı ve çevresel ve genetik risk faktörleri de dahil olmak üzere yatkınlık faktörlerini içeren birçok faktör tarafından belirlenir. Histolojik inceleme, periodontal bağ doku ve alveoler kemiğe kadar devam eden kolajen tahribatını gösterir. Nötrofiller periodontal cepte baskın iken, bağ dokularında plazma hücreleri hakimdir. Birleşim epiteli, sağlam bir epitel bariyerini

korumak için apikal olarak kök yüzeyi boyunca kolajen yıkımı olan bölgelere göç eder. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu başlar ve kemik, bakterilerin kemiğe yayılmasını önlemek için savunma mekanizması olarak ilerleyen iltihap cephesinden geri çekilir. Cep derinleştikçe, plak bakterileri apikale doğru bir niş halinde çoğalır ve bu da periodontal patojenler olarak kabul edilen türlerin oluşumunu sağlar. Cep, hazır bir besin kaynağı ile korunan, sıcak, nemli ve anaerobik bir ortam sunar ve bakteriler vücudun dışında etkili oldukları için, inflamatuvar cevap ile belirgin bir şekilde yok edilemezler. Böylece, kronik inflamasyon ve ilişkili doku hasarının devam ettiği bir döngü gelişir. Doku hasarına esas olarak inflamatuvar cevap neden olur, ancak başlangıç faktörü olan biyofilm elimine edilmez. Periodontal ligamentteki kolajen liflerin tahribatı devam eder, kemik rezorpsiyonu ilerlerler, birleşim epiteli sağlam bir bariyer sağlamak için apikale göç eder ve sonuç olarak cep kademeli olarak derinleşir. Bu durum oral hijyen teknikleriyle biyofilmin bozulmasını imkansız hale getirir ve bu nedenle döngü sürdürülür.

2.3. Periodontal Hastalık Ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi, kişisel davranışlar ve sistemik risk faktörleri tarafından modifiye edilen konak yanıtı ile infeksiyöz ajanlar arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından düzenlenir (106). Periodontal hastalık, diyabet (3), KVH (4), olumsuz gebelik sonuçları (5), kronik obstruktif hastalıklar (6) gibi çeşitli sistemik durumlar için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir.

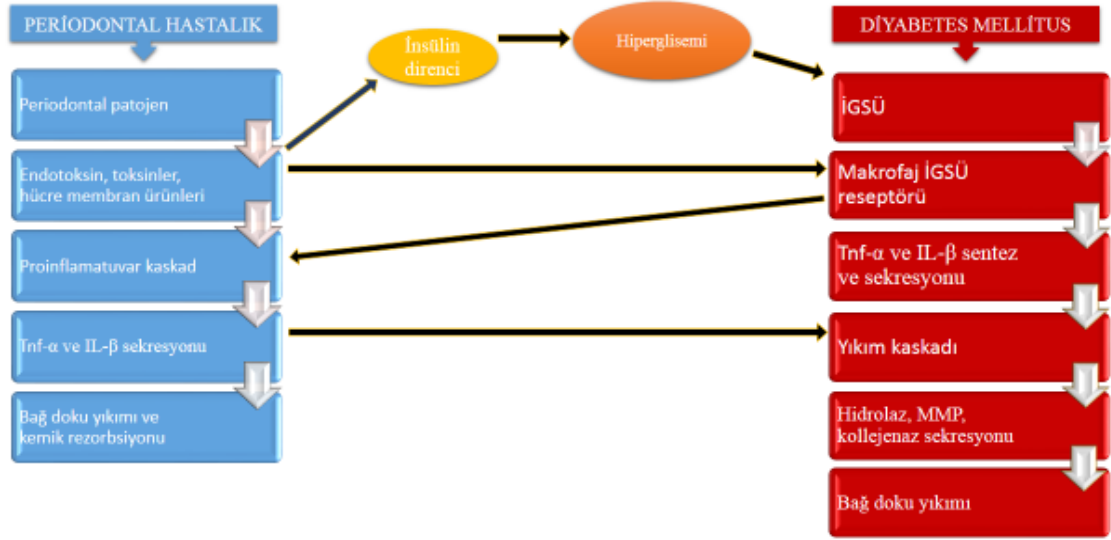
Diyabetin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilen kronik periodontitiste oluşan artmış sistemik inflamatuvar durum, insülin direnci ve kontrolsüz hiperglisemi ile sonuçlanabilir (7, 74, 107). Diğer taraftan DM'un periodonsiyuma olan etkisinde rol oynayan mekanizmaların çoğu, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik komplikasyon mekanizmalarına benzemektedir (13).

Düşük dereceli bir infeksiyon olan kronik periodontitis, periodontal dokularda inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Periodontal hastalıkta doku yıkımı sırasında üretilen proinflamatuvar mediatörlerin de bazı sistemik etkiler gösterdiği bulunmuştur. Kronik subklinik inflamasyonun insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (108).

Diyabetik bireylerde nötrofil adherensi, kemotaksis ve fagositozu bozulur ve periodontal dokularda yıkıma sebep olan bakteri tutulumu artar. Nötrofil fonksiyonunun azalması ile DOS'da aşırı yanıtı sebep olan monosit/makrofaj fenotipinin arttığı düşünülmektedir. (15). Aşırı yanıt ise inflamatuvar sitokin üretiminin artmasına sebep olur. TNF- α , IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler ile CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanları salya ve DOS'ta artmakta ve periodontal yıkımı artırmaktadır (109). Eş zamanlı olarak, perodonsiyumdaki konak yanıtını başlatan LPSler insülin aktivasyonunu baskılar ve tüm vücutta insülin direnci meydana getirirler (3).

Hipergliseminin önemli kronik etkilerinden biri, proteinlerin geri dönüşümsüz olarak glukoz moleküllerine bağlanmasıyla İGSÜ'nin oluşmasıdır. İGSÜ diyabetin pek çok komplikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Tip IV kolajen gibi bağ dokusu matriksinin yapısal komponentlerinde İGSÜ oluşumu görülmekle beraber; myelin, fibrinojen gibi proteinlerde de İGSÜ gözlenir (110). İGSÜ birikimi, İGSÜ reseptörünün oluşumunu aktive eder ve osteoblastların aktivitesini azaltırken, osteoklastogenezisi artırır (111). İGSÜ diyabetli hastaların dişeti dokusunda ilk olarak Schmidh ve ark. tarafından tespit edilmiştir (82). Takeda ve ark. ise serumdaki İGSÜ düzeylerinin, T2DM'li bireylerde periodontitis şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (112). Ardından Yoon ve ark. diyabetli bireylerin salyasında plak seviyesi ile ilişkili olarak İGSÜ'ni tespit etmişlerdir (113).

Diyabetin varlığında periodontal hastalık şiddeti ve prevalansı artmaktadır (3). 3524 erişkin bireyin katıldığı meta-analize göre, diyabetli bireylerde periodontal hastalık gelişme riski diyabet olmayan bireylere göre 2 kat daha fazladır (114). Mealey ve ark. diyabetik olmayan bireylerle kıyaslandığında diyabetik bireylerin periodontal hastalığa yakalanma riskinin 3 kat fazla olduğunu rapor etmişlerdir (13). Arizona'da farklı yaş gruplarındaki Pima yerlileri üzerinde yapılan çalışmada, diyabetik bireylerde periodontal ataçman ve alveoler kemik kaybının diyabetik olmayanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (115).



Şekil 2. Periodontal hastalık Tip 2 Diyabetes Mellitus arasındaki çift yönlü ilişki için önerilen model (3).

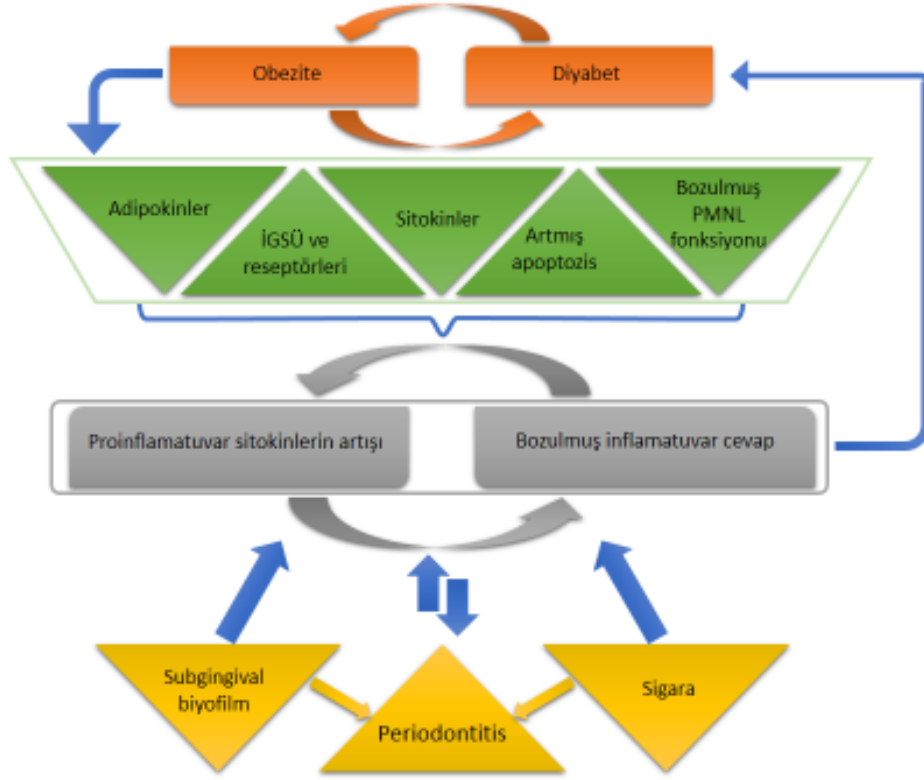
Hem T2DM hem de periodontal hastalığın temelinde genetik faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda her iki hastalık ve insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen/HLA) genotipi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. HLA molekülü genetik olarak kromozom 6 üzerinde tespit edilmiştir. Bu kromozomdaki hastalıklar T hücrelerine antijen tanıtırlar. Dolayısıyla da bireyin spesifik immün cevabının değişmesiyle birlikte konak, hem diyabet hem de periodontitis için yatkın hale gelir (116-118). Diyabetik bireylerdeki hiperglisemik duruma ilave olarak görülen anormal konak defansı, DOS ve salyada *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*(*A.actinomycetemcomitans*), *P.gingivalis* ve *Capnocytophaga* türleri gibi periodontopatojenlerin çoğalmasına katkıda bulunur (119, 120).

Yara iyileşmesinde gecikme DM'un en önemli komplikasyonlarından biridir. Vasküler değişiklikler periodontal dokulardaki oksijen ve besin dağılımını etkilemekte, metabolik artıkların uzaklaştırılmasını güçleştirmektedir (121). Buna bağlı olarak diyabetin şiddetinin artmasıyla periodontal apse oluşumu ve periodontal yıkıma bağlı diş kayıpları artmaktadır (122). Diyabetli hastaların dişhekimlerine tekrarlayan atipik periodontal apselerle başvurduğu bildirilmiştir (8). T2DM, artmış apikal periodontitis prevalansı ile anlamlı şekilde ilişkilidir (123).

Diyabetle ilişkili komplikasyonlardan biri olan diyabetik osteopeni, kemik mineral yoğunluğunun azalması, osteoporöz, kırık riskinde artış, kemik iyileşmesinde

ve rejenerasyon potansiyelinde bozulma ile karakterizedir. Komplikasyonların sistemik insülin seviyesiyle ilişkili olduğu düşünölmekte ve çalışmalar kırık iyileşme kapasitesinin insülin tedavisinden sonra düzelebileceğini göstermektedir (124, 125). DM, periodonsiyumda alveoler kemik kaybında etkili reseptör aktivatör nükleer kappa b ligand (RANKL) / osteoprotegerin (OPG) oranını lokal olarak etkileyen önemli bir faktördür (126). Alveoler kemik kaybı kötü metabolik kontrole sahip T2DM'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha fazladır (127). Diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrolün, alveoler kemik ve periodontal ataçman kaybı ile ilişkili olduğunu belirten çalışmaların (128, 129) yanı sıra, bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını (130, 131) bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda T2DM'li bireylerde metabolik kontrolün periodontal durumu, periodontal tedavinin de metabolik kontrolü olumlu etkilediği bildirilmiştir (132). Aktif periodontal yıkımın klinik göstergesi olan sondalamada kanama, glisemik kontrolün sağlanmasıyla gerilemektedir (133). İnsülin tedavisiyle sağlanan metabolik kontrolün, PCD, KAS, SK, plak indeksi (PI) ve subgingival mikroflora gibi klinik parametreler üzerine tek başına etkili olmadığı, periodontal hastalığın ve yıkıcı aktivitesinin azalması için glisemik kontrolün de düzelmesiyle birlikte iyi bir oral hijyen ve periodontal tedavinin ön şart olduğu bildirilmektedir (120).



Şekil 3. Diyabet ve periodontitis arasındaki ilişkinin biyolojik olasılığı (134).

(İGSÜ: ileri glikasyon son ürünleri, MMP: matris metalloproteinazlar, PMNL: polimorfonükleer lökositler)

2.3.1. Periodontal Hastalık İçin Risk Faktörü Olarak Hiperlipidemi ve Obezite

Dislipidemi, kanda total kolesterol (TK) ve TG gibi lipidlerin anormal bir miktarı olup, KVH için kabul gören bir risk faktörüdür. Hiperlipidemi, temel olarak plazma serbest yağ asitleri ve TG düzeylerinde artış, HDL düzeylerinde azalma ve anormal LDL kompozisyonu ile karakterizedir (135). Hiperlipidemi varlığında serum ve DOS'ta proinflamatuvar mediatörlerin arttığı bildirilmektedir (136).

Hiperlipidemi T2DM'de hiperglisemiye eşlik eder. Diyabetik hastalarda artmış TK, TG, LDL ve azalmış HDL düzeyleri olduğunu bildiren bir dizi çalışma vardır (137-139). Yüksek yağlı bir diyet veya T2DM gibi metabolik bozukluklardan kaynaklanan hiperlipidemi, immün sistem hücreleri üzerinde ve yara iyileşmesinde

düzensizliğe neden olur ve periodontitis gibi pek çok infeksiyona duyarlılığı artırır (138).

Periodontal dokularda konak hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salımı, İGSÜ ve reseptörleri ile indüklenir ve periodontal doku yıkımına yol açar (116). Hiperlipidemi durumunda, serumda IL-1 β ve TNF- α proinflamatuvar sitokinlerin üretimi nedeniyle Gram (-) bakteri LPS'ne abartılı bir inflamatuvar yanıt gelişir. Hiperglisemi aynı zamanda nükleer faktör kappa B'yi (NF-kB)'yi aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretimini doğrudan indükleyebilir (140, 141). Serum proinflamatuvar sitokinlerinin yüksek seviyeleri transuda yoluyla DOS'ta da benzer şekilde artmış inflamatuvar sitokin düzeyine neden olur (140).

4 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, normal diyetle beslenen farelere göre *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) gibi periodontopatojen prevelansı daha yüksek bulunmuş, gingival inflamasyon ve alveoler kemik kaybı gözlenmiştir (142). Buna ek olarak, *P. gingivalis* uygulanmasıyla indüklenen periodontitisli sıçanlarda serum TG düzeyleri artmıştır (143).

Hayvan çalışmalarına benzer şekilde, bir takım insan çalışmaları, periodontitis ile hiperlipidemi arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir. Periodontitisli bireyler periodontal olarak sağlıklı bireylerden daha yüksek TG, TK ve LDL düzeylerine sahiptir (144-146). Bununla birlikte hiperlipidemili bireylerin de periodontal parametre skorları normalipidemik bireylere göre yüksek bulunmuştur (147-149). Bu çalışmalar hiperlipidemili bireylerin periodontitise eğiliminin daha yüksek olduğuna işaret eder.

Obezite; vücut sağlığını bozacak ölçüde yağ dokusunda anormal veya aşırı yağ birikmesidir. Obezitenin ve aşırı kilonun temel nedeni diyetle alınan enerji miktarı ile metabolizma ve fiziksel aktiviteler sırasında harcanan enerji miktarı arasındaki düzensizliktir (150). Obezite, artmış inflamatuvar uyaranlar ile azalmış antiinflamatuvar mekanizmalar arasında dengesizlikle sonuçlanan, sürekli düşük dereceli inflamasyona yol açar.

Epidemiyolojik çalışmalarda obezite için sıklıkla kullanılan tanı yöntemleri olarak; vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), bel / kalça oranı sayılabilir (151). Yüksek yağlı bir diyetin tüketilmesiyle oluşan yaşam tarzı ve

kilo artışı, VKİ 30 kg/m²'den büyük veya eşit olan bireylerin obezite gelişimine katkıda bulunur (152).

Obeziteye sekonder gelişen metabolik bozukluklar T2DM, KVH, kanser ve infeksiyonların görülme sıklığı ve şiddetinin artışıdır (153). Özellikle abdominal obezite, lipolitik aktivitesi yüksek olan viseral yağ dokusundan karaciğere yağ asitlerinin portal sevkiyatını artırarak diyabete yatkınlığı artırmaktadır. Sonuçta hepatik insülin direncine neden olmaktadır (154). Kan glukoz seviyesi normale dönünceye kadar pankreastan insülin sekresyonunun artışı devam eder. Genetik olarak T2DM'ye yatkın bireylerde pankreas harabiyeti, hiperglisemi ve sonuçta T2DM gelişebilir. Lipotoksosite ve glukoz toksisitesinin yanı sıra adipoz doku kaynaklı sitokinler de bu ilişkide rol almaktadır (155).

Obezite inflamatuvar periodontal doku yıkımı açısından önemli bir kazanılmış risk faktörüdür (156). Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik ilk rapor 1977 yılında Perlstein ve ark. tarafından yapılmıştır. Obez ve normal kilolu farelerde ligatürle indüklenerek periodontitis oluşturulmuş ve gözlem sürecinde obez olmayanlarla karşılaştırıldığında obez farelerdeki kemik yıkımının daha şiddetli olduğu gözlenmiştir (157). Saito ve ark., ilk kez, obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi insanlarda ortaya koymuşlardır (158). Genco ve ark. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelenmesi Çalışmayı (National Health and Nutrition Examination Survey / NHANES) verilerini analiz etmişler ve VKİ değerleri ile periodontal ataçman kaybı şiddeti arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (74).

Adipoz dokudan aşırı miktarda salınan sitokinlerin hiperinflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalık patogenezini etkilediği düşünülmektedir (153, 159, 160).

2.4. Adipokinler

Yağ dokusu, birçok hücreden oluşan vücudun en büyük enerji deposudur. En bol hücre tipleri "adipositler" olarak adlandırılır. Büyüklüğü değişen adipositler esas olarak lipid damlalarından oluşan kahverengi ve beyaz yağ dokusu olmak üzere iki ana yapıya ayrılır (161). Kahverengi adipoz doku (deri altı yağ dokusu) ise termogenezin kontrolünden sorumludur (162). Kahverengi yağ dokusu fonksiyonu hem insan hem

de kemiricilerde yaşla birlikte azalır (163, 164). Kahverengi yağ dokusunun azalması obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler problemlere neden olur (165). VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile kahverengi yağ dokusu miktarı negatif ilişki gösterir (161). İnsan vücudundaki adipoz dokunun çoğunluğunu oluşturan beyaz adipoz dokunun temel fonksiyonu enerji depolamaktır. Beyaz adipoz doku, yalnızca enerji deposu değil, aynı zamanda adipokinler olarak adlandırılan hormonlar ve sitokinlerin üretildiği bir dokudur (161, 166). Beyaz adipositlerin miktarı, dağılımı ve fonksiyonu, yaş, etnik köken ve cinsiyet ile birlikte değişir (163).

Yağ dokusu preadipositler, endotel hücreleri, lökositler ve makrofajları içerir. Yağ dokusunda veya yakınında bulunan makrofajların sayısı zayıf bireylerde azdır. Bununla birlikte obez fareler ve insanların yağ dokusunda makrofajlar bol miktardadır ve adipositlerin yakınında birikirler (167, 168). Yağ dokusu inflamasyonda, yara iyileşmesinde ve insülin direncinde de rol oynar. Bazı adipokinler adipositler tarafından sentezlenirken, bazı adipokinler adipoz dokunun adiposit olmayan bölümü tarafından üretilirler (169).

Adipokinler; hormon (leptin, adiponektin, resistin), sitokin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6), damarsal hemostaz (plasminojen-aktivatör-inhibitör 1, doku faktörü), kan basıncını düzenleme (anjiotensinojen), damarlanmayı hızlandırıcı (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve akut faz proteini (CRP) gibi farklı rollere sahiptirler (170).

Adipoz dokudaki makrofajlar, obezite ile ilişkili sistemik hastalığa katkıda bulunan TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (171). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar adipokinler arasındaki dengesizlik, düşük dereceli inflamatuvar bir duruma neden olur (81). Adipokinler obeziteye, yüksek serum kolesterol seviyesi oluşturması ile insülin direncine ve T2DM'e neden olmakta, bunun sonucunda periodontal inflamasyon ile de ilişkilendirilmektedir (158, 172). Adipoz dokudan salgılanan adipokinler Gram (-) bakteriler ve diğer inflamatuvar mediatörlere karşı düşük seviyedeki sistemik ve vasküler inflamasyona katkıda bulunur (173). Bu aracılıkla ateroskleroz, KVH, T2DM ve periodontal hastalık patogeneze katkıda bulunurlar (169, 174, 175).

Proinflamatuvar adipokinlerin artmış plazma seviyeleri, etkilenen bireyleri periodontal infeksiyona ve periodontal doku yıkımına daha duyarlı hale getirir (169).

Periodontal hastalığın patogenezindeki adipokin ağı oldukça karmaşıktır ve bireyler arasındaki inflamatuvar cevapta belirgin bir heterojenite vardır (109).

2.4.1. Tümör Nekroz Faktörü -alfa (TNF- α)

TNF- α , proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilmekte ve aşırı salgılandığında kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Hücre çoğalması, apoptoz ve morfogenezin yanı sıra konağın bağışıklık savunmasında daha geniş rol oynar (176). Antimikrobiyal immünitenin merkezinde yer alır. TNF- α nörolojik fonksiyonların düzenlenmesinin yanı sıra insan fizyolojisinde sayısız homeostatik fonksiyona katılmaktadır. TNF- α , esas olarak makrofajlar tarafından üretilir. Ayrıca aktive T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, endotel hücreleri, epitel hücreleri, osteoblastlar, gingival fibroblastlar ve periodontal ligament fibroblastları da TNF- α üretir (177). TNF- α lökositler ve endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin upregülasyonunu indükler. Dolaşımdaki lökositleri ve monositleri infeksiyon alanına çekmek için kemokin üretimini uyarır (177, 178). TNF- α , prostaglandinler (PG) ve IL-1 gibi inflamatuvar cevabı artıran mediatörlerin ekspresyonunu ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi litik enzimlerin üretilmesini indükler (179, 180). Osteoklastları aktive eder ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonuna aracılık eder (181).

TNF- α periodontal hastalıkta doku yıkımının başlamasında rol oynayan başlıca sitokindir (182). Periodontal doku yıkımında periodontal ligament hücreleri ve osteoklast prekürsörlerinin sinerjik etkileşimleriyle osteoklastogenezis için gerekli RANKL, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin gen ekspresyonu artar (183). Makrofajları etkileyerek anjiogenezise neden olmakta, periodontal hastalıkta görülen vasküler değişikliklerde rol oynamaktadır (184). TNF- α ve IL-6 sinerjistik etki gösterirler. Böylelikle osteoklastik proliferasyon ve differansiyasyon üzerine etki ederek bağ doku yıkımını ve periodontitis şiddetini arttırırlar (184-188).

Periodontal hastalıkta salya TNF- α düzeylerinin önemsenmeyecek derecede düşük olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra (189-192), periodontitisli bireylerde serum ve salya TNF- α düzeylerinin periodontal sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (193-195). Periodontal tedaviden sonra salya TNF- α konsantrasyonlarında azalma olduğu (196) bildirilse de salya TNF- α

düzeylerinin hastalığın ilerlemesi sırasında veya tedaviden sonra periodonsiyumdaki klinik değişikliklerle ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (195).

LDL monositleri aktive ederek IL-1 β ve TNF- α salgılanmasına yol açarken, HDL baskılar (197). Bu sitokinlerin periodontitiste de artmasının aterogenez ve KVH patogenezinde önemli oldukları düşünülmektedir (198). TNF- α insülin direnci ve dislipidemi gibi ortak metabolik bozukluklara neden olarak T2DM patogenezinin katkı sağlar (199).

Çalışmalar, TNF- α 'nın spesifik reseptörü yoluyla insülinin etkisini bastırdığını dolayısıyla insülin direncini arttırdığını göstermiştir. Bunun yanında adipositler ve monositler / makrofajlar büyük miktarda TNF- α üretir. Bu nedenle, inflamatuvar hastalıklarda monositik hücrelerden üretilen TNF- α , adiposit kaynaklı TNF- α 'ya insülin duyarlılığı için katkı sağlayabilir (24, 108). Adipoz dokudan üretilen TNF- α düzeyi kilo kaybı ile düşmektedir (200). Ayrıca VKİ ile plazma TNF- α konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (201).

T2DM varlığında TNF- α üretimindeki artış ile birlikte *P. gingivalis*'e karşı oluşan inflamatuvar cevap uzar. Periodontal tedavi sonrasında, T2DM ve sağlıklı bireylerde TNF- α , IL-6, ve CRP'nin serum ve salya düzeyleri azalmıştır (109, 110). Kronik periodontitisli T2DM'li bireyler ile hem periodontal sağlıklı T2DM'li bireylerin (112) hem de kronik periodontitisi olan sistemik sağlıklı bireylerin serum TNF- α düzeyleri farklı bulunmamıştır (202). Kronik periodontitisli T2DM'li bireylerde periodontal tedaviyi takiben 3 ay sonra serum TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmayla birlikte PCD ve KAS değerlerinde iyileşme görülmüştür (203).

2.4.2. İnterlökin (IL) -6

IL-6, immün cevabın ve hematopoezin düzenlenmesinde rol oynayan pleiotropik bir sitokindir (204). IL-6 inflamasyonda önemli bir mediatördür ve karaciğer tarafından CRP sentezini uyararak akut faz cevabı için merkezi bir rol oynar. Artmış IL-6 seviyeleri tüm nedenlere bağlı mortalite riskiyle bağlantılıdır (205, 206). IL-6 çoğunlukla adipositler, fibroblast, endotel hücreleri ve aktive edilmiş lökositler ile monositler tarafından üretilir (207).

Başlangıçta proinflamatuvar bir sitokin olduğu düşünülse de, son bulgular IL-6'nın birçok antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Travma veya infeksiyon plazma IL-6 düzeylerinin yükselmesine neden olur. IL-6'nın plazma seviyeleri, bakteriyel infeksiyona ve sepsise yanıt olarak hızla yükselir ve infeksiyonun şiddetine ve süresine bağlı olarak yüksek kalabilir (207).

IL-6, nötrofil ve makrofajların olgunlaşmasını, sitotoksik T lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Osteoklastların sayı ve fonksiyonunu artırarak kemik yıkımına neden olur (208). Endotoksinler, monosit ve fibroblastlarda IL-6 sentezini uyarır. Pek çok viral infeksiyonda, fibroblastlarda veya santral sinir sistemi hücrelerinde IL-6 üretimi indüklenir (209).

Periodontal hastalığın patogeneğinde de önemli rol alan IL-6, B lenfositlerden immunoglobulin (Ig) sekresyonunu stimüle eden, T hücrelerini aktive eden, hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentez ve sekresyonu ile kompleman sistemini aktive eden bir proteindir. (210). Periodontal hastalıkta inflamatuvar alanlarda artan IL-6 seviyesi fibroblastların büyümesini inhibe ederek, osteoklast sayısını artırarak, alkalen fosfataz aktivitesini ve kolajen sentezini inhibe ederek kemik yıkımına neden olmaktadır. Ayrıca IL-6 ve IL-1 kombinasyonu sinerjistik olarak in vitro kemik yıkımını artırıcı etki göstermektedir (211). IL-6, inflame dişeti dokusunda gözlenen IgG artışından da sorumludur. IL-6, B lenfositlerin Ig salımı için bir kofaktör olarak rol oynar (212). Yüksek orandaki IL-6 oranları kemik rezorpsiyonunu artırırken, fizyolojik miktarlar diğer sitokinlerle etkileşim içinde olmadığı sürece bu işlevi görmezler (213). IL-6'nın artmış oranları RANKL oranlarını da artırmaktadır (214). TNF- α 'nın osteoblastlardan ve osteoblasta benzer osteosarkoma hücrelerinden IL-6 üretimini artırdığı rapor edilmiştir (215). Kronik ve agresif periodontitiste serum, plazma, DOS ve dişeti örneklerinde IL-6 düzeyinin arttığı görülmüştür (216-221). Periodontal inflamasyon varlığında sondalamada kanamanın pozitif olduğu alanlarda DOS IL-6 düzeyinin yüksek olduğu belirtilmektedir (217). PCD ve klinik ataçman seviyesi (KAS), yüksek serum ve salya IL-6 düzeyiyle ilişkili bulunmuştur (222, 223). Dişeti ve DOS örneklerindeki yüksek IL-6 düzeyi periodontal yıkım aktivitesini yansıtır (219, 224).

Periodontitisli bireylerde IL-6'nın lokal (DOS ve salya) ve sistemik (serum) konsantrasyonların periodontal sağlıklı bireylere kıyasla yüksek bulunmuş, periodontal tedavi sonrası bu seviyelerin azaldığı bildirilmiştir (225-227). Ayrıca, bazı çalışmalarda salya IL-6 konsantrasyonlarının periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (223, 228). Periodontal hastalıklı ve sağlıklı bireylerde salya IL-6 seviyelerinin farklı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (191, 229-233).

Dolaşımdaki IL-6'nın %30 kadarı adipoz doku tarafından salgılanır. Artmış IL-6 düzeyleri insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin duyarlılığı ile plazma IL-6 düzeyleri tersine ilişkilidir ve IL-6 insülin sinyalini direk olarak bozar. İnsanlara IL-6 verilmesi dozla ilişkili olarak açlık kan şekerinde artmaya neden olur. Bu etki muhtemelen; glukagon ve diğer karşıt etkili hormonları stimüle ederek, insüline periferik direnci artırarak veya her ikisi birden olmaktadır (27, 234). DM ve obezitede IL-6 düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksektir. T2DM'nin başlangıcı serum IL-6 ve CRP seviyeleri ile tahmin edilebilir. Periodontitisli hastalarda da serum IL-6 ve CRP düzeyleri yüksektir ve IL-6 değerleri ile periodontal hastalığın boyutu arasında ilişki vardır. Bu nedenle, periodontal hastalıkla ilişkili sistemik inflamasyon diyabetik bir durumun gelişimini teşvik edebilir (109, 110). Salya IL-6 düzeylerinin T2DM'li ve periodontitisli bireylerde, sağlıklı kontollere göre daha yüksek olduğu ve salya IL-6 konsantrasyonlarının HbA1c düzeyleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. T2DM hastalığı olan ve olmayan periodontitisli bireylerde salya IL-6 konsantrasyonunun yüksek olması, salya IL-6 düzeylerinin periodontitis ve diyabetin teşhisinde önemli bir biyolojik belirteç olduğunu düşündürmüştür (235).

2.4.3. Adiponektin

Adiponektin, adipositler tarafından salınan ve antiinflamatuvar ve insülin duyarlılaştırıcı özelliklere sahip bir hormon gibi davranan, 244 amino asitten oluşan kolajen benzeri bir proteindir (236). Başlıca beyaz adipoz dokuda sentezlenir (237). Hem metabolik hem de immün fonksiyonlara sahiptir. Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu, insülin duyarlılığını ve hücrelere glukoz alımını artırır, hepatik glikoneogenezi engeller. Proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin

inhibisyonuna, antiinflamatuvar sitokinlerin ise aktivasyonuna neden olarak pek çok antiinflamatuvar etkiler ortaya koymaktadır (172, 238).

Cinsiyet adiponektin seviyesinde etkili bir faktördür ve kadınlarda adiponektin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde androjenlerin adipoz dokuda adiponektin üretimini baskıladığı gösterilmiştir. (239).

Adiponektin viseral yağlanma, insülin direnci ve ateroskleroz ile ilişkili bir adipokindir (31). Diğer adipokinlerin aksine dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonları obezite, hipertansiyon, T2DM ve KVH'de düşüktür (32). Yağ hücreleri tarafından sentezlenmesine rağmen, adiponektin düzeyleri obezitede azalmakta, bu durumda insülin direnci ve T2DM gelişmekte, KVH şiddeti artmaktadır (33). Adiponektin seviyelerinin kan glukoz düzeyi normal olanlara oranla prediyabetik ve diyabetik bireylerde daha düşük olduğu rapor edilmiştir (240). Adiponektin seviyeleri açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonu, CRP, total ve LDL kolesterol konsantrasyonları, TG düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL kolesterol düzeyiyle pozitif ilişki gösterir (241, 242).

Birçok çalışma adiponektinin hepatik karbohidrat ve lipit metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir (172). Adiponektin adipositlerden lipit metabolizması ve insülin direncinde önemli olan IL-6, IL-8, makrofaj inflamatuvar protein-1 α/β ve MCP-1'in üretimini inhibe eder. Yüksek adiponektin düzeyleri hepatik lipaz aktivitesinde azalma yaparak serum HDL düzeylerinde artış, LDL düzeylerinde ise azalma meydana getirir (243). Uzun süreli adiponektin tedavisi karaciğerde insülin duyarlılığını artırır ve TG içeriğini azaltır (244, 245). TNF- α , CRP gibi inflamatuvar belirteçler serum adiponektin düzeyinden negatif yönde etkilenir (34). Son çalışmalar adiponektinin TNF- α üretimini, TNF- α 'nın da adiponektin üretimini inhibe ederek birbirlerine antagonist etkili olduklarını ortaya koymaktadır (246, 247). Adiponektin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikerek TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder (248).

Adiponektin ile kreatinin klirensi arasında ters ilişki olduğu bildirilmiş (257) ve yaşlılarda renal fonksiyonlarda azalma ile adiponektin seviyesinde artış olabileceği ileri sürülmüştür (34, 258). Obezite, ateroskleroz ve T2DM tedavisinde kullanılan thiazolidinler (glitazonlar) ve potansiyel Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör Gama Agonistleri (PPAR), Adiponektin salımını artırır. Katekolaminler,

glukokortikoidler (IL-6, TNF- α), prolaktin, büyüme hormonu ve androjenler ise adiponektin salımını azaltır (249).

Adiponektin tükürük bezleri tarafından da üretilir ve oral inflamasyon ve bağışıklık cevaplarında rol oynar (250). Adiponektin reseptörlerine bağlandıktan sonra, proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu, antiinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ve adezyon molekülünün ekspresyonunun azalması gibi antiinflamatuvar etkilere sahiptir ve toll benzeri reseptörler ve ligandlarına antagonistik etki yapar (172). Adiponektinin, gingival epitel hücrelerinde *P. gingivalis* LPS'nin proinflamatuvar etkilerini ortadan kaldırdığı gösterilmiş ve adiponektinin periodonsiyumda koruyucu olabileceği düşünülmüştür (37). İn vivo çalışmalar, adiponektin ile stimülasyonun periodontal dokuların rejeneratif ve proliferatif kapasitesini geliştirdiğini kanıtlamıştır (251, 252). Çeşitli çalışmalarda periodontal durumun adiponektin düzeyleri ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (160, 253). Furugen ve ark. periodontitisli hastalarda serum adiponektin düzeyinin periodontal sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. (253). Goncalves ve ark. cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. ayda serum adiponektin seviyelerinde fark bulmamıştır (254). Iwamoto ve ark. antimikrobiyal periodontal tedavinin adiponektin düzeylerini arttırmadığını rapor etmişlerdir (255).

2.4.4. Vaspın

Viseral adipoz doku ürünü olan vaspın (SerpinA12), serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesidir (38). Hida ve ark. tarafından ilk kez 2000 yılında T2DM'li ve obez bir sıçan modelinin visceral adipoz dokusunda tanımlandı (256). İnsan vaspın proteini 414 amino asitten oluşur ve α_1 -antitripsin ile % 40 homolojiye sahiptir (38). Vaspın insanlarda en yüksek karaciğerde olmak üzere yağ dokusu, iskelet kası, pankreas ve deride üretilir (257). Klötting ve ark. sıçanlardan farklı olarak vaspın ekspresyonunun insanlarda visceral yağ ile sınırlı olmadığını visceral yağ dokusunun % 23 'ünde ve subkutanöz yağ dokusunun % 15'inde vaspın bulunduğunu belirtmişlerdir (39).

Bazı çalışmalarda yetişkin kadınlarda vaspin konsantrasyonlarını erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuşken (258-261), bazı çalışmalarda bulunmamıştır (262, 263). Xu ve ark., plazma vaspini ile yaşlanma arasındaki ilişkiyi araştırmış, plazma vaspininin hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşlanmaya bağlı olarak arttığını, ancak erkeklerde daha düşük bir düzeyde olduğunu bildirmiştir (264).

Vaspine antiateromatöz adipokin adı verilir. Serbest yağ asitlerinin neden olduğu endotel hücre apoptozunu sınırlar (265). TNF- α ile indüklenen NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonu sağlayarak antiinflamatuvar bir etki gösterir (266). Nitrik oksit üretimini artırarak entotelyal progenitör hücrelerinin vasküler endotelin hasar gören alanlarına doğru yer değiştirmesini artırır ve rejenerasyonunu destekler, ateromatöz plakların gelişim riskini azaltır (267). Vaspin seviyeleri yağ dokusu içeriğiyle orantılıdır ve iskemik kalp rahatsızlığı olanlarda düşüktür (268). Serum vaspin konsantrasyonları T2DM'li bireylerde sistemik sağlıklı bireylerden yüksek, makrovasküler komplikasyonlara sahip T2DM'li bireylerde ise T2DM'li ve sistemik sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşüktür (269).

Youn ve ark. VKİ ve vücut yağının vaspin üretimi üzerine etkisini değerlendirmiş, vaspin konsantrasyonunun normal kilolu bireylerde aşırı kilolu bireylerden, aşırı kilolu bireylerde ise obez bireylerden daha düşük olduğunu bildirmiştir (258). Tan ve ark. serum vaspin konsantrasyonunun VKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif ilişki gösterdiğini belirtirken, Vaspin düzeyiyle en fazla vücut yağ yüzdesi ilişkilendirilmiştir (270). Ayrıca, obez ve sağlıklı bireyleri içeren bir başka çalışmada da serum vaspin düzeyleri ile vücut yağ kitlesi arasında pozitif ilişkinin olduğu bildirilmiştir (271). von Loeffelholz ve ark. normal kilolu ve zayıf kişilerde vaspin ile cinsiyet ve VKİ arasında ilişki saptarken, aşırı kilolu olan bireylerde bu ilişkileri belirlememiştir (260).

Bir proinflamatuvar adipokin olan vaspine son zamanlarda hastalık ilişkilerinin değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olarak bakılmaktadır (272). Vaspin glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynar. Serumda yüksek vaspin düzeyleri, obezite ile birlikte bozulmuş insülin duyarlılığı, fiziksel aktivite seviyesi ve serum leptin düzeyleri ile ilişkilidir (258). Vaspin üretimi, plazma insülin düzeyleri ve obezitenin ciddi artışıyla en yüksek değerlere ulaşır. Diyabet kötüleştikçe vaspin

üretimi azalır (38). VKİ, vücut yağ yüzdesi ve plazma glukoz düzeyleri ile anlamlı ilişki gösterir (39). T2DM'ta vaspın seviyesinin azaldığı, insülin ve pioglitazon tedavisi ile vaspın seviyesinin normale geldiği gösterilmiştir. Obez farelere rekombinant vaspın uygulaması, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını iyileştirmiştir (40). T2DM'li hastalarda serum vaspın düzeylerinin sağlıklı bireylere göre önemli derecede yüksek olduğu gösterilmişken (273), bir başka çalışmada diyabetik ancak iyi glisemik kontrolü olan bireylerde, kötü glisemik kontrolü olan diyabetik bireylerden daha düşük vaspın seviyesi bulunmuştur (274).

T2DM'li ve kronik periodontitisli bireylerde DOS'da vaspın düzeyi, kronik periodontitisli ve sistemik sağlıklı bireylerdekinden oldukça yüksektir. DOS Vaspın düzeyi cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası azalmaktadır. DOS vaspın ve TNF- α düzeyi, HbA1c, KAS ve Gİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (41). Ballı ve ark., obez kronik periodontitis hastalarında, periodontal sağlıklı ve obez olmayan bireylere kıyasla, DOS vaspın düzeylerini yüksek bulmuşlar, periodontal tedaviden sonra periodontitis hastalarında vaspın düzeylerinin azaldığını ve vaspının TNF- α , VKİ, bel-kalça çevresi oranı, KAS ve Gİ ile pozitif ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir (275). Pradeep ve ark. DOS ve gözyaşında vaspın konsantrasyonlarını obez-kronik periodontitisli bireylerde obez olmayan-periodontal sağlıklı, obez-periodontal sağlıklı ve obez olmayan-kronik periodontitisli bireylere göre daha yüksek bulmuş ve ortalama vaspın düzeylerinin VKİ, KAS ve PCD ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (276). Vaspının periodontal hastalıkla ilişkisini inceleyen yalnızca üç kaynak bulunmaktadır. Ulaşılabilir kaynaklarda salyada vaspın düzeylerini rapor eden bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.5. İnflamatuvar Yük Belirteçleri

İnflamatuvar yük kanda veya diğer dokulardaki inflamasyon belirteçlerinin bir ölçüsü olarak tanımlanır (277). Periodontitisin diğer hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği biyolojik modeli, periodontitisin, bakteriyemi, sistemik inflamatuvar cevaplar veya oto-immün reaksiyonlara yol açarak inflamatuvar bir yük oluşturduğunu kabul eder (278). Çalışmalarda periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükü tanımlamak için çeşitli belirteçler kullanılmaktadır.

2.5.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP 1930'da keşfedilen önemli bir akut faz proteindir (279). Akut faz reaksiyonu organizmanın bakteriyel, viral veya paraziter infeksiyonu, mekanik veya termal travma, iskemik nekroz veya habis büyüme gibi çeşitli yaralanmalara karşı erken ve oldukça karmaşık bir reaksiyonudur. Bu durum plazma proteinlerinin artmış sentezine ve salımına yol açan, spesifik olmayan, sistemik, fizyolojik ve metabolik cevapların kompleks bir dizinini uyandırır. Bu fenomen "akut faz cevabı" olarak adlandırılır (280).

Serum CRP konsantrasyonları infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan durumlarda inflamasyona veya doku nekrozuna karşı verilen akut faz yanıtı ile yükselir. Makrofajlar CRP reseptörlerine sahiptir. CRP bakterilere bağlanarak komplemanın bağlanmasını teşvik eder ve fagositozu kolaylaştırır. CRP monositik hücrelerde proinflamatuvar sitokin üretimini düzenler, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ve IL-6 sentezini indükler (207). Ancak kompleman sistemini aktive ederek ve köpük hücre oluşumuna da katılarak aterosklerotik lezyon oluşumunu teşvik etmektedir (281). CRP, LDL ve VLDL'ye bağlanır ve serum amiloid A proteini ve HDL ile ilişkilidir (282). CRP düzeylerinin romatoid artrit hastalığı aktivitesinin hassas ve nesnel bir göstergesi olduğu ve tedaviye verilen cevabı yansıtan bir kanıt olduğu belirtilmektedir (283, 284). CRP, IL-6 ile birlikte akut miyokard infarktüsü ataklarından 1-2 gün sonra maksimum düzeye ulaşır (285). CRP düzeyleri sigara kullanımı, obezite, TG düzeyleri ile ilişkilidir (280). Kandaki seviyesinin artışı genel olarak KVH için bir risk olarak kabul edilmekle beraber T2DM ve periodontitis gibi diğer kronik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (286, 287).

T2DM'li hastalarda serum CRP seviyesinin arttığı gösterilmiş ve T2DM'nin güçlü bir risk belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (286). CRP de dahil olmak üzere akut faz proteinleri esas olarak TNF- α ve IL-6 tarafından indüklenir ve bu da insülin direncine katkıda bulunan hücre içi insülin sinyalizasyonuna zarar verir (109). Diyabetik durumda CRP önemli bir belirteçdir (288). Aşırı kilolu ve obez bireylerin CRP düzeyleri normal kiloya sahip bireylere kıyasla daha yüksektir (289).

Proinflamatuvar sitokinler ve mediatörler, periodontitisin yıkıcı fazında önemli derecede artar. Periodontitiste sondalamada kanama, periodontal ataçman kaybı gibi

linik bulgular, ağız boşluğundaki inflamasyon ve doku yıkımı ve şiddetini gösterir (169, 207). Periodontal hastalıkta lokal olarak üretilen sitokinler, sistemik akut faz tepkilerini başlatır ve hem lokal hem de uzak diğer hücre türlerinden (fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi) sitokin üretimini yükseltirler (207). Akut faz reaktanları periodontitiste doğal bağışıklığın bir parçasıdır ve periodontitiste sistemik bir inflamasyonun mevcut olduğunu teyit ederler (207).

Çeşitli çalışmalarda CRP düzeylerindeki farklılıkların periodontal hastalığın şiddetini gösterebileceği (290, 291), yüksek serum CRP düzeyleri ile *P. gingivalis*'e karşı oluşan yüksek serum antikor seviyelerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (289, 292). Saito ve ark., posterior dişlerde bite-wing radyografilerde değerlendirdikleri alveoler kemik seviyesi ile serum CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirmişlerdir (293). Klinik ataçman kaybı %30'dan daha fazla olan bireylerde, klinik ataçman kaybı %30'dan daha az olan bireylerden daha yüksek serum CRP seviyeleri saptanmıştır (289). Tan ve ark., serum CRP seviyelerinin T2DM'li bireylerde daha yüksek olduğunu, T2DM'nin varlığında HbA1c konsantrasyonunun IL-6 ile birlikte CRP gibi dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin önemli bir belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir (288). Lalla ve ark. kronik periodontitisli diyabetik bireylerde periodontal tedavi ile serum CRP düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir (294). Periodontal tedavinin serum CRP düzeylerini etkilemediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (290, 295).

2.5.2. Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı (NLO)

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı, son zamanlarda hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtı yansıtan yeni bir inflamatuvar biyolojik belirteç tanımlanmıştır (296). NLO, akut inflamasyona sekonder olan nötrofil yükselmesine ve lenfatik organlara stres nedeniyle oluşan lenfosit apoptozusuna bağlı olarak inflamatuvar durum hakkında bilgi vermektedir (297). Kolayca ölçülebilen bir laboratuvar indeksi olarak NLO, major kardiyak olaylardan sonra mortalitenin bir risk faktörüdür. Maligniteler ve kronik inflamatuvar hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (298). Kronik inflamasyon, diyabetin gelişiminde, ilerlemesinde ve komplikasyonlarının patogenezinde merkezi bir rol oynar (299). Ateroskleroz

sürecinin inflamasyon mekanizmalarını içerdiği bilinmektedir ve lökositöz, doğrudan ateroskleroz ve diyabetli hastalarda vasküler duvar dejenerasyonu, ateroskleroz gelişimi, plak destabilizasyonu ve rüptüründe yer alan trombotik olaylara yol açar (300). T2DM'li hastalarda artmış beyaz kan hücresi sayısı ile makrovasküler komplikasyonların prevalansı pozitif ilişki gösterir (301). NLO düzeyleri yüksek olan T2DM hastalarının periferik nöropati komplikasyonu gelişme olasılığı daha yüksektir. Diyabetik periferik nöropati seviyesinin tespitinde NLO yardımcı olabilir (302).

Periodontal hastalıkta nötrofil sayıları artar ve hiperinflamatuvar bir durum oluştururlar (303, 304). Periodontal tedavi ile nötrofil sayılarının azaldığı rapor edilmiştir (305). Diyabetik bireylerde NLO'nun, plak indeksi ve gingival indeks değerleriyle pozitif ilişki gösterdiği bulunmuştur (303).

2.5.3. Periodontal İnflamasyon Yüzey Alanı (PİYA)

Son dönemlerde, sistemik hastalıkların bir risk faktörü olarak periodontitis için çeşitli sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Bu sınıflandırmaların hiçbirisi, periodontitise bağlı inflamatuvar yükü değerlendirmek için gerekli inflamatuvar periodontal doku miktarını nicel olarak göstermemektedir. Bu nedenle periodontal inflamatuvar yüzey alanının (PİYA), KAS, dişeti çekilmesi (DÇ) ve sondalamada kanama verileri kullanılarak hesaplandığı bir Excel tablosu geliştirildi. Bu tabloya göre PİYA, sağlıklı bireylerde 28.6 mm²'den, şiddetli generalize periodontitisli hastalarda 3899 mm²'ye kadar değişebileceği bildirildi. PİYA kanama gösteren, ülserleşmiş periodontal cep epiteli alanının hesaplanması olup, periodontal epitelyal yüzey alanına (PEYA) dayanılarak hesaplanmaktadır. PEYA'nın sağlıklı epitelden oluşan bir kısmı inflamatuvar yüke katkıda bulunmadığı için SK gösteren kısmı hesaplanır. SK kolajen kaybı ile birlikte epitel bütünlüğünün bozulup geçirgenliğin artmasına, patojen mikroorganizmaların dolaşıma geçip inflamatuvar yük oluşturmalarına neden olur. PİYA, SK gösteren patolojik periodontal ceplerle ilişkili tüm inflamatuvar yükün hesaplanmasına izin verir. Çeşitli çalışmalarda kullanılan periodontal sınıflamalardaki büyük değişiklik ve periodontitisin inflamatuvar yükünü yeterince değerlendiren bir araç olmaması, periodontal inflamasyon-sistemik hastalık etkileşimi üzerine yayınlanan çalışmaların büyük bir dezavantajıdır. Periodontal inflamatuvar doku

miktarını ölçmede PİYA, halihazırda kullanılan periodontal hastalık sınıflamasından daha doğru olarak nicelendirir (278).

İnflamasyon, T2DM oluşumunu başlatan önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (286, 306). Ayrıca, inflamasyonun T2DM hastalarında glisemik kontrolü olumsuz etkilediği gösterilmiştir (307). T2DM'li bireylerin PİYA'sı ne kadar yüksek olursa, HbA1c düzeyleri de o kadar yüksek bulunmuştur. PİYA'da 333 mm² ile bir artış, diğer faktörlerin etkisinden bağımsız olarak HbA1c'nin 1.0 puanlık bir artışıyla ilişkilendirilmiş, T2DM'lilerde HbA1c düzeyleri ile PİYA arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu ortaya koyulmuştur (17).

PİYA'nın CRP, yaş, cinsiyet ve sigara içimi ile bağlantılı olarak HbA1c'nin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Periodontitisin, HbA1c düzeylerini artırabilecek artmış CRP düzeyleri ile kanıtlandığı, infeksiyöz bir yük uyguladığı düşünülmektedir (18).

2.5.4. Total Dental İndeks (TDİ)

TDİ, çürük lezyonları, periodontitis, periapikal lezyonlar ve perikoronitisin neden olduğu inflamatuvar yükü tanımlar. Çürük, periodontitis, periapikal lezyonlar ve perikoronitis skorlarının toplamı olup 0 ile 10 arasında değişir (308).

Tekrar eden koroner olayları saptamak için miyokard infarktüsü geçirmiş bireyleri içeren çalışmada, önceki infarktüs sayısı, diyabet, VKİ, hipertansiyon, sigara, TK, HDL, TG, sosyo-ekonomik durum, cinsiyet ve yaş için düzeltme yapıldıktan sonra TDİ'de her bir birim artış için, yeni koroner olay tehlikesinin 1.2 oranında arttığı bildirilmiştir (309).

TDİ komponentlerinden periodontitis ve periapikal lezyonlarının skorlarının koroner arter hastalığı olanlarda, koroner hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca diyabet varlığının koroner arter hastalığı olan bireylerde koroner arter hastalığı olmayan bireylere göre daha sık olduğu, serum kolesterol ve glukoz seviyeleri ile lökosit sayısının koroner arter hastalığı olan bireylerde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (310).

Prediyaliz evresinde olan kronik böbrek hastası bireylerde artmış TDİ skorlarına bağlı inflamatuvar yük, salya matriks mettalloproteinaz-8 (MMP-8) ile

ilişkilidir. Ayrıca prediyaliz aşamasında olan diğer kronik böbrek hastalarına göre diyabetik nefropatili hastaların TDI skorlarına göre daha yüksek oral inflamatuvar yüke sahip oldukları bildirilmiştir (311).

2.6. Salya

Salya hafifçe asidik, berrak, serömüköz ekzokrin bir salgıdır. Total salya, majör ve minör tükürük bezlerinden ve oral bakteriler ile gıda artıklarını içeren DOS'tan gelen sıvıların bir karışımıdır (312). Majör tükürük bezleri, parotis ile ağzın tabanında bulunan submandibular ve sublingual bezleri içerir. Minör tükürük bezleri ise alt dudak, dil, damak, yanaklar ve farenkste bulunur. Total salyanın günlük ortalama akışı 1 ile 1.5 L arasında değişir (313). Bireysel salya akışı hızlarında büyük farklılıklar vardır. Uyarılmamış salya için 0.1 ml/dk'nın üstündeki herhangi bir değer normal olarak kabul edilebilirken, uyarılmış salya için kabul edilen minimum hacim 0.2 ml / dk'dır. Ortalama olarak, uyarılmamış akış hızı 0.3 ml/dk'dır. 0.1 ml/dk'nın altında herhangi bir uyarılmamış akış hızı ise hipofonksiyon olarak kabul edilir (313). Uyarılmamış salya sürekli bir akış göstererek, oral mikroorganizmaların tükürük kanalları yoluyla tükürük bezlerinin retrograd infeksiyonunu önlemeye yardımcı olur (314). Uyarılmamış salya akış hızı sirkadyen ritm, stres, korku, dehidratasyon, fiziksel egzersiz, gebelik ve sistemik hastalıklar gibi faktörlerle değişir (315). Salyanın uyarılarak akış hızının değiştirilmesi, salya içeriğindeki koruyucu bileşenlerin konsantrasyonunun değişimine neden olur. Bu nedenle, uyarılmamış total salya örnekleri birçok durumda teşhis amaçla kullanılmaktadır (316).

2.6.1. Salyanın Fonksiyonları

Ağız sağlığını korumak ve uygun bir ekolojik denge oluşturmak için salya fonksiyonları 5 ana kategoriye ayrılır; 1. Lubrikasyon ve koruma, 2. tamponlama etkisi ve temizleme 3. diş bütünlüğünün korunması, 4. tat ve sindirim, 5 antibakteriyel. (317).

Lubrikasyon (kayganlaştırma) ve koruma: Seromüköz bir salgı olarak salya, içeriğindeki müsin adı verilen kompleks proteinler sayesinde plakta üretilen proteolitik

ve hidrolitik enzimler, sigara ve ekzojen kimyasallardan kaynaklı kanserojenler gibi iritlanlara karşı bir bariyer görevi görerek ağız dokularını kayganlaştırır ve korur. (318). Müsinler düşük çözünürlük, yüksek viskozite, yüksek elastikiyet ve güçlü yapışkanlık özelliklerine sahiptir. Bakteri ve mantar gibi mikroorganizmaların oral yüzeylere yapışmasını engeller. Dokuları mikroorganizmalar tarafından proteolitik saldırılara karşı korurlar. Çiğneme, konuşma ve yutma bu protein tarafından kolaylaştırılmaktadır (319, 320).

Tamponlama ve Temizleme: Tükürük akışı ne kadar fazlaysa, temizleme ve seyreltme kapasitesi de o kadar artar; Bu nedenle, sağlık durumundaki değişiklikler tükürük akışında azalmaya neden olursa, oral temizleme düzeyinde ciddi bir değişiklik olur (320). Tükürüğün normal pH'sı 6-7'dir, yani hafif asidiktir. pH akış hızına bağlı olarak 5.3 ile 7.8 arasında değişebilir (313). Tamponlanma, ağız ortamına dışarıdan etki eden ve pH'ı değiştiren etkenlere karşı tükürüğün kendi pH'ını koruması özelliğidir. Tükürüğün tampon sistemleri bikarbonat, fosfat iyonları, negatif yüklü peptitler ve amonyak tarafından sağlanır. Bir tükürük peptidi olan sialin, karbohidratlara maruz kaldıktan sonra biyofilm pH'sının yükseltilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Üre, bakteriyel üreazlar tarafından hidrolize edildiğinde amonyak ve karbondioksit salarak biyofilm pH'sının hızlı bir şekilde yükselmesine neden olan, tükürük sıvısında bulunan bir başka tampondur. Uyarılmış tükürükteki en önemli tampon sistemi karbonik asit-bikarbonat sistemi iken; uyarılmamış tükürükte ise fosfat tampon sistemidir.

Diş dokularının korunması: Tükürük, minenin remineralizasyonu ve demineralizasyonu etkileyerek dişin fiziksel ve kimyasal bütünlüğünü korumada temel bir rol oynamaktadır. Mine hidroksiapatitinin stabilitesini kontrol eden başlıca faktörler, kalsiyum, fosfat, florür ve tükürük pH'dır.

Sindirim: Salya, nişastanın ilk sindiriminden sorumludur ve besin bolusunun oluşumunu desteklemektedir. Bu etki çoğunlukla tükürükte bulunana sindirim enzimi α -amilaz (pityalin) varlığı ile oluşur. Bu enzimin büyük kısmı bir parotislerde, kalan kısmı ise submandibular bezlerde sentezlenir. Etkisi gastrointestinal sistemde inaktive olur ve dolayısıyla ağızla sınırlıdır. Bu enzim, tükürük bezlerinin düzgün işleyişinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir ve bezlerin ürettiği toplam tükürük proteininin % 40-50'sine katkıda bulunur.

Antibakteriyel Etki: Tükürük, antibakteriyel özelliklere sahip immünolojik ve immünolojik olmayan proteinlerden oluşur. Buna ek olarak, bazı proteinler tükürük bezlerinde ve bunların salgılarında kalsiyum ve fosfat iyonlarının kendiliğinden çökmesini engellemek için gereklidir. Elde edilen biyofilm, tükürükten türemiş proteinlere sahiptir.

Sekretuar immunoglobulin A (sIgA), tükürüğün en büyük immünolojik bileşenidir. Virüsleri, bakterileri ve enzim toksinlerini nötralize edebilir. Bakteri antijenleri için bir antikor görevi görür ve bakterileri toplayarak oral dokulara yapışmalarını engeller. IgG ve IgM gibi diğer immünolojik bileşenler dış eti sıvısından kaynaklanır ve daha az miktarda bulunurlar.

İmmünolojik olmayan tükürük proteinleri arasında, enzimler (lizozim, laktoferrin ve peroksidaz), müsin glikoproteinleri, aglütininler, histatinler, prolin açısından zengin proteinler, staterinler ve sistatinler bulunur.

Lizozim, bazı bakterilerin hücre duvarını hidrolize edebilir ve güçlü katyonik özellikte olduğu için bakteri hücre duvarı bileşenlerini yok edebilen bakteri otolisinlerini harekete geçirir. Gram (-) bakteriler, dış lipopolisakkarit tabakasının koruyucu fonksiyonundan ötürü bu enzime karşı daha dirençlidir.

Laktoferrin, tükürükte serbest demire bağlanarak, *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) grubu gibi hayatta kalmaları için demire ihtiyaç duyan mikroorganizmalara karşı bakterisit ya da bakteristatik etki eder. Laktoferrin aynı zamanda antifungal, antiviral, antiinflamatuvar ve immünomodülatör fonksiyonlar da sağlar.

Peroksidaz, tükürük tiyosiyanat iyonunun hidrojen peroksit ile güçlü bir antibakteriyel madde olan hipotiosiyanata oksidasyonu için katalizör görevi görür. Peroksidazın kullanımı sonucunda proteinler ve hücreler hidrojen peroksitin toksik ve oksidan etkilerinden korunur.

Prolinden zengin proteinler ve statherinler, kalsiyum ve fosfat tuzlarının kendiliğinden çökmesini ve diş yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerinin büyümesini engeller ve tükürük bezi taşları ve diş taşı oluşumunu engeller. Diş yüzeylerine bakteri yapışmasını seçici olarak düzenleme özellikleri bulunur.

Sistatinlerin, proteinaz önleme özellikleri nedeniyle, proteolitik aktiviteyi kontrol altında tuttuğu düşünülmektedir.

Histidinden zengin bir peptid ailesi olan histatinler, bazı *S. mutans* suşları ve periodontopatojen olan *P. gingivalis*'in hemaglutinasyonunu inhibe ederek antimikrobiyal aktivite gösterir. Gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki lipopolisakkaridleri nötralize eder ve *Candida albicans*'ın büyümesi ve gelişiminin güçlü inhibitörleridir.

Diğer tükürük proteinleri ve sIgA ile sıklıkla ilişkilendirilen, yüksek oranda glikosile edilmiş bir protein olan tükürük aglutinini, bakteri aglutinasyonundan sorumlu ana tükürük bileşenlerinden biridir (320).

Kserostomi, ağız kuruluğunun subjektif bir şikayeti olarak tanımlanır ve salya salgısının azalmasından (hiposalivasyon) kaynaklanır. Hiposalivasyon baş ve boyun radyasyon tedavisi, çeşitli ilaçların kullanımı, diyare, dehidratasyon, hipertiroidizm, böbrek bozukluğu, anemi, Sjögren sendromu ve DM gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır (321-326).

T2DM'de nöropati, mikrovasküler bozukluklar ve endotelial disfonksiyon gibi kronik komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonların mikrosirkülasyonda bozulmalara neden olabileceği, tükürük akış hızında azalmaya ve tükürüğün içeriğinde değişimlere yol açabileceği düşünülmektedir (327). T2DM'de kötü glisemik kontrole bağlı oral komplikasyonlar; hiposalivasyon, kserostomi, bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlar, zayıf yara iyileşmesi, diş çürüklerinin şiddeti ve insidansında artma, periapikal apse ve periodontal hastalıklardır (328).

T2DM'li bir grup hastada salya akışı ve bileşimi araştırılmış, kötü glisemik kontrolün salya akışına etkisi olmadığı, ancak amilaz etkinliğinin artabileceği ve tad değişikliklerine neden olabileceği belirtilmiştir (329). T2DM'li ve sağlıklı bireylerin salya akışını ve kompozisyonunu inceleyen çalışmada, T2DM'li hastalarda salyada belirgin şekilde daha yüksek glukoz, daha düşük akış hızı ve daha yüksek potasyum ve protein konsantrasyonları bulunmuş, tükürük bezlerinin T2DM'de etkilenmiş olduğu bildirilmiştir (330). Tükürük bezlerinin asemptomatik, inflamatuvar ve neoplastik olmayan büyümesi sialozis olarak adlandırılmaktadır (331). DM'de sialozis gelişmekte, tükürük bezlerinde disfonksiyonla birlikte hiposalivasyon ve kserostomiye neden olmaktadır (332). Diyabetik hastalarda salya sekresyonunun azalması nöropati ile ilişkilendirilmişken (333), salya akışının DM'de değişmediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (317, 329, 334). DM'li hastalarda salya hipofonksiyonu, metabolik

durum, kullanılan ilaçlar veya kötü glisemik kontrole sekonder olarak görülebilir (335).

Salya analizi, fizyolojik ve patolojik etkileri ile salya koşullarının değerlendirilmesi için önemli bir kaynak haline gelmiştir. Kaynağı, bileşimi, işlevleri ve diğer organ sistemleri ile olan etkileşimlerinden dolayı hastalık teşhisi için yararlı bir araçtır. Buna ek olarak, basit olası ve invaziv olmayan bir toplama yöntemi vardır, depolanması kolaydır ve kan alımı ile karşılaştırıldığında daha ucuzdur. Modern tekniklerin ve kimyasal enstrümantasyon ekipmanlarının eklenmesiyle birlikte, son zamanlarda diş hekimliği ve diğer tıbbi alanlarda temel ve klinik amaçlar için laboratuvar araştırmalarında gözlemlenebilir bir artış olmuştur. Oral ve sistemik hastalıklar için bir teşhis aracı olarak salya, tamamlayıcı muayene yöntemi olarak kullanımını arttırmak amacıyla birçok araştırmacı için bir çalışma alanı olmuştur (336, 337).

Oral ve sistemik sağlığın aynası olarak salya, periodontal / peri-implant hastalıklara özgü biyolojik belirteçleri ve klinikle ilgili bilgileri içeren değerli bir kaynaktır. Hastalığa özgü biyolojik belirteçlerin bileşimindeki nitel değişiklikleri tanımlayarak hastalığa duyarlılığın arttığı durumları, aktif hastalığa sahip bölgeleri öngörme ve / veya tedavinin etkililiğini izlemede kullanılmaktadır (338).

Yapılan çalışmalar, periodontitise bağlı sitokinlerin araştırılması için serum ve DOS örneklerine odaklanmıştır. Bununla birlikte, son yıllarda salya, biyolojik belirteçlerin alternatif bir kaynağı olarak odak noktasına gelmiştir (339, 340). Ağızdaki lokal patolojik değişiklikleri serum analizinden daha iyi bir şekilde verilmesi açısından DOS ve salya analizi benzerdir. Bununla birlikte salya, DOS'a göre birkaç avantaja sahiptir: daha kolay erişilebilir, klinik olanaklara ihtiyaç duymadan daha büyük bir hacimde örneklenebilir ve örnekleme için karmaşık bir beceri gerekmez. Dahası, DOS içeriği, farklı bölgelerdeki hastalık bölgelerindeki inflamatuvar süreçleri yansıtsa da, salya "bütün ağız" inflamatuvar durumu yansıtır (195).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01/03/2017 tarihli toplantısında 44. sayı ile onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne tıbbi kontrol ve rutin muayeneye gelen 360 bireyden, 161 T2DM'li ve 78 sistemik olarak sağlıklı, 35 yaş üzerinde, her yarım çenede en az 2 diş olmak üzere en az 8 doğal dişi olan (341) 239 birey çalışma gruplarını oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllüler Helsinki Deklarasyonu kararları doğrultusunda bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır (342).

Çalışmanın hariç bırakılma kriterleri şu şekilde sıralanmıştır: 35 yaştan genç olmak, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmak, son 3 ayda antibiyotik ve/veya antiinflamatuvar ilaç kullanmış olmak, agresif periodontitis teşhisi konan, oral patolojisi veya immün sistem bozuklukları olan bireyler, hormon replasman tedavisi alıyor olmak, hamile/laktasyon döneminde olmak, aktif infeksiyon varlığı, romatolojik hastalığa sahip olmak, tiroid bezi hastalığı olmak, böbrek hastalığına sahip olmak, kemoterapi/radyoterapi almış olmak, dişeti büyümesine yol açan ilaç kullanmak (Siklosporin vb.) olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin genel tıbbi muayeneleri yapıldı. Sistemik durumlarıyla ilişkili verileri [kan basıncı, diyabetik komplikasyonlar, kullanılan ilaçlar, VKİ (343) vb.] kaydedildi. Sosyodemografik özellikleri ve alışkanlıklarını (ağız bakımı, sigara içme vb.) değerlendiren soruların bulunduğu bir anket doldurmaları istendi.

3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Bireylerin ağız içi muayeneleri yapıldı, panoramik radyografileri alındı. Periodontal hastalık sınıflaması Armitage'in 1999 sınıflamasına göre belirlendi (94).

Hastalar periodontal hastalığın varlığına ya da yokluğuna göre katagorize edildi. Periodontal ölçümler aynı araştırmacı tarafından Williams Periodontal sond (Hufriedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Silness ve Loe'nin tanımladığı Pİ kullanıldı (344). Bu indekse göre;

0=Dişeti bölgesinde dental plağın olmadığını,

1=Serbest dişeti kenarında veya dişte gözle görülemeyen ancak sondun gingival sulkusta gezdirilmesiyle fark edilebilen dental plak varlığını,

2=Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir dental plak varlığını,

3=Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir miktarda yoğun, yumuşak eklenti varlığını gösterir.

Bireye ait Pİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$Pİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Pİ değeri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 4$$

3.2.2. Gingival İndeks (Gİ)

Dişetindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Loe'nin tanımladığı Gİ kullanıldı (345). Bu indekse göre;

0=Sağlıklı dişeti

1=Hafif iltihap varlığı: Hafif renk değişikliği, hafif ödem mevcuttur ancak sondlamada kanama görülmez.

2=Orta derecede iltihap varlığı: Kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama vardır.

3=Şiddetli iltihap varlığı: Belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya eğilim mevcuttur.

Bireye ait Gİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$G\ddot{I} = \text{Tüm dişlerdeki G\ddot{I} değeri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 4$$

3.2.3. Dişeti Kanama İndeksi (DKİ)

Periodontal sond dişeti cebi içerisinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde, 30 sn içinde kanama olması durumunda (+), kanama olmaması durumunda (-) değer verildi. Ayrıca mesibukkal, mesiolingual, distobukkal, distolingual, midbukkal ve midlingual olmak üzere dişlerin altı yzeyinden kanama olan bölge sayısı kaydedildi (346). Bireye ait tüm ağız sondalamada kanama yzdesi (SK%) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$SK\% = \text{Kanayan bölge sayısı} / \text{ölçülen alan sayısı} \times 100 \text{ olarak hesaplandı.}$$

3.2.4. Periodontal Cep Derinliği (PCD)

PCD meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere altı bölgeden lld. lmlerde Williams periodontal sondu kullanıldı (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA). lmler sırasında periodontal sond basınç uygulanmadan, dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırıldı ve dişeti kenarından periodontal cep tabanına kadar olan mesafe llerek kaydedildi. Bireye ait tüm ağız ortalama PCD'nin belirlenmesinde aşağıdaki formül kullanıldı.

$$PCD = \text{Periodontal cep derinlikleri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 6$$

3.2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Bireylerin KAS değerleri, periodontal cep derinliğine, dişeti çekilme miktarlarının (mine-sement sınırından dişeti kenarına kadar olan mesafe) eklenmesiyle belirlendi. lmler altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) yapıldı ve bireye ait tüm ağız ortalama KAS değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

KAS=Klinik ataçman seviyeleri toplamı/Mevcut diş sayısı x 6

3.2.6. Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı (PEYA) ve Periodontal İnflame Yüzey Alanı (PIYA)

PIYA ve PEYA hesaplamasında KAS, dişeti çekilmesi ve sondalamada kanama verileri kullanılarak, www.parsprototo.info web sitesinden ulaşılabilen bir Microsoft Excel tablosundan yararlanıldı (278).

3.2.7. Total Dental İndeks (TDİ)

Ağız içi ve radyografik değerlendirmeler ile çürük ve periapikal lezyon sayıları tespit edildi. Elde edilen veriler aşağıdaki tabloya göre skorlandırılarak TDİ hesaplandı.

Tablo 3. Total Dental İndeksin Belirlenmesi (308).

Lezyonun Türü	Skor
Çürük	
Çürük lezyonu yok	0
1-3 çürük	1
4-7 çürük veya maksilla ya da mandibulada diş yok	2
≥ 8 çürük ya da diş yok	3
Periodontitis	
Yok	0
4-5 mm derinliğinde dişeti cebi	1
≥ 6 mm derinliğinde dişeti cebi	2
Dişeti cebinde pü varlığı	
Periapikal lezyon	
Yok	0
1 periapikal lezyon veya vertikal kemik cebi veya her ikisi	1
2 periapikal lezyon	2
≥ 3 periapikal lezyon	3
Perikoronitis	
Yok	0
Var	1

3.3. Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi

Hasta kayıtları yardımıyla rutin metabolik parametreler içerisinde yer alan AKŞ, HbA1c, TK, TG, HDL, LDL, TK/HDL, ALT, Kreatinin, CRP (nefelometrik) ve NLO değerleri kaydedildi.

3.4. Salya Örneklerinin Alınması

Uyarılmamış total salya örnekleri sabah saatlerinde periodontal muayene öncesi toplandı. Bireylerden baş öne eğik ve ağız açık şekilde beklenmesi ve salyanın

pasif olarak akmasına izin verecek şekilde 10 dakika boyunca test kabına biriktirilmesi istendi (347). Toplanan örnekler Eppendorf tüplerine alındı ve etiketlendi. Eppendorf tüpler, parafilm ile kaplanarak değerlendirilmelerine kadar -80 °C’de muhafaza edildi.

3.5. Salya Örneklerinin Değerlendirilmesi

Biyokimyasal değerlendirme için -80°C’de muhafaza edilen salya örnekleri -20°C’de 12 saat ardından +4°C’ alınarak çözümleri sağlandı. Salya örnekleri vortekslenerek (Velp Scientifica, Usmate Velate MB, Italy) +4°C’de 9000 g’de 6 dakika santrifüjlendi (Eppendorf MR 5415, Hamburg, Germany) ve süpernatant kısımları toplandı. Süpernatant kısımları analiz esnasında oda sıcaklığına getirilerek TNF- α , IL-6, sdiiponektin, vaspin analizleri yapıldı.

Salya adiponektin, IL-6, vaspin, TNF- α seviyeleri, ticari kitleri (sırasıyla katalog no: BMS2032/2, BMS213/2, 201-12-0922, KAP1751) firmaların önerileri doğrultusunda kullanılarak sandviç enzim bağlı immünosorbent deneyi (enzyme-linked immunosorbent assay / ELISA) yöntemine göre belirlendi.

Yapılan tüm testlerin kalibratörlerinin, kontrollerinin ve örneklerinin absorbansı mikropleyt okuyucusunda (Epoch, BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) 450 nm ve 630 nm’de (referans filtre 550nm veya 650 nm) okutuldu. Her bir okuyucudaki örneklerin optik dansitelerinin konsantrasyona dönüştürülmesinde dört-parametrelili eğri-uydurma yazılımı (<http://www.myassays.com/>) kullanılarak aynı analitik çalışmada gerçekleştirilen standart eğri aracılığı ile bilgisayarda yazılım-aracılıklı karşılaştırma yolu ile hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait verilerin değerlendirilmesinde SPSS[®] Statistics for Windows[®] 20.0 (IBM[®], Chicago, Illinois, US) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin parametrik varsayımları sağlamlasının kontrolünde normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin önemliliğinin incelenmesinde χ^2 bağımsızlık testi kullanıldı. Sürekli verilerin incelenen gruplara göre

karşılaştırılmasında çok değişkenli varyans analizi (MANOVA) kullanılarak iki farklı modele göre analiz yapıldı. Model 1 de kovaryete (düzeltme faktörleri) bulunmazken Model 2 ye kovaryete değişkenleri (Yaş, VKİ, TK/HDL, TG, salya hacmi, sistolik kan basıncı, eğitim süresi, sigara kullanımı, diş hekimine gitme sıklığı, diş fırçalama sıklığı) eklendi. İstatistiksel olarak önemlilik bulunduğunda grup ortalamalarının ikili karşılaştırmalarında LSD çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Periodontal, metabolik ve salya parametreleri arasındaki doğrusal ilişkilerin önemliliğinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testinden yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $P=0.05$ alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 78 sistemik sağlıklı (ort yaş 50.34±7.47) ve 161 T2DM'li (ort. yaş 53.67±6.01) olmak üzere toplam 239 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin sistemik durumlarına göre sosyodemografik özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur. Sosyodemografik özellikler incelendiğinde gruplar arasında cinsiyet bakımından fark bulunmazken; yaş, VKİ ve sigara kullanımı T2DM'li bireylerde daha yüksekti. Ayrıca T2DM'li bireylerde eğitim seviyesinin daha kötü, diş hekimine gitme sıklığı ve diş fırçalama sıklığının daha az olduğu görüldü ($p < 0,005$). T2DM'li bireyler diyabet tanı yaşına göre gruplandırıldığında, 69 kişinin 5 yıldan daha az, 60 kişinin 5-9 yıldır, 32 kişinin de 10 yıl ve daha uzun süredir diyabet olduğu tespit edildi.

Gruplara ait periodontal, metabolik ve salya parametreleri Tablo 5'te verilmiştir. Periodontal parametrelerin (Pİ, Gİ, eksik diş sayısı, SK%, PCD, KAS, PEYA, PİYA, TDİ) T2DM'li bireylerde daha yüksek olduğu saptandı. Metabolik parametreler değerlendirildiğinde AKŞ, HbA1c, lipid parametreleri (TK, TG, TK/HDL, LDL), NLO, CRP ve ALT düzeylerinin T2DM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, HDL düzeylerinin ise daha düşük olduğu belirlendi. Kreatinin düzeyleri her iki grupta normal sınırlardaydı ve gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,005$). Salya adiponektin düzeylerinin ve salya hacminin sağlıklı bireylerde T2DM'li bireylere göre daha yüksek olduğu, salya TNF- α , IL-6 ve vaspin düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca T2DM'li bireyler metabolik kontrol açısından HbA1c < 7 (iyi metabolik kontrol) ve HbA1c ≥ 7 (zayıf metabolik kontrol) olmak üzere göre iki gruba ayrıldı. 79 kişinin iyi metabolik kontrol, 82 kişinin de zayıf metabolik kontrole sahip olduğu belirlendi.

Bireylere ait yaş, VKİ, TK/HDL, TG, salya hacmi, sistolik kan basıncı, eğitim süresi, sigara kullanımı, diş hekimine gitme sıklığı ve diş fırçalama sıklığı parametrelerinde istatistiksel olarak düzeltme yapıp, kontrol ve T2DM grubu bireyleri yeniden karşılaştırıldığında periodontal parametreler arasında farkın devam ettiği görüldü (Tablo 5). Düzeltme sonrası gruplar arasında LDL, ALT ve CRP düzeyleri arası fark ortadan kalkarken, diğer metabolik parametreler arası fark devam etti. Ayrıca TNF- α ve vaspin düzeyleri arasındaki farkın devam ettiği, adiponektin ve IL-6 arası farkın ise önemli olmadığı bulundu.

Tablo 4. Sistemik duruma göre sosyodemografik özellikler (n (%)).

Değişken	KONTROL n = 78	T2DM n = 161	Toplam n = 239	p değeri
Yaş				
35-44	15 _a (%19,2)	11 _b (%6,8)	26 (% 10,9)	0,000
45-54	40 _a (%51,3)	61 _b (%37,9)	101 (% 42,3)	
55-65	23 _a (%29,5)	89 _b (%55,3)	112 (% 46,9)	
Cinsiyet				
Kadın	39 _a (%50,0)	90 _a (%55,9)	129 (%54,0)	0,391
Erkek	39 _a (%50,0)	71 _a (%44,1)	110 (%46)	
VKİ (kg/m²)				
Normal (VKİ<25)	40 _a (%51,3)	9 _b (%5,6)	49 (%20,5)	0,000
Aşırı kilolu(25≤VKİ<30)	36 _a (%46,2)	127 _b (%78,9)	163 (%68,2)	
Obez (Obez VKİ ≥30)	2 _a (%2,6)	25 _b (%15,5)	27 (%11,3)	
Eğitim seviyesi				
İlköğretim	20 _a (%25,6)	88 _b (%54,7)	108 (%45,2)	0,000
Lise	42 _a (%53,8)	58 _b (%36,0)	100 (%41,8)	
Üniversite	14 _a (%17,9)	12 _b (%7,5)	26 (%10,9)	
Lisansüstü	2 _a (%2,6)	3 _a (%1,9)	5 (%2,1)	
Diş hekimine gitme sıklığı				
Şikayeti olduğunda	4 _a (%5,1)	143 _b (%88,8)	147 (%61,5)	0,000
Yılda bir	35 _a (%44,9)	16 _b (%9,9)	51 (%21,3)	
6 ayda bir	39 _a (%50,0)	2 _b (%1,2)	41 (%17,2)	
Diş fırçalama sıklığı				
≤ 1 kez/gün	9 _a (%11,5)	116 _b (%72,0)	125 (%52,3)	0,000
1 kez/gün	32 _a (%41,0)	38 _b (%23,6)	70 (%29,3)	
≥ 2 kez/gün	37 _a (%47,4)	7 _b (%4,3)	44 (%18,4)	
Sigara kullanımı				
Kullanmamış	63 _a (%26,36)	106 _b (%44,35)	169 (%70,7)	0,016
Bırakmış	12 _a (%5,02)	22 _b (%9,20)	34 (%14,2)	
Günde < 10 adet	3 _a (%1,25)	18 _b (%7,53)	21 (%8,8)	
Günde 10-20 adet	0 _a (%0,0)	13 _b (%5,4)	13 (%5,4)	
Günde >20 adet	0 _a (%0,0)	2 _b (%0,8)	2 (%0,8)	
Dişabet tanı yaşı (yıl)	-	0-4 69 (%42,9)		
		5-9 60 (%37,3)		
		≥10 32 (%19,9)		
İlaç kullanımı				
Antidiyabetik	-	141 (%87,6)		
Antidiyabetik +İnsülin		20 (%12,4)		
Antihipertansif		26 (%16,1)		
Antilipemik		16 (%9,9)		
Kardiyovasküler		28 (%17,4)		

a,b: Her bir satırda farklı harfler istatistiksel farklılığı gösterir ($p < 0,05$).

Tablo 5. Sistemik duruma göre periodontal, metabolik ve salya parametreleri (n (%)).

	Parametreler	KONTROL n=78	T2DM n=161	<i>p</i> değeri	<i>pa</i> değeri
Periodontal parametreler	Pİ	1,79 ± 0,40	2,11 ± 0,42	0,000	0,015
	Gİ	1,60 ± 0,40	1,90 ± 0,20	0,000	0,006
	Eksik diş sayısı	2,13 ± 2,00	4,25 ± 2,69	0,000	0,019
	SK%	59,66 ± 35,14	94,88 ± 12,56	0,000	0,000
	PCD (mm)	3,02 ± 0,72	3,76 ± 0,87	0,000	0,003
	PCD ≤ 3mm	39 (%50,0)	39 (%24,2)		
	3 mm < PCD < 5mm	39 (%50,0)	114 (%70,8)		
	PCD ≥ 5mm	0 (%0,0)	8 (%5,0)		
	KAS (mm)	3,33 ± 0,82	4,06 ± 0,86	0,000	0,011
	KAS ≤ 3mm	31 (%39,7)	27 (%16,8)		
	3 mm < KAS < 5mm	43 (%55,1)	115 (%71,4)		
	KAS ≥ 5mm	4 (%5,1)	19 (%11,8)		
	PEYA (mm²)	1773,83 ± 565,13	2253,72 ± 551,26	0,000	0,000
	PİYA (mm²)	1236,47 ± 707,84	2034,62 ± 1761,88	0,000	0,001
TDİ	2,40 ± 1,05	4,65 ± 1,45	0,000	0,000	
Metabolik parametreler	AKŞ (mg/dL)	90,87 ± 8,33	151,52 ± 37,64	0,000	0,000
	HbA1c (%)	5,12 ± 0,30	7,05 ± 0,72	0,000	0,000
			HbA1c ≤ 7	79 (%49,1)	
			HbA1c > 7	82 (50,9)	
	TK (mg/dL)	148,82 ± 42,37	177,0 ± 50,05	0,000	0,000
	TG (mg/dL)	112,12 ± 32,76	164,06 ± 76,77	0,000	-
	TK/HDL	2,42 ± 0,89	3,94 ± 1,14	0,000	-
	HDL (mg/dL)	64,06 ± 10,69	46,47 ± 9,43	0,000	0,000
	LDL (mg/dL)	107,43 ± 20,47	117,05 ± 33,56	0,007	0,915
	Kreatinin (mg/dL)	0,97 ± 0,17	0,98 ± 0,24	0,725	0,931
	NLO	1,70 ± 0,63	2,26 ± 0,91	0,000	0,000
	CRP (mg/L)	3,33 ± 0,98	4,66 ± 2,11	0,000	0,166
	ALT (U/L)	22,40 ± 11,60	28,70 ± 18,26	0,001	0,082
Sistolik kan basıncı (mmHg)	107,69 ± 0,98	123,35 ± 0,80	0,008	-	
Salya parametreleri	TNF-α (pg/mL)	10,60 ± 8,22	21,36 ± 17,83	0,000	0,002
	IL-6 (pg/mL)	2,64 ± 1,72	3,55 ± 2,92	0,031	0,603
	Adiponektin (ng/mL)	17,10 ± 12,72	13,24 ± 9,53	0,030	0,563
	Vaspin (pg/mL)	931,43 ± 695,04	1114,63 ± 458,70	0,001	0,037
	Salya Hacmi (ml/dk)	0,54 ± 0,07	0,44 ± 0,06	0,000	-

pa: Yaş, VKİ, TK/HDL, TG, salya hacmi, sistolik kan basıncı, eğitim süresi, sigara kullanımı, diş hekimine gitme sıklığı, diş fırçalama sıklığı parametrelerinde düzeltme yapıldıktan sonra gruplar arası farklılığın önemliliği.

Tablo 6. Kontrol grubunda periodontal, metabolik ve salya parametreleri arasındaki ilişkiler (n=78).

	r	p
Gİ-AKŞ	0,290**	0,010
Gİ-ALT	0,237*	0,037
SK%-TK	0,315**	0,005
SK%-TK/HDL	0,312**	0,005
SK%-ALT	0,276**	0,015
PCD-ALT	0,291**	0,010
KAS-TK	0,227*	0,046
KAS-TK/HDL	0,249*	0,028
KAS-ALT	0,312**	0,005
Eksik diş sayısı - LDL	0,246*	0,030
Eksik diş sayısı - Salya hacmi	0,240*	0,035
TNF-α - CRP	0,240*	0,034
TNF- α - IL-6	0,284*	0,012
IL-6 - NLO	0,288*	0,010
Vaspin - IL-6	0,303**	0,007
Adiponektin - NLO	0,284*	0,012
Adiponektin - IL-6	0,240*	0,034
VKİ - TK	0,300**	0,008
VKİ - LDL	0,334**	0,003
VKİ - TK/HDL	0,301**	0,007

Kontrol grubundaki bireylerin periodontal, metabolik ve salya parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 6’da sunulmuştur. Gİ ile AKŞ ve ALT arasında, SK% ile TK, TK/HDL ve ALT arasında, PCD ile ALT arasında, KAS ile TK, TK/HDL ve ALT arasında, eksik diş sayısı ile salya hacmi ve LDL arasında pozitif ilişki bulundu. Ayrıca salya TNF- α düzeyleri ile CRP ve salya IL-6 düzeyleri arasında, IL-6 ile NLO, vaspin ve adiponektin düzeyleri arasında, salya adiponektin düzeyleri ile NLO arasında pozitif ilişki saptandı. Ayrıca bireylerin VKİ ile lipid parametreleri (TK, LDL, TK/HLD) arasında pozitif ilişki tespit edildi.

T2DM grubundaki bireylerin periodontal, metabolik ve salya parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 7’de sunulmaktadır. Bireylerin Pİ ile AKŞ ve CRP arasında, SK% ile AKŞ arasında, HbA1c ile PCD ve KAS, KAS ile AKŞ ve CRP arasında ve PİYA ile NLO arasında pozitif ilişki tespit edildi. Eksik diş sayısı ile Kreatinin arasında pozitif ilişki bulunurken, eksik diş sayısı ile HbA1c ve CRP arasında negatif ilişki tespit edildi. Ayrıca salya parametrelerinden TNF- α ile SK%, PCD, PEYA, PİYA, Kreatinin ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu. Bireylerin salya vaspin düzeyleri ile salya IL-6 ve serum LDL düzeyleri arasında negatif ilişki tespit edilirken, serum TG düzeyleri ile pozitif ilişki tespit edildi. Ayrıca salya adiponektin düzeyleri ile PİYA arasında pozitif, salya hacmi ile TDİ arasında negatif ilişki tespit edildi.

Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre sosyodemografik özellikleri Tablo 8’de verilmiştir. Sistemik sağlıklı bireyler ile iyi ve zayıf metabolik kontrole sahip T2DM’li bireyler arasında, yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim seviyesi, diş hekimine gitme sıklığı ve diş fırçalama sıklığı açısından anlamlı farklılıklar görülürken, sigara kullanımı bakımından gruplar arasında fark bulunmadı. T2DM’li bireyler içerisinde diyabet tanı yaşına göre gruplandırma yapılarak, iyi ve zayıf metabolik kontrollü T2DM’li bireylerin diyabet tanı yaşları arasında fark olmadığı belirlendi. Ayrıca ilaç kullanımı bakımından iyi ve zayıf metabolik kontrol grupları arasında fark bulunmadı.

Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre metabolik parametreleri Tablo 9’da izlenmektedir. AKŞ, HbA1c, TK/HDL ve CRP düzeylerinin zayıf metabolik kontrollü bireylerde iyi metabolik kontrollü bireylere göre, iyi metabolik kontrollü bireylerde ise sistemik sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. TK, TG, ALT ve NLO seviyelerinin iyi ve zayıf kontrollü T2DM’li bireyler arasında benzer olduğu ve sağlıklı bireylerden yüksek olduğu görülürken, HDL seviyelerinin T2DM varlığında metabolik kontrol durumuna bakılmaksızın sistemik sağlıklı bireylerden düşük olduğu saptandı. LDL ve Kreatinin düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 7. T2DM grubunda periodontal, metabolik ve salya parametreleri arasındaki ilişkiler (n=161).

	r	p
Pİ - AKŞ	0,157*	0,047
Pİ - CRP	0,207**	0,009
SK% - AKŞ	0,156*	0,048
PCD - HbA1c	0,178*	0,024
KAS - AKŞ	0,186*	0,018
KAS - HbA1c	0,185*	0,019
KAS - CRP	0,190*	0,016
PİYA - NLO	0,262**	0,001
Eksik diş sayısı - HbA1c	-0,172*	0,029
Eksik diş sayısı - Kreatinin	0,176*	0,025
Eksik diş sayısı - CRP	-0,173*	0,028
TNF-α - SK%	0,173*	0,028
TNF-α - PCD	0,195*	0,013
TNF-α - PEYA	0,223**	0,004
TNF-α - PİYA	0,227**	0,004
TNF-α - Kreatinin	0,165*	0,037
IL-6 - TNF-α	0,193*	0,014
IL-6 - Vaspın	-0,180*	0,022
Vaspın - TG	0,227**	0,004
Vaspın - LDL	-0,250**	0,001
Adiponektin - PİYA	0,227**	0,001
Salya hacmi - TDİ	-0,164*	0,037

Tablo 8. Metabolik kontrol duruma göre sosyodemografik özellikler (n (%)).

Parametreler	Sağlıklı n=78	İyi n=79	Zayıf n=82	Toplam n=239	p değeri
Yaş					
35-44	15 _a (19,2%)	7 _{a, b} (8,9%)	4 _b (4,9%)	26 (10,9%)	0,001
45-54	40 _a (51,3%)	29 _a (36,7%)	32 _a (39,0%)	101 (42,3%)	
55-65	23 _a (29,5%)	43 _b (54,4%)	46 _b (56,1%)	112 (46,9%)	
Cinsiyet					
Kadın	39 _{a, b} (50,0%)	53 _b (67,1%)	37 _a (45,1%)	129 (54,0%)	0,014
Erkek	39 _{a, b} (50,0%)	26 _b (32,9%)	45 _a (54,9%)	110 (46,0%)	
VKİ (kg/m²)					
Normal (VKİ<25)	40 _a (51,3%)	6 _b (7,6%)	3 _b (3,7%)	49 (20,5%)	0,000
Aşırı kilolu(25≤VKİ<30)	36 _a (46,2%)	60 _b (75,9%)	67 _b (81,7%)	163 (68,2%)	
Obez (Obez VKİ ≥30)	2 _a (2,6%)	13 _b (16,5%)	12 _b (14,6%)	27 (11,3%)	
Eğitim seviyesi					
İlköğretim	20 _a (25,6%)	45 _b (57,0%)	43 _b (52,4%)	108 (45,2%)	0,001
Lise	42 _a (53,8%)	24 _b (30,4%)	34 _{a, b} (41,5%)	100 (41,8%)	
Üniversite	14 _a (17,9%)	7 _a (8,9%)	5 _a (6,1%)	26 (10,9%)	
Lisansüstü	2 _a (2,6%)	3 _a (3,8%)	0 _a (0,0%)	5 (2,1%)	
Diş hekimine gitme sıklığı					
Şikayeti olduğunda	4 _a (5,1%)	67 _b (84,8%)	76 _b (92,7%)	147 (61,5%)	0,000
Yılda bir	35 _a (44,9%)	11 _b (13,9%)	5 _b (6,1%)	51 (21,3%)	
6 ayda bir	39 _a (50,0%)	1 _b (1,3%)	1 _b (1,2%)	41 (17,2%)	
Diş fırçalama sıklığı					
≤ 1 kez/gün	9 _a (11,5%)	61 _b (77,2%)	55 _b (67,1%)	125 (52,3%)	0,000
1 kez/gün	32 _a (41,0%)	15 _b (19,0%)	23 _{a, b} (28,0%)	70 (29,3%)	
≥ 2 kez/gün	37 _a (47,4%)	3 _b (3,8%)	4 _b (4,9%)	44 (18,4%)	
Sigara kullanımı					
Kullanmamış	63 _a (80,8%)	55 _{a, b} (69,6%)	51 _b (62,2%)	169 (70,7%)	0,054
Bırakmış	12 _a (15,4%)	10 _a (12,7%)	12 _a (14,6%)	34 (14,2%)	
Günde < 10 adet	3 _a (3,8%)	9 _a (11,4%)	9 _a (11,0%)	21 (8,8%)	
Günde 10-20 adet	0 _a (0,0%)	4 _{a, b} (5,1%)	9 _b (11,0%)	13 (5,4%)	
Günde >20 adet	0 _a (0,0%)	1 _a (1,3%)	1 _a (1,2%)	2 (0,8%)	
Dişabet tanı yaşı (yıl)					
0-4	-	36 _a (45,6%)	33 _a (40,2%)	69 (42,9%)	-
5-9		30 _a (38,0%)	30 _a (36,6%)	60 (37,3%)	
≥ 10		13 _a (16,5%)	19 _a (23,2%)	32 (19,9%)	
İlaç kullanımı					
Antidiyabetik	-	66 _a (83,5%)	75 _a (91,5%)	141 (87,6%)	-
Antidiyabetik +İnsülin		13 _a (16,5%)	7 _a (8,5%)	20 (12,4%)	
Antihipertansif		14 _a (17,7%)	12 _a (14,6%)	26 (16,1%)	
Antilipemik		7 _a (8,9%)	9 _a (11,0%)	16 (9,9%)	
Kardiyovasküler		11 _a (13,9%)	17 _a (20,7%)	28 (17,4%)	

a,b: Her bir satırda farklı harfler istatistiksel farklılığı gösterir ($p < 0,05$).

Tablo 9. Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre metabolik parametreleri.

Parametreler	Metabolik kontrol	n	Ort. ± SS	p değeri
AKŞ (mg/dL)	Sağlıklı	78	90,87 _a ± 8,33	0,000
	İyi	79	127,73 _b ± 16,56	
	Zayıf	82	174,45 _c ± 38,08	
HbA1c (%)	Sağlıklı	78	5,12 _a ± 0,30	0,000
	İyi	79	6,44 _b ± 0,40	
	Zayıf	82	7,63 _c ± 0,41	
TK (mg/dL)	Sağlıklı	78	148,82 _a ± 42,37	0,000
	İyi	79	173,86 _b ± 45,32	
	Zayıf	82	183,86 _b ± 54,04	
TG (mg/dL)	Sağlıklı	78	112,12 _a ± 32,76	0,000
	İyi	79	158,83 _b ± 62,72	
	Zayıf	82	169,10 _b ± 88,33	
HDL (mg/dL)	Sağlıklı	78	64,06 _a ± 10,69	0,000
	İyi	79	47,37 _b ± 9,68	
	Zayıf	82	45,61 _b ± 9,16	
LDL (mg/dL)	Sağlıklı	78	107,43 _a ± 20,47	0,066
	İyi	79	117,76 _b ± 34,28	
	Zayıf	82	116,36 _{a,b} ± 33,05	
TK/HDL	Sağlıklı	78	2,42 _a ± 0,89	0,000
	İyi	79	3,75 _b ± 0,98	
	Zayıf	82	4,12 _c ± 1,26	
ALT (U/L)	Sağlıklı	78	22,40 _a ± 11,60	0,017
	İyi	79	29,63 _b ± 18,41	
	Zayıf	82	27,82 _b ± 18,19	
Kreatinin (mg/dL)	Sağlıklı	78	0,97 _a ± 0,17	0,913
	İyi	79	0,98 _a ± 0,24	
	Zayıf	82	0,99 _a ± 0,24	
NLO	Sağlıklı	78	1,70 _a ± 0,63	0,000
	İyi	79	2,27 _b ± 0,87	
	Zayıf	82	2,29 _b ± 0,98	
CRP (mg/L)	Sağlıklı	78	3,33 _a ± 0,98	0,000
	İyi	79	4,39 _b ± 2,20	
	Zayıf	82	4,97 _c ± 2,02	

a,b: Her bir parametre için farklı harfler istatistiksel farklılığı gösterir ($p < 0,05$).

Tablo 10’da metabolik kontrol durumuna göre periodontal parametreler verilmiştir. İyi veya zayıf metabolik kontrollü bireylerde Pİ, Gİ, SK%, eksik diş sayısı, PEYA, PİYA ve TDİ skorlarının farklı olmadığı ancak sistemik sağlıklı bireylerden yüksek olduğu görüldü. PCD ve KAS’ nin ise zayıf metabolik konrole sahip T2DM’li bireylerde, iyi metabolik konrollü T2DM’li bireylerden, iyi metabolik kontrollü bireylerde de sistemik sağlıklı bireylerden yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 10. Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre periodontal parametreleri.

Parametreler	Metabolik kontrol	n	Ort. ± SS	p değeri
Pİ	Sağlıklı	78	1,79 _a ± 0,40	0,000
	İyi	79	2,07 _b ± 0,42	
	Zayıf	82	2,15 _b ± 0,43	
Gİ	Sağlıklı	78	1,60 _a ± 0,40	0,000
	İyi	79	1,89 _b ± 0,20	
	Zayıf	82	1,92 _b ± 0,20	
SK%	Sağlıklı	78	59,66 _a ± 35,14	0,000
	İyi	79	93,30 _b ± 14,94	
	Zayıf	82	96,39 _b ± 9,58	
Eksik diş sayısı	Sağlıklı	78	2,13 _a ± 2,00	0,000
	İyi	79	4,57 _b ± 2,55	
	Zayıf	82	3,94 _b ± 2,80	
PCD	Sağlıklı	78	3,02 _a ± 0,72	0,000
	İyi	79	3,59 _b ± 0,87	
	Zayıf	82	3,92 _c ± 0,84	
KAS	Sağlıklı	78	3,33 _a ± 0,82	0,000
	İyi	79	3,90 _b ± 0,82	
	Zayıf	82	4,22 _c ± 0,87	
PEYA	Sağlıklı	78	1773,83 _a ± 565,13	0,000
	İyi	79	2194,12 _b ± 574,61	
	Zayıf	82	2311,15 _b ± 524,90	
PİYA	Sağlıklı	78	1236,47 _a ± 707,84	0,001
	İyi	79	2077,93 _b ± 2430,34	
	Zayıf	82	1992,91 _b ± 663,62	
TDİ	Sağlıklı	78	2,40 _a ± 1,05	0,000
	İyi	79	4,67 _b ± 1,43	
	Zayıf	82	4,62 _b ± 1,48	

a,b: Her bir parametre için farklı harfler istatistiksel farklılığı gösterir ($p < 0,05$).

Metabolik kontrol durumuna göre salya parametreleri Tablo 11’de karşılaştırılmıştır. T2DM’li bireylerde metabolik kontrol durumuna bakılmaksızın salya IL-6 ve TNF- α düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu tespit edilirken, salya hacminin ise sistemik sağlıklı bireylerde daha yüksek olduğu belirlendi. Salya adiponektin düzeylerinin sağlıklı bireylerde zayıf metabolik kontrollü T2DM’li bireylerden yüksek olduğu, iyi metabolik kontrolün ise adiponektin düzeyleri açısından farka neden olmadığı saptandı. T2DM’de metabolik kontrolün salya vaspin düzeyleri üzerinde ise etkisi olmadığı belirlendi.

Tablo 11. Bireylerin metabolik kontrol durumuna göre salya parametreleri.

Parametreler	Metabolik kontrol	n	Ort. \pm SS	<i>p</i> değeri
TNF- α (pg/mL)	Sağlıklı	78	10,60 _a \pm 8,22	0,000
	İyi	79	21,70 _b \pm 18,18	
	Zayıf	82	21,02 _b \pm 17,60	
IL-6 (pg/mL)	Sağlıklı	78	2,64 _a \pm 1,72	0,040
	İyi	79	3,60 _b \pm 2,74	
	Zayıf	82	3,50 _b \pm 3,10	
Adiponektin (ng/mL)	Sağlıklı	78	17,10 _a \pm 12,72	0,026
	İyi	79	13,88 _{a,b} \pm 10,85	
	Zayıf	82	12,63 _b \pm 8,07	
Vaspin (pg/mL)	Sağlıklı	78	931,43 _a \pm 695,04	0,055
	İyi	79	1116,37 _b \pm 471,45	
	Zayıf	82	1112,96 _b \pm 448,99	
Salya hacmi (mL/dk)	Sağlıklı	78	0,54 _a \pm 0,07	0,000
	İyi	79	0,44 _b \pm 0,05	
	Zayıf	82	0,44 _b \pm 0,06	

a,b: Her bir parametre için farklı harfler istatistiksel farklılığı gösterir ($p < 0,05$).

Diyabet tanı yaşına göre T2DM'li bireylerin sosyodemografik özellikleri ise Tablo 12'de sunulmuştur. Yaş ve cinsiyet bakımından diyabet tanı yaşı grupları arasında farklılık tespit edilirken, VKİ, eğitim seviyesi, diş hekimine gitme sıklığı, diş fırçalama sıklığı ve sigara kullanımının gruplar arasında farklı olmadığı görüldü. İlaç kullanımı değerlendirildiğinde diyabet tanı yaşının artışı, insülin ve antihipertansif kullanımını beraberinde getirmiştir. Antilipemik ve kardiyovasküler ilaç kullanımı açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Diyabet tanı yaşı arttıkça Gİ ve AKŞ düzeylerinin arttığı belirlenirken, diğer periodontal, metabolik ve salya parametrelerinde farklılık izlenmedi (veriler tablo halinde sunulmadı).

Tablo 12. Diyabet tanı yaşına göre sosyodemografik özellikler (n (%)).

Parametreler	0-4 yıl n=69	5-9 yıl n=60	≥ 10 yıl n=30	Toplam n=161	<i>p</i> değeri
Yaş					
35-44	9 _a (13,0%)	1 _b (1,7%)	1 _{a, b} (3,1%)	11 (6,8%)	0,013
45-54	31 _a (44,9%)	21 _a (35,0%)	9 _a (28,1%)	61 (37,9%)	
55-65	29 _a (42,0%)	38 _b (63,3%)	22 _b (68,8%)	89 (55,3%)	
Cinsiyet					
Kadın	43 _a (62,3%)	37 _a (61,7%)	10 _b (31,3%)	90 (55,9%)	0,007
Erkek	26 _a (37,7%)	23 _a (38,3%)	22 _b (68,8%)	71 (44,1%)	
VKİ (kg/m²)					
Normal (VKİ<25)	2 _a (2,9%)	3 _a (5,0%)	4 _a (12,5%)	9 (5,6%)	0,145
Aşırı kilolu(25≤VKİ<30)	55 _a (79,7%)	51 _a (85,0%)	21 _a (65,6%)	127 (78,9%)	
Obez (Obez VKİ ≥30)	12 _a (17,4%)	6 _a (10,0%)	7 _a (21,9%)	25 (15,5%)	
Eğitim seviyesi					
İlköğretim	34 _a (49,3%)	36 _a (60,0%)	18 _a (56,3%)	88 (54,7%)	0,656
Lise	26 _a (37,7%)	21 _a (35,0%)	11 _a (34,4%)	58 (36,0%)	
Üniversite	8 _a (11,6%)	2 _a (3,3%)	2 _a (6,3%)	12 (7,5%)	
Lisansüstü	1 _a (1,4%)	1 _a (1,7%)	1 _a (3,1%)	3 (1,9%)	
Diş hekimine gitme sıklığı					
Şikayeti olduğunda	61 _a (88,4%)	55 _a (91,7%)	27 _a (84,4%)	143 (88,8%)	0,703
Yılda bir	7 _a (10,1%)	5 _a (8,3%)	4 _a (12,5%)	16 (9,9%)	
6 ayda bir	1 _a (1,4%)	0 _a (0,0%)	1 _a (3,1%)	2 (1,2%)	
Diş fırçalama sıklığı					
≤ 1 kez/gün	44 _a (63,8%)	46 _a (76,7%)	26 _a (81,3%)	116 (72,0%)	0,233
1 kez/gün	20 _a (29,0%)	12 _a (20,0%)	6 _a (18,8%)	38 (23,6%)	
≥ 2 kez/gün	5 _a (7,2%)	2 _a (3,3%)	0 _a (0,0%)	7 (4,3%)	
Sigara kullanımı					
Kullanmamış	50 _a (72,5%)	39 _a (65,0%)	17 _a (53,1%)	106 (65,8%)	0,496
Bırakmış	7 _a (10,1%)	8 _a (13,3%)	7 _a (21,9%)	22 (13,7%)	
Günde < 10 adet	6 _a (8,7%)	9 _a (15,0%)	3 _a (9,4%)	18 (11,2%)	
Günde 10-20 adet	5 _a (7,2%)	4 _a (6,7%)	4 _a (12,5%)	13 (8,1%)	
Günde >20 adet	1 _a (1,4%)	0 _a (0,0%)	1 _a (3,1%)	2 (1,2%)	
İlaç kullanımı					
Antidiyabetik	68 _a (48,2%)	52 _b (36,88%)	21 _b (14,89%)	141 (87,6%)	0,000
Antidiyabetik +İnsülin	1 _a (5%)	8 _b (40%)	11 _b (55%)	20 (12,4%)	0,000
Antihipertansif	6 _a (23,07%)	9 _{a, b} (34,61%)	11 _b (43,30%)	26 (16,1%)	0,005
Antilipemik	8 _a (50%)	6 _a (37,50%)	2 _a (12,50%)	16 (9,9%)	0,705
Kardiyovasküler	13 _a (46,42%)	11 _a (39,29%)	4 _a (14,29%)	28 (17,4%)	0,715

a,b: Her bir satırda farklı harfler istatistiksel farklılığı gösterir ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Periodontitis; biyofilmin tüm periodontal dokuları etkileyerek kemik kaybına neden olduğu ve diş kaybı ile sonuçlandığı infeksiyöz bir süreci tanımlar (348). Periodontitiste primer etiyolojik ajan, subgingival biyofilmdeki gram (-) anaerobik ve fakültatif bakterilerdir (349), ancak periodontal yıkımın büyük kısmı bu patojenlere karşı gelişen konak cevabı nedeniyle oluşmaktadır (2). Konağın savunma hücreleri inflame dokuya göç etmekte, TNF- α ve IL-6 gibi yüksek konsantrasyonlarda proinflamatuvar sitokin üretimi gerçekleşmektedir (195).

TNF- α ve IL-6 periodonsiyumdaki nötrofil, lenfosit, makrofaj, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi birçok hücre grubundan sentezlenir. Bu sitokinlerin periodonsiyumdaki yıkımı ve hastalığın şiddetini gösterdiği çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir (109, 195).

Pek çok çalışma polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) periodontopatojen bakterilere karşı oluşan konak cevabında primer hücreler olduklarını göstermiştir (350, 351). PMNL'ler birleşim epiteli ile patojen açısından zengin biyofilm arasında duvar oluşturmaktadır (352). Bu alanda, PMNL enzimlerinin degranülasyonu ve oksijen radikalleri, bakterilerin fagositozu ve yok edilmesinde etkilidir (351). Periodontitis hastalarının dolaşımındaki PMNL'in, bakteriyel uyarılara yanıt olarak hiperinflamatuvar bir durumda oldukları ve bu nedenle antimikrobiyal etkilerinin yanında doku hasarına yol açma potansiyellerinin de arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (304).

İnfeziyöz bir hastalık olan periodontitisin, aynı zamanda sistemik inflamatuvar etkileri olduğu da bilinmektedir. Periodontitis varlığında periodontal dokularda bazı inflamatuvar sitokinler üretilir ve dolaşımdaki seviyeleri yükselir. Periodontitis ve T2DM'un her ikisi de kronik inflamatuvar tabiatla olan hastalıklardır ve inflamasyon patogeneizlerinde önemli rol oynar (109).

DM'de kalıcı hiperglisemi sonucunda proteinler geri dönüşümsüz olarak glikolize olurlar ve İGSÜ'ni meydana getirirler (14). İGSÜ tarafından tetiklenen artmış inflamatuvar cevap, dişleri destekleyen dokuların yıkılmasına neden olur (138). Periodontal hastalıkta LPS'ler ile periodontopatojen mikroorganizmaların ürünlerine karşı oluşan sitokin salımı, DM'deki İGSÜ aracılı sitokin yanıtının büyüklüğünü

arttırmaktadır (15). Glisemik kontrolün göstergesi olan Hb1Ac seviyelerindeki artışın, periodontitis şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (16, 17, 19, 353). DM'nin uzun dönem kontrol altına alınmasında, kronik periodontal infeksiyonun kontrolünün gerekli olduğu kabul edilmektedir (15).

DM ülkemizde ve dünya çapında artış gösteren büyük bir sağlık problemidir (29). Dünya çapında son 30 yılda DM'a sahip bireylerin sayısında 30 kat artış saptanmıştır. Buna bağlı olarak komplikasyonlara sahip hasta sayısı da artacaktır (354). T2DM'de insülin yetersizliği ya da dokularda insüline direnç sonucu kan glukoz regülasyonu bozulmuştur (10, 11). Sistemik inflamasyon, özellikle TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler insülin direnci patogenezinde rol oynamaktadır (27, 199). Özel endokrin hücreler olarak da düşünülen yağ hücreleri, yalnızca enerji deposu olan bir doku değil, aynı zamanda adipokinler olarak adlandırılan hormonlar ve sitokinlerin üretimini yaptığı bir dokudur (166) ve inflamatuvar (IL-6, TNF- α vb.) veya antiinflamatuvar (adiponektin vb.) işlev gören ve inflamasyona katılan çeşitli sitokinler/adipokinler üretir (22, 23). Adipokinler insülin direncini ve enerji tüketimini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda yara iyileşmesi ve inflamasyonu da düzenlerler (169).

Adiponektin, IL-6 ve TNF- α , çeşitli çalışmalarda serum, salya ve DOS'ta incelenmiş, T2DM ve periodontal hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Vaspin ise T2DM ve periodontal hastalık ile ilişkisini gösteren çalışmalarda yalnızca DOS'ta incelenmiştir. T2DM'li bireylerde, salya adipokin düzeyleriyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda T2DM'de metabolik durum ve klinik periodontal parametreler ile salya adipokin düzeyleri arasındaki olası ilişkiler değerlendirilerek sistemik sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı.

Yetişkinlerde eğitim süresinin artması ile sağlık risk faktörlerinin, hastalık insidansının ve mortalite riskinin azaldığı rapor edilmiştir (355). Eğitim düzeyi ve maddi geliri daha yüksek olan bireylerde, ağız hijyeni alışkanlıklarının daha iyi ve diş hekimine gitme sıklığının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (356). Çalışmamız sosyodemografik bulguları incelendiğinde T2DM'li bireylerde sağlıklı bireylere göre eğitim seviyesinin daha kötü, diş hekimine gitme ve diş fırçalama sıklığının daha az olduğu izlenmektedir.

Periodontal hastalıkların en sık gözlenen formu olan kronik periodontitis, genellikle yetişkinlerde görülür. Kronik periodontitisin görülme sıklığı ve şiddeti ilerleyen yaşla artar, her iki cinsiyeti eşit etkiler (97) ve sistemik hastalıklar (DM, HIV enfeksiyonu gibi) ile çevresel faktörler (sigara, stres vs.) tarafından modifiye edilebilir (95, 100). T2DM, tüm diyabet olgularının %90'ndan fazlasını oluşturmaktadır ve genellikle 30 yaş ve üzeri bireylerde görülür (29). İlerleyen yaşla birlikte diyabetik komplikasyonlar artar. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar 60 yaşından küçük hastalarda 60 yaşın üzerinde olanlara kıyasla daha fazla görülmektedir (357). Diyabette görülen mikrovasküler komplikasyonlara periodontal hastalık gibi oral bulgular eşlik etmektedirler (13, 91, 92). Çalışmamızda sağlıklı bireyler ile T2DM'li bireyler arasında cinsiyet farkı bulunmadı. T2DM'li erkekler sıklıkla zayıf metabolik kontrole sahipken, kadınlar sıklıkla iyi metabolik kontrole sahipti. Ayrıca erkeklerin daha uzun süredir T2DM hastası olduğu belirlendi. Bireyler yaş açısından değerlendirildiğinde metabolik kontrol durumuna bakılmaksızın T2DM'li grup kontrol grubuna kıyasla daha yüksek yaş ortalamalarına sahipti.

Yağ oranı yüksek bir diyetin tüketilmesiyle oluşan yaşam tarzı, kilo artışı ve yüksek VKİ değerleriyle birlikte obezite gelişimine katkıda bulunur (152). Obezite ile birlikte T2DM, KVH ve enfeksiyonların görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır (153). Yüksek VKİ (> 30 kg / m²) durumunda düşük VKİ durumuna kıyasla (<25 kg / m²) diyabet gelişme riski 3-10 misli daha fazladır. VKİ artışı, birçok çalışmada diyabetin bir risk faktörü olarak gösterilmiş olmasına rağmen; VKİ'deki düşüşün diyabet üzerinde etkisi net değildir (358). Tek değişkenli modellerde ileri yaş, daha uzun diyabet süresi, erkek cinsiyeti, sigara içme durumu, VKİ ve yaygın mikrovasküler hastalık, diyabetik makrovasküler komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (357). Çeşitli çalışmalarda VKİ artışı ile diyabetin metabolik kontrolünün bozulduğu belirtilmektedir (359). Çalışmamız bulgularına göre T2DM'li bireylerin metabolik kontrolle ilişkisiz nitelikte sağlıklı bireylere göre daha yüksek VKİ değerlerine sahip oldukları saptandı.

Diyabet varlığında enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı, sistemik sağlıklı duruma göre ağız sağlığının kötüleştiği (102), periodontal hastalığın şiddeti ve prevalansının arttığı bildirilmektedir (3, 109). Yapılan meta-analizlerde sağlıklı bireylere kıyasla T2DM'li bireylerde Pİ, Gİ, SK, PCD ve KAS'nin daha yüksek olduğu ve periodontal

yıkımın ilerleyişinin anlamlı derecede daha fazla olduğu rapor edilmiştir (360, 361). Ayrıca diş eksikliği T2DM, aterosklerotik vasküler hastalıklar ve ölüm riski gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir (362). Javed ve ark., Pİ, PCD, SK ve eksik diş sayısının T2DM'li grupta sağlıklı kontrollere göre, zayıf metabolik kontrollü T2DM'li grupta ise iyi metabolik kontrollü T2DM'li gruba kıyasla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (363). Çalışmamızda periodontal parametreler (Pİ, Gİ, PCD, KAS, SK%) ve eksik diş sayısı T2DM'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Bireylere ait yaş, VKİ, TK/HDL, TG, salya hacmi, sistolik kan basıncı, eğitim süresi, sigara kullanımı, diş hekimine gitme sıklığı ve diş fırçalama sıklığı parametreleri istatistiksel olarak düzeltildiğinde, kontrol ve T2DM grubu bireylerinde periodontal parametreler arası farkın devam ettiği görüldü. Ayrıca çalışmamızda PCD ve KAS değerlerinin zayıf metabolik kontrollü T2DM'li bireylerde iyi metabolik kontrollülere, iyi metabolik kontrollü T2DM'li bireylerde de sistemik sağlıklı bireylere göre yüksek olması, periodontal sağlığın bozulması ile metabolik kontrolün güçleştiğini desteklemektedir.

Sistemik hastalık periodontitis ilişkisinde, dişlerin çevresinde yer alan periodontal ceplerin yüzey alanının bir elin ayasına (500-750 mm²) ya da ön kol iç yüzeyine (2000 mm²) eş değer olduğu bildirilmiştir (364, 365). Periodontal hastalıkta inflamatuvar yük, sistemik dolaşıma geçen bakteriler ve ürünleri ile inflamatuvar mediatörlerin miktarı ile şekillenir. İnflame periodontal doku miktarı arttıkça, sistemik inflamatuvar yükün arttığı düşünülmektedir (259). Çalışmalarda PİYA, sondalamada kanama gösteren patolojik periodontal ceplerle ilişkili inflamatuvar yükün belirlenmesinde kullanılmaktadır (278). DM (17), kronik böbrek hastalığı (366), kardiyovasküler hastalıklar (367), hamilelik (368) ve romatoid artrit (369) gibi sistemik hastalıklar ile ilişkili inflamatuvar periodontal yükün belirlenmesinde değerlendirilmiştir. Susanto ve ark. T2DM'li bireylerde PİYA'nın sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (18). Nesse ve ark., T2DM'li bireylerin PİYA'sı ne kadar yüksek olursa, HbA1c düzeylerinin de o kadar yüksek olacağını, PİYA'da 333 mm² ile bir artışın diğer faktörlerin etkisinden bağımsız olarak HbA1c'nin 1.0 puanlık bir artışıyla ilişkilendirmiş, T2DM'lilerde HbA1c düzeyleri ile PİYA arasında doz-yanıt ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (17). Çalışmamızda PİYA ve PEYA değerleri, metabolik kontrol durumuna bakılmaksızın T2DM'li bireylerde

sağlıklı bireylere kıyasla yüksek bulundu. Ancak bulgularımız PIYA ile HbA1c arasında önemli istatistiksel bir ilişki ortaya koymadı.

Diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrolün, alveoler kemik ve periodontal ataçman kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (128, 129). T2DM’de kötü glisemik kontrole bağlı oral komplikasyonlar; hiposalivasyon-kserostomi, bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlar, kötü yara iyileşmesi, diş çürüklerinin şiddeti ve insidansında artma, periapikal apse ve periodontal hastalıklardır (328). TDİ, çürük lezyonları, periodontitis, periapikal lezyonlar ve perikoronitisin neden olduğu inflamatuvar yükü tanımlar (308). Mattila ve ark., tekrar eden koroner olayları (ölümcül ve ölümcül olmayan) saptamak için miyokard infarktüsü geçirmiş bireyleri içeren çalışmalarında, önceki infarktüs sayısı, diyabet, VKİ, hipertansiyon, sigara, TK, HDL, TG, sosyo-ekonomik durum, cinsiyet ve yaş için düzeltme yapıldıktan sonra TDİ’de her bir birim artış için, yeni koroner olay tehlikesinin 1.2 oranında arttığını belirtmişlerdir (309). Oikarinen ve ark., TDİ komponentlerinden periodontitis ve periapikal lezyon skorlarının, koroner arter hastalığı olanlarda, koroner hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada vaka grubunda kontrol grubuna göre diyabet varlığının daha sık, serum kolestrol ve glukoz seviyeleri ile lökosit sayısının daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (310). Nylund ve ark. prediyaliz evresinde olan diyabetik nefropatili bireylerde artmış TDİ skorlarına bağlı oral inflamatuvar yükün, diğer kronik böbrek hastalarına göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (311). Çalışmamızda da TDİ skorlarına bağlı oral inflamatuvar yük, T2DM’li bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksekti.

Kötü kontrol altındaki diyabetik bireylerde artan salya glukoz seviyeleri, inflamasyon seviyelerini yükselten, periodontal cep derinliğini arttıran ve kemik kaybına neden olan plak bakterilerinin hayatta kalmasına yardımcı olur. Aynı zamanda T2DM varlığında azalmış tükürük akışı da bu plak bakterilerin diş yüzeylerine yapışmasına zemin hazırlar. Salyadaki bu değişiklikler plak kompozisyonunu etkiler ve diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara kıyasla Gram (-) anaerob patojenler artar (370, 371). Periodontal hastalığın ve yıkıcı aktivitesinin T2DM’de glisemik kontrol ile ilişkili olduğu, şiddetli periodontitis varlığında periodontal sağlıklı duruma göre glisemik kontrolün çok daha kötü olduğu bildirilmektedir (120). Çeşitli çalışmalarda T2DM’li bireylerde metabolik kontrolün periodontal durumu,

periodontal tedavinin de metabolik kontrolü olumlu etkilediği bildirilmiştir (132). T2DM'li hastalarda kötü glisemik kontrolün, alveoler kemik ve periodontal ataçman kaybı ile ilişkili olduğu (128, 129), periodontal ataçman kaybının kötü metabolik kontrole sahip bireylerde daha fazla olduğu da bilinmektedir (127). Çalışmamız bulgularına göre açlık kan şekeri düzeylerinin T2DM'li bireylerde Pİ, KAS ve SK% değerleriyle, kontrol grubu bireylerinde ise Gİ ile pozitif ilişki gösterdiği saptandı. Bununla birlikte T2DM'li bireylerde HbA1c düzeylerinin PCD ve KAS ile pozitif, eksik diş sayısı ile negatif ilişki göstermesi metabolik kontrolün bozulmasıyla periodontal sağlığın güçleşeceğine kanıttır.

Konak, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı içeren bir dizi olayla periodontal enfeksiyona cevap verir. Akut faz reaktanları periodontitiste doğal bağışıklığın bir parçasıdır ve periodontitiste sistemik bir inflamasyonun mevcut olduğunu teyit ederler. Periodontitis hastalarında artan inflamatuvar yükün veya artmış inflamatuvar yanıtların var olduğu ve bunun sonucunda akut faz proteinlerinin yükseldiği bildirilmektedir. (207). Çeşitli çalışmalarda periodontitis, akut faz proteini olan CRP'nin artışı ile ilişkilendirilmiştir (207, 291). Sibraa ve ark. CRP düzeylerinin periodontal sağlık ve hastalık üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (372). Ebersole ve ark. ise CRP düzeylerindeki farklılıkların periodontal hastalığın şiddetini gösterebileceğini önermişlerdir (290). Saito ve ark., posterior dişlerde bite-wing radyografilerde değerlendirdikleri alveoler kemik seviyesi ile serum CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirmişlerdir (293). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası serum CRP düzeyleri düşmektedir (255, 295). Hem periodontitis hem de T2DM sistemik düşük düzey inflamasyonla ilişkilidir (108). CRP, hücre içi insülin sinyalizasyonuna zarar vererek insülin direncine katkıda bulunur (109). Tan ve ark., serum CRP seviyelerinin T2DM'li bireylerde daha yüksek olduğunu, T2DM'nin varlığında HbA1c konsantrasyonunun IL-6 ile birlikte CRP gibi dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin önemli bir belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir (288). Furuichi ve ark., yüksek CPITN (The community periodontal index of treatment needs/toplumda periodontal tedavi gereksinimi indeksi) skorlarının yüksek serum CRP düzeyleri ile ilişkisi olduğunu ifade etmişlerdir (373). Dye ve ark. klinik ataçman kaybı %30'dan daha fazla olan bireylerde, klinik ataçman kaybı %30'dan daha az olan bireylere kıyasla daha yüksek serum CRP seviyeleri olduğunu bildirmişlerdir (289).

Çalışmamızda zayıf metabolik kontrollü T2DM'li bireylerde iyi metabolik kontrollü bireylere, iyi metabolik kontrollü T2DM'lilerde ise sağlıklı bireylere göre serum CRP seviyelerinin anlamlı derecede yüksek bulunması, T2DM'un sistemik inflamatuvar bir durum olduğunu desteklemektedir. Ayrıca T2DM hastalığı olan grupta serum CRP düzeyleri ile periodontal parametrelerden Pİ ve KAS'nin pozitif, eksik diş sayısının ise negatif ilişki göstermesi, T2DM varlığında oluşan sistemik inflamasyona periodontal hastalığın katkısına işaret etmektedir.

Bozulmuş lipid metabolizmasının periodontitisle de ilişkili olduğu bilinmektedir (138). Peridontitisli bireyler periodontal olarak sağlıklı bireylerden daha yüksek TG, TK ve LDL düzeylerine sahiptir (144-146). Hiperlipidemik hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla kötü periodontal parametre skorları sergiledikleri (147-149), hiperlipidemili bireylerde periodontal tedavi sonrası lipid parametrelerinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (227, 374). Sağlıklı kontrol grubunda TK düzeyleri ve TK/HDL oranları ile SK% ve KAS arasında, eksik diş sayısı ile LDL düzeyleri arasında tespit edilen pozitif ilişkiler literatürü destekler niteliktedir.

Lipid parametrelerinin T2DM'ye etkisini inceleyen çalışmalar, diyabetik hastalarda artmış insülin, TK, TG, LDL ve azalmış HDL düzeyleri olduğunu bildirmektedir (137, 138, 375). Lipid parametrelerindeki değişikliğin ana nedeni yağ hücrelerinde oluşan insülin direncinin neden olduğu artmış serbest yağ asitleridir. Diyabetik dislipideminin farklı bileşenleri metabolik olarak birbirine bağlıdır ve TG açısından zengin LDL'nin hepatik üretiminin yükselmesiyle başlar (375). Laws ve ark., düşük HDL düzeylerinin hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olduğunu savunmaktadırlar (376). Garg ve ark. T2DM hastalarında yaygın olarak görülen dislipideminin makrovasküler aterosklerotik hastalığın hızlanmasına ve artmış KVH riskinde önemli rol oynadığına değinmişlerdir (377). Dislipideminin T2DM'de iyi glisemik kontrol olmasına rağmen sıklıkla devam ettiği bildirilmektedir (138). Çalışmamızda T2DM'li bireylerde sağlıklı bireylere göre TK, TG, LDL, TK/HDL düzeylerinin daha yüksek, HDL düzeylerinin ise anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Düzeltmeler sonrası T2DM ve sağlıklı gruplar arasında TK ve HDL düzeyleri arasındaki fark devam ederken, LDL düzeyleri arasındaki fark ortadan kalktı. Ayrıca çalışmamızda sağlıklı bireylerde VKİ ile TK, LDL ve TK/HDL düzeyleri arasında pozitif ilişki vardı. Sağlıklı kontrollere kıyasla metabolik kontrolün

bozulmasıyla TK/HDL düzeylerinin artışı ise T2DM'nin kontrolünde dislipideminin önemine dikkat çekmektedir.

Alanin aminotransferaz (ALT) karaciğer kaynaklı glukoneojenik bir enzim olup, normal koşullarda kanda düşük düzeylerde bulunur. İnflamasyon derecesine bağlı olarak obez ve T2DM'li bireylerde yüksek serum ALT konsantrasyonlarına rastlanmaktadır (378). Anormal karbohidrat ve lipid metabolizmasının ALT düzeylerinin yükselmesine neden olduğu, yüksek ALT seviyelerinin obezite, BAG ve ileride gelişebilecek T2DM ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (379). Pratti ve ark., kan bankası donörleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada ALT düzeylerinin VKİ, TK, TG düzeyleri ile ilişki gösterdiğini bildirilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda AKŞ ile ALT düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu, AKŞ düzeyleri yüksek olan bireylerde ALT düzeylerinin de yüksek olduğu belirtilmiştir (380). Salvaggio ve ark., serum ALT düzeylerinin kadınlarda daha düşük olduğunu, ALT düzeyleri ve VKİ arasında pozitif bir ilişki olduğunu, ALT düzeylerinin yaşla beraber değiştiğini, alkol alımıyla arttığını ve yoğun fiziksel aktiviteyle azaldığını bildirmiştir (381). Pima yerlilerinde serum ALT konsantrasyonları, hepatik insülin ile ilişkili bulunmuştur (382). Deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda serum ALT düzeyleri artmaktadır (383). Saito ve ark., derin periodontal cebe sahip bireylerde serum ALT seviyelerin yükseldiğini ve karaciğer yağlanmasına neden olduğunu belirtmişlerdir (384). T2DM'li bireylerde ALT düzeyleri sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olmasına karşın, ALT ile VKİ ve serum lipidleri arasında bir ilişki bulunmadı. Ayrıca ALT ile diyabet yaşı arasında önemli bir ilişki belirlenmedi. Kontrol grubundaki bireylerde serum ALT düzeyleri ile Gİ, SK%, PCD ve KAS seviyeleri arasında pozitif ilişkilerin varlığı, literatürle uyumlu olarak karaciğerin lipid metabolizmasının periodontal problem ile ilişkisi açısından dikkat çekicidir.

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için yöntemlerden biri serum kreatinin seviyesi ölçümüdür (385). Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında hızla artan ve bazı toplumlarda popülasyonun % 10'undan fazlasını etkileyen bir hastalıktır (386). Hipertansiyon ve diyabet KBH'nin primer etyolojik faktörü olarak görülür (387, 388). Ayrıca periodontitis bu primer etyolojik faktörleri etkilemek suretiyle KBH'yi etkileyebilir ve KBH için bağımsız bir risk faktörü olarak önerilmektedir (389). Periodontitisin böbrek hastalığının gelişimi üzerindeki etkisi için önerilen mekanizma

sistemik inflamasyondur (311) ve periodontitisle ilişkili düşük seviyeli inflamasyon, böbrek hastalığının patogenezinde rol oynayan endotel disfonksiyonuna neden olur (390). Sistemik inflamasyonun T2DM patogenezinde de rolü olduğu bilinmektedir (286). Nefropati, diyabetik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. (29). Shultis ve ark. periodontitisin T2DM'li bireylerde nefropati gelişimine neden olacağını, periodontitis tedavisinin diyabetik böbrek hastalığının riskini azaltacağını bildirmişlerdir (391). Nylund ve ark. prediyaliz evresinde olan diyabetik nefropatili kronik böbrek hastası bireylerde artmış TDİ skorlarına bağlı oral inflamatuvar yükün, diğer kronik böbrek hastalarına göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (311). Kshirsagar ve ark., periodontitisli bireylerde serum kreatinin düzeylerinin periodontal sağlıklı bireylerdekenden yüksek olduğunu belirtmişlerdir (392). Çalışmamızda T2DM'li bireylerle sistemik sağlıklı bireyler arasında serum kreatinin seviyeleri bakımından anlamlı fark bulunmamasına rağmen; T2DM'li bireylerde serum kreatinin düzeyleri ile eksik diş sayısı arasında negatif, salya TNF- α düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu.

Beyaz kan hücreleri ve alt tipleri inflamasyonun göstergesidir. NLO, hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtı yansıtan yeni bir inflamatuvar biyolojik belirteç olarak tanımlanmıştır (296). Imtiaz ve ark., NLO'nun T2DM'li bireylerde arttığını (393), Liu ve ark. NLO düzeyleri yüksek olan T2DM hastalarının periferik nöropati komplikasyonu gelişme olasılığı daha yüksek olduğunu ve diyabetik periferik nöropati seviyesinin tespitinde NLO'nun yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (302). Periodontal hastalıkta nötrofil sayılarının arttığı ve hiperinflamatuvar bir durumda oldukları (303, 304), periodontal tedavi ile nötrofil sayılarının azaldığı rapor edilmiştir (305). Doğan ve ark., diyabetik bireylerde NLO'nun, plak indeksi ve gingival indeks değerleriyle pozitif ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir (303). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak NLO, T2DM'li bireylerde sistemik sağlıklı bireylere göre yüksek bulundu. Ayrıca T2DM'li bireylerde PİYA ve NLO arasında pozitif ilişkinin varlığı, periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yanıtı katkısını destekler niteliktedir.

Oral ve sistemik sağlığın aynası olarak salya, periodontal / peri-implant hastalıklara özgü biyolojik belirteçleri ve klinikle ilgili bilgileri içeren değerli bir kaynaktır. Hastalığa özgü biyolojik belirteçlerin bileşimindeki nitel değişiklikleri

tanımlayarak hastalığa duyarlılığın arttığı durumları, aktif hastalığa sahip bölgeleri öngörme ve / veya tedavinin etkililiğini izlemede kullanılmaktadır (338). Salya son yıllarda, biyolojik belirteçlerin alternatif bir kaynağı olarak odak noktası haline gelmiştir (339, 340). Ağızdaki lokal patolojik değişiklikleri serum analizinden daha iyi bir şekilde verilmesi açısından DOS ve salya analizi benzerdir. Bununla birlikte salya, DOS'a göre birkaç avantaja sahiptir: daha kolay erişilebilir, klinik olanaklara ihtiyaç duymadan daha büyük bir hacimde örneklenebilir ve örnekleme için karmaşık bir beceri gerekmez. Ayrıca, DOS içeriği, farklı hastalık bölgelerindeki inflamatuvar süreçleri yansıtsa da, salya "bütün ağız" inflamatuvar durumu yansıtır (195). Uyarılmamış salya sürekli bir akış göstererek, oral mikroorganizmaların tükürük kanalları yoluyla tükürük bezlerinin retrograd infeksiyonunu önlemeye yardımcı olur (314). Salyanın uyarılarak akış hızının değiştirilmesi, salya içeriğindeki koruyucu bileşenlerin konsantrasyonun değişimine neden olduğu için, uyarılmamış total salya örnekleri birçok durumda teşhis amacıyla kullanılmaktadır (316). Ayrıca salya akış hızı değişimi, içeriğindeki koruyucu bileşenlerin konsantrasyonun değişimine neden olarak periodontal hastalık ile birlikte çürük oluşumuna da zemin hazırlar (316, 394). Çeşitli lokal ve sistemik koşullar, salya akışında bir düşüşe ve ağız kuruluşuna neden olur (395). Periodontal hastalık varlığında salya akış hızının azaldığını belirten çalışmalar bulunmakla birlikte (396, 397), salya akış hızının değişmediğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (398-400). Birçok çalışmada tükürük akışı ile periodontal problemin karşılıklı ilişkili olduğu bildirilmektedir (401-403).

T2DM'de nöropati, mikrovasküler bozukluklar ve endotelial disfonksiyon gibi kronik komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonların mikrosirkülasyonda bozulmalara neden olabileceği, tükürük akış hızında azalmaya ve tükürüğün içeriğinde değişimlere yol açabileceği düşünülmektedir (327). DM'li hastalarda salya hipofonksiyonu, metabolik durum, kullanılan ilaçlar veya kötü glisemik kontrole sekonder olarak görülebilir (335). T2DM hastalarında bu değişikliklerin varlığında diş çürüğü, oral mukozal hastalıklar ve tat bozuklukları oluşmakta, kandidiyazis gibi fırsatçı infeksiyonlar ile gingivitis ve periodontitise yatkınlık artmaktadır (404). T2DM'li ve sağlıklı bireylerin salya akışını ve kompozisyonunu inceleyen çalışmada, T2DM'li hastalarda salyada belirgin şekilde daha yüksek glukoz, daha düşük akış hızı ve daha yüksek potasyum ve protein konsantrasyonları bulunmuş, tükürük bezlerinin

T2DM'de etkilenmiş olduğu bildirilmiştir (330). T2DM'li bir grup hastada salya akışı ve bileşimi araştırılmış, kötü glisemik kontrolün salya akışına etkisi olmadığı, ancak amilaz etkinliğinin artabileceği ve tad değişikliklerine neden olabileceği belirtilmiştir (329). Chávez ve ark., kötü kontrollü diyabetik bireylerin iyi kontrollü diyabetik bireylere ve diyabetik olmayan bireylere kıyasla tükürük akışının azaldığını bildirmişlerdir (405). Meurman ve ark. ise diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde salya akış hızı arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (406). Çalışmamızda uyarılmamış salya örnekleri toplandı. T2DM'li ve sistemik sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında salya hacminin T2DM'li bireylerde metabolik kontrolden bağımsız olarak daha düşük olduğu belirlendi. Ağız içerisindeki inflamatuvar yük değerlendirilmesi açısından bakıldığında sağlıklı bireylerde eksik diş sayısı ile salya hacmi arasında pozitif, T2DM'li bireylerde salya hacmi ile TDİ arasında negatif ilişki literatür ile uyumludur.

TNF- α , periodontal hastalıkta doku yıkımının başlamasında rol oynayan başlıca sitokindir (182). Gram (-) bakterilerin hücre duvarlarından salınan LPS' e karşı oluşan akut inflamatuvar cevapta rol oynar (3). Kemik yıkımını ve kolajenez üretimini arttırdığı (185), inflamasyon varlığında yüksek düzeyde osteoklastojenik potansiyele sahip sitokin olduğu bildirilmektedir (186). Periodontitiste TNF- α 'nın artan seviyeleri, hepatositlerden CRP üretimini indükler (407). Iwamoto ve ark., serum TNF- α düzeylerinin periodontal tedaviden sonra azaldığını, artmış serum TNF- α düzeylerinin periodontal hastalıklı bireylerde ateroskleroz gelişimine neden olacağını rapor etmişlerdir (255). Kurtiş ve ark. periodontal sağlıklı bireylere kıyasla periodontitisli bireylerin DOS'nda TNF- α düzeylerinin yüksek olduğunu, TNF- α düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir (408). Frodge ve ark., salya TNF- α düzeylerinin SK, PCD ve KAS ile ilişkili ve periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre 3 kat daha yüksek olduğunu (193), Teles ve ark. ise salya TNF- α düzeylerinin periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerde farklı olmadığını rapor etmişlerdir (233).

TNF- α 'nın adipoz doku makrofajları tarafından da yapımı adipokin olarak adlandırılmasına neden olmaktadır (170). Makrofajlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri, osteoblastlar, gingival ve periodontal ligament fibroblastları tarafından üretilen TNF- α (177, 178), obezite, T2DM ve periodontal hastalıkların ilişkisini

kanıtlayan proinflamatuvar bir sitokindir (74). TNF- α 'nın aşırı üretimi, pankreatik adacıklarda inflamasyonu ve β -hücre ölümünü indükleyerek periferik dokularda insülin direncine ve T2DM patogenezinde katkıda bulunur. Ayrıca TNF- α 'nın DM komplikasyonlarından sorumlu olduğu belirtilmektedir (75, 409). Artan VKİ değerleriyle birlikte adipositlerdeki daha fazla TNF- α ve IL-6 üretimi metabolik kontrolün güçleşmesine yol açar (15). Diyabetik monositlerin 24-32 kat daha fazla TNF- α salgıladıkları ve bu durumun diyabetik periodontitisin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (26). Gerek diyabetik gerekse sağlıklı bireylerde periodontal tedavi ile serum ve salya TNF- α , IL-6 ve CRP düzeyleri azalmıştır (109, 110, 196). Farklı olarak bazı çalışmalarda, periodontal tedaviyi takiben diyabetli hastalarda TNF- α düzeylerinde değişiklik olmadığı bulunmuştur (410, 411). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak salya TNF- α düzeylerinin T2DM'li bireylerde sistemik sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu belirlenmesine rağmen, T2DM'de metabolik kontrolün salya TNF- α düzeylerini etkilemediği tespit edildi. Sistemik sağlıklı bireylerde salya TNF- α düzeyleri ile serum CRP düzeyleri arasında pozitif ilişki vardı. T2DM grubunda TNF- α ile SK%, PCD, PEYA ve PİYA, ayrıca IL-6 ve kreatinin arasında önemli pozitif ilişki vardı. T2DM'li bireylerde salya TNF- α düzeyleri ile periodontal parametreler arasındaki pozitif ilişkiler, T2DM'deki subklinik inflamatuvar durumun periodontal hastalığı şiddetlendirdiğinin göstergesidir.

IL-6 inflamasyonda önemli bir mediatördür ve karaciğer tarafından CRP sentezini uyararak akut faz cevabı için merkezi rol oynar. Genel olarak artmış IL-6 seviyeleri mortalite riskiyle ilişkilendirilmektedir (205, 206). Çeşitli çalışmalarda IL-6'nın TNF- α ile sinejistik etkileri olduğu ve her iki sitokin de periodontal hastalığın patogenezinde önemli rol aldıkları bilinmektedir (412). Kronik periodontitiste IL-6 ve CRP düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olduğu, periodontal tedaviyi takiben azaldığı rapor edilmiştir (220, 225, 227). Giannopoulou ve ark. DOS IL-6 düzeylerinin periodontitiste sağlıklı duruma kıyasla yüksek olduğunu ve PCD ile pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (219). Periodontitisli bireylerde salya IL-6 düzeyleri periodontal sağlıklı bireylerden daha yüksek (223) bulunmuş ve PCD ve KAS ile pozitif ilişkilendirilmiştir (222, 223).

Dolaşımdaki IL-6'nın %30 kadarı adipoz doku tarafından üretilir. Artmış IL-6 düzeyleri insülin direnci ile ilişkilidir (234). DM ve obezitede IL-6 düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksektir. Periodontitisli hastalarda da serum IL-6 IL-6 değerleri ile periodontal hastalığın boyutu arasında ilişki vardır. Bu nedenle, periodontal hastalıkla ilişkili sistemik inflamasyon diyabetik bir durumun gelişimini teşvik edebilir (109, 110). Balaji ve ark. salya IL-6 düzeylerinin T2DM'li periodontitisli bireylerde, sağlıklı kontollere göre daha yüksek ve salya IL-6 konsantrasyonlarının HbA1c düzeyleriyle ilişkili olduğunu belirterek, salya IL-6 düzeylerinin periodontitis ve diyabetin teşhisinde önemli bir biyolojik belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (235). Costa ve ark. da periodontitisli T2DM'li bireylerde salya IL-6 düzeylerinin metabolik kontrolle ilişkili olarak sistemik sağlıklı periodontitisli bireylerden yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (223). Çalışmamızda ise T2DM'li bireylerde salya IL-6 düzeyleri sistemik sağlıklı bireylere göre yüksek olması metabolik kontrol durumundan bağımsızdı. Sistemik sağlıklı bireylerde IL-6 düzeyleri ile TNF- α , adiponektin ve serum NLO düzeyleri arasında pozitif ilişki tespit edilirken, T2DM grubunda IL-6 düzeyleri ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif ilişki vardı. Bulgularımız salya IL-6'nın adipokin niteliğini ve inflamasyon belirteci olarak güvenilirliğini desteklemektedir.

Adiponektin, adipoz dokularda sentezlenen bir polipeptittir (237). Adiponektin, insüline duyarlı dokulardaki glukoz ve lipid metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçleri modüle eder (250). Visceral yağlanma, insülin direnci ve ateroskleroz ile ilişkilidir (31). Obezite, hipertansiyon, T2DM ve KVH'de diğer adipokinlerin aksine dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonu azalır (32). Adiponektin antienflamatuvar ve antiaterojenik etkilerinin yanı sıra, insüline duyarlılığı artırır (250). Serum ve plazma adiponektin düzeyi vücut yağlılık oranı, bel kalça oranı ve intra-abdominal yağ miktarı ile negatif ilişki gösterir (36). Kilo kaybı, insülin duyarlılığında iyileşmeyle birlikte artan adiponektin ekspresyonunu sağlar (33). Cinsiyet adiponektin seviyesinde etkili bir faktördür ve kadınlarda adiponektin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde androjenlerin adipoz dokuda adiponektin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (239). TNF- α , CRP gibi inflamatuvar belirteçler serum adiponektin düzeyinden negatif yönde etkilenir (34). Açlık plazma glukoz ve insülin konsantrasyonu, CRP, total ve LDL kolesterol konsantrasyonları, TG düzeyleri ve VKİ ile negatif, insülin duyarlılığı ve HDL kolesterol düzeyiyle

pozitif ilişki gösterir (241, 242). Statin kullanımının, antiinflamatuvar ve antiatrogenik etkileri olan adiponektin düzeylerinde artış ile diyabet riskini azaltabileceği ileri sürülmüştür (413). Adiponektin çöpçü reseptör sunumunu azaltarak, okside LDL'nin hücre içine alımını azaltır ve makrofajın köpük hücreye dönüşümünü engeller (414). KVH ve adiponektin seviyesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, plazma adiponektin seviyelerinin 2 katına çıkması ile yaş, sigara, CRP, glisemik kontrol için düzeltme yapıldıktan sonra myokard enfarktüsü riskinde %20 azalma saptanmış ve diyabette artmış KVH riskinin major nedeni olarak adiponektin seviyesindeki azalma önerilmiştir (415). Yaturu ve ark., plazma adiponektin seviyelerinin kan glukoz düzeyi normal olanlara kıyasla prediyabetik/diyabetiklerde, prediyabetik bireylerde de koroner arter hastalık varlığında daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (240). Stejskal ve ark., T2DM'de iyileşen metabolik kontrolle serum adiponektin düzeylerinin yükseldiğini ve aterosklerotik komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan kişilerde adiponektinin iyi bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (416). Bir metaanalizde, düşük adiponektin düzeylerinin yüksek T2DM riski ile ilişkisi olduğu ve adiponektinin T2DM'nin en güçlü ve en tutarlı biyokimyasal belirleyicilerinden olabileceği ileri sürülmüştür (236).

Adiponektin tükürük bezleri tarafından da üretilir. Salya adiponektini periodontal sağlığın idame ve homeostazında yararlı fonksiyonlara sahiptir (250). Zimmermann ve ark. periodontitisli hastalarda serum adiponektin düzeylerinin sağlıklı hastalardan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (417). Serum adiponektin düzeyinin periodontitisli hastalarda periodontal sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (160, 253), antimikrobiyal periodontal tedavinin adiponektin düzeylerini arttırmadığı bildirilmiştir (255). Wang ve ark., T2DM hastalarında bir gruba periodontal tedavi uygulamışlar ve periodontal tedaviden 3 ay sonra PCD, KAS, HbA1c düzeyleri ile serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin azaldığını, serum adiponektin düzeylerinin ise arttığını belirtmişlerdir (203). Riis ve ark. sağlıklı bireylerde, salya adiponektin düzeylerinin oral hijyen uygulamalarıyla ilişkili olmamasına rağmen salya MMP-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β düzeyleriyle ilişkili bulunduğunu rapor etmiştir. Aynı çalışmada farklı olarak serum adiponektin düzeyleri ile salya inflamatuvar parametreleri arasında ilişki bulunmamıştır (250). Çalışmamızda sistemik sağlıklı bireylerde salya adiponektin düzeylerinin, T2DM'li

bireylerden yüksek olduğu, zayıf metabolik kontrollü bireyler ile iyi metabolik kontrollü bireyler arasında fark göstermediği tespit edildi. Adiponektin ile T2DM'li bireylerde PİYA, kontrol grubunda NLO ve IL-6 düzeyleriyle pozitif ilişkiler adiponektinin periodontal inflamasyonla ilişkisini ortaya koymaktadır.

Vaspin ilk kez Hida ve ark. (256) tarafından bir T2DM'li-obez sıçan modelinde visceral adipoz dokuda tanımlanmıştır. Vaspin insanlarda en yüksek karaciğerde olmak üzere yağ dokusu, iskelet kası, pankreas ve deride üretilir (257). Serum vaspin konsantrasyonlarının T2DM'li bireylerde sistemik sağlıklı bireylerden yüksek olduğu bildirilmiştir (266, 271). Yang ve ark serum vaspin düzeyleri normal ağırlıktaki bireylerde obezlere, erkeklerde kadınlara ve makrovasküler komplikasyonları olan T2DM'li bireylerde makrovasküler komplikasyonları olmayan T2DM'li ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur (269). Gülçelik ve ark., serum vaspin düzeylerinin iyi metabolik kontrollü diyabetiklerde kötü metabolik kontrollülerden daha düşük olduğunu rapor etmiştir (274). Serum vaspin konsantrasyonunun VKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif ilişki gösterdiğini bildirilmiştir (270, 271). Auguet ve ark. ise, serum vaspin seviyelerinde morbid obezler ile kontrol grubundaki bireyler arasında fark olmadığını ve vaspin ile IL-6 düzeylerinin ters orantılı olduğunu belirtmişlerdir (418). Vaspin antiaterojenik etkisi ile; endotel hücre apoptozunu sınırlandırır (265) ve nitrik oksit üretimini artırarak endotel rejenerasyonunu destekler (267). Azzam ve ark., diyabetik bireylerde statin tedavisinin plazma vaspin düzeylerini arttırdığını, bu durumun statinlerin kardiyoprotektif ve antiaterosklerotik etkileri altında yatan bir mekanizma olabileceğini belirtmişlerdir (419). Vaspin, TNF- α ile indüklenen NF- κ B aktivasyonunu engelleyerek antiinflamatuvar etki de göstermektedir (266). Süleymanoğlu ve ark., serum vaspin düzeylerinin TG düzeyleri ve VKİ ile pozitif, adiponektin düzeyleriyle negatif ilişki gösterdiğini rapor etmişlerdir (263). Yang ve ark. da diyabet varlığında vaspin ile HbA1c ve TG arasında önemli pozitif ilişkiye dikkat çekmişlerdir (269).

Doğan ve ark., T2DM'li ve kronik periodontitisli bireylerde DOS'da vaspin düzeylerinin, kronik periodontitisli ve sistemik sağlıklı bireylerdekinden oldukça yüksek olduğunu, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası azaldığını, HbA1c, KAS ve Gİ ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. (41). Ballı ve ark. da obez kronik periodontitis hastalarında, obez olmayan periodontal

sağlıklı bireylere kıyasla, DOS vaspin düzeylerinin yüksek olduğunu ve periodontal tedavi sonrası azaldığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada vaspin ile TNF- α , VKİ, bel-kalça çevresi oranı, KAS ve Gİ arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (275). Pradeep ve ark. DOS ve gözyaşı sıvılarında vaspin konsantrasyonlarının obez-kronik periodontitis'li bireylerde, obez olmayan-periodontal sağlıklı, obez-periodontal sağlıklı, obez olmayan-kronik periodontitisli bireylerden daha yüksek olduğunu ve vaspin düzeylerinin VKİ, KAS ve PCD ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (276). Ulaşılabilir kaynaklarda salya vaspin düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda salya vaspin düzeyleri T2DM'li bireylerde sistemik sağlıklı bireylere göre metabolik kontrol durumundan bağımsız olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Salya vaspin düzeyleri ile periodontal parametreler arasında ilişki saptanmadı. Vaspin ile IL-6 arasında T2DM'li bireylerde negatif, sağlıklı kontrollerde ise pozitif ilişki bulundu. T2DM'li bireyler arasında 25 birey $VKİ \geq 30$ kg/m^2 idi ve morbid obez olan hasta yoktu. Vaspin ile VKİ arasında bir ilişki saptanmamasına rağmen, TG arasında pozitif, LDL arasında negatif ilişkinin varlığı T2DM'nin vaspin metabolizması üzerindeki etkisini düşündürmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Kesitsel niteliği ve özellikle T2DM'de gerçek patolojik sürecin diyabet tanı yaşı ile yansıtılamaması en önemlilerindendir. T2DM grubundaki bireylerin HbA1c değerleri % 6.5-8.9 arasında idi. Çalışmamızda metabolik kontrole yönelik olarak yaptığımız kıyaslamalarda önemli farklılıkların saptanmaması T2DM grubunda metabolik kontrolü çok daha bozuk bireylerin bulunmayışıyla ilişkili olabilir. Metabolik kontrol açısından T2DM'li bireylerde cinsiyet dağılımındaki farklılık ve kadın bireylerin bir kısmının menapozda oluşları adipokin metabolizması farklılıklarına yol açabilir. Beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı farklılıkları sonuçlarımıza etki eden faktörler arasındadır. Ayrıca T2DM grubundaki bireylerin kullandığı ilaçların periodontal parametreler üzerine etkileriyle birlikte ilaçların salya adipokin düzeyleri üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak çalışmamız kapsamında, periodontal hastalık T2DM ilişkisinde periodontal dokulardaki kayıp metabolik kontrolle ilişkili olmasına rağmen, salya adipokin düzeyleri metabolik kontrolden bağımsız gözükmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- T2DM ile birlikte yaş, VKİ ve sigara kullanımının arttığı, eğitim seviyesinin daha kötü, diş hekimine gitme sıklığı ve diş fırçalama sıklığının daha az olduğu belirlendi. Eğitim seviyesinin kötü olması T2DM ile birlikte bireylerin beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının bozulmasında etkili gözükmektedir.
- 2- T2DM'li bireylerde periodontal parametrelerin (Pİ, Gİ, SK%, PCD, KAS), eksik diş sayısının ve inflamatuvar yük ile ilişkili indeks skorlarındaki artış, diyabetin varlığında periodontal hastalığın şiddetlendiğini ortaya koydu.
- 3- Periodontal parametreler ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiler, T2DM'ta metabolik kontrol kötüleştikçe periodontal yıkımın artabileceğine dikkat çekti.
- 4- Salya hacminin T2DM'li bireylerde daha az olması ve TDİ skorlarıyla negatif ilişki göstermesi, T2DM varlığında salyanın koruyucu rolünün azaldığını ve oral sağlığın etkilendiğini gösterdi.
- 5- Salya TNF- α düzeylerinin periodontal inflamasyon ile pozitif ilişkisi, TNF- α 'nın periodontal hastalığın değerlendirilmesinde güvenilirliğini desteklemektedir.
- 6- T2DM'li bireylerde PİYA ile NLO arasındaki pozitif ilişkinin varlığı, periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yanıtı katkısını destekler niteliktedir.
- 7- T2DM'de salya adipokin düzeyleri metabolik kontrolden bağımsızdı.
- 8- Salya adipokin düzeyleri beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı alışkanlıkları da göz önünde bulundurularak, metabolik kontrolü çok daha bozuk T2DM'li bireylerde değerlendirilebilir.

ÖZET

T2DM organizmanın karbohidrat ve lipid metabolizmasında kompleks problemlere yol açan, insülin yetersizliği ya da dokularda insüline direnç sonucu oluşan glukoz regülasyonu bozukluğuyla karakterize bir hastalıktır. Periodontitis ve T2DM'un her ikisi de kronik inflamatuvar tabiatla olan hastalıklardır ve inflamasyon patogenezerinde önemli rol oynar. Son yıllarda oral ve sistemik hastalıklara özgü biyolojik belirteçlerin teşhis aracı olarak "bütün ağız" inflamatuvar durumu yansıtması dolayısıyla salya odak noktası haline gelmiştir. Çalışmamızın amacı, T2DM'de ve sağlıklı kontrollerde metabolik durum, klinik periodontal parametreler ile salya adipokin düzeyleri arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya, yaşları 35-65 arasında değişen 78 sistemik sağlıklı, 161 T2DM'li olmak üzere, toplam 239 birey dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri anket yardımıyla, metabolik özellikleri ise tıbbi kayıtlara göre belirlendi. Klinik periodontal parametreleri değerlendirildi. Salya TNF- α , IL-6, adiponektin ve vaspin düzeyleri belirlendi.

T2DM ile birlikte periodontal inflamatuvar parametrelerin kötüleştiği, salya TNF- α , IL-6, vaspin düzeylerinin arttığı, adiponektin düzeylerinin ise azaldığı tespit edildi. Salya ve periodontal inflamatuvar parametreler ile metabolik parametreler arasında pozitif ilişki saptandı. Metabolik kontrol durumu kötüleştikçe PCD ve KAS'nin arttığı, diyabet tanı yaşının ise Gİ dışında diğer periodontal parametrelere etkisinin olmadığı görüldü. Diyabetik grupta PİYA ile NLO arasında pozitif, salya hacmi ile TDİ arasında negatif ilişki bulundu.

T2DM'de salya adipokin düzeyleri metabolik kontrolden bağımsızdır. Metabolik kontrol durumu ağırlaştıkça periodontal hastalığın şiddeti artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, IL-6, kronik periodontitis, Tip 2 diyabetes mellitus, TNF- α , vaspin.

ABSTRACT

T2DM is a disease characterized by impaired glucose regulation resulting in insulin deficiency or insulin resistance in tissues leading to complex problems in the carbohydrate and lipid metabolism of the organism. Both periodontitis and T2DM are chronic inflammatory diseases and play an important role in the pathogenesis of inflammation. In recent years, saliva has become a focal point because it reflects the "whole mouth" inflammatory state as a diagnostic tool for biological markers specific to oral and systemic diseases. Aim of our study, the assessment of possible relationships between metabolic conditions, clinical periodontal parameters and salivary adipokine levels in T2DM and healthy controls.

A total of 239 subjects were included in the study, including 78 systemic healthy, 161 T2DM patients aged 35-65 years. Sociodemographic characteristics of the patients were determined by questionnaires and metabolic characteristics were determined by medical records. Clinical periodontal parameters were evaluated. Salivary TNF- α , IL-6, Adiponectin and vaspin levels were determined.

It was determined that periodontal inflammatory parameters were deteriorated with T2DM, salivary TNF- α , IL-6, vaspin levels increased and adiponectin levels decreased. There was a positive correlation between saliva and periodontal inflammatory parameters and metabolic parameters. As the metabolic control condition worsened, PCD and CAL were increased, and diabetic age was not affected by other periodontal parameters other than GI. In the diabetic group, there was a positive correlation between PISA and NLR, and a negative correlation between saliva volume and TDI.

Salivary adipokine levels in T2DM were independent of metabolic control. The severity of periodontal disease increases as the metabolic control state aggravates.

Keywords: Adiponectine, chronic periodontitis, IL-6, TNF- α , Type 2 diabetes mellitus, vaspin.

8. KAYNAKLAR

1. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1991;26(3):230-42.
2. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992;3(1):31-60.
3. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):51-61.
4. Tonetti MS, Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):24-9.
5. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):206-12.
6. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol* 2000. 2016;72(1):153-75.
7. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(1):329-34.
8. Casanova L, Hughes F, Preshaw P. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J.* 2014;217(8):433-7.
9. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88.
10. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):62-9.
11. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest.* 2000;106(3):329-33.
12. Dostou J, Gerich J. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(Suppl 2):149-56.
13. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(2):135-41.

14. Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes*. 1996;45(Supplement 3):S67-S72.
15. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006;77(8):1289-303.
16. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Aust Dent J*. 2010;55(4):472-4.
17. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, De Brabander EC, et al. Dose–response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol*. 2009;36(4):295-300.
18. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, van Reenen YH, Agustina D, et al. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clin Oral Investig*. 2012;16(4):1237-42.
19. Gurav AN. Management of diabolical diabetes mellitus and periodontitis nexus: Are we doing enough? *World J Diabetes*. 2016;7(4):50.
20. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3):20-8.
21. Timar R, Timar B, Degeratu D, Serafinceanu C, Oancea C. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2014;42(5):1131-8.
22. Sun W-L, Chen L-L, Zhang S-Z, Ren Y-Z, Qin G-M. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2010;55(12):970-4.
23. Blüher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230-40.
24. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-alpha : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-.
25. Popa C, Netea MG, Van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2007;48(4):751-62.

26. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):91-8.
27. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51(12):3391-9.
28. Bastard J-P, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2084-9.
29. Satman İ İŞ, Yılmaz C, Akalın S, Salman S ve Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TEMD-2017. 2017;9.Baskı.
30. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):81-90.
31. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(2):87-102.
32. Arita Y. Reprint of "Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity". *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(3):560-4.
33. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):29-33.
34. Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, Furler SM, Denyer GS, Charlesworth JA, et al. Inflammation, Insulin Resistance, and Adiposity A study of first-degree relatives of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2033-40.
35. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003;46(12):1594-603.
36. Cnop M, Havel P, Utzschneider K, Carr D, Sinha M, Boyko E, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69.

37. Kraus D, Winter J, Jepsen S, Jäger A, Meyer R, Deschner J. Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells. *PLoS One*. 2012;7(2):30716-25.
38. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(30):10610-5.
39. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(1):430-6.
40. Klötting N, Kovacs P, Kern M, Heiker J, Fasshauer M, Schön M, et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*. 2011;54(7):1819-23.
41. Doğan ŞB, Dede FÖ, Ballı U, Sertoğlu E. Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Oral Sci*. 2016;58(3):379-89.
42. Taba Jr M, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49(3):551.
43. Patil PB, Patil BR. Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(4):310.
44. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-7.
45. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
46. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
47. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.

48. Jeppsson J-O, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(1):78-89.
49. Kurt İ. Glikolize Hemoglobin (HbA1c) Ölçümü Ve Diyabetes Mellitusun Uzun Dönem Kontrolünde Kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi (GTD)* 2003;45(4):387-95.
50. Alberti KGMM, Zimmet Pf. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
51. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara, Türkiye Diyabet Programı 2014;Yayın No: 816, 2014.
52. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011;34(1):168-73.
53. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care.* 2003;26(3):933-9.
54. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):98-107.
55. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068-83.
56. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet.* 1998;20(3):284-7.
57. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981.
58. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2339-50.

59. Perl S, Kushner J, Buchholz B, Meeker A, Stein G, Hsieh M, et al. Significant human β -cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):234-9.
60. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(3):812-7.
61. Herder C, Brunner EJ, Rathmann W, Strassburger K, Tabák AG, Schloot NC, et al. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(3):421-3.
62. Maedler K, Sergeev P, Ehses JA, Mathe Z, Bosco D, Berney T, et al. Leptin modulates β cell expression of IL-1 receptor antagonist and release of IL-1 β in human islets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(21):8138-43.
63. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes.* 2004;53(Suppl 3):16-21.
64. Ehses J, Meier D, Wueest S, Rytka J, Boller S, Wielinga P, et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia.* 2010;53(8):1795-806.
65. Maedler K, Oberholzer J, Bucher P, Spinas GA, Donath MY. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic β -cell turnover and function. *Diabetes.* 2003;52(3):726-33.
66. Akash MSH, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem.* 2013;114(3):525-31.
67. Roehrich M-E, Mooser V, Lenain V, Herz J, Nimpf J, Azhar S, et al. Insulin-secreting β -cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem.* 2003;278(20):18368-75.
68. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 2005;438(7070):932-6.
69. Burke B, Giannoudis A, Corke KP, Gill D, Wells M, Ziegler-Heitbrock L, et al. Hypoxia-induced gene expression in human macrophages: implications for ischemic tissues and hypoxia-regulated gene therapy. *Am J Pathol.* 2003;163(4):1233-43.

70. Tu BP, Weissman JS. Oxidative protein folding in eukaryotes. *J Cell Biol.* 2004;164(3):341-6.
71. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2007;29(1):42-61.
72. Zhao Y-F, Feng DD, Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(5):804-19.
73. Ehses JA, Ellingsgaard H, Böni-Schnetzler M, Donath MY. Pancreatic islet inflammation in type 2 diabetes: from α and β cell compensation to dysfunction. *Arch Physiol Biochem.* 2009;115(4):240-7.
74. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005;76(11-s):2075-84.
75. Rosenvinge A, Krogh- Madsen R, Baslund B, Pedersen B. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti- TNF α therapy. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(2):91-6.
76. Kurtiş B, Tüter G, Take G, Sofuoğlu İP, Erdoğan D, Bal B. Agresif, kronik periodontitisli ve sağlıklı bireylerin dişeti dokusu örneklerindeki monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) pozitif hücrelerin immünohistokimyasal olarak incelenmesi. *AOT.* 2006;23(3):149.
77. Ehses JA, Perren A, Eppler E, Ribaux P, Pospisilik JA, Maor-Cahn R, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007;56(9):2356-70.
78. Akash MSH, Shen Q, Rehman K, Chen S. Interleukin- 1 receptor antagonist: A new therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Sci.* 2012;101(5):1647-58.
79. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):1-10.
80. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism.* 2013;62(11):1513-21.
81. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr.* 2012;51(5):513-28.
82. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan S, Hori O, Cao R, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential

- mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res.* 1996;31(7):508-15.
83. Wu Y-Y, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci.* 2015;7(2):63.
 84. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA1c. *Diabetes Care.* 2002;25(2):275-8.
 85. Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, et al. Implications of the United kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care.* 2003;26(Supl 1):28-32.
 86. Dankner R, Bergman M, Danoff A, Qureshi S, Whitford I, Kaviani N, et al. The metabolic deterioration that antedates diabetes: Personal trajectories of HbA1c and fasting glucose as early indicators and possible triggers for intervention. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(1):1-7.
 87. Wu T, Qiao S, Shi C, Wang S, Ji G. The metabolomics window into diabetic complications. *J Diabetes Investig.* 2017.
 88. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, De Nigris V, Ceriello A. The possible role of flavonoids in the prevention of diabetic complications. *Nutrients.* 2016;8(5):310.
 89. BÖLÜ ŞE. Diabetes mellituslu hastaların tedavisinde hipoglisemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics.* 2008;1(1):92-100.
 90. Dong L, Wang BJ, Wang YQ, Mu H, Feng ZL, Liu P. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in northern Chinese type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(12):1921-6.
 91. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(3):161-4.
 92. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association.* 2008;139:19S-24S.
 93. Bartold P, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.* 2000;24(1):28-55.

94. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.
95. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):727-52.
96. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):821-78.
97. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):32-7.
98. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4s):322-31.
99. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4s):338-55.
100. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2005;76(11-s):2089-100.
101. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung C-P, Flemmig T, et al. Consensus report: chronic periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):38-.
102. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):59-94.
103. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2002;29(1):177-206.
104. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 1986;13(6):590-6.
105. Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J Periodontol.* 1981;52(9):477-91.
106. Bergström J, Preber H. Tobacco Use as a Risk Factor. *J Periodontol.* 1994;65(5):545-50.
107. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(11-s):2106-15.

108. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol.* 2003;74(1):97-102.
109. Preshaw P, Alba A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55(1):21-31.
110. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 4):114-34.
111. Schmidt AM, Du Yan S, Wautier J-L, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products. *Circ Res.* 1999;84(5):489-97.
112. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol.* 2006;77(1):15-20.
113. Yoon M-S, Jankowski V, Montag S, Zidek W, Henning L, Schlüter H, et al. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(2):377-81.
114. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):1-36.
115. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles M-Á, Bascones-Ilundain J, Meurman J-H. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(6):722-9.
116. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 1997;68(2):127-35.
117. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):327-38.
118. McMullen J, Dyke TV, Horoszewicz H, Genco R. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1981;52(4):167-73.

119. Ciantar M, Gilthorpe MS, Hurel SJ, Newman HN, Wilson M, Spratt DA. Capnocytophaga spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2005;76(2):194-203.
120. Sastrowijoto S, Velden U, Steenbergen T, Hillemans P, Hart A, Graaff J, et al. Improved metabolic control, clinical periodontal status and subgingival microbiology in insulin- dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1990;17(4):233-42.
121. Listgarten M, Ricker Jr F, Laster L, Shapiro J, Cohen D. Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetics and non-diabetics. *J Periodontol.* 1974;45(9):676-84.
122. Meng HX. Periodontal abscess. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):79-82.
123. Segura- Egea JJ, Jiménez- Pinzón A, Ríos- Santos JV, Velasco- Ortega E, Cisneros- Cabello R, Poyato- Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005;38(8):564-9.
124. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):427-44.
125. Krakauer JC, Mckenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes.* 1995;44(7):775-82.
126. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL- OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39(3):239-48.
127. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):30-9.
128. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2004;83(6):485-90.
129. Kıran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32(3):266-72.
130. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non- surgical periodontal therapy in patients with diabetes

- mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):112-24.
131. Herring ME, Shah SK. Periodontal disease and control of diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc.* 2006;106(7):416-21.
 132. Janket S-J, Wightman A, Baird A, Van Dyke T, Jones J. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res.* 2005;84(12):1154-9.
 133. Karjalainen KM, Knuutila ML. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1996;23(12):1060-7.
 134. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin.* 2015;145(1):31-5.
 135. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-223.
 136. Fentoglu O, Kirzioglu FY, Tozum Bulut M, Kurgan S, Kocak H, Sutcu R, et al. Serum Lp-PLA2: as a novel viewpoint in periodontal treatment of hyperlipidaemics. *Turk J Med Sci.* 2015;45(3):619-26.
 137. Sellers EA, Yung G, Dean HJ. Dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in a Canadian First Nation pediatric population with type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(6):384-90.
 138. Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: Role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol.* 2015;60(4):667-74.
 139. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1300-6.
 140. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M, Natarajan R. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes.* 2003;52(5):1256-64.
 141. Yun J-M, Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J Nutr Biochem.* 2011;22(5):450-8.

142. Blasco-Baque V, Serino M, Vergnes J-N, Riant E, Loubieres P, Arnal J-F, et al. High-fat diet induces periodontitis in mice through lipopolysaccharides (LPS) receptor signaling: protective action of estrogens. *PLoS One*. 2012;7(11):e48220.
143. Doxey DL, Nares S, Park B, Trieu C, Cutler CW, Iacopino AM. Diabetes-induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: potential role of serum lipids. *Life Sci*. 1998;63(13):1127-36.
144. Penumarthy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(1):30.
145. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim B-O, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol*. 1999;70(12):1429-34.
146. Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *J Contemp Dent Pract*. 2005;6(3):78-85.
147. Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC. Periodontal status and hyperlipidemia: statin users versus non-users. *J Periodontol*. 2013;84(1):3-12.
148. Fatin Awartani B, Atassi F. Evaluation of periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J contemp dent pract*. 2010;11(2).
149. Fentoğlu Ö, Öz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykaç Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol*. 2009;80(2):267-73.
150. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
151. Selassie M, Sinha AC. The epidemiology and aetiology of obesity: a global challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):1-9.
152. Amar S, Leeman S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to obesity. *Mol Oral Microbiol*. 2013;28(5):331-41.
153. Pischon N, Heng N, Bernimoulin J-P, Kleber B-M, Willich S, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res*. 2007;86(5):400-9.

154. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med*. 1993;329(14):1008-12.
155. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467):1333-46.
156. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev*. 2011;12(5).
157. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977;43(5):707-19.
158. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*. 1998;339(7):482-3.
159. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010;81(12):1708-24.
160. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res*. 2008;87(4):319-22.
161. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2017.
162. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2005;115(5):911-9.
163. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23.
164. Ueno N, Oh-ishi S, Segawa M, Nishida M, Fukuwatari Y, Kizaki T, et al. Effect of age on brown adipose tissue activity in the obese (ob/ob) mouse. *Mech Ageing Dev*. 1998;100(1):67-76.
165. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown Adipose Tissue. *Circulation*. 2012;125(22):2782-91.
166. Scherer PE. Adipose tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.

167. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.
168. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;1821-1830(12):1821.
169. Deschner J, Eick S, Damanaki A, Nokhbehshaim M. The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Mol Oral Microbiol.* 2014;29(6):258-69.
170. Ritchie CS, Kinane DF. Nutrition, inflammation, and periodontal disease. *Nutrition.* 2003;19(5):475.
171. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2062-8.
172. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine.* 2013;64(1):1-10.
173. Cencello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low- grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG.* 2006;113(10):1141-7.
174. Yamashita A, Soga Y, Iwamoto Y, Yoshizawa S, Iwata H, Koikeguchi S, et al. Macrophage- Adipocyte Interaction: Marked Interleukin- 6 Production by Lipopolysaccharide. *Obesity.* 2007;15(11):2549-52.
175. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol.* 2013;216(1):17-36.
176. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: twenty-five years later, a golden journey. *Blood.* 2011;119(3):651-5.
177. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453-72.
178. Graves D, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003;74(3):391-401.
179. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996;87(6):2095-147.

180. Pfizenmaier K, Wajant H, Grell M. Tumor necrosis factors in 1996. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7(3):271-7.
181. Guerrini MM, Takayanagi H. The immune system, bone and RANKL. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:118-23.
182. Pessina G, Paulesu L, Corradeschi F, Luzzi E, Stefano AD, Tanzini M, et al. Effects of acute cigarette smoke exposure on macrophage kinetics and release of tumour necrosis factor α in rats. *Mediators Inflamm.* 1993;2(2):119-22.
183. Bloemen V, Schoenmaker T, De Vries TJ, Everts V. Direct cell–cell contact between periodontal ligament fibroblasts and osteoclast precursors synergistically increases the expression of genes related to osteoclastogenesis. *J Cell Physiol.* 2010;222(3):565-73.
184. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL- 6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):99-104.
185. Schulz S, Schlitt A, Lutze A, Lischewski S, Seifert T, Dudakliewa T, et al. The importance of genetic variants in TNF α for periodontal disease in a cohort of coronary patients. *J Clin Periodontol.* 2012;39(8):699-706.
186. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):282-90.
187. Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF- α in smoking- associated periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1998;25(10):767-73.
188. Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and crevicular fluid levels of IL- 6 and TNF- α in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1999;26(6):352-7.
189. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, Kryscio RJ, Lin Y, et al. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):271-9.
190. Aurer A, Jorgić-Srdjak K, Plančak D, Stavljenić-Rukavina A, Aurer-Koželj J. Proinflammatory factors in saliva as possible markers for periodontal disease. *Coll Antropol.* 2005;29(2):435-9.

191. Gursoy UK, Könönen E, Uitto VJ, Pussinen PJ, Hyvärinen K, Suominen-Taipale L, et al. Salivary interleukin- 1 β concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36(11):922-7.
192. Mirrielees J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson III DR, Ebersole JL, et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2010;37(12):1068-74.
193. Frodge BD, Ebersole JL, Kryscio RJ, Thomas MV, Miller CS. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. *J Periodontol*. 2008;79(10):1913-9.
194. Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85(2):270-80.
195. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):164-83.
196. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol*. 2011;38(5):434-41.
197. Mattila K, Valtonen V, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):719-34.
198. Sandi R, Pol K, Basavaraj P, Khuller N, Singh S. Association of serum cholesterol, triglyceride, high and low density lipoprotein (HDL and LDL) levels in chronic periodontitis subjects with risk for cardiovascular disease (CVD): a cross sectional study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(1):214-6.
199. Moller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(6):212-7.
200. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2111-9.
201. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3408-13.

202. Navarro- Sanchez AB, Faria- Almeida R, Bascones- Martinez A. Effect of non- surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34(10):835-43.
203. Wang S, Liu J, Zhang J, Lin J, Yang S, Yao J, et al. Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Braz Oral Res.* 2017;31.
204. KELEŞ GÇ, Cetinkaya BO, Şimşek SB, Köprülü D, Kahraman H. The role of periodontal disease on acute phase proteins in patients with coronary heart disease and diabetes. *Turk J Med Sci.* 2007;37(1):39-44.
205. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(2):127-37.
206. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical journal.* 1990;265(3):621.
207. Ebersole JL, Cappelli D. Acute- phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000.* 2000;23(1):19-49.
208. Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev.* 1996;16(1):87-109.
209. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16(5):448-57.
210. Bartold PM, Haynes DR. Interleukin- 6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 1991;26(4):339-45.
211. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol.* 1990;145(10):3297-303.
212. Holt I, Davie M, Marshall M. Osteoclasts are not the major source of interleukin-6 in mouse parietal bones. *Bone.* 1996;18(3):221-6.
213. Linkhart TA, Linkhart SG, MacCharles DC, Long DL, Strong DD. Interleukin- 6 messenger RNA expression and interleukin- 6 protein secretion in cells isolated from normal human bone: Regulation by interleukin- 1. *J Bone Miner Res.* 1991;6(12):1285-94.

214. Steeve KT, Marc P, Sandrine T, Dominique H, Yannick F. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(1):49-60.
215. Kurokouchi K, Kambe F, Yasukawa K, Izumi R, Ishiguro N, Iwata H, et al. TNF- α Increases Expression of IL- 6 and ICAM- 1 Genes Through Activation of NF- κ B in Osteoblast- like ROS17/2.8 Cells. *J Bone Miner Res.* 1998;13(8):1290-9.
216. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMW-v, Velden UVD. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000;71(10):1528-34.
217. Hirose M, Ishihara K, Saito A, Nakagawa T, Yamada S, Okuda K. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *J Periodontol.* 2001;72(5):590-7.
218. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Pussinen PJ, et al. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):518-22.
219. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol.* 2003;30(2):145-53.
220. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol.* 2010;81(8):1118-23.
221. Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, et al. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):53-.
222. Raunio T, Nixdorf M, Knuutila M, Karttunen R, Vainio O, Tervonen T. The extent of periodontal disease and the IL- 6– 174 genotype as determinants of serum IL- 6 level. *J Clin Periodontol.* 2007;34(12):1025-30.
223. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2010;81(3):384-91.
224. Fujihashi K, Beagley K, Kono Y, Aicher W, Yamamoto M, DiFabio S, et al. Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *Am J Pathol.* 1993;142(4):1239.

225. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi JI, et al. Gingival fluid IL- 1 and IL- 6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1993;20(3):225-31.
226. Branco-de-Almeida L, Cruz-Almeida Y, Gonzalez-Marrero Y, Huang H, Aukhil I, Harrison P, et al. Local and Plasma Biomarker Profiles in Localized Aggressive Periodontitis. *JDR Clinical & Translational Research.* 2017:2380084417701898.
227. Fu Y-W, Li X-X, Xu H-Z, Gong Y-Q, Yang Y. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2016;20(6):1263-9.
228. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non- surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis.* 2014;20(2):171-7.
229. Aleksandra Nielsen A, Nederby Nielsen J, Schmedes A, Brandslund I, Hey H. Saliva interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(12):1444-8.
230. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α : a salivary biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? *J Periodontol.* 2009;80(1):106-13.
231. Ng PYB, Donley M, Hausmann E, Hutson AD, Rossomando EF, Scannapieco FA. Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-sectional and in vitro studies. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;49(2):252-60.
232. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80(3):436-46.
233. Teles R, Likhari V, Socransky S, Haffajee A. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross- sectional study. *J Periodontal Res.* 2009;44(3):411-7.
234. Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3338-42.

235. Balaji A, Chandrasekaran S, Subramaniam D, Fernz A. Salivary Interleukin-6-A pioneering marker for correlating diabetes and chronic periodontitis: A comparative study. *Indian J Dent Res.* 2017;28(2):133.
236. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;302(2):179-88.
237. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):286-9.
238. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie.* 2012;94(10):2082-8.
239. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem.* 2005;280(18):18073-80.
240. Yaturu S, Bridges J, Reddy DRRS. Decreased levels of plasma adiponectin in prediabetes, Type 2 Diabetes and coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2005;12(1):17-20.
241. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104(6):787-94.
242. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* 2002;103(2):137-42.
243. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida- Yamamoto A, Iizuka H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1207-8.
244. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057-63.
245. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6.

246. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):146-50.
247. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology.* 2004;40(1):46-54.
248. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF- α and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335(4):1254-63.
249. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):525-46.
250. Riis JL, Bryce CI, Ha T, Hand T, Stebbins JL, Matin M, et al. Adiponectin: Serum-saliva associations and relations with oral and systemic markers of inflammation. *Peptides.* 2017;91:58-64.
251. Iwayama T, Yanagita M, Mori K, Sawada K, Ozasa M, Kubota M, et al. Adiponectin regulates functions of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2012;47(5):563-71.
252. Zhang K, Zhang X, Yu L-Y, Xu B-Y. The effect of adiponectin on human periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2012;21(1).
253. Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H, et al. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontal Res.* 2008;43(5):556-62.
254. Goncalves T, Feres M, Zimmermann GS, Favari M, Figueiredo LC, Braga PG, et al. Effects of scaling and root planing on clinical response and serum levels of adipocytokines in patients with obesity and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2015;86:53-61.
255. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2003;74(8):1231-6.

256. Hida K, Wada J, Zhang H, Hiragushi K, Tsuchiyama Y, Shikata K, et al. Identification of genes specifically expressed in the accumulated visceral adipose tissue of OLETF rats. *J Lipid Res.* 2000;41(10):1615-22.
257. Körner A, Neef M, Friebe D, Erbs S, Kratzsch J, Dittrich K, et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(4):578-86.
258. Youn B-S, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song E-S, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008;57(2):372-7.
259. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lössner U, Kratzsch Jr, Blüher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):247-51.
260. von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):507-13.
261. Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, Lim S, Park YJ, et al. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):628-35.
262. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klöting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):262-6.
263. Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, Tapan S, Meral C, Abaci A. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(3):325-8.
264. Xu X, Wen J, Lu Y, Ji H, Zhuang J, Su Y, et al. Impact of age on plasma vaspin concentration in a group of normal Chinese people. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(2):143-51.
265. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Seol SM, Kim YM, La Lee Y, et al. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;413(2):264-9.
266. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, La Lee Y, Yoon HK, Kang S-W, et al. Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion

molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):41.

267. Sun N, Wang H, Wang L. Vaspin alleviates dysfunction of endothelial progenitor cells induced by high glucose via PI3K/Akt/eNOS pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(1):482.
268. Zhang B, Peng W, Li H, Lu Y, Zhuang J, Wang K, et al. Plasma vaspin concentrations are decreased in acute coronary syndrome, but unchanged in patients without coronary lesions. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1520-5.
269. Yang W, Li Y, Tian T, Wang L, Lee P, Hua Q. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):67.
270. Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes*. 2008;57(6):1501-7.
271. Dai R, Dong Z, Qian Y, Han Y. Obese type 2 diabetes mellitus patients have higher serum vaspin concentrations. *J Diabetes*. 2016;8(3):445-7.
272. Eichelmann F, Rudovich N, Pfeiffer A, Schulze M, Giuseppe R, Boeing H, et al. Novel adipokines: methodological utility in human obesity research. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(6):976-81.
273. Teshigawara S, Wada J, Hida K, Nakatsuka A, Eguchi J, Murakami K, et al. Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):1202-7.
274. Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Usman A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(1):65-70.
275. Balli U, Dogan SB, Dede FO, Sertoglu E, Keles GC. The levels of visceral adipose tissue-derived serpin, omentin-1 and tumor necrosis factor- α in the gingival crevicular fluid of obese patients following periodontal therapy. *J Oral Sci*. 2016;58(4):465-73.

276. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K. Vaspin: a new adipokine correlating the levels of crevicular fluid and tear fluid in periodontitis and obesity. *J Investig Clin Dent*. 2016;7(3):232-8.
277. Moosani A, Sigal MJ, Glogauer M, Lawrence HP, Goldberg M, Tenenbaum HC. Evaluation of periodontal disease and oral inflammatory load in adults with special needs using oral neutrophil quantification. *Spec Care Dentist*. 2014;34(6):303-12.
278. Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):668-73.
279. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6(11):1045.
280. Bansal T, Pandey A, Deepa D, Asthana AK. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: a brief review. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(7):21-4.
281. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(9):1386-92.
282. Sammalkorpi KT, Valtonen VV, Maury C. Lipoproteins and acute phase response during acute infection. Interrelationships between C-reactive protein and serum amyloid-A protein and lipoproteins. *Ann Med*. 1990;22(6):397-401.
283. Loose L, Sipe J, Kirby D, Kraska A, Weiner E, Shanahan W, et al. Reduction of acute-phase proteins with tenidap sodium, a cytokine-modulating anti-rheumatic drug. *Rheumatology*. 1993;32(Suppl 3):19-25.
284. Van Leeuwen M, Van Rijswijk M, Marrink J, Westra J, De Jong H. CRP measurements in rheumatic disorders. *Protides of the biological fluids*. 1986;34:315-8.
285. Noma A, Abe A, Maeda S, Seishima M, Makino K, Yano Y, et al. Lp(a): an acute-phase reactant? *Chem Phys Lipids*. 1994;67:411-7.
286. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-34.

287. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2008;35(9):741-7.
288. Tan KC, Chow W-S, Tam S, Bucala R, Betteridge J. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(1):223-8.
289. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 2005;32(12):1189-99.
290. Ebersole J, Machen R, Steffen M, Willmann D. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 1997;107(2):347-52.
291. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analysis on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(4):277-90.
292. Pitiphat W, Savetsilp W, Wara-Aswapati N. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *J Clin Periodontol.* 2008;35(2):120-5.
293. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol.* 2003;74(12):1741-6.
294. Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth G, Papapanou P, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res.* 2007;42(3):274-82.
295. Ide M, McPartlin D, Coward P, Crook M, Lumb P, Wilson R. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol.* 2003;30(4):334-40.
296. Abhishek C. Sawant, Prabhat Adhikari, Swapna R. Narra, Shantanu S. Srivatsa, Paul K. Mills, Srivatsa SS. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2014;21(5):500-8.
297. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(5):405-11.

298. Forget P, Machiels J-P, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, Tombal B, et al. Neutrophil: lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):650-60.
299. De Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-Grade Chronic Inflammation in the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease (RISC) Population. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1295-301.
300. Drechsler M, Döring Y, Megens RT, Soehnlein O. Neutrophilic granulocytes—promiscuous accelerators of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):839-48.
301. Tong PC, Lee K-F, So W-Y, Ng MH, Chan W-B, Lo MK, et al. White blood cell count is associated with macro-and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):216-22.
302. Liu S, Zheng H, Zhu X, Mao F, Zhang S, Shi H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:90-7.
303. Doğan B, Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY, Kemer ES, Köroğlu BK, Aksu O, et al. Lipoxin A4 and Neutrophil/Lymphocyte Ratio: A Possible Indicator in Achieved Systemic Risk Factors for Periodontitis. *Med Sci Monit*. 2015;21:2485.
304. Dias IH, Matthews JB, Chapple IL, Wright HJ, Dunston CR, Griffiths HR. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro- inflammatory cytokines. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):1-7.
305. Christan C, Dietrich T, Hägewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non- surgical therapy. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):201-6.
306. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004;53(3):693-700.
307. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9165):1649-52.

308. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989;298(6676):779-81.
309. Mattila K, Valtonen V, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis*. 1995;20(3):588-92.
310. Oikarinen K, Zubaid M, Thalib L, Soikkonen K, Rashed W, Lie T. Infectious dental diseases in patients with coronary artery disease: an orthopantomographic case-control study. *J Can Dent Assoc*. 2009;75(1).
311. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Honkanen E, Vesterinen M, Furuholm JO, et al. Periodontal inflammatory burden and salivary matrix metalloproteinase-8 concentration among patients with chronic kidney disease at the predialysis stage. *J Periodontol*. 2015;86(11):1212-20.
312. Edgar W. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J*. 1992;172(8):305-12.
313. Edgar WM. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J*. 1989;169(3-4):96-8.
314. McQuone SJ. Acute viral and bacterial infections of the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999;32(5):793-811.
315. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6(1):67-76.
316. Paknjad M, Rezaei A. Salivary biochemical markers of periodontitis. *Rom J Biochem*. 2013;50(2):129-46.
317. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-9.
318. Slomiany B, Murty V, Piotrowski J, Slomiany A. Salivary mucins in oral mucosal defense. *Gen Pharmacol*. 1996;27(5):761-71.
319. Tabak LA. Structure and function of human salivary mucins. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1990;1(4):229-34.
320. de Almeida PDV, Gregio A, Machado M, De Lima A, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J contemp dent pract*. 2008;9(3):72-80.

321. Nakamura S, Ikebe- Hiroki A, Shinohara M, Ohyama Y, Mouri T, Sasaki M, et al. An association between salivary gland disease and serological abnormalities in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(9):426-30.
322. Rahman S, Maillou P, Barker D, Donachie M. Radiotherapy and the oral environment the effects of radiotherapy on the hard and soft tissues of the mouth and its management. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2013;21(2):80-7.
323. Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit S-oP. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(1):96.
324. Scully C, Felix D. Oral medicine--update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J.* 2005;199(7):423.
325. Matear DW, Barbaro J. Effectiveness of saliva substitute products in the treatment of dry mouth in the elderly: a pilot study. *J R Soc Promot Health.* 2005;125(1):35-41.
326. Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M, Pesevska S, Drijanska K, Filipce V. Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes. *Prilozi.* 2012;33(2):220-9.
327. Chomkhakhai U, Thanakun S, Khovidhunkit S-oP, Khovidhunkit W, Thaweboon S. Oral health in Thai patients with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2009;3(4):192-7.
328. Ponte E, Tabaj D, Maglione M, Melato M. Diabetes mellitus and oral disease. *Acta Diabetol.* 2001;38(2):57-62.
329. Dodds MW, Dodds AP. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(4):465-70.
330. Ben-Aryeh H, Cohen M, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Salivary composition in diabetic patients. *J Diabet Complications.* 1988;2(2):96-9.
331. Russotto SB. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52(6):594-8.
332. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology.* 1989;96(2):510-8.

333. Newrick P, Bowman C, Green D, O'Brien I, Porter S, Scully C, et al. Parotid salivary secretion in diabetic autonomic neuropathy. *J Diabet Complications*. 1991;5(1):35-7.
334. Eliasson L, Carlén A, Laine M, Birkhed D. Minor gland and whole saliva in postmenopausal women using a low potency oestrogen (oestriol). *Arch Oral Biol*. 2003;48(7):511-7.
335. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:S57. e1-S. e15.
336. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, Elio F. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta*. 2007;383(1):30-40.
337. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3):e184-e8.
338. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000*. 2009;50(1):52-64.
339. Buduneli N, Kinane DF. Host- derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38(s11):85-105.
340. Taylor JJ. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. *ISRN Inflamm*. 2014;2014.
341. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(7S):1387-99.
342. Rickham P. Human experimentation. Code of ethics of the world medical association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964;2(5402):177-.
343. Organization WH. Global database on body mass index. 2006.
344. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22(1):121-35.
345. Løe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol*. 1967;38(6 Part II):610-6.

346. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229.
347. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694(1):72-7.
348. Genco R, Ho A, Grossi S, Dunford R, Tedesco L. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol.* 1999;70(7):711-23.
349. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994;5(1):78-111.
350. Miller DR, Lamster IB, Chasens AI. Role of the polymorphonuclear leukocyte in periodontal health and disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11(1):1-15.
351. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol.* 2011;38(s11):49-59.
352. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2006;40(1):77-93.
353. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Agustina D, Vissink A, Abbas F. Periodontitis prevalence and severity in Indonesians with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2011;82(4):550-7.
354. Association AD. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):64-74.
355. Lynch JL, von Hippel PT. An education gradient in health, a health gradient in education, or a confounded gradient in both? *Soc Sci Med.* 2016;154:18-27.
356. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000.* 2002;29(1):7-10.
357. Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A, Heritier S, Flack JR, Wischer N, et al. Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017.
358. Ye M, Robson PJ, Eurich DT, Vena JE, Xu J-Y, Johnson JA. Changes in body mass index and incidence of diabetes: A longitudinal study of Alberta's Tomorrow Project Cohort. *Prev Med.* 2018;106:157-63.

359. Brown SA, García AA, Brown A, Becker BJ, Conn VS, Ramírez G, et al. Biobehavioral determinants of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns.* 2016;99(10):1558-67.
360. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2006;20(1):59-68.
361. Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7(2).
362. Liljestrang J, Havulinna A, Paju S, Männistö S, Salomaa V, Pussinen P. Missing teeth predict incident cardiovascular events, diabetes, and death. *J Dent Res.* 2015;94(8):1055-62.
363. Javed F, Näsström K, Benchimol D, Altamash M, Klinge B, Engström P-E. Comparison of periodontal and socioeconomic status between subjects with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *J Periodontol.* 2007;78(11):2112-9.
364. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J of periodontol.* 1996;67(10s):1103-13.
365. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):108-20.
366. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):202-9.
367. Punj A, Shenoy SB, Subramanyam K. Comparison of Endothelial Function in Healthy Patients and Patients With Chronic Periodontitis and Myocardial Infarction. *J Periodontol.* 2017;88(12):1234-43.
368. Kaur M, Geisinger ML, Geurs NC, Griffin R, Vassilopoulos PJ, Vermeulen L, et al. Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol.* 2014;85(12):1684-92.
369. Garner EM, Hardy SL, Holmes CM, Arraj RA, Geurs NC, Geisinger ML. Decision Making in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis and

Periodontitis: Scientific Evidence and Clinical Experience. *Clin Adv Periodontics*. 2016;6(4):208-14.

370. Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, Novak MJ. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2008;79(4):637-46.
371. Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Relationship between periodontitis and diabetes: lessons from rodent studies. *J Periodontol*. 2007;78(7):1264-75.
372. Sibraa PD, Reinhardt R, Dyer J, DuBois L. Acute- phase protein detection and quantification in gingival crevicular fluid by direct and indirect immunodot. *J Clin Periodontol*. 1991;18(2):101-6.
373. Furuichi Y, Shimotsu A, Ito H, Namariyama Y, Yotsumoto Y, Hino Y, et al. Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol*. 2003;74(10):1491-7.
374. Fentoğlu Ö, Sözen T, Öz S, Kale B, Sönmez Y, Öztürk Tonguç M, et al. Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti- lipemic treatment. *Oral Dis*. 2010;16(7):648-54.
375. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(3):456.
376. Laws A, Reaven G. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL- cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med*. 1992;231(1):25-30.
377. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990;13(2):153-69.
378. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1757-62.
379. Jiamjarasrangsri W, Sangwatanaroj S, Lohsoonthorn V, Lertmaharit S. Increased alanine aminotransferase level and future risk of type 2 diabetes and impaired fasting glucose among the employees in a university hospital in Thailand. *Diabetes Metab*. 2008;34(3):283-9.

380. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):1-10.
381. Salvaggio A, Periti M, Miano L, Tavanelli M, Marzorati D. Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin Chem.* 1991;37(5):720-3.
382. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(6):1889-95.
383. Ribeiro DdSF, de Oliveira Freire JM, Teixeira AH, do Val DR, de Freitas AR, Gomes FIF, et al. Tocoyena sellowiana extract decreases bone loss in an experimental model of periodontitis in rats: Putative role for cyclooxygenase-2 and IL-1 β inhibition. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018;98:863-72.
384. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol.* 2006;8(3):89-95.
385. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.
386. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013;382(9887):158-69.
387. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-23.
388. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension.* 1995;26(6):869-79.
389. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(1):45-52.
390. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* 2005;149(6):1050-4.

391. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):306-11.
392. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4):650-7.
393. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2.
394. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CYS. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):128-41.
395. Hassona Y, Scully C. Salivary changes in oral mucosal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):111-27.
396. Fiyaz M, Ramesh A, Ramalingam K, Thomas B, Shetty S, Prakash P. Association of salivary calcium, phosphate, pH and flow rate on oral health: A study on 90 subjects. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(4):454.
397. Haririan H, Andrukhev O, Pablik E, Neuhofer M, Moritz A, Rausch-Fan X. Comparative analysis of calcium-binding myeloid-related protein-8/14 in saliva and serum of patients with periodontitis and healthy individuals. *J Periodontol*. 2016;87(2):184-92.
398. Pattanaporn K, Navia JM. The Relationship of Dental Calculus to Caries, Gingivitis, and Selected Salivary Factors in 11- to 13- Year- Old Children in Chiang Mai, Thailand. *J Periodontol*. 1998;69(9):955-61.
399. Naiff PF, Ferraz R, Cunha CF, Orlandi PP, Boechat AL, Bertho AL, et al. Immunophenotyping in saliva as an alternative approach for evaluation of immunopathogenesis in chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85(5).
400. Crow HC, Ship JA. Are gingival and periodontal conditions related to salivary gland flow rates in healthy individuals? *J Am Dent Assoc*. 1995;126(11):1514-20.
401. Antoniazzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, Islabao AG, Gustafsson A, Chiapinotto GA, et al. Periodontal conditions of individuals with Sjögren's syndrome. *J Periodontol*. 2009;80(3):429-35.

402. Najera MP, Al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghghat N, et al. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(4):453-7.
403. Pedersen A, Reibel J, Nordgarden H, Bergem H, Jensen J, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis.* 1999;5(2):128-38.
404. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:4S-10S.
405. Chávez EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship JA. A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(2):166-73.
406. Meurman JH, Collin H-L, Niskanen L, Töyry J, Alakuijala P, Keinänen S, et al. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects: the role of the autonomic nervous system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(1):69-76.
407. PolePalle T, SrinivaS Moogala SB, PeSala DS, Palagi FB. Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):0-05.
408. Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, et al. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(11):1849-55.
409. Mahmoud F, Al-Ozairi E. Inflammatory cytokines and the risk of cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Dis Markers.* 2013;35(4):235-41.
410. Al- Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002;29(4):295-300.
411. Talbert J, Elter J, Jared HL, Offenbacher S, Southerland J, Wilder RS. The effect of periodontal therapy on TNF- α , IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. *J Dent Hyg* 2006;80(2):7-.
412. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15.

413. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl.* 2015;16:1-27.
414. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;315(2):264-71.
415. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291(14):1730-7.
416. Stejskal D, Ruzicka V, Adamovská S, Juráková R, Proskova J, Jedelsky L, et al. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003;147(2):167-72.
417. Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013;84(5):624-33.
418. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescenti A, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet.* 2011;12(1):60.
419. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Abeeleh JA, Mhaidat NM, Abu-Abeeleh M. Effect of statin therapy on vaspin levels in type 2 diabetic patients. *Clin Pharmacol.* 2013;5:33.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	ELİF	Soyadı	TEKE
Doğum Yeri	AKHİSAR	Doğum Tarihi	12.11.1986
Uyruğu	TÜRKİYE CUMHURİYETİ		
E-mail	elifteke@yahoo.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.	2018
Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2013
Lise	Nurullah Koyuncuoğlu Anadolu Lisesi	2005

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Arş. Gör.	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.	2014-2018

Yabancı Dilleri	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	55	

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- Sistemik Hastalık-Periodontal Hastalık İlişkisinde Bir Periodontal İnflamatuvar Yük Göstergesi: PİYA, Black Sea Journal of Health Science, 2018, 1(1): 17-21.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler:

- Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta Periodontal İnflamatuvar Yük ve Metabolik Kontrol İlişkisi, Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 26. Bilimsel Sempozyumu, 17-18 Kasım, 2017, P7.
- Tip2 Diyabetes Mellitus'Te Glisemik Kontrol ve Periodontal Enflamatuvar Durum, Türk Dişhekimleri Birliği 23. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, 21-24 Eylül 2017, P246.

EKLER

EK 1. ANKET VE BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Ad Soyadı: _____ **Doğum tarihi:** _____ **TC no:** _____
Tarih: _____

Dosya no: _____ **Bel çevresi:** _____ **Boy/kilo:** _____
Telefon no: _____

Tansiyon: _____ **Salya hacmi:** _____ **Salya akış hızı:** _____
Eksik diş sayısı: _____

Aşağıdaki soruları dikkatli bir şekilde okuyarak cevaplandırınız!

1. Cinsiyetiniz
a. Kadın b. Erkek
2. Yaşınız
a. 30-40 b. 40-50 c. 50-60 d. 60-70 e. 70'den fazla
3. Eğitim Düzeyiniz
a. Yok b. İlköğretim c. Lise d. Üniversite e. Lisansüstü
4. Mesleğiniz
5. Gelir düzeyiniz (aylık)
a. Asgari ücret ve altı b. 1.300-2.000 TL c. 2.000-2.500 TL
d. 2.500-3.500 TL e. 3.500 TL'den fazla
6. Medeni durumunuz
a. Bekar b. Evli c. Boşanmış d. Vefat nedeniyle eş kaybı
7. Çocuk sayısı
a. Yok b. 1-3 c. 4-6 d. 6-8 e. 8'den fazla
8. Sağlık Probleminiz (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)
a. Sağlıklıyım h. Kemik erimesi (Osteoporoz)
b. Yüksek/düşük tansiyon ı. Karaciğer hastalıkları
c. Şeker (Diyabet) hastalıkları (Astım, ürtiker vs.) i. Akciğer
d. Obezite (Şişmanlık) j. Böbrek hastalıkları
e. Kolesterol (Hiperlipidemi) k. Deri hastalıkları
f. Hormonal problem (Tiroid vs.) l. Kanser
g. Kalp hastalıkları n. Romatizmal hastalık
m. Diğer
9. Kullanmakta olduğunuz ilaçları yazınız

10. Aşağıdaki durumlardan birine veya daha fazlasına sahipseniz işaretleyiniz
- Hamilelik / Emzirme
 - Doğum kontrol ilacı kullanımı (İlaç kullanıyor musunuz? Evet / Hayır)
 - Menapoz (İlaç kullanıyor musunuz? Evet / Hayır)
 - Böbrek / Karaciğer yetmezliği (İlaç kullanıyor musunuz? Evet / Hayır)
 - Kemoterapi / Radyoterapi alımı (Işın tedavisi)

11. Şeker (Diabet) hastalığınız varsa ne zaman teşhis edildi?
- 0-5 yıl önce
 - 5-10 yıl önce
 - 10 yıl üzeri

12. Sigara kullanıyor musunuz?

- Kullanmıyorum
- Biraktım (Ne zaman bıraktınız yazınız) (kaç sene, günde ne kadar içtiniz)
- Yarım paketten az (kaç senedir?.....)
- Yarım-1 paket arasında (kaç senedir?.....)
- 1-2 paket arasında (kaç senedir?.....)
- 2 paketten fazla (kaç senedir?.....)

13. Diş hekimine gitme sıklığınız

- 6 ayda 1 defa
- Senede 1 defa
- Şikayetim oldukça

14. Dişlerinizi ne sıklıkla fırçalıyorsunuz?

- Aklıma geldikçe
- Günde 1
- Günde 2-3

15. Fırçalama haricinde diş temizliği için aşağıdakilerden hangilerini kullanıyorsunuz?

- Başka bir şey kullanmıyorum
- Diş ipi
- Diş arası (Ara yüz) fırçası
- Kürdan
- Gargara
- Diğer

.....

16. Fırçanızı ne sıklıkla değiştiriyorsunuz?

- 3 ayda 1
- 6 ayda 1
- Senede 1

17. Hangi sıklıkla diş macunu alıyorsunuz?

- 3 ayda 1
- 6 ayda 1
- Senede 1

18. Aşağıdaki durumlardan birine veya daha fazlasına sahipseniz işaretleyiniz.
- Diştaşı temizliği / dişeti tedavisi (Periodontal tedavi) oldunuz mu?
Cevabınız evet ise ne zaman?
 - Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullandınız mı? (Evet / Hayır)
 - Son 3 ay içerisinde ağrı kesici kullandınız mı? (Evet / Hayır) Sıklık süre???



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

Diyabet periodontal hastalık ilişkisinde, metabolik kontrolün sitokin ve adipokin düzeylerine etkisi.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Diyabette metabolik kontrolle ilişkili serum ve salya sitokin ve adipokin düzeylerinin değerlendirilmesi ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu mediatörler üzerine etkilerinin araştırılarak sağlıklı bireylerle kıyaslanmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1-Sistemik sağlıklı, Prediyabet veya Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalığına sahip olmak,
- 2- Ağızda en az 8 doğal dişe sahip olmak.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Tıbbi kontrol amacıyla İç Hastalıkları polikliniğine başvuran, sistemik sağlıklı, Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Prediyabetes tanısı alan gönüllü bireylerden rutin uygulamaları (kan tetkikleri) için 1 tüp ilave kan alınacaktır. Gönüllüler, rutin klinik ve radyografik muayeneleri için diş hekimliği fakültesi periodontoloji kliniğine yönlendirileceklerdir. Bireylerden diş çevre dokularını değerlendiren indeksler (Plak İndeksi (PI), Gingival İndeks (GI), Sondlamada Kanama Yüzdesi (SK%), Periodontal Cep Derinliği (CD), Klinik Ataçman Seviyesi (KAS), Periodontal İnflame Yüzey Alanı (PIYA), Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı (PEYA)) ve tükürmek suretiyle salya örneği alınacaktır. Her bireye diş taşlarının uzaklaştırılması ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (cerrahi olmayan periodontal tedavi) işlemleri yapılacaktır. Periodontal tedavinin ve metabolik kontrolün değerlendirilmesi için üç ay sonra tekrar tıbbi muayene, kan tetkikleri ve periodontal muayeneler yinelenen ve salya örneği alınacaktır. İhtiyacı olan tüm bireylere ileri periodontal tedavileri yapılacaktır.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

Gönüllü, kendisine yöneltilen sağlık durumuyla ilgili soruları dikkatli ve doğru bir şekilde cevaplamalıdır. İç Hastalıkları hekiminin tedavi protokolüne ve önerilerine uyulacaktır. Periodontistin ağız hijyen önerilerine uyulacaktır. 3 ay içerisinde antibiyotik ve/veya ağrı kesici kullanımı zorunlu olmadıkça, hekim kontrolü dışında yapılmayacaktır.

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

Kan ve salya örneklerinde metabolik durumu değerlendirmeyi sağlayan belirteçlerin tetkiki.

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 300 'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 3 ay'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

Periodontal hastalık, Tip-2 Diyabetes Mellitus hastalığının komplikasyonlarından biridir. Tip-2 Diyabetes Mellitus'lu bireylerde periodontal hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Bu çalışmada periodontal hastalığın ve tedavisinin, Tip-2 Diyabetes Mellitus'un metabolik kontrolüne ve serum ile salya hastalık belirteçlerine etkisi incelenecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (alerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

- 1- Yapılacak tetkikler için kan alımı sonrası kolda morarma,
- 2- Periodontal muayene sırasında dişetlerinde ağrı, kanama,
- 3- Diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (cerrahi olmayan periodontal tedavisi) sırasında

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

- 1-
- 2-
- 4-
- 5-

GEBELİK

Periodontal tedavinin doğmamış fetus ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

- 1- Sigara
- 2- Antibiyotikler
- 3- Ağrı kesici (Anti-enflamatuvar) ilaçlar
- 4- Ağız gargaraları
- 5- Hormonal bozukluklarda kullanılan ilaçlar

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,

Çalışma programını aksatmanız,

Gebe kalmanız

Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ileride uygulanabilecek tedavi ya da işlemler ve bunların riskleri)

İhtiyacı olan bireylerde gereken ileri periodontal tedaviler yapılacaktır. Lokal anestezi ve ileri periodontal tedavi riskleri söz konusu olabilir.

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşu ödenecektir)

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRMİYİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN	İMZASI
-------------------	---------------

ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

EK 2.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında periodontal hastalık adipokin düzeyleri arasındaki ilişki						
Araştırmanın Protokol Kodu		Karar No: 44						
KARAR BİLGİLERİ		Tarih: 01.03.2017						
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Buket ARIDOĞAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Fahrettin ÖNDER	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Seçkin AYDIN SAVAŞ	Plastik ve Estetik Cerrahi	Isparta Kamu Hastaneleri	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Uzman Dr. Murat YILDIRIM	Kalp ve Damar Cerrahisi	Isparta Kamu Hastaneleri	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Öğr. Gör. Mehmet Erhan ŞAHİN	Biyomedikal ve Cihaz Teknoloji	SDÜ Teknik Bil. M.Y.O.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaflık	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma