



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**



**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN SERUM
VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE REZİSTİN İLE
İNTERLÖKİN-6 SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Emrah BİLEN

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Adnan TEZEL**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN SERUM
VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE REZİSTİN İLE
İNERLÖKİN-6 SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Emrah BİLEN

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Adnan TEZEL**

**ANKARA
2019**

Ankara Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na,

Uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “ Generalize agresif periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum ve tükürük örneklerinde rezistin ile interlökin-6 seviyesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/ hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin

Adı Soyadı:

Emrah BİLİR

Tarih:

15.02.2019


İmza:

E. Bilir

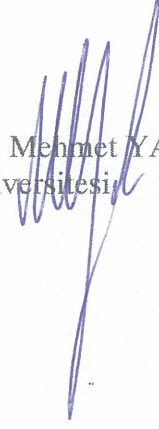
Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalında

Emrah BİLEN tarafından hazırlanan “Generalize Agresif Periodontitisli Hastalarda Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Serum ve Tükürük Örneklerinde Rezistin ve İnterlökin-6 Seviyesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15.02.2019


Prof. Dr. M. Murat AKKAYA
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Adnan TEZEL
Ankara Üniversitesi


Prof. Dr. Mehmet YALIM
Gazi Üniversitesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır


Prof. Dr. Gürkan GÜR
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Tablolar ve Grafikler	viii
1.GİRİŞ	1
1.1. Periodonsiyum	3
1.2. Periodontal Hastalıklar	3
1.2.1. Agresif Periodontitis	4
1.2.1.1. Generalize agresif Periodontitisin Epidemiyolojisi	7
1.2.1.2. Generalize Agresif Peridontitisin Etyolojisi ve Patogenezi	9
1.2.2. Rezistin	12
1.2.2.1. Rezistinin moleküler ve hücresele biyolojisi	13
1.2.2.2. İnsülin direnciyle rezistin ilişkisi	14
1.2.2.3. Rezistin ve inflamasyon	15
1.2.2.4. İnflamasyonla ilişkili hastalıklarda rezistinin rolü	17
1.2.2.4.1. Rezistin ve ateroskleroz	17
1.2.2.4.2 Rezistin ve artrit	18
1.2.2.4.3. Rezistin ve diğer inflamasyonla ilişkili hastalıklar	18
1.2.3. Sitokinler	20
1.2.3.1. İnterlökin-6	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Çalışma popülasyonu	22
2.2. Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri	23
2.3. Klinik muayene	24
2.3.1. Plak indeksi	25
2.3.2. Gingival indeks	25
2.3.3. Sondalamada kanama	25
2.3.4. Sondalanabilir cep derinliği	26
2.4. Serum ve tükürük örneklerinin elde edilmesi	26
2.5. Serum ve tükürük örneklerinde rezistin ve IL-6'nın analizi	27
2.5.1. Rezistin kitinin değerlendirme prosedürü	27
2.5.2 IL-6 kitinin değerlendirme prosedürü	28
2.6 İstatistiksel metodlar	29
3.BULGULAR	30
3.1. Demografik ve klinik bulgular	30
3.2. Serum rezistin ve IL-6 seviyesi	31
3.3. Tükürük rezistin ve IL-6 seviyesi	33

4.TARTIŞMA	37
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	40
ÖZET	41
SUMMARY	42
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	51



ÖNSÖZ

Bu klinik çalışmada, generalize agresif periodontitise sahip bireylerde, son zamanlarda keşfedilmiş bir inflamasyon belirteci olan rezistin seviyesi serum ve tükürük örneklerinde incelenmiş olup, rezistin periodontal hastalık patogeneğinde olası rolünü değerlendirmek çalışmanın temel amacını oluşturmuştur. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu belirteç üzerindeki etkisi analiz edilmekle birlikte, ayrıca IL-6 ile korelasyonu da değerlendirilmiştir. Sonuçta, rezistin seviyesinin generalize agresif periodontitise sahip bireylerde var olan inflamasyondan etkilendiği sonucu çıkarılmıştır. Rezistin, son zamanlarda dikkat çeken önemli bir biyobelirteç olmakla beraber, bu özellikleriyle böyle bir çalışmaya daha önce rastlanılmamıştır.

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım ve üzerimde büyük emeği olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Adnan TEZEL'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden kendisinin pratik ve teorik birikiminden istifade ettiğim, babacan yaklaşımıyla her zaman yanımda olan ve destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Murat AKKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösteren, tecrübelerinden yararlandığım ve katkıları olan değerli bölüm hocalarıma,

Çok güzel ve neşeli bir çalışma ortamı sağlayan, yakınlıklarını hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarıma ve bölüm personeline,

Hayatım boyunca yanımda olan, karşılıksız sevgi ve emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan aileme, varlığımı ve sevgisini her zaman hissettiğim meslektaşım, hayat arkadaşım ve değerli eşim Esra BİLEN'e sonsuz teşekkürü kendime borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

° C	Derece santigrat
g/ml	Gram/mililitre
kDa	Kilo Dalton
nm	Nanometre
ng/ml	Nanogram/ mililitre
pg/ml	Pikogram/mililitre
µL	Mikrolitre
NF-kB	Nükleer Faktör kB
AAP	American Academy of Periodontology
AgP	Agresif periodontitis
CD	Cep derinliği
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
GI	Gingival indeks
IL-1a	İnterlökin-1a
IL-1b	İnterlökin-1b
IL-6	İnterlökin-6
IgA	İmmün globülin A
IgG	İmmün globülin G
IgG2	İmmün globülin-G2
FIZZ3	Enflamatuar bölge 3
GAgP	Generalize agresif periodontitis
LAP	Lokalize agresif periodontitis
LPS	Lipopolisakkarit
MDP	Mikrobiyal dental plak
PBMC	Periferik kan mononükleer hücreleri
PCR	Polimeraz Chain Reaction
PGE2	Prostoglandin E2
PI	Plak indeksi
PMNL	Polimorfo nükleer lökositler
RA	Romatoid Artrit
RELM	Rezistin benzeri moleküller
SK	Sondalamada kanama
TZDs	Tiyazolidindion

TABLÖLAR VE GRAFİKLER

Resim 1: Resimde çalışmamıza dahil edilen 31 yaşındaki bayan hastaya ait panoromik radyografi görölmektedir.	24
Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun demografik verileri	30
Tablo 2: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ve tükürük rezistin ve IL-6 seviyeleri	32
Tablo 3: Kontrol grubu ve Çalışma grubunun serum ve tükürük rezistin ve IL-6 seviyeleri	34
Tablo 4: Serum rezistin ve Tükürük rezistin düzeyleri arasındaki ilişki	36
Tablo 5: Serum IL-6 ve tükürük IL-6 arasındaki ilişki	36
Grafik A: Gruplar arası serum ve tükürük değerlendirilmesi	33
Grafik B: Gruplar arası serum ve tükürük IL-6 değerlendirilmesi	35

1.GİRİŞ

Generalize agresif periodontitis diğer periodontitis türlerinden ayrılır (Davies ve ark., 2011). Kronik ve agresif periodontitislerin bazı ayırt edici özelliklerinden dolayı farklı hastalıklar olduğu tartışılmaktadır. Bunlar; yıkımın şekli ve hızı, erken başlangıç yaşı, genetik risk faktörleri, inflamasyon belirtileri ve göreceli olarak plak ve diş taşının miktarındaki farklar olarak sıralanabilir (Armitage ve ark., 2010). Generalize agresif periodontitisin (GA_gP) bakteri ve bakteri ürünlerine karşı özel bir konak yanıtı vardır (Romano ve ark., 2017). Ek olarak, generalize agresif periodontitis, periodontal dokuların geniş bir subklinik inflamasyonu olup derin ceplerde spesifik bakterilerin yaygın bir dağılımı ile karakterizedir (Saito ve ark., 2008).

Sistemik inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde anahtar sitokin olan interlökin-6 (IL-6), periodontitisin şiddetlenmesinde ve ilerlemesinde rol oynar. IL-6, konak cevabından dolayı enflame periodontal dokulardan salınır (Wang ve ark., 2017; Teles ve ark., 2012 ve Pirim Görgün ve ark., 2017). IL-6, hem anti-inflamatuar hemde pro-inflamatuar sitokin gibi davranır (Nanakaly ve ark., 2016). Ayrıca, önceki çalışmalarda, bu sitokinin serum düzeylerinin periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde olduğu ortaya konmuştur (Ejeil ve ark., 2003; Nakajima ve ark., 2010 ve Noack ve Hoffmann, 2004).

Adipokinler, esas olarak visseral beyaz adipoz dokular tarafından salınan biyoaktif biyomarker ailesindedir. Leptin, adiponektin, rezistin, visfatin gibi adipokinler, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler olarak işlev gören periodontal inflamasyondaki ana biyobelirteçlerden bazılarıdır (Zhu ve ark., 2017; Devanoorkar ve ark., 2012). Rezistin, sistein açısından zengin sekretuar protein ailesinin bir üyesidir (Kang ve ark., 2015). Yüz on dört amino asitten oluşan rezistin

son zamanlarda keşfedilmiştir ve 12,5-kDa (kilo Dalton) ağırlığındadır (Bokarewa ve ark., 2005; Kumar ve ark., 2015). Önceki çalışmalar, romatoid artrit, kronik böbrek hastalıkları, diyabetik retinopati, ateroskleroz, koroner kalp hastalıkları ve kronik periodontitis gibi farklı kronik inflamatuvar hastalıklarda rezistin düzeyinin arttığını göstermiştir (Gokhale ve ark., 2014; Devanoorkar ve ark., 2014). Rezistin ayrıca plasenta, akciğer dokusu ve endotelyal hücrelerde düşük seviyelerde salınır. Rezistinin etkileri NF-κB sinyal yolağı aracılığıyla gerçekleşir. Rezistin, kemik iliğı, makrofajlar ve periferel mononükleer kan hücrelerinde daha yaygındır. Daha önceki çalışmalar, sondalamada kanama ve gingival index gibi periodontal parametreler ve rezistin arasındaki korelasyonu ortaya koymuştur (Gokhale ve ark., 2014; Patel ve Raju, 2014). Bu durum, rezistinin inflamatuvar süreçlerle olan ilişkisini gösterir. Kronik periodontitis, tip 2 diyabet ve obezite gibi kronik inflamatuvar ile ilişkili hastalıkların şiddeti arttıkça rezistin düzeyleri de artmaktadır (Mittal ve ark., 2015; Patel ve Raju, 2013; Dikbas ve ark., 2016). Birçok çalışma kronik periodontitisli hastalarda, rezistinin serum, tükürük ve dişeti oluğı sıvısında (DOS) daha yüksek seviyelerde olduğunu bildirmiştir (Mittal ve ark., 2015; Al-rawi ve Al-marzooq, 2017). Bu proteinlerin inflamasyonun patogenezinde ve ilerlemesindeki etkisi hala bilinmemektedir (Abolfazli ve ark., 2015; Sete ve ark., 2015; Al-Hamoudi ve ark., 2018 ve Steppan ve Lazar, 2004).

Serum rezistin düzeylerini kronik periodontitis ve bazı inflamatuvar hastalıklar ile karşılaştıran birçok çalışma vardır. Ancak generalize agresif periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben, rezistin ve interlökin 6'nın serum ve tükürük düzeyleri üzerine yayınlanmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada, generalize agresif periodontitisli bireyler ve periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında rezistin ve IL-6'nın serum ve tükürük düzeylerinde anlamlı bir fark olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle bu çalışmanın hipotezi, lokal ve sistemik olarak rezistin ve IL-6 düzeylerinin generalize agresif hastalarında daha yüksek seviyelerde olacağı ve yapılan tedaviyi takiben düşeceği hipotezi üzerine kurulmuştur.

1.1. Periodonsiyum

Periodontoloji, sağlıklı ve hastalıklı durumda periodonsiyumun bilimsel araştırılması olarak tanımlanabilir. Periodonsiyum dişi çevreleyen ve destekleyen sement, periodontal ligament, alveol kemik ve gingiva olmak üzere dört ana komponentten oluştuğu bilinen bir ünedir. Dişin sağlıklı bir şekilde estetik ve fonksiyonel özelliklerini yerine getirebilmesi için bu dört komponentin bütünlüğünün bozulmaması gerekmektedir. Periodonsiyumu oluşturan bu dört dokunun her biri yapısal ve biyokimyasal içerik olarak kendine özgü olmakla birlikte, periodontal dokuların birinde meydana gelecek patolojik değişiklik diğer dokularında hücresel aktivitelerinde değişikliklere neden olmaktadır (Bartold ve ark., 2000).

1.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık; etiolojisindeki lokal etkenlerin, çevresel faktörlerin, genetik yatkınlıkların ve alınan medikal tedavilerin önemli rol oynayıp konak cevabında meydana getirdikleri değişiklikler ile kompleks bir patogeneze sahip olan 'eko-genetik' bir hastalıktır. Gingivitis, primer etyolojik etkeni mikrobiyal dental plak (MDP) olan periodonsiyumun dört ana komponentinden sadece gingivada görülen klinik ve histolojik değişiklikler ile karakterize periodontal hastalığın en sık görülen fenotipidir. Dişetinde renk, hacim, ısı artışı, dişeti oluğu sıvısı ve sondalamada kanama gibi doku değişikliklerini gösterir. Oral hijyen eğitimi ile plağa bağlı gingivitisin klinik tablosu geri dönüşümlüdür.

Periodontitis ise; gingivitisten daha az sıklıkla görülmekle birlikte, gingivitisi takiben konak cevabının vermiş olduğu yanıt neticesinde gelişme riski bulunan ve gingivitis lezyonlarına ek olarak ilerlemiş lezyon ile karakterize periodonsiyumun

dört ana komponentini de etkileyebilen, tedavi edilmediğinde diş kaybı ile sonuçlanabilecek enflamatuar bir hastalıktır. Periodontitis, cep oluşumunu, ataşman kaybını, sondalamada kanamayı ve radyografik olarak kemik kaybını içerir. Genellikle ağır işaret ve semptomları içeren periodontal hastalıkların diğer fenotipleri de tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Bu hastalıklar plağa bağlı gingivitis ve periodontitise göre prevalansı oldukça düşük seyretmektedir. Periodontal hastalığın günümüze kadar pek çok sınıflandırılması yapılmıştır. Mevcut kullanılan sınıflandırma 1999 yılında American Academy of Periodontology (AAP) tarafından tavsiye edilen Armitage' nin sınıflandırmasıdır ve sekiz başlık altında aşağıdaki şekildedir (Armitage ve ark., 1999):

- I- Gingival Hastalıklar
- II- Kronik Periodontitis
- III- Agresif Periodontitis
- IV- Sistemik Hastalıkların Bir Bulgusu Olarak Periodontitisler
- V- Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
- VI- Periodonsiyumun Abseleri
- VII- Endodontik Lezyonlarla ilişkili Periodontitis
- VIII- Gelişimsel veya Edinsel Deformiteler ve Durumlar

1.2.1. Agresif periodontitis

Periodontitis farklı klinik tablolara sahip olan bir enfeksiyondur. Bu durum, farklı klinik sendromların tanımlanmasına neden olmuştur. Bu birbirine benzemeyen klinik tabloların hastalığın farklı formlarını temsil edip etmediği sorusu tartışmaya açılmıştır. Bugün, çeşitli kanıtlar periodontitisin gerçekten farklı formlarının varlığını desteklemektedir.

1999 Uluslararası Sınıflandırma Çalıştay'ında (International Classification Workshop, Lang ve ark., 1999) periodontitisin üç ana form (kronik, agresif, nekrotizan) ve sistemik hastalıkların periodontal belirtileri olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bugüne kadar, bu grup hastalıklar esas olarak hastalığın başlama/teşhis yaşına göre tanımlanmıştır ve bu nedenle erken başlayan periodontitis olarak isimlendirilmiştir. Ancak bu hastalık formunun özellikleri kendilerini herhangi bir yaşta gösterebilir ve periodontitisin bu formu rastgele seçilmiş bir yaş olan 35 yaşın altındaki bireylerle sınırlanmamaktadır.

Agresif periodontitis (AgP), genellikle periodontitisin klinik belirtilerinin erken yaşlarda başlamasıyla karakterize olan ve vakalarda aile içinde geçiş için belirgin eğilim gösteren, nadir, genellikle şiddetli, hızlı ilerleyen formlarını içermektedir. Agresif periodontitis genellikle ailesel geçiş göstermesi, hızlı ataşman kaybı ve kemik yıkımı ve yıkıma katkıda bulunan herhangi bir tıbbi geçmişin olmaması gibi özelliklerle karakterizedir.

Çoğunlukla AgP, bireylerin hayatının erken dönemlerinde görülmektedir; bu etiyolojik etkenlerin göreceli olarak kısa bir süre içerisinde hastalığın klinik olarak tespit edilebilir düzeylere gelmesine neden olabileceği anlamına gelmektedir. Bu nokta, bu hastalıkların günümüzdeki anlayışına temel oluşturmaktadır, çünkü bu durum yüksek virülansa sahip mikrobiyal plak ve/ veya periodontal hastalığa bireysel yatkınlığın yüksek seviyede olduğu bir enfeksiyon anlamına gelmektedir. AgP, yine de, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. AgP'nin teşhisi, konak savunmasını ciddi bir şekilde bozabilecek ve erken diş kaybına neden olabilecek (sistemik hastalıkların periodontal belirtileri) sistemik hastalıkların varlığının dışarıda tutulmasını gerektirmektedir.

AgP'nin spesifik formlarının varlığı ayrıca spesifik ve labaratuvar özelliklerine göre ayırt edilmiştir: lokalize agresif periodontitis (LAP) ve generalize agresif periodontitis (GAgP)

Etiyolojik sınıflandırmanın yokluğunda, periodontal hastalığın agresif formları aşağıdaki birincil özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Lang ve ark., 1999):

- Katkıda bulunan tıbbi geçmişin olmaması
 - Hızlı ataşman kaybı ve kemik yıkımı
 - Ailesel geçiş
- Çoğunlukla ama herkeste değil, mevcut olduğu Kabul edilen ikincil özellikler:
- Periodontal doku yıkımının şiddeti ile uyuşmayan mikrobiyal birikim miktarı
 - Yüksek oranlarda *Aggregatibacter actinomycesetemcomitans* ve bazı uzak doğu popülasyonlarında *Porphyromonas Gingivalis*
 - Fagosit anormallikleri
 - Bakteriyel endotoksinlere cevapta yüksek prostaglandin E2 (PGE2) ve İnterlökin-1b (IL-1b) üretimini içeren aşırı-duyarlı makrofaj fenotipi
 - Ataşman kaybı ve kemik kaybının kendini durdurabilir olması

Generalize agresif periodontitis:

- Genellikle 30 yaşın altındaki bireyleri etkilemektedir, fakat hastalar daha yaşlı olabilir
- Birinci molar ve keser dişlerden başka en az üç daimi dişi etkileyen generalize interproksimal ataşman kaybı
- Ataşman ve alveolar kemik yıkımının belirgin epizodik doğası

- Enfekte ajanlara karşı zayıf serum antikor cevabı

Tanı konulabilmesi için, konak cevabını ciddi şekilde bozan ve erken diş kayıplarına neden olan sistemik hastalıkların olmaması gerekmektedir. Bu gibi durumlarda uygun klinik tanı, sistemik hastalıkların periodontal belirtileri olacaktır.

GAgP en heterojen grubu temsil etmektedir ve periodontitisin en şiddetli formlarını içermektedir. Bunlar esas olarak generalize juvenil periodontitis (LAP ile olası ilişkisi üzerinde durularak), şiddetli periodontitis (hastanın yaşı ile ilişkili olarak ileri yıkıma vurgu), ya da hızlı ilerleyen (bu formlarda hastalığın hızlı ilerlemesine vurgu) olarak tanımlanan formlarını içermektedir. Bu GAgP formlarının her biri, yine de, klinik görünüm ve tedaviye cevap bakımından oldukça farklı kalmaktadır. Bu nedenle Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında (European Workshop of Periodontology) daha iyi bir etyolojik sınıflandırma mevcut olmadığından, bu formların klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik parametrelere göre hastalığın çeşitli klinik tanımlayıcılarının kullanımı ile tanımlanacak bir grup olarak düşünülmesi gerektiği önerilmiştir. Bu GAgP formlarının tam olmayan sınıflandırmalarının başka bir gerekçesi, her biri nadir olan bu durumların, hastalığın şiddeti ve klinik görünümünün heterojenitesine bakılınca, bireysel olarak ele alınmayı hak ettiği gerçeğinden gelmektedir (Linde ve ark., 2015, s:390).

1.2.1.1. Generalize Agresif Periodontitisin Epidemiyolojisi

Çalışmaların büyük bölümü, 13-20 yaşlarındaki bireylerin daimi dişlerinde <%1 periodontitis prevalansı rapor etmiştir. Böyle erken bir yaşta periodontitis gelişme riski, yine de, popülasyonda eşit paylaşılmamaktadır. ABD'de 5-17 yaşlarındaki okul çocukları arasında, periodontitis prevalansı Beyaz ırkta vakalarda yaklaşık %0,2'den,

Siyahi vakalar için yaklaşık %2,6 arasında değiştiği tahmin edilmiştir. Dahası bazı ũlkelerdeki çalışmalarda genç yaştaki bu grupta yũksek periodontitis prevelansı bildirilmiştir (Lŕe ve ark., 1991).

Yetişkinlerdeki hastalık ilerlemesinin değerlendirildiği longitudinal çalışmalar, erken yaşta yıkıcı periodontitis belirtileri gŕsteren vakaların daha fazla yıkıma eğilimli olduğunu gŕstermektedir. Bu yıkım, ilk etkilenen bŕlgelerde ve LAP tanısı konulan dũřũk sosyo-ekonomik gruptaki hastalarda daha fazla gŕrũlmektedir (Clerehugh ve ark., 1990).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, adŕlasan ve genç erişkinlerde tanımlanmış klinik periodontitis sendromlarının ŕzelliklerine uymayan yũksek ataşman kaybı prevelansı bildirmişlerdir. Bŕyle oluşumlar tesadŕfi ataşman kaybı olarak adlandırılmıştır ve vakaların %1,6-26'sında bildirilmiştir.

Sonuçta az ama ŕnemli oranda ocuk ve genç yetişkin, periodontitisin bazı formlarından etkilenmektedir. Periodontal hastalığın bu formlarının şiddeti ve ilerlemeye eğilimi gŕz ŕnũnde tutulduğunda, periodontitisin ve ŕzellikle AgP'nin erken tespitinin, hem hekimlerin hem de kamu sağlığı çalışanlarının ŕncelikli endişesi olması gerekmektedir. Çocukları ve genç yetişkinleri de içeren tũm popũlasyon rutin dental muayenelerinin bir parçası olarak periodontal değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (Lissau ve ark., 1990).

1.2.1.2. Generalize Agresif Peridontitisin Etyolojisi ve Patogenezi

Periodontitisin agresif formlarında bakteriyel etyolojinin kabul edilmesi zordur. Çünkü vakalar klinikte sıklıkla çok az gözle görünür plak birikimi göstermektedir (Fine ve ark., 1994). Bu bağlamda, ilerlemiş AgP lezyonlarının kök yüzeyinde bakteriyel birikim katmanı varlığını gösteren mikroskopik çalışmalar büyük öneme sahiptir (Listgarten ve ark., 1976). Son çalışmalarda, derin periodontal ceplerden izolo edilen bakterilerin yaklaşık üçte ikisini gram-negatif organizmalar oluşturmuştur. Aksine, bu organizmalar normal dişeti olan kontrol bölgelerinde izole edilenlerin yalnızca yaklaşık üçte biridir (Socransky ve ark., 1992)

Generalize Agresif Periodontitis, sıklıkla *P.gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *A. Actinomycetemcomitans*'ın belirlenmesi ile ilişkilidir. Fakültatif anaerob olan *A. Actinomycetemcomitans*'ın aksine, *P. gingivalis* ve *T. forsythia* zorunlu anaerobdur. *P. gingivalis*'in bazı kuvvetli enzimleri, özellikle kollejenaz ve proteazlar, endotoksin, yağ asitleri ve diğer olası toksik ajanları üretmektedir (Shah ve ark., 1993). *P. gingivalis* için tedavinin klinik sonuçları ve bakteri sayıları arasında ilişki belgelenmiş ve tedaviye cevap vermeyen lezyonlar genellikle yüksek oranda bu mikroorganizmayı içermektedir. GAgP'li hastalarda bu bakteriye karşı yüksek lokal ve sistemik immun cevap gösterilmiştir (Tolo ve ark., 1985).

Hastalıkla ilişkili bakterilerin marjinal periodonsiyum yıkımına iki yolla neden olduğu düşünülmektedir: 1) Mikroorganizmalar ya da onların ürünlerinin konak dokularda doğrudan etkisi ve 2) Dokuya zarar veren inflamatuvar cevaplara yol açmaları sonucu (Tonetti ve ark., 1993). AgP'deki bu iki mekanizmanın birbirine göre önemi şüpheli kalmaktadır. İnsanlarda yapılan araştırmalar, *A. actinomycetemcomitans*'ın birleşim epitelinden geçebildiği ve alttaki bağ dokusunu istila edebildiğini göstermiştir (Saglie ve ark., 1988). Bu veriler doğrudan bakteriyel istilanın gözlenen doku yıkımının bazısından sorumlu olabileceğini

desteklemektedir. Kronik periodontitisteki veriler, ancak ataşman kayıplarının ve alveolar kemik rezorpsiyonunun üçte ikisinin non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların etkisi yoluyla önlenbilir olduğunu göstermektedir. Bu nedenle doku yıkımının inflammatuar süreç tarafından yürütüldüğü düşünülmektedir (Williams ve ark., 1985). Dişin sert, dökülmeyen yüzeylerine gevşekçe tutunan bakterilerin apikale yayılmasının, birleşim epitelinin keratinositlerinin yüksek turn-over'e, oluk sıvısının dışarı akışı ve Polimorfo nükleer lökositlerin (PMNL) birleşim epitelinden yönlendirilmiş göçü gibi mekanizmaları içeren ilk savunma hattı ile kontrol edileceği düşünülmektedir; doğuştan gelen bu immun mekanizmanın etkinliği dişeti oluğu sıvısındaki spesifik antikorlar ve kompleman fragmanlarının varlığıyla arttırılmaktadır (Page ve ark., 1990).

AgP ile ilişkili mikrofloraya karşı hem lokal hemde sistemik konak cevabı tanımlanmıştır. Lokal enflamatuar cevaplar PMNL'lerin dokular içinde ve periodontal cepte yoğun şekilde toplanması ile karakterizedir. PMNL'lerin böyle bir baskınlığı, bu hücrelerin bakteri saldırısına karşı lokal savunmadaki öneminin ve konak aracılı doku yıkımındaki olası rolünün altını çizmektedir. B hücreler ve antikor üreten plazma hücreleri mononükleer hücreden baskın bağ doku lezyonlarının önemli bir bölümünü temsil etmektedir (Liljenberg ve ark., 1980). Plazma hücrelerinin ağırlıklı olarak immunoglobulin G (IgG) üreten hücreler, düşük oranda da immunoglobulin A (IgA) üreten hücreler olduğunu göstermiştir. Lokal IgG üreten hücrelerin, özellikle yüksek olduğu görünmektedir. Lokal inflammatuar infiltratın bir diğer önemli bileşeni T hücrelerdir. Lokal T hücrelerinin alt tiplerinin incelenmesi, hem sağlıklı dişeti hem de periferal kan ile karşılaştırıldığında azalmış yardımcı hücre T hücre ile baskılayıcı T hücre oranı göstermiştir. Bu bulgular değişmiş lokal immun regülasyon ihtimalini ileri sürmektedir (Taubman ve ark., 1991). AgP hastalarının, periferal kandaki mononükleer hücrelerinin azalmış otolog karışık lenfosit reaksiyonu ve ayrıca B hücre mitojenlerine karşı normalden fazla cevap sergilediği bildirilmiştir. Lokal inflammatuar cevaplar hem oluk sıvısı hem de dokuda yüksek düzeyde PGE₂, IL-1a, IL-1b ile karakterizedir. Özellikle PGE₂'nin üretimini periodontal olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli hastalarla

karşılaştırıldığında AgP hastalarında PGE2'nin büyük oranda arttığı gösterilmiştir (Offenbacher, 1993).

AgP lezyonlarının oluk sıvısında, AgP ile ilişkili mikroorganizmalara karşı spesifik antikorlar (Lally ve ark., 1980) ve bölünmüş kompleman fragmanları tespit edilmiştir (Schenkein ve ark., 1977). İlgi çeken bir başka durum, AgP ile ilişkili mikroorganizmalara karşı antikorların oluk sıvısı titrelerinin aynı hastanın serumundakinden sıklıkla daha yüksek olduğunu gösteren kanıttır. Bu gözlem var olan in vivo ve ex vivo veriler ile birlikte, bu antikorların önemli miktarının inflamatuvar infiltratta lokal olarak üretildiğini kuvvetle göstermektedir (Hall ve ark., 1994). *A. actinomycescomitans* ve *P. gingivalis*'e karşı antikorların mevcut titreleri AgP hastalarının serumunda da tespit edilmiştir. Dahası bazı hastalarda, *A. actinomycescomitans*'a reaktif antikor titrelerinin, üçüncü evre sifilizde mevcut *Treponema Pallidum*'a karşı oluşan kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (0,1-1 g/mL); bu açıkça bu periodontal patojenlere karşı oluşabilen konak cevabının boyutunu göstermektedir (Ebersole ve ark., 1990).

Araştırmalar, immünodominant *A. actinomycescomitans* antijeni serotip özel karbonhidrat olarak tanımlamıştır; dahası, AgP hastalarında bu karbonhidrata reaktif olan antikorların büyük çoğunluğunun İmmünglobülin-G2 (IgG2)'den oluştuğu gösterilmiştir (Califano ve ark., 1992). GAgP hastaları sıklıkla *A. actinomycescomitans* için seronegatif ya da düşük titre ve antijenle birleşme yeteneği sergilemektedir. Bu nedenle, *Anti-A. actinomycescomitans* serotip polisakkarit IgG2'nin AgP'nin geniş alana yayılmasına karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Önemli olan bir durum da, GAgP formunda *P.gingivalis*'e antikor cevabını bildiren bulgulardır. Bu hastalık formuna sahip hastalar sıklıkla hem *P.gingivalis*'e karşı düşük düzeyde serum antikorları hem de düşük düzeyde avidite

sergilemektedir. Bu durum, bazı GAgP hastalarının bu bakterilerle etkin şekilde başa çıkmasında özel bir yetersizliği olduğunu göstermektedir. Ancak, önemli olarak, *P.gingivalis*'e duyarlı antikoların hem titreleri hem de avidite tedavinin sonucu olarak geliştirilebilir.

AgP mikroorganizmalarına karşı konak cevabının bir diğer yönü, bazı LAP ve GAgP hastalarında PMNL'lerin azalmış göç ve antibakteriyel fonksiyon gösterdiğinin farkına varılması olmuştur (Genco ve ark., 1980). Bu anormallikler, bunların genellikle periodontitisten başka enfeksiyonlarla ilişkili olmaması anlamında çoğunlukla önemsizdir. Önemli bir rapor, LAP hastalarında, AgP'de olduğu gibi, PMNL anormalliklerinin ailelerde toplanır görüldüğünü göstermiştir (Van Dyke ve ark., 1985). Bu kanıt LAP ilişkili PMNL defektinin kalıtsal olabileceği şeklinde veya LAP hastalarındaki PMNL anormalliklerinin, bazı AgP hastalarının serumunda pro-inflamatuar sitokinlerin varlığına neden olan hiper-inflamatuar durumun sonucu olabileceğini göstermiştir (Shapira ve ark., 1994; Linde ve ark., 2015, s:390).

1.2.2. Rezistin

Rezistin, üç grup tarafından bağımsız olarak tanımlanmış bir adipokindir (Steppan ve ark., 2001). Kim ve ark. (2001), mikrodizi analiz ile yağ dokusundan spesifik salgılanan faktör olarak rezistini tanımlanmıştır. Holcomb ve ark. (2000), FIZZ1 olarak bilinen akciğer iltihabı sırasında indüklenen ilgili bir proteine karşı ifade edilen sekans etiketi (EST) veri tabanının bir homoloji araştırması ile "enflamatuar bölge 3'te bulunan" (FIZZ3) olarak tanımlanmıştır. Steppan ve ark. (2004), adiposit farklılaşması sırasında indüklenen ancak yaygın olarak kullanılan anti-diyabetik ilaçların bir sınıfı olan tiyazolidindionlara (TZDs) maruz kaldığında matür adipositlerde aşağı yönde regüle edilen, genler için bir tarama ile rezistini

tanımlamıştır. Rezistin üzerindeki ilk fonksiyonel çalışma, obeziteyi tip 2 diyabetle ilişkilendiren önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Bundan sonra, çeşitli takip çalışmaları obezite ve tip 2 diyabet ve onun altta yatan mekanizmalarında rezistin rolünü araştırmıştır. Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar, rezistin inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili hastalıkların prosesinde de önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu bölümde, inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili hastalıklardaki rolüne vurgu yaparak, rezistin biyolojisi ve fizyolojisi hakkındaki güncel bilgiler özetlenecektir (Steppan ve ark., 2001).

1.2.2.1. Rezistin moleküler ve hücrel biyolojisi

Rezistin, rezistin benzeri moleküller (RELM'ler) olarak bilinen bir salgı protein ailesinin üyesidir. Aile, sisteinlerin aralıklarının değişmez olduğu yüksek ölçüde korunmuş, sistein açısından zengin bir C terminusuyla karakterize edilir. Fare RELMs ailesinde dört üye vardır: rezistin, RELM α , RELM β ve RELM γ . İnsanda sadece iki eşdeğer bulunmuştur: rezistin ve RELM β . Fare rezistin geni, kromozom 8'e ve insan rezistin geni kromozom 19'a lokalizedir. Fare ve insan rezistin, mRNA seviyesinde % 64,4 sekans homolojisini ve amino asit seviyesinde % 59 özdeşliği paylaşır (Macknik ve ark., 2004). Fare rezistini, molekül ağırlığı 12,5 kDa olan bir 108 amino asitli peptiddir. Disülfid bağlı bir homodimer olarak salgılanır. N-terminusuna en yakın olan bir sistein kalıntısı (Cys26), bu dimerizasyon için kritiktir, çünkü Cys26, alanine mutasyona uğradığında, fare rezistin, bir monomer olarak salgılanmıştır. Kalan 10 sistein muhtemelen intramoleküler disülfür bağlarına katılır (Banerjee ve ark., 2001). Homodimerin yanı sıra, fare rezistin ayrıca Cys26 varlığından bağımsız olarak kovalent olmayan etkileşimler yoluyla aile üyeleri, fare RELM α ve fare RELM β ile etkileşime girebilir. Ayrıca, fare rezistin ve fare RELM β , muhtemelen alt birim olarak dimmer ile multimerler oluşturabilir (Chen ve ark., 2002). Fare rezistin, neredeyse sadece beyaz adipoz dokuda yüksek düzeyde salgılanırken, adipoz dokuda salgılanan insan rezistin bazı koşullarda daha düşük,

hatta tespit edilemez. Yağ dokusu yanı sıra, insan rezistin diğer dokularda da ifade edilir. Gerçek zamanlı PCR ile çeşitli insan dokularının taranması, insan rezistininin, kemik iliğinde en yüksek seviyede salgılandığını ve bunu akciğerin takip ettiğini göstermiştir (Patel ve ark., 2003). İnsan rezistin mRNA'da adipoz depolarının yağsız hücrelerinde tespit edilmiştir. Ek olarak, plasental doku ve pankreatik adacık hücrelerinde insan rezistin tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, mRNA düzeylerinin erkek sıçanlarda, dişilerdekinden daha yüksek olduğu bulunmuştur, oysa insan plazma rezistininin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur, bu da cinsiyetin rezistin ekspresyonunu ve işlevini etkileyen faktörlerden biri olabileceğini göstermiştir (Steppan ve ark., 2004).

1.2.2.2. İnsülin direnciyle rezistin ilişkisi

Rezistini insülin direncine bağlayan çok sayıda kanıt ortaya çıkmıştır. Farelerde, rezistinin antikor ile nötralizasyonu, diyetle bağlı obezitede glukoz ve insülin etkisini iyileştirmiştir. İki bağımsız grup, rekombinant rezistin bozulmuş glukoz toleransı ve insülin etkisinin etkilendiğini bildirmiştir (Steppan ve ark., 2001). In vitro bir çalışmada, fare rezistin ile uyarılan L6 miyositleri, insülin tarafından indüklenen bozulmuş glukoz alımını göstermiştir (Moon ve ark., 2003). Glukoz metabolizmasının yanı sıra, L6 miyositlerinin rezistin ile kronik inkübasyonu, CD36, Yağ Asidi Nakil Protein 1, Asetil-CoA karboksilaz ve AMP ile aktive protein kinaz içeren bir yol ile yağ asidi alımını ve metabolizmasını inhibe edebilir (Palanivel ve ark., 2005).

Rezistin insülin direncindeki rolü, aynı zamanda, rezistin indirgemek veya aşırı salgılamak üzere tasarlanmış farelerde de araştırılmıştır. Rezistin yıkımı, diyetle bağlı insülin dirençli farelerde hepatik insülin direncini tamamen tersine çevirebilir (Muse ve ark., 2004). Rezistin çok verilen fareler, azalmış hepatik glukoz üretimine bağlı

olarak açlıktan sonra düşük kan glukoz seviyeleri sergilemiştir ve yüksek yağlı bir diyetle beslendiklerinde daha iyi glukoz toleransı göstermiştir (Banerjee ve ark., 2004). Adenovirüs aracılı gen ekspresyonu ile dolaşımdaki rezistin aşırı salgılanması, iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokusunda bozulmuş insülin sinyallerine bağlı olarak glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemiye yol açmıştır. Rezistin transgenik fareler artan adiposite ve genişlemiş adiposit büyüklüğü göstermiştir. Bu fareler ayrıca ya yem ya da yüksek yağlı diyetler üzerinde geliştirilmiş glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı sergilemiştir. Rezistin gen tek nükleotid polimorfizmleri obezite ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir (Kim ve ark., 2004).

Tüm bu bulgular, insülin direncinde ve tip 2 diyabette rezistin önemli bir rolünü açıkça ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, rezistin ve rezistin ilgili hücre içi sinyalleme yolu henüz tam olarak anlaşılammıştır (Park ve ark., 2017).

1.2.2.3. Rezistin ve inflamasyon

Rezistin ilk olarak insülin direncine etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, yapılan çalışmalar, inflamatuvar süreçte de rol oynayabileceğini göstermiştir. Tümör nekrozis faktör-a (TNF-a), interlökin 6 (IL-6) ve lipopolisakkarit (LPS) gibi bazı pro-inflamatuvar ajanlar rezistin gen ekspresyonunu düzenleyebilir. Rezistin mRNA, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) TNF-a ile kuvvetli bir şekilde artmıştır (Kaser ve ark., 2003). Bununla birlikte, 3T3-L1 adipositlerinde TNF-a'nın tedavisi, hem mRNA hem de protein seviyelerinde aşağı regüle edilmiştir. Bu paradoksun açıklaması, kullanılan farklı hücre tiplerine bağlı olabilir. IL-6 ayrıca PBMC'de resistin ekspresyonunu artırmıştır, fakat 3T3-L1 adipositlerinde hiçbir etkisi yoktur. LPS'nin sıçanlarda ve aynı zamanda 3T3-L1 adipositlerinde beyaz adipoz doku ve beyaz kan hücrelerinde rezistin mRNA seviyelerini yukarı regüle

ettiği bildirilmiştir (Lu ve ark., 2002) Aksine Rajala ve ark. (2002), LPS'nin 3T3-L1 adipositlerinde rezistin ekspresyonu ve farelerde adipoz dokuda aşağı regüle rezistin ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir. Bu çelişkili sonuçlar, metodoloji, hücre tipleri ve hayvanlardaki farklılıklara bağlı olabilir.

Son çalışmalar, rezistin ile proinflamatuvar sitokin salgılanmasının regülasyonunu göstermiştir. Rezistin, NF- κ B yolu aracılığıyla insan PBMC'sinde güçlü bir şekilde IL-6 ve TNF-a'yı yukarı regüle etmiştir (Bokarewa ve ark., 2005). Hem fare hem de insandan makrofajlara rekombinant insan rezistin proteininin eklenmesi, pro-inflamatuar sitokinlerin, TNF-a ve IL-12'nin gelişmiş sekresyonuna yol açmıştır (Silswal ve ark., 2005). LPS'nin, primer insan makrofajlarında, enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını içeren bir kaskad yoluyla rezistin gen ekspresyonunu indüklediği bildirilmiştir (Lehrke ve ark., 2004).

Rezistini inflamasyona bağlayan diğer kanıtlar, bazı patofizyolojik durumlarda plazma rezistin düzeylerinin birçok inflamatuvar belirteçle ilişkili olduğu göstermiştir. Bir çalışma, ciddi enflamasyonun klinik bulguları olan kişilerin, sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha yüksek rezistin konsantrasyonları gösterdiğini bulmuştur. Şiddetli iltihaplı kişilerde, rezistin ve inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı pozitif bir ilişki gösterilmiştir (Stejskal ve ark., 2003). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda IL-6 ve hücreler arası hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1) de rezistin ile anlamlı olarak koreledir. Rezistin düzeyi ayrıca ateroskleroz hastalarında çözünebilir TNF-a reseptör-2, IL-6 ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 de dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri ile pozitif olarak ilişkilidir (Reilly ve ark., 2005). Daha yakın zamanlarda, enflamatuar belirteçlerin kronik böbrek hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki rezistin seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Enflamasyonun bir işareti olan C-reaktif proteinin, çeşitli patofizyolojik durumlarda rezistin seviyeleri ile pozitif olarak korele olduğu bildirilmiştir (Axelsson ve ark., 2006).

Özet olarak, rezistin'in kesin rolünü açıklığa kavuşturmak için yapılan çalışmalar ile rezistinin inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Akram ve ark., 2017).

1.2.2.4. İnflamasyonla ilişkili hastalıklarda rezistinin rolü

1.2.2.4.1. Rezistin ve ateroskleroz

Enflamatuar süreç yakın zamanda aterosklerozun patogenezi ile bağlantılı olmuştur. Son çalışmalar, rezistinin vasküler endotel hücreleri aktive ederek aterosklerotik durumun başlatılmasını veya devam etmesini destekleyebileceğini göstermektedir.

Verma ve ark. (2003) rezistinin, endotelin-1 salınımını teşvik ederek, endotel hücre aktivasyonuna neden olduğu bulunmuştur. Hücre kültürü çalışmalarının yanı sıra, diğer çalışmalar, hem murin hem de insan aterosklerotik lezyonlarında rezistin proteininin bulunduğunu ve mRNA düzeylerinin, ateroskleroz gelişen farelerin aortalarında giderek arttığını göstermiştir (Burnett ve ark., 2005). İnsan damarlarının immünohistokimyasal boyaması, aort anevrizmalarının makrofaj infiltrasyonu boyunca rezistin pozitif boyanma alanları sergilediğini, normal arterler ve damarlar olmadığını göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalarında rezistin düzeyleri, artmış koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olup, aterosklerozun niceliksel bir indeksidir. Bütün bu veriler rezistinin ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir, ancak altta yatan mekanizmalar hala belirsizdir (Jung ve ark., 2006).

1.2.2.4.2. Rezistin ve artrit

Diz eklemlerindeki rekombinant fare rezistin ile intra-artiküler olarak enjekte edilen sağlıklı fareleri, albümin ile enjekte edilen farelerle karşılaştırıldığında artrit tablosu gösterdiği bildirilmiştir. İnsan çalışmasında, romatoid artritli (RA) hastaların sinoviyal sıvısı, kontrol örnekleri ile karşılaştırıldığında, daha yüksek seviyede rezistin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca RA hastalarda, sinoviyal sıvıda rezistin düzeyi ile sinoviyal sıvıdaki lökosit sayısı ve IL-6 düzeyi pozitif olarak koreledir. Bununla birlikte, RA'lı hastalar ve sağlıklı bireyler arasında plazma rezistin konsantrasyonları farklı değildir. Bu nedenle, RA'da rezistinin rolü açıktır, ancak alttaki mekanizmanın daha fazla araştırmaya ihtiyacı vardır (Bokarewa ve ark., 2005).

1.2.2.4.3. Rezistin ve diğer inflamasyonla ilişkili hastalıklar

Tip 1 diyabet bir otoimmün hastalıktır. Plazma rezistin düzeyleri ilk olarak tip 1 diyabetli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında bir fark olmadığı gösterildi (Fehmann ve ark., 2002). Bununla birlikte, yeni bir çalışma, sağlıklı kişilerin, tip 1 diyabetli hastalara kıyasla, plazma rezistin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (Schaffler ve ark., 2004). Plazma rezistin düzeyleri sağlıklı kişilerde ve tip 1 diyabet öncesi ve sonrası transplantasyon olan hastalarda ölçüldü. İlginç bir şekilde, transplantasyon öncesi tip 1 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında plazma rezistin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti, ancak adacık transplantasyonundan sonra normal seviyelere düştü. Böylece, insan rezistin, tip 1 diyabetin patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Shalev ve ark., 2004).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, plazma rezistinin, kontrol ve obez hastalar ile karşılaştırıldığında alkolsüz yağlı karaciğer hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Artan rezistin mRNA'sı da non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının adipoz dokusunda kontroller ve obez kişilerle karşılaştırıldı. Bu hastalarda rezistin ve histolojik inflamatuvar skor arasında pozitif bir korelasyon bulundu (Pagano ve ark., 2006).

Crohn's hastalığı olan hastaların mezenterik adipoz dokularında rezistinin aşırı salgılandığı yakın zamanda bildirilmiştir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda serum rezistin düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmıştır (Karmiris ve ark., 2006).

Her ne kadar artan infüzyon seviyeleri bu inflamasyonla ilişkili hastalıklar ile ilişkili olsa da, bu patofizyolojik koşullarda rezistinin rolünü aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Enfeksiyon ve inflamasyon ile ilişkili hastalıklarda rezistin tutulumu uzun zamandır araştırılmıştır. Rezistin reseptörünün ve aşağı akış sinyal yolunun tanımlanması, fizyolojik rollerini araştırmak için çok faydalı olacaktır. Rezistin transgenik fareler, inflamasyon ve iltihap ile ilişkili hastalıklarda rezistinin rollerini araştırmak için yararlı olacaktır. Son olarak, fare ve insandaki rezistin ekspresyon paterni farklı olduğundan, insan hücreleri ve epidemiyolojik çalışmalarla yapılan deneyler, insan inflamasyonu ile ilişkili hastalıklarda rezistinin tam rollerini açıklığa kavuşturmak için kritik öneme sahiptir (Pang ve ark., 2006; Filková ve ark., 2009).

1.2.3 Sitokinler

Günümüzde diş eti iltihabı ve periodontitiste başlatıcı faktörlerin plak biyofilminin mikrobiyal elemanları olmasına rağmen, patojenez ve eşlik eden doku tahribatının, kronik, inflamatuvar konakçı immün yanıtın doğası ve derecesi, duyarlılık ve ilerlemenin temel belirleyicileridir. Periodontal hastalık patogenezinin düzenlenmesinde immün hücrelerin ve periodontal doku hücrelerinin işlevi, sitokinlerin fonksiyonel çeşitliliği ile desteklenmektedir (Kornman ve ark., 1997). Periodontal araştırmalardaki en erken sitokin çalışmaları 1980'lere dayanabilir ve interleukin-1, interlökin-2 ve tümör nekrozis faktör-a'nın ayrıntılı karakterizasyonu ile örtüşür (Mergenhausen ve ark., 1984). Bu deneyler ile, mediyatörlerin kesin moleküler yapısı belirlenmeye devam etmesine rağmen, sitokin benzeri aktiviteye sahip olduğu düşünülen, iltihaplı bölgelerden dişeti oluğu sıvısı tarafından indüklenen timosit proliferasyonunun artmış olduğunu göstermiştir (Charon ve ark., 1982). Elisa analizleriyle, interlökin-1, periodontal hastalığa sahip hastaların gingival dokularında spesifik olarak ölçülen ilk sitokin olmuştur (Honig ve ark., 1989). O zamandan beri, birçok yayın periodontal dokularda, periodontal hücre kültürü süpernatantlarında ve oral sıvılarda sitokinlerin ölçümünü bildirmiştir (Buduneli ve ark., 2011; Jaedicke ve ark., 2016). Önceki çalışmalar serum ve DOS örneklerine odaklanmış iken, periodontitis ilişkili sitokinlerin araştırılmasında tükürük, son yıllarda alternatif bir biyobelirteç kaynağı olarak gündeme gelmiştir (Wong ve ark., 2006). Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, mikrobiyal bileşenler ve gıda kalıntılarına ek olarak tükürük bezlerinin ekzokrin sekresyonlarından oluşur (Goodson ve ark., 2003). Tükürüğün analizi, DOS'a benzer şekilde, ağızdaki lokal patolojik değişikliklerin serum analizinden daha iyi temsil edilmesini sağlar. Bununla birlikte, tükürüğün dişeti oluğu sıvısına göre daha kolay erişilebildiği, örnekleme için gerekli olan karmaşık beceriler ve klinik donanımlara ihtiyaç duyulmadan çok daha büyük bir hacimde örnek alınabilmesi gibi dişeti oluğu sıvısına göre çeşitli avantajları vardır. Dahası, dişeti oluğu sıvısının içeriği, tek tek hastalık bölgelerindeki inflamatuvar süreçleri yansıtırken, tükürük içeriğinin, bir çok klinik açıdan ilgili olması muhtemel olan "bütün ağızın" inflamatuvar durumunu yansıttığını söylemek

mantıklıdır. Biyobelirteç şu şekilde tanımlanır: “Normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik müdahaleye farmakolojik cevapların bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik” (G, 2001). Bireysel biyobelirteçler ayırıcı ve sağlam olmalıdır. Ayrıca, bir biyo-markerin kullanımının uygun çalışma tasarımı ve metodolojisi kullanılarak değerlendirilmesi gerekir. Çoğu çalışma, sağlıklı gönüllüler ve periodontal hastalık gruplarında sitokin düzeylerini karşılaştırarak kesitsel olarak tasarlanmıştır. Yüzeysel olarak, bu tür çalışmalar yalnızca biyobelirteçlerin birlikteliklerini hastalık mevcudiyeti ile bildirir ve bu nedenle belirli bir markerin ayırt edici olup olmadığını test eder. Pek çokları çalışmada klinik ataşman kaybı ve sondalama derinliği gibi periodontitisin klinik parametreleri ile istatistiksel korelasyona ölçülmektedir. Bu yaklaşım, bu parametrelerin çağdaş süreçlerden ziyade sadece tarihsel hastalık aktivitesini yansıttığı bilgisi ile zayıflamaktadır (Jaedicke ve ark., 2016).

1.2.3.1. İnterlökin-6

İnterlökin-6, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi doğuştan gelen immün hücreler tarafından, aynı zamanda bazı CD4 + T-hücrelerinin yanı sıra fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi immün olmayan hücreler tarafından üretilir (Rincon ve ark., 2012). İnterlökin-6, birçok enflamatuvar hastalıkta yükselir ve temel olarak CD4 + efektör T hücre popülasyonlarının dengesini etkileme ve potansiyel olarak myeloid hücre farklılaşmasını etkileme rolüne ek olarak B-lenfositleri aktive etme işlevini görür (Rincon ve ark., 2012). İnterlökin-6'ya olan ilgi, anti-interlökin-6 blokajının romatoid artrit tedavisinde etkili olduğu kanıtlandığı için yakın zamanda artmıştır (Jones ve ark., 2011). Tükürükte ölçülen interlökin-6 düzeyleri hem periodontal sağlık hem de hastalıkta düşüktür (Ebersole ve ark., 2013). Ayrıca, bazı çalışmalar tükürükte interlökin-6 konsantrasyonlarının periodontitisde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterirken, diğer çalışmalarda iki grup arasında fark bulunmamıştır. Tükürük interlökin-6 konsantrasyonlarının tedavi sonrası

değerlendirmeleriyle ilgili raporlar anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Kinney ve ark., 2011). İnterlökin-6, üst üste binen biyolojik fonksiyonları ve ortak bir alt birimi paylaşan bağlanma reseptörlerine sahip olan bir sitokin ailesidir; Bunlar, lösemi inhibitör faktör, interlökin-11 ve onkostatin M'yi içerir, ancak bu mediyatörler henüz periodontal hastalık için potansiyel tükürük biyobelirteçleri olarak değerlendirilmemelidir (Jaedicke ve ark., 2016).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma popülasyonu

Bu çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan bütün hastalardan yazılı onam formu alınmıştır. Çalışmaya 2017 Ocak ve 2018 Mart tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'na başvuran bireyler dahil edilmiştir.

Bu çalışmaya toplam 32 denek (16 sağlıklı, 16 generalize agresif periodontitis; yaş aralığı, 18-45 yıl) dahil edilmiştir. Katılımcılar, periodontal durumlarına göre gruplandırılmıştır; grup 1, sağlıklı bireyleri (kontrol grubu) ve grup 2, generalize agresif periodontitis (çalışma grubu) olan hastaları kapsamıştır. Gingival indeks (GI), Plak indeksi (PI), sondalamada kanama (SD) ve cep derinliği (CD) gibi klinik parametreler, serum ve tükürük rezistin ve IL-6 düzeyleri başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra değerlendirilmiştir. Eliza Testi

kullanılarak serum ve tükürükten elde edilen örneklerde rezistin ve IL-6 düzeyleri analiz edilmiştir.

2.2. Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri

Çalışmaya 18 yaş ve üstü bireyler dahil edildi. Katılımcıların teşhisi 1999 sınıflamasına uygun olarak klinik ve radyolojik kriterlere göre belirlenmiştir. (Armitage ve ark., 1999). Araştırmanın kontrol grubunu sistemik olarak sağlıklı, radyografik değerlendirmede kemik kaybı ve sondalanabilir cep derinliği olmayan, SK pozitif alanları % 15'den az olan bireyler; çalışma grubunu ise üçüncü molar diş hariç en az 20 dişi olan, keser dişler ve birinci molarlar hariç en az 6 dişin daha etkilendiği, ayrıca generalize agresif periodontitis için ailesel geçiş de düşünülen bireyler oluşturmuştur. Gebelik, emzirme, alerji, astım, obezite, sigara, herhangi bir enflamatuvar hastalık, önceki 6 ay içinde periodontal tedavi ve / veya antibiyotik tedavisi ve periodontal hastalık seyrini etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı olan, ayrıca periodontal hastalığı etkileyen herhangi bir ilaç alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.



Resim 1: Resimde çalışmamıza dahil edilen 31 yaşındaki bayan hastaya ait panoramik radyografi görülmektedir.

2.3. Klinik Muayene

Başlangıçta bütün denekler muayene edildi. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan bireylerin gingival indeks, plak indeksi, sondalamada kanama ve cep derinliği gibi klinik parametreler generalize agresif periodontitis teşhisini doğrulamak için kaydedildi. Ölçümler eğitilmiş bir klinisyen (E.B) tarafından başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra kaydedildi. Bütün ölçümler periodontal sonda^a kullanılarak yapıldı Her denek için tüm ağız klinik parametreler tekrarlandı ve ortalama skorlar kaydedildi. Periapikal ve panoramik radyografiler alındı. Bütün hastalara lokal anestezi altında el aletleri (gracey küretler^b) ve ultrasonik cihazlar^c kullanılarak kazıma ve kök düzleştirme işlemi yapıldı. Ayrıca oral hijyen talimatları açıklandı ve herhangi bir antibiyotik reçete edilmedi.

^a 'O' Probe With Williams

^b University of Michigan Hu-Friedy, Chicago, IL

^c Varios 570 NSK, Japan

2.3.1. Plak İndeksi: (Sillness ve L e, 1964)

- 1: Diş yüzeyi ve dişeti bölgesinde bakteri plağı yok,
- 2: Çıplak gözle farkedilen, dişeti kenarı ve diş yüzeyi bölgesinde orta dereceli plak varlığı,
- 3: Diş yüzeyi ve dişeti bölgesinde yoğun plak birikimi

2.3.2. Gingival İndeks: (L e ve Silness, 1963)

- 0:Dişeti sağlıklıdır,
- 1: Dişetinde hafif derece iltihap, renk değişikliği ve  dem vardır, sondalamada kanama yoktur,
- 2: Dişeti orta derece iltihap ile karakterize parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır,
- 3: Dişeti şiddetli iltihap ile karakterize, fark edilebilir kırmızılık ve ödemlidir.  lserasyonlar mevcuttur ve kendiliğinden başlayan kanama eğilimindedir.

2.3.3. Sondalamada Kanama: (Ainamo ve ark., 1975)

Hafif uygulanan bir sondalamayı takiben on saniye süresince kanamanın varlığı pozitif, kanamanın yokluğu negatif olarak kaydedildi. Pozitif skorların yüzdesi hesap edilerek her bir birey için SK değeri kaydedildi.

2.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği

Ölçümler, williams periodontal sondun kendi ağırlığına ilave bir kuvvet uygulanmamasına dikkat edilerek, dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde dişeti oluğuna yerleştirilmesiyle yapıldı. Ölçümler her bir dişin 4 farklı bölgesinden (mezial, distal, bukkal, palatinal/lingual) yapıldı. Dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki değer CD olarak kaydedildi.

2.4. Serum ve tükürük örneklerinin elde edilmesi

2 ml şırınga ile antekübital fossadan kan örnekleri alındı ve serum ayırıcı tüplere toplandı. Elde edilen kan örnekleri, pıhtılaşma için oda sıcaklığında bırakıldı. 30 dakika sonra, kan ile serumu ayırmak için numuneler 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen numuneler hemen plastik şişelere aktarıldı ve analiz yapılabilmesi için -80°C 'de saklandı.

Tükürük örnekleri sabah 9:00 - 11:00 arasında toplandı. Uyarılmamış tükürük örnekleri, Navazesh ve ark. (1993), tarafından tarif edilen yöntemin bir modifikasyonuna göre periodontal parametrelerin ölçümlerinden bir gün sonra elde edildi. Katılımcılardan örnek toplamadan önce en az 2 saat yemek yememeleri ve içmemeleri istendi. Katılımcılardan daha sonra steril tüplere en az 5 mL uyarılmamış tükürük örnekleri elde edildi. Sonra 10 dakika boyunca $3000 \times g$ santrifüjleme yapıldı ve numuneler analiz için -80°C 'de saklandı.

2.5. Serum ve tükürük örneklerinde rezistin ve IL-6'nın analizi

Serum ve tükürük örneklerinde başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra ticari olarak üretilmiş ölçüm kiti kullanılarak Rezistin (Biovendor Laboratory Medicine, Brno, Czech Republic), IL-6 (Uscn, Cloud-Clone Corp, USA) seviyeleri mikroelisa (Enzyme-linked immunosorbent assay) testi kullanılarak değerlendirildi. Bütün analizler üretici firmanın önerdiği ölçüm prosedürlerine göre yapıldı. Daha iyi bir değerlendirme için her örnekler çift kuyu çalışıldı. Elde edilen verilerin aritmetik ortalaması alındı. Örnekler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Resistin ve IL-6 seviyeleri sırasıyla ng/ml ve pg/ml birimlerinde gösterildi. Kitlerin minimum saptanabilir aralığı rezistin ve IL-6 için sırasıyla 0,012 ng/ml ve 3,2 pg/mL idi. Rezistin ve IL-6'nın değerlendirme prosedürü aşağıda özetlenmiştir.

2.5.1. Rezistin kitinin değerlendirme prosedürü

- 1) 100 ul seyreltilmiş Standartlar, kalite kontrolleri, seyreltme tamponu (= boş) ve tercihen iki kopya halinde olan örnekler uygun kuyucuklara pipetlendi.
- 2) Plaka oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Yaklaşık olarak 300 rpm'de bir orbital mikropalak shaker üzerinde çalkalandı.
- 3) Kuyular yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı (kuyucuk başına 0,35 ml). Son yıkamadan sonra plakayı ters çevrilip kağıda kağıt havluya karşı kuvvetli bir şekilde vuruldu.
- 4) Her kuyucuğa 100 ul Biotin etiketli antikor solüsyonu eklendi.
- 5) Plaka oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Yaklaşık olarak 300 rpm'de bir orbital mikropalak shaker üzerinde çalkalandı.
- 6) Tekrar kuyular yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı (kuyucuk başına 0,35 ml). Son

yıkamadan sonra plakayı ters çevrilip kağıda kağıt havluya karşı kuvvetli bir şekilde vuruldu.

7) Her kuyucuğa 100 ul Streptavidin-HRP Konjugatı eklendi.

8) Plaka oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Yaklaşık olarak 300 rpm'de bir orbital mikropalak shaker üzerinde çalkalandı.

9) Kuyular yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı (kuyucuk başına 0,35 ml). Son yıkamadan sonra plakayı ters çevrilip kağıda kağıt havluya karşı kuvvetli bir şekilde vuruldu.

10) Her kuyucuğa 100 µl Substrat Solüsyonu eklendi. Mikrotitre plakasını doğrudan güneş ışığına maruz bırakmamak için alimünyum folyo ile örtüldü.

11) Plakayı 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon süresi reaksiyon sıcaklığı göz önünde bulundurularak yapıldı. İnkübasyon sırasında plakanın sallanmamasına dikkat edildi.

12) 100 ul stop solüsyonu ekleyerek renk geliştirmeyi durduruldu.

13) Her bir oyuğun absorbansını 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropalak okuyucu kullanarak, tercihen 630 nm'ye ayarlanmış referans dalga boyuyla (kabul edilebilir aralık: 550-650 nm) belirlendi. 450 nm'de okumalardan 630 nm'de (550-650 nm) okumaları çıkarıldı. Absorbans, adım 12'yi takip eden 5 dakika içerisinde okutuldu.

2.5.2. IL-6 kitinin değerlendirme prosedürü

1. Tüm reaktifleri, örnekleri ve standartları hazırlandı.

2. Her kuyuya 100µL standart veya numune eklenip 1 saat 37 ° C'de inkübe edildi

3. 100µL hazırlanan Saptama Reaktif A. aspire edin ve eklendi ve 1 saat 37 ° C'de inkübe edildi.

4. Aspire edilip 3 kez yıkandı.

5. 100µL hazırlanmış Saptama Reaktif B eklendi 30 dakika 37 ° C'de inkübe edildi

6. 5 kez aspire edildi ve yıkandı.

7. 90µL Substrat Solüsyonu eklendi ve 37 ° C'de 10-20 dakika inkübe edildi.
8. 50µL durdurma Solüsyonu eklendi ve hemen 450nm'de okutuldu.

2.6. İstatistiksel metodlar

Generalize agresif periodontitisli hastalarda rezistin düzeylerinin sağlık grubuna göre karşılaştırmasında konuyla ilgili yapılan çalışmalarda sağlıklı gruptaki rezistin düzeyinin 7,09+₋ 3,34 ng/ml hasta grubundaki rezistin düzeyinin 12,34+₋ 4,31 ng/ml olduğu görüldü. Generalize agresif periodontitisli hastalarda rezistin ortalamaları arasındaki 5,25 birimlik farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebileceği varsayımı ile minimum %90 güç ve 0,05 yanılma düzeyinde, her bir gruba en az 16 denek alınması uygun bulundu. Hesaplama G Power 3.1.9.2 Paket programı kullanıldı.

Grup karşılaştırmalarında rezistin düzeyleri ve diğer ölçümler elde edilmiş değişkenlerin normal dağılım uygunluğu test edildikten sonra T test/Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde Paired Samples test/Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $\alpha=0,05$ alındı, değerlendirmelerde SPSS 11,5 paket programı kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Demografik ve klinik bulgular

Çalışmaya, kontrol grubunda sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 16 birey, test grubunda ise sistemik olarak sağlıklı generalize agresif periodontitis teşhisi konulmuş 16 birey olmak üzere toplamda 32 katılımcı dahil edildi. Yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 1’de gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

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

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun demografik verileri

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

Klinik parametreler başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra kaydedildi. Kontrol grubunun, plak indeksi 0,07 \pm 0,02, gingival indeksi 0,15 \pm 0,09, sondalamada kanama 9,69 \pm 3,18, cep derinliği 1,31 \pm 0,29 olarak saptanmıştır. Çalışma grubunun ise plak indeksi 1,37 \pm 0,48, gingival indeksi 1,58 \pm 0,32, kanama indeksi 55,93 \pm 30,30, cep derinliği 3,66 \pm 1,02 olarak saptanmıştır. Generalize agresif periodontitis hastalarına yapılan cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra plak indeksi 0,41 \pm 0,27, gingival indeksi 1,04 \pm 1,14, kanama indeksi

22,41±12,10, cep derinliği 2,43±0,73 olarak saptanmıştır. Beklenildiği gibi, klinik parametreler (Gİ, Pİ, CD, SK) yönünden değerlendirildiğinde Generalize agresif periodontitis hastaları sağlıklı hastalardan daha yüksek skorlara sahipti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Ek olarak cerrahi olmayan periodontal tedavi bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüşe neden olmuştur (p<0,001). Fakat tedavi yapılan generalize agresif periodontitis hastaları ile sağlıklı hastalar klinik parametreler yönünden değerlendirildiğinde, periodontitis hastalarının sağlıklı gruba ulaşamadığı tespit edilmiştir. Yani tedavi edilen hastalar klinik parametreler yönünden istatistiksel olarak daha yüksek skorlara sahipti (p<0,001).

3.2. Serum rezistin ve IL-6 seviyesi

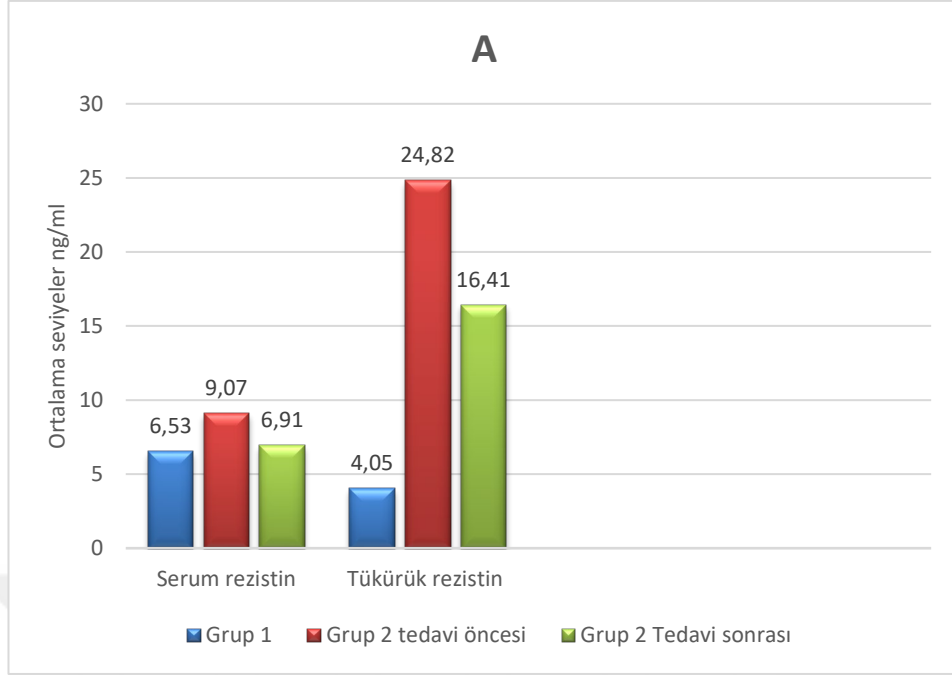
Generalize agresif periodontitis grubunda serum rezistin ve IL-6 düzeyleri sırasıyla 9,07 ± 3,73 ng / ml ve 18,85 ± 8,68 pg / ml olarak saptandı. Kontrol grubunda serum rezistin ve IL-6 seviyeleri sırasıyla 6,53 ± 2,74 ng / ml ve 12,61 ± 3,97 pg / ml olarak tespit edildi. Test grubuyla kontrol grubu serum rezistin ve IL-6 seviyeleri açısından istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p< 0,05). Serum rezistin ve IL-6 seviyesi test grubunda daha yüksek bulunmuştur. Generalize agresif periodontitisli hastaların serum rezistin ve IL-6 düzeyleri tedaviden sonra sırasıyla 6,91 + 2,24 ng / ml ve 17,11 + 6,32 pg / ml olarak kaydedildi. Serum rezistin seviyesindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0,05), fakat serum IL-6 seviyesindeki düşüş anlamlı değildi (p>0,05). Serum rezistin düzeyleri açısından tedavi edilen generalize agresif hastalar ve kontrol grupları karşılaştırılabilir düzeydeydi (p> 0,05). Aksine, tedavi edilen hastalarda serum IL-6 düzeyleri daha yüksek bulundu (p <0,05). Tablo 2’de tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ve tükürük rezistin ve IL-6 düzeyleri ile klinik parametreler gösterilmiştir.

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
	Ortalama ± SD Medyan (Min-Maks)	Ortalama ± SD Medyan (Min-Maks)	
Plak indeksi	1,37±0,48	0,41±0,27	<0,001 ^a
	1,47 (0,35-2)	0,34 (0,12-1,02)	
Gingival indeks	1,58±0,32	1,04±1,14	<0,001 ^a
	1,5 (1,04-2,25)	1,03 (0,72-1,28)	
Kanama indeksi	55,93±30,30	22,41±12,10	<0,001 ^a
	52,5 (22-98)	18 (8-50)	
Cep derinliği	3,66±1,02	2,43±0,73	<0,001 ^a
	3,25 (2,60-5,46)	2,26 (1,47-3,98)	
Serum	rezistin 9,07±3,73	6,91±2,24	0,013*
	8,58 (4,16-18,22)	6,56 (3,98-10,91)	
Tükürük	IL-6 18,85±8,68	17,11±6,32	0,197
	17,45 (7,80-33,20)	17,07 (9,75-30,40)	
Tükürük	rezistin 24,82±18,98	16,41±13,65	0,079
	15,43 (0,01-50,01)	10,78 (3-50,01)	
Tükürük	IL-6 13,39±5,88	11,49±3,97	0,039*
	12,04 (7,86-31,40)	10,16 (7,85-24,58)	

Tablo 2: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ve tükürük rezistin ve IL-6 seviyeleri

SD: Standard deviasyon, Min: Minumum, Maks:Maksimum, ^aanlamlılık , p<0.001

*anlamlılık, P < 0.05 T test/ Wilcoxon test



Grafik A: Gruplar arası serum ve tükürük değerlendirilmesi

3.3. Tükürük rezistin ve IL-6 seviyesi

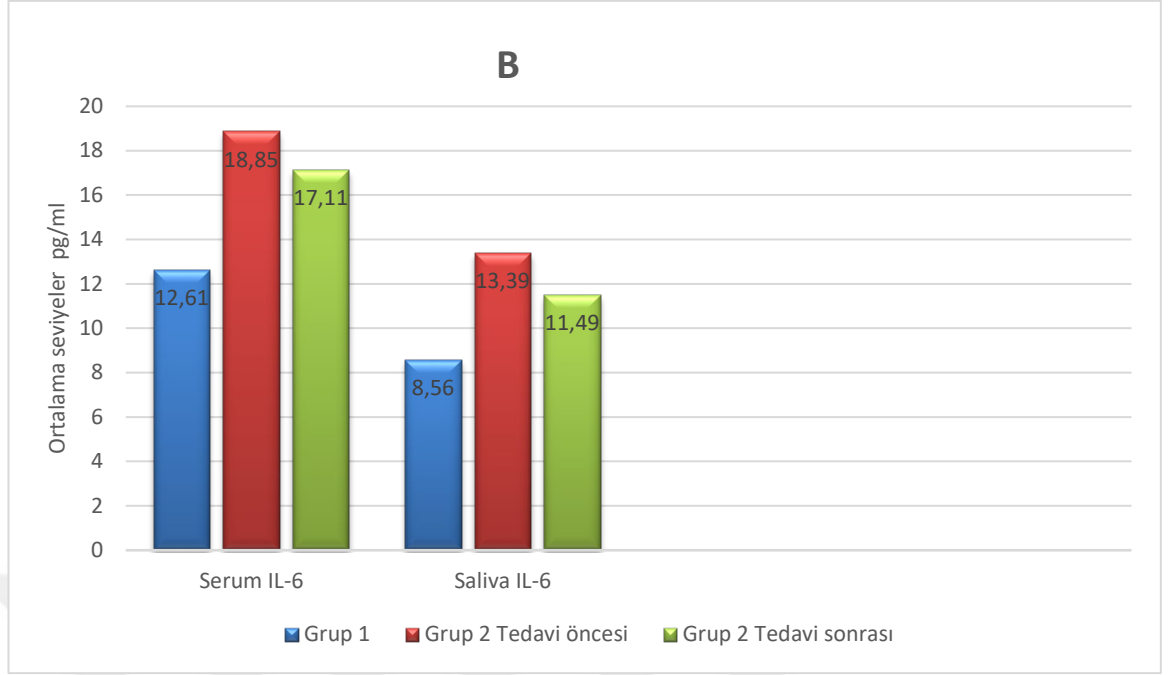
Başlangıçta, ortalama tükürük rezistin düzeyleri çalışma grubunda $24,82 \pm 18,98$ ng/mL ve kontrol grubunda $4,05 \pm 2,55$ ng/mL idi. Kontrol ve çalışma gruplarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben ortalama tükürük rezistin düzeyi çalışma grubunda $16,41 \pm 13,65$ ng/mL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük IL-6 düzeyi $8,56 \pm 1,06$ pg / ml idi. Generalize agresif hastalarda, başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra tükürük IL-6 düzeyleri sırasıyla $13,39 \pm 5,88$ pg / ml ve $11,49 \pm 3,97$ pg / ml idi. İstatistiksel analiz, kontrol grubu ve çalışma grubunda tükürük IL-6 seviyesi yönünden fark olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0,05$). Cerrahi olmayan periodontal tedavi tükürük IL-6 seviyesinde anlamlı bir değişikliğe neden olmuştur. ($p < 0,05$) Tedavi sonrası hastaların tükürük IL-6 ve rezistin düzeyleri kontrol grubundan

anlamli olarak daha yuiksek bulundu. Tablo 3'te ise kontrol grup ile calisma grubu'nun serum ve tukuruk rezistin ve IL-6 duzeyleri ile klinik parametreler degerleri verilmiştir.

Parametreler	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p*	
	Ortalama ± SD Median(Min-maks)	Ortalama ± SD Median(Min-maks)		
Plak indeksi	0,07±0,02	1,37±0,48	<0,001 ^a	
	0,08 (0,02-0,10)	1,47 (0,35-2)		
Gingival indeks	0,15±0,09	1,58±0,32	<0,001 ^a	
	0,13 (0,05-0,31)	1,5 (1,04-2,25)		
Kanama indeksi	9,69±3,18	55,93±30,30	<0,001 ^a	
	9,5 (5-16)	52,5 (22-98)		
Cep derinliği	1,31±0,29	3,66±1,02	<0,001 ^a	
	1,22 (0,98-1,92)	3,25 (2,60-5,46)		
Rezistin	6,53±2,74	9,07±3,73	0,036*	
Serum	6,37 (3,07-11,16)	8,58 (4,16-18,22)	0,016*	
	IL-6	12,61±3,97		18,85±8,68
	12,35 (7,80-18,50)	17,45 (7,80-33,20)		
Saliva	Rezistin	4,05±2,55	24,82±18,98	0,001*
		3,96 (0,01-8,17)	15,43 (0,01-50,01)	
	IL-6	8,56±1,06	13,39±5,88	0,001*
	7,98 (7,79-11,20)	12,04 (7,86-31,40)		

Tablo 3: Kontrol grubu ve Çalışma grubunun serum ve tukuruk rezistin ve IL-6 seviyeleri

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



Grafik B: Gruplar arası serum ve tükürük IL-6 değerlendirilmesi

Ayrıca çalışma ve kontrol gruplarında tükürük ve serum rezistin düzeyleri arasında korelasyon gözlenmedi. Aynı şekilde IL-6 için de tükürük ve serum düzeyleri arasında korelasyon gözlenmedi. Spearman Korelasyon Katsayısı, tedavi öncesi ve sonrası serum ve tükürük rezistin düzeyleri ile IL-6 arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla kullanıldı. Rezistin ve IL-6 serum ve tükürük düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Tükürük ve serum arasındaki korelasyon verileri Tablo 4 ve tablo 5'te gösterilmiştir.

			Tedavi öncesi serum rezistin seviyesi	Tedavi sonrası serum rezistin seviyesi
Kontrol grubu	Tedavi öncesi	r*	0,082	0,082
	tükürük rezistin seviyesi	p	0,762	0,762
Çalışma grubu	Tedavi sonrası	r	0,446	0,021
	tükürük rezistin seviyesi	p	0,083	0,940

Tablo 4: Serum rezistin ve Tükürük rezistin düzeyleri arasındaki ilişki

* Spearman korelasyon katsayısı

			Tedavi öncesi serum IL-6 seviyesi	Tedavi sonrası serum IL-6 seviyesi
Kontrol grubu	Tedavi öncesi	r*	0,065	0,065
	tükürük IL-6 seviyesi	p	0,810	0,810
Çalışma grubu	Tedavi sonrası	r	-0,006	-0,149
	tükürük IL-6 seviyesi	p	0,983	0,582

Tablo 5: Serum IL-6 ve tükürük IL-6 arasındaki ilişki

* Spearman korelasyon katsayısı

4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın primer amacı generalize agresif periodontitisli bireyler ile periodontal açıdan sağlıklı bireyleri serum ve tükürük rezistin ve IL-6 seviyesi yönünden değerlendirmektir. Bu çalışmanın ikincil amacı cerrahi olmayan periodontal tedavinin plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve sondalamada kanama gibi periodontal parametreler ile serum ve tükürük rezistin ve IL-6 seviyesi üzerine olan etkilerini değerlendirmektir. Yapılan literatür taramasına göre bu araştırma, cerrahi olmayan periodontal tedavinin generalize agresif periodontal hastalığa sahip bireylerde serum ve tükürük örneklerinde rezistin ve IL-6 düzeylerini değerlendiren ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Rezistin ile ilgili çalışmalar genel olarak serum ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinde değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalar kronik periodontitise odaklanmıştır (Gokhale ve ark., 2014; Gonçaves ve ark., 2015). Generalize agresif periodontitis ile kronik periodontitisin benzer sitokin ve adipokin profili taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir (Romano ve ark., 2018). Generalize agresif periodontitis ile kronik periodontitis inflamasyon açısından değerlendirildiğinde, generalize agresif periodontitiste her zaman kronik periodontitiste olduğu gibi şiddetli inflamasyon gözlenmemektedir. Bu çalışmada serum ve tükürük örnekleri birlikte değerlendirilmiştir. Son zamanlarda tükürük örneği bazı avantajlarından dolayı serum ve DOS örneklerine alternatif olarak yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tükürük örneklerinin elde edilmesi nispeten kolay bir yöntemdir ve hastalar için invaziv değildir (Yeh ve ark., 2013). Örneklerin toplanması klinisyen için herhangi bir özel eğitim gerektirmez (Monea ve ark., 2014). Ayrıca biomarkerların seviyesindeki değişiklikleri göstermede daha hassastır (NIH Public Access, 2013). Sonuçların doğruluğu açısından DOS ve tükürük örnekleri benzerdir. Ne var ki DOS örneklerinin elde edilmesi teknik olarak zordur. Ayrıca serum ile karşılaştırıldığında tükürük örnekleri lokal patolojik değişiklikleri göstermede daha hassastır. (Jaedicke

ve ark., 2016). Bizde potansiyel avantajlarından dolayı inflamasyonun saptanmasında biyolojik bir sıvı olan tükürük örneklerini çalışmamıza dahil ettik.

Yapılan birçok araştırmada, inflamasyonla ilişkili hastalıklarda rezistin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle kronik periodontitis, tip 2 diyabet ve obezite araştırılmış ve çoğu durumda inflamasyonun şiddeti yükseldikçe rezistin düzeyinin de arttığı görülmüştür (Mittal ve ark., 2015; Suresh ve ark., 2016 ve Duzagac ve ark., 2016). Fakat bu hastalıkların patogenezinde rezistin rolü hala açıklanamamıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre serum rezistin seviyesi generalize agresif periodontitisli bireylerde daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Ayrıca, cerrahi olmayan periodontal tedavi serum rezistin düzeylerini belirgin şekilde azaltmıştır. Bu sonucu literatürde karşılaştırmak için hiçbir çalışmaya rastlanmadı. Önceki çalışmalar, kronik periodontitis hastaları ve sağlıklı bireyler arasında serum rezistin düzeyleri açısından önemli bir çelişki göstermiştir (Saito ve ark., 2008; Patel ve Raju, 2013 ve Zimmermann ve ark., 2013). Bu çalışmanın bulguları Devanoorkar ve ark. (2012), tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile çelişmektedir. Devanoorkar ve ark. kronik periodontitisli bireyler üzerinde gerçekleştirildiği bu çalışmaya göre serum rezistin seviyesi kontrol grubuna göre hafif yüksekti, ayrıca bu çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi serum rezistin seviyesi anlamlı olarak düşürmemiştir. Bu çalışmada, generalize agresif bireylerde serum IL-6 düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, diğer çalışmalarla uyumludur (Toker ve ark., 2017; Meng ve ark., 2015 ve Robati ve ark., 2011). Cerrahi olmayan periodontal tedavi serum IL-6 seviyesinde düşüşe neden olmuştur. Fakat bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bu sonuç literatürle uyumlu değildir. Nitekim, kontrol grubuyla kıyaslandığında tedavi edilen generalize agresif periodontitisli bireylerde daha yüksek serum IL-6 düzeylerinin gözlemlenmesi, takip süresinin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Çalışmaya dahil edilen generalize agresif periodontitisli bireylerin periodontal parametrelerinde, cerrahi olmayan

periodontal tedavi sonucunda görülen değişiklik kontrol grubundaki sağlıklı bireylere ulaşamamıştır. Ayrıca, çalışmaya katılan bazı generalize agresif hastalarda görülen inflamasyonun şiddetli olmaması, cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra neden serum IL-6 düzeylerinin belirgin bir şekilde düşmediğini ortaya koymuştur.

Rezistin ile ilgili olarak, serumda olduğu gibi tükürükte de generalize agresif periodontitisli hastalar üzerinde karşılaştırılabilir bir çalışmaya rastlamamıştır. Tükürük rezistin düzeyinin test grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu araştırmanın sonuçları Esfahrood ve ark.'nın kronik periodontitisli bireyler üzerinde yaptığı çalışma ile uyumludur (Shams ve ark., 2018). Tedaviden sonra tükürük rezistin seviyesinde bir azalma vardı. İlginç bir şekilde bu azalma, serum rezistin seviyesinde olduğu gibi anlamlı değildi. Bu bulgu, daha fazla araştırılması gereken beklenmedik bir sonuçtur. Bu çalışmada tedavinin inflamasyon üzerindeki etkisi 4 hafta sonra değerlendirildi. Bu durum ile tükürükte görülen rezistin seviyesindeki düşük azalma açıklanabilir. Çünkü bu çalışmada rezistin ve IL-6 seviyesindeki değişiklik kısa post-operatif dönemde ölçülmüştür. Bu sonuç Al-Hamoudi ve ark.'nın kronik periodontitisli bireylerde yaptığı sonuç ile tutarsızdır (Al-Hamoudi ve ark. 2018). Tükürük rezistin düzeylerinde önemli değişikliklerin olması için inflamasyon şiddetli olması gerektiği düşünülebilir. Tükürük IL-6 seviyesi generalize agresif hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazlaydı ve periodontal tedaviden sonra anlamlı olarak azaldı. Serum IL-6'nın aksine, bu sonuç diğer çalışmalarla uyumludur (Yue ve ark., 2013). Bu bulgudan yola çıkılarak tükürüğün serumdan daha kesin sonuç verdiği ileri sürülebilir. Ayrıca yapılan başka bir çalışmaya göre, tükürük IL-6 düzeyi, serum IL-6'dan daha yüksek olarak bulunmuştur (Dineshkumar ve ark., 2016).

Fernandez-Botran ve ark. (2011) yaptıkları çalışmaya göre, serum ve tükürük IL-6, birbirinin alternatifi olmadığını bildirmişlerdir. Çünkü yaptıkları çalışmada serum ve tükürük IL-6 düzeyleri arasında çok az bir korelasyon bulmuşlardır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, tükürük ve serumda rezistin ve IL-6 düzeyleri

arasında korelasyon olmadığını göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına bakılarak, rezistin seviyesinin sadece periodontal inflamasyondan etkilenmediği, başka çeşitli faktörlerden de etkilendiği de düşünülebilir. Serum ve tükürük arasındaki uyumsuzluğun nedeni olarak örneklem büyüklüğü, biyomarker ölçüm prosedürü, kitin saptama aralığı ve hassasiyeti, periodontitisin şiddeti, tedaviyi takiben yanıt vermeyen alanların oranı ve periodontal tedaviye sistemik yanıtta hastalar arası değişkenlik olarak açıklanabilir. Bizim düşüncemize göre, rezistin, çoğu inflamatuvar hastalıkta inflamasyonun şiddeti ile doğru orantılı olduğundan, generalize agresif periodontitis için yararlı bir biyomarker olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Özetle, cerrahi olmayan periodontal tedavi generalize agresif periodontitisli hastalarda rezistin ve IL-6 düzeylerini ve Pİ, Gİ, CD ve SD gibi klinik parametreleri iyileştirir. Serum uzun bir süredir teşhis için kullanılan bir biyolojik sıvıdır. Son yıllarda tükürük periodontal hastalık aktivitesini izlemedeki avantajları nedeniyle daha rutin olarak kullanılmaktadır. Rezistin düzeyi, generalize agresif periodontitis gibi inflamatuvar hastalıklarda daha yüksektir. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin rezistin ve IL-6 düzeyleri üzerindeki etkinliğini göstermek için daha büyük örneklem büyüklüğü ve daha fazla takip periyoduna ihtiyaç vardır.

ÖZET

Generalize Agresif Periodontitisli Hastalarda Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Serum ve Tükürük Örneklerinde Rezistin ile IL-6 Seviyesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu araştırma, generalize agresif periodontitis hastaları ile periodontal olarak sağlıklı bireylerde, rezistin ve IL-6 seviyesini değerlendirmek ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkisini belirlemeyi amaçlamıştır. Katılımcılar iki gruba ayrıldı. Test grubunu, generalize agresif periodontitisli 16 hasta, kontrol grubunu, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 16 hasta oluşturmuştur. Test grubu, kazıma ve kök düzleştirme ile oral hijyen talimatlarını içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi almıştır. Serum ve tükürük örnekleri başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra alınmıştır. Örnekler Elisa testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar SPSS 15 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bütün periodontal parametreler, generalize agresif periodontitisli hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Cerrahi olmayan periodontal tedavi bu değerlerin anlamlı olarak düşmesine neden olmuştur. Tükürük ve serumda rezistin ve IL-6 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ve GAgP grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, serum rezistin ve tükürük IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak düşmesine neden olmuştur. Bu çalışmanın bulguları incelendiğinde, rezistin ve IL-6'nın periodontal inflamasyonda önemli bir rol oynayabileceği ve generalize agresif periodontitis hastalarında rezistin seviyelerinin artmış olabileceği öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: IL-6, Generalize agresif periodontitis, Rezistin, Serum, Tükürük

SUMMARY

Evaluation of Serum and Saliva Levels of Resistin and IL-6 in Generalized Aggressive Periodontitis After Non-surgical Periodontal Treatment

This research was intended to identify the levels of resistin and IL-6 in periodontally healthy individuals and generalized aggressive periodontitis patients, in addition to determining the efficacy of nonsurgical periodontal therapy on these levels. Participants in the research were categorized into two groups. 16 patients with generalized aggressive periodontitis (GAgP) and 16 systemically and periodontally healthy subjects (Control) were included in this study. The test group received non-surgical periodontal treatment (NSPT) comprising scaling and root planning with oral hygiene instructions, where the control group received no NSPT and OHE. Serum and saliva samples were collected at the baseline and 4 weeks after treatment. The samples were tested with ELISA. The results were analyzed by SPSS 15. All clinical values were significantly higher in GAgP compared to the control group and decreased significantly after treatment ($p < 0.001$). There was a significant difference in resistin and IL-6 levels in both saliva and serum between the groups and was higher in GAgP group ($p < 0.05$). Non-surgical periodontal therapy significantly reduced serum resistin and salivary IL-6 levels. When the findings of this research are analyzed, the present study highlights that resistin and IL-6 might play a substantial role during periodontal inflammation and it may be suggested that an increased resistin levels in patients with generalized aggressive periodontitis has the potential to be a biomarker for periodontal tissue destruction.

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

KAYNAKÇA

- ABOLFAZLİ N, SAHAR J, FARİBA JJ, ZOHREH B, ADİLEH S (2015). Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on Serum and Salivary Concentrations of Visfatin in Patients with Chronic Periodontitis. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 9(1): 11–17.
- AİNAMO J, BAY I (1975). Problems and Proposals for Recording Gingivitis and Plaque. *Int Dent J*, 25: 229–35.
- AKRAM Z, RAHİM Z, TAİEB-ALİ T, SHAHDAN M, BAHURİDDİN N, VAİTHİLİNGAM R, SAFİİ S (2017). Resistin as Potential Biomarker for Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Oral Biology*, 73: 311–20.
- AL-HAMOUDİ N, ABDULJABBAR T, MİRZA S, AL-SOWYGH Z, VOHRA F, JAVED F, AKRAM Z (2018). Non-Surgical Periodontal Therapy Reduces Salivary Adipocytokines in Chronic Periodontitis Patients with and without Obesity. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(2): e12314.
- AL-RAWİ N, FARAH A. (2017). The Relation between Periodontopathogenic Bacterial Levels and Resistin in the Saliva of Obese Type 2 Diabetic Patients. *Hindawi*
- ARMİTAGE GC, CULLİNAN MP, SEYMOUR GJ (2010). Comparative Biology of Chronic and Aggressive Periodontitis: Introduction. *Periodontology 2000*, 53(1): 7–11.
- ARMİTAGE GC (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol*, 4(1): 1–6.
- AXELSSON J, BERGSTEN A, QURESHİ AR (2006). Elevated Resistin Levels in Chronic Kidney Disease Are Associated with Decreased Glomerular Filtration Rate and Inflammation, but Not with Insulin Resistance. *Kidney Int*, 69: 596–604.
- BANERJEE RR, RANGWALA SM, SHAPİRO JS (2004). Regulation of Fasted Blood Glucose by Resistin. *Science*, 303: 1195–98.
- BANERJEE RR, LAZAR MA (2001). Dimerization of Resistin and Resistin-like Molecules Is Determined by a Single Cysteine. *J Biol Chem*, 276: 25970–73.
- BARTOLD PM, NARAYANAN AS (2000). Molecular and Cell Biology of Healthy and Diseased Periodontal Tissues. *Periodontology 2000*, 40: 29–49.
- BOKAREWA M, NAGAEV I, DAHLBERG L, SMİTH U, TARKOWSKİ A (2005). Resistin, an Adipokine with Potent Proinflammatory Properties. *The Journal of Immunology*, 174(9): 5789–95.
- BUDUNELLİ N, KİNANE DF (2011). Host-Derived Diagnostic Markers Related to Soft Tissue Destruction and Bone Degradation in Periodontitis. *J Clin Periodontol*, 38(11): 85–105.

- BURNETT MS, LEE CW, KINNAIRD TD (2005). The Potential Role of Resistin in Atherogenesis *Atherosclerosis*, 182: 241–48.
- CALIFANO JV, SCHENKEIN HA, TEW JG. (1992). Immunodominant Antigens of Actinobacillus Actinomycetemcomitans Serotype b in Early Onset Periodontitis Patients. *Oral microbiology and immunology*,7: 65–70.
- CHARON JA, LUGER TA, MERGENHAGEN SE, OPPENHAİM JJ (1982). Increased Thymocyteactivating Factor in Human Gingival Fluid during Gingival Inflammation. *Infect Immun*, 38: 1190–95.
- CHEN J, WANG L, BOEG YS, XIA B, WANG J (2002). Differential Dimerization and Association among Resistin Family Proteins with Implications for Functional Specificity. *J Endocrinol*, 175: 499–504.
- CLEREHUGH V, LENNON M (1990). 5 Year Results of a Longitudinal Study of Early Onset Periodontitis in 14 to 19 Year Old Adolescents. *Journal of Periodontology*, 17: 702–8.
- SHAPIRA DF, WILENSKY L, KINANE A (1994). TNF-Alpha and IL-1 Beta in Serum of LJP Patients with Normal and Defective Neutrophil Chemotaxis. *Journal of Periodontal Research*, 29: 371–73.
- DAVIES RC, JAEDICKE KM, BARKSBY HE, JITRASERTWONG P, AL-SHAHWANI RM, TAYLOR JJ, PRESHAW PM (2011). Do Patients with Aggressive Periodontitis Have Evidence of Diabetes? A Pilot Study. *Journal of Periodontal Research*, 46(6): 663–72.
- DEVANOORKAR A, DWARAKANATHA CD, GUNDANAVARA G, KATHARIYAB R, PATIL S (2012). Evaluation of Serum Resistin Levels in Periodontal Health and Disease and Effects of Non Surgical Periodontal Therapy on Its Levels. *Disease Markers*, 32(5): 289–94.
- DEVANOORKAR A, KATHARINA R, GUTTINAGUR N, GOPALAKRISHNAN D, BAGCHI P (2014). Resistin: A Potential Biomarker for Periodontitis Influenced Diabetes Mellitus and Diabetes Induced Periodontitis. *Disease Markers*,
- DIKBAS O, TOSUN M, BES C, TONUĞ SB, AKSEHIRLI OY, SOY M (2016). Serum Levels of Visfatin, Resistin and Adiponectin in Patients with Psoriatic Arthritis and Associations with Disease Severity. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(7): 672–77.
- DINESHKUMAR T, ASHWINI BK, RAMESHKUMAR A, RAJASHREE P, RAMYA R, RAJKUMAR K (2016). Salivary and Serum Interleukin-6 Levels in Oral Premalignant Disorders and Squamous Cell Carcinoma: Diagnostic Value and Clinicopathologic Correlations. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 17(11): 4899–4906.
- DUZAGAC E, CİFTÇİBASİ E, ERDEM MG, KARABEY V, KASALI K, BADUR S, CİNTAN S (2016). Is Obesity Associated with Healing after Non-Surgical Periodontal Therapy? A Local vs. Systemic Evaluation. *Journal of Periodontal Research*, 51(5): 604–12.
- EBERSOLE JL (1990). Systemic Humoral Immune Response in Periodontal Disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 1: 283–331.

- EBERSOLE JL, SCHUSTER JL, STEVEN J, DAWSON D, KRYSCIO RJ, LIN Y, THOMAS MV, MILLER CS (2013). Patterns of Salivary Analytes Provide Diagnostic Capacity for Distinguishing Chronic Adult Periodontitis from Health. *J Clin Immunol*, 33: 271–79.
- EJEIL AL, GAULTIER F, IGONDJO S, SENNI K, PELLAT B, GODEAU G, GOGLY B (2003). Are Cytokines Linked to Collagen Breakdown during Periodontal Disease Progression? *Journal of periodontology*, 74(2): 196–201.
- SAGLIE FR 1988. Intraingival Occurrence of *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* and *Bacteriodes Gingivalis* in Active Destructive Periodontal Lesions. *Journal of Periodontology*, 59: 259–65.
- FEHMANN HC, HEYN J (2002). Plasma Resistin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and in Healthy Controls. *Horm Metab Res*, 34: 671–73.
- FERNANDEZ-BOTRAN R, MILLER JJ, BURNS VE, NEWTON TL (2011). Correlations among Inflammatory Markers in Plasma, Saliva and Oral Mucosal Transudate in Post-Menopausal Women with Past Intimate Partner Violence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2): 314–21.
- FILKOVA M, HALUZIK M, STEFFEN G, LADISLAV S (2009). The Role of Resistin as a Regulator of Inflammation : Implications for Various Human Pathologies. 157–70.
- FINE DH (1994). Microbial Identification and Antibiotic Sensivity Testing, an Aid for Patients Refractory to Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*, 21: 98–106.
- BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP (2001). Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69: 89–95.
- GENCO RJ, PARK B, CIMINELLI M (1980). Neutrophil Chemotaxis Impairment in Juvenile Periodontitis: Evaluation of Specificity, Adherence, Deformability, and Serum Factors. *Journal of the Reticuloendothelial Society*, 28: 81–91.
- GOKHALE N, ACHARYA A, PATIL VS, TRIVEDI DJ, SETTY S, THAKUR SL (2014). Resistin Levels in Gingival Crevicular Fluid of Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontology*, 85(4): 610–17.
- GONÇALVES TED, ZIMMERMANN GS, FIGUEIREDO LC, SOUZA MDC, DA CRUZ DF, BASTOS MF, DA SILVA HDP, DUARTE PM (2015). Local and Serum Levels of Adipokines in Patients with Obesity after Periodontal Therapy: One-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(5): 431–39.
- GOODSON JM (2003). Gingival Crevice Fluid Flow. *Periodontol 2000*, 31: 43–54.
- HALL ER, MARTIN SA, SUZUKI JB, FALKLER WA (1994). The Gingival Immune Response to Periodontal Pathogens in Juvenile Periodontitis. *Oral microbiology and immunology*, 9: 327–34.
- HOLCOMB IN, KABAKOFF RC, CHAN B (2000). FIZZ1, a Novel Cysteine-Rich Secreted Protein Associated with Pulmonary Inflammation, Defines a New Gene Family. *EMBO J*, 19: 4046–55.
- HONIG J, RORDORF-ADAM C, SIEGMUND C, WIEDEMANN W, ERARD F (1989). Increased Interleukin-1 Beta (IL-1 Beta) Concentration in Gingival Tissue from

- Periodontitis Patients. *J Periodontal Res*, 24: 362–67.
- OFFENBACHER J, HEASMAN S, COLLINS P (1993). Modulation of Host PGE2 Secretion as a Determinant of Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 64: 432–44.
- JAEDICKE K, PREHAW PM, TAYLOR JJ (2016). Jaedicke K , Preshaw PM , Taylor JJ . Salivary Cytokines as Biomarkers Of. 70(January): 164–83.
- JONES SA, SCHELLER J, ROSE-JOHN S (2011). Therapeutic Strategies for the Clinical Blockade of IL-6/Gp130 Signaling. *J Clin Invest*, 121: 3375–83.
- JUNG HS, PARK KH, CHO YM (2006). Resistin Is Secreted from Macrophages in Atheromas and Promotes Atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 69: 76–85.
- KANG SK, PARK YD, KANG SI, KIM DK, KANG KL, LEE SY, LEE HJ, KIM EC (2015). Role of Resistin in the Inflammatory Response Induced by Nicotine plus Lipopolysaccharide in Human Periodontal Ligament Cells in Vitro. *Journal of Periodontal Research*, 50(5): 602–13.
- KARMIRIS K, KOUTROBAKIS IE, XIDAKIS C, POLYCHRONAKI M, VOUDOURI T, KOUROUMALIS EA (2006). Circulating Levels of Leptin, Adiponectin, Resistin, and Ghrelin in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 12: 100–105.
- KASER S, KASER A, SANDHOFER A, EBENBICHLER CF, TILG H, PATSCH JR (2003). Resistin Messenger-RNA Expression Is Increased by Proinflammatory Cytokines in Vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 309: 286–90.
- KIM K-H, LEE K, MOON YS, SUL HS (2001). A Cysteine-Rich Adipose Tissue-Specific Secretory Factor Inhibits Adipocyte Differentiation. *J Biol Chem*, 276: 11252–56.
- KIM KH, ZHAO L, MOON Y, KANG C, SUL HS (2004) Dominant Inhibitory Adipocyte-Specific Secretory Factor (ADSF)/Resistin Enhances Adipogenesis and Improves Insulin Sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 6780–85.
- KINNEY JS, MORELLI T, BRAUN T, RAMSEIER CA, HERR AE, SUGAI JV, SHELBURNE CE, RAYBURN LA, SINGH AK, GIANNOBILE WV (2011). Saliva/Pathogen Biomarker Signatures and Periodontal Disease Progression. *J Dent Res*, 90: 752–58.
- KORNMAN KS, PAGE RC, TONETTI MS (1997). The Host Response to the Microbial Challenge in Periodontitis: Assembling the Players. *Periodontol 2000*, 14: 33–53.
- LANG P, BARTOLD PM, CULLINAN M (1999). International Classification Workshop. Consensus Report. *Annals of periodontitis*, 4: 53.
- LEHRKE M, REILLY MP, MILLINGTON SC, IQBAL N, RADER DJ, LAZAR MA (2004). An Inflammatory Cascade Leading to Hyperresistinemia in Humans. *PLoS Med*, 1: e45.
- LILJENBERG B, LINDHE J (1980). Juvenile Periodontitis: Some Microbiological. Histopathologic and Clinical Characteristics. *Journal of Periodontology*, 7: 748–61.
- LINDE J, LANG NP (2015). Agresif Periodontitis. In *Klinik Periodontoloji ve Diş Hekimliğinde Implant Uygulamaları*, S:390–420.

- LİSSAU I, HOLST D, FRİİS-HASCHE E (1990). Dental Health Behaviors and Periodontal Disease Indicators in Danish Youths. *Journal of Periodontology*, 17: 42–47.
- LİSTGARTEN MA (1976). Comparative Antibody Titers to Actinobacillus Actinomycetemcomitans in Juvenile Periodontitis, Chronic Periodontitis, and Periodontally Healthy Subjects. *Journal of Periodontology*, 47: 1–18.
- LÖE H (1967). The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology*, 38: 610–16.
- LÖE H, BROWN LJ (1991). Early Onset Periodontitis in the United States of Amerika *Journal of Periodontology*, 62: 608–16.
- LU SC, SHİEH WY, CHWN CY, HSU SC, CHEN HL (2002). Lipopoly- Saccharide Increases Resistin Gene Expression in Vivo and in Vitro. *FEBS Lett.* 530: 158–62.
- MACKNİK S (2004). The Current Biology of the Dress. *Journal of internal Medicine*, 255: 439–47.
- MANUSCRİPT A (2013) Chronic Periodontitis. *NIH Public Access*. 83(9): 1183–91.
- MENG HX, Lİ W, CHEN ZB, SHİ D, LİU YY, ZHANG X, SUN XJ, XU L, ZHANG L (2015). Association between Plasma Leptin Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients with Aggressive Periodontitis. *Chinese Medical Journal* 128(4): 528.
- MİTTAL M, HASSAN B, KHUSBOO D, SHİLPA D (2015). GCF Resistin As A Novel Marker in Patients with Chronic Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. 9(4): 62–64.
- MONEA A, GRUBER R, ELOD N, BEREŞESCU G, MOLDOVAN C, MONEA M (2014). Saliva and Serum Levels of Tnf- α and Il- 6 in a Sample of Romanian Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *European Scientific Journal*, ESJ 10(9): 350–59.
- MOON B, KWAN JJ, DUDDY N, SWEENEY G, BEGUM G (2003). Resistin Inhibits Glucose Uptake in L6 Cells Independently of Changes in Insulin Signaling and GLUT4 Translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285: E106–15.
- MUSE ED, OBİCİ S, BHANOT S (2004). Role of Resistin in Diet- Induced Hepatic Insulin Resistance. *J Clin Invest*, 114: 232–39.
- NAKAJİMA T, HONDA T, DOMON H, OKUİ T, KAJİTA K, ITO H, TAKAHASHİ N, MAEKAWA T, TABETA K, YAMAZAKİ K (2010). Periodontitis-Associated up-Regulation of Systemic Inflammatory Mediator Level May Increase the Risk of Coronary Heart Disease. *Journal of Periodontal Research*, 45(1): 116–22.
- NANAKALY , HAWREEN T (2016). Interleukine-6 Level in Saliva of Patients with Chronic Periodontitis : A Case-Control Study. 28(March): 103–8.
- NAVAZESH M (1993). Methods for Collecting Saliva. *Ann N Y Acad Sci*, 694: 72–77.
- NOACK B, THOMAS H (2004). Aggressive Periodontitis. *PERIO: Periodontal Practice Today*, 1(4): 335–44.
- PAGANO C, SOARDO G, PİLON C (2006). Increased Serum Resistin in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Liver Disease Severity and Not to Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(3): 1081–6

- PALANÍVEL R, SWEENEY G (2005). Regulation of Fatty Acid Uptake and Metabolism in L6 Skeletal Muscle Cells by Resistin. *FEBS Lett.* 579: 5049–54.
- PANG SS, YÍNG YL (2006). Role of Resistin in Inflammation and Inflammation-Related Diseases. *Cellular & molecular immunology*, 3(February): 29–34.
- PARK, HYEONG K, MÍ KK, HYE JK, REXFORD S (2017). Linking Resistin , Inflammation , and Cardiometabolic Diseases. 239–47.
- PATEL L, BUCKELS AC, KÍNGHORN IJ (2003). Resistin Is Expressed in Human Macrophages and Directly Regulated by PPAR Gamma Activators. *Biochem Biophys Res Commun*, 300: 472–76.
- PATEL SP, PRADEEP S, PRADEEP AR (2014). Gingival Crevicular Fluid and Serum Levels of Resistin in Obese and Non-Obese Subjects with and without Periodontitis and Association with Single Nucleotide Polymorphism. *Journal of Indian Society of Periodontology* ,18(5): 555–60.
- PATEL SP, PRADEEP AR Patel (2013). Resistin in Serum and Gingival Crevicular Fluid as a Marker of Periodontal Inflammation and Its Correlation with Single-Nucleotide Polymorphism in Human Resistin Gene at –420. *Contemporary Clinical Dentistry* 4(2): 192.
- PIRIM GORGUN E, TOKER H, KORKMAZ EM, POYRAZ O (2017). IL-6 and IL-10 Gene Polymorphisms in Patients with Aggressive Periodontitis: Effects on GCF, Serum and Clinic Parameters. *Brazilian Oral Research* 31(0): 1–11.
- PAGE RC (1990). Risks Factors Involving Host Defense Mechanisms In: Bader J.D Ed. Risk Assesment in Dentistry Chapel Hill. *University of North Carolina Dental Ecology*, 94–104.
- RAJALA MW, LÍN Y, RANALLETTA M (2002). Cell Type-Specific Expression and Coregulation of Murine Resistin and Resistin-like Molecule- α in Adipose Tissue. *Mol Endocrinol*, 16: 1920–30.
- REÍLLY MP, LEHRKE M, WOLFE ML, ROHATGÍA, LAZAR MA RADER DJ (2005). Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. *Circulation*, 111: 932–939.
- RÍNCÓN M (2012). Interleukin-6: From an Inflammatory Marker to a Target for Inflammatory Diseases. *Trends Immuno*, 33: 571–77.
- ROBATÍ M, ARDESHÍR R, MEHRÍ GB, ZAHRA C (2011). Detection of IL-4, IL-6 and IL-12 Serum Levels in Generalized Aggressive Periodontitis. *Iranian Journal of Immunology*, 8(3): 170–75.
- ROMANO F, BONGÍOVANNÍ L, BIANCO L, DÍ SCIPIÓ F, YANG Z, SPRIÓ AE, BERTA GN, AIÖMETTÍ M (2018). Biomarker Levels in Gingival Crevicular Fluid of Generalized Aggressive Periodontitis Patients after Non-Surgical Periodontal Treatment. *Clinical Oral Investigations*: 1083–92.
- SAÍTTO T, YAMAGUCHÍ N, SHÍMAZAKÍ Y, HAYASHÍDA H, YONEMOTO K, KÍYOHARA Y, IÍDA M, YAMASHÍTA Y (2008). Serum Levels of Resistin and Adiponectin in Women with Periodontitis: The Hisayama Study. *Journal of Dental Research* 87(4): 319–22.

- SCHAFFLER A, BUCHLER C, MULLER-LADNER U (2004). Identification of Variables Influencing Resistin Serum Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res*, 36: 702–7.
- SCHENKEIN HA, GENCO RJ (1977). Gingival Fluid and Serum in Periodontal Diseases. II. Evidence for Cleavage of Complement Component C3, C3 Proactivator (Factor B) and C4 in Gingival Fluid. *Journal of Periodontology*, 48: 778–84.
- MERGENHAGEN SE (1984). Thymocyte Activating Factor(s) in Human Gingival Fluids. *J Dent Res*, 63: 461–64.
- SETE, CAMARA MR, JUNIOR RL, FISHER R, FIGUEREDO CMDS (2015). Serum Adipokine Levels and Their Relationship with Fatty Acids in Patients with Chronic Periodontitis. *Brazilian Dental Journal* 26(2): 169–74.
- SHAH HN (1993). Biology of the Species Porphyromonas Gingivalis. Boca Raton Press.
- SHALEV A, PATTERSON NB, HIRSHBERG B, ROTHER KI, HARLAN DM (2004). Resistin Serum Levels in Type 1 Diabetes Pre- and Post-Islet Transplantation. *Metabolism* 53: 403–4.
- SHAMS B, FARSHID D, SHAMS N (2018). With Chronic Periodontitis and Healthy Subjects. 143–46.
- SILNESS J, LÖE H (1964). Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22: 121–35.
- SILSWAL N, SINGH AK, ARUNA B, MUKHOPADHYAY S, GHOSH S, EHTESHAM NZ (2005). Human Resistin Stimulates the Pro-Inflammatory Cytokines TNF- α and IL-12 in Macrophages by NF-KB- Dependent Pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 334: 1092–1101.
- SINGH AK, TIWARI S, GUPTA A, SHUKLA KK, CHHUBRA KG, PANDEY A, PANT AB (2015). Association of Resistin with Insulin Resistance and Factors of Metabolic Syndrome in North Indians. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(3): 255–62.
- SOCRANSKY SS (1992). The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *Journal of Periodontology*, 63: 322–31.
- STEJSKAL D, ADAMOVSKA S, BARTEK J, JURAKOVA R, PROSKOVA J (2003). Resistin-Concentrations in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus and in Individuals with Acute Inflammatory Disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 147: 63–69.
- STEPPAN CM, LAZAR MA 2004. The Current Biology of Resistin. *Journal of Internal Medicine*, 255(4): 439–47.
- STEPPAN CM, BAILEY ST, BHAT S (2001). The Hormone Resistin Links Obesity to Diabetes. *Nature*, 409: 307–12.
- SURESH S, MAHENDRA J, SINGH (2016). Comparative Analysis of GCF Resistin Levels in Obese Subjects with and without Periodontal Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(5): ZC71-ZC74.
- TAUBMAN MA, WANG HY, LUNDQVIST CA (1991). The Cellular Basis of Host Responses in Periodontal Diseases. In Hamada S. Holt S.C. *Quintessence Publishing*,

199–208.

- TELES FR, TELES RP, MARTÍN L, SOCRANSKY SS, HAFJEJEE AD (2012). Relationships Among Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- α , Adipokines, Vitamin D, and Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83(9): 1183–91.
- TOKER H, PIRIM GORGUN E, KORKMAZ EM (2017). Analysis of IL-6, IL-10 and NF-KB Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. *Central European Journal of Public Health*, 25(2): 157–62.
- TOLOK K, SCHENCK K (1985). Activity of Serum Immunoglobulins G, A, and to Six Anaerobic Oral Bacteria in Diagnosis of Periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 20: 113–21.
- TONETTI M (1993). Etiology and Pathogenesis In: Lang N.P Karring T. Eds. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology Berlin. *Quintessenz Verlags-GmbH*, S: 54–89.
- VAN DYKE TE, SCHWEINEBRATEN M, CIANCÍOLA LJ, OFFENBACHER S, GENCO RJ (1985). Neutrophil Chemotaxis in Families with Localized Juvenile Periodontitis. Phagocytosis, Superoxide Production and Specific Granule Release. *Journal of Periodontal Research*, 20: 503–14.
- VERMA S, LI SH, WANG CH (2003). Resistin Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine-Endothelial Interaction. *Circulation*, 108: 736–40.
- LALLY WE, BAEHNI P, ARTHUR M (1980). Local Immunoglobulin Synthesis in Periodontal Disease. *Journal of Periodontal Research*, 15: 159–64.
- WANG S (2017). Glycemic Control and Adipokines after Periodontal Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *Brazilian Oral Research* 31(0): 1–9.
- WILLIAMS RC, JEFFCOAT MK (1985). Fluoribiphen: A Potent Inhibitor of Alveolar Bone Resorption in Beagles. *Science*, 227: 640–42.
- WONG DT (2006). Salivary Diagnostics Powered by Nanotechnologies, Proteomics and Genomics. *J Am Dent Assoc*, 137: 313–21.
- YEH C, CRISTODOULIDES NJ, FLORIANO PN, REDDING SW (2013). NIH Public Access. 127(7): 651–61.
- YUE Y, LIU Q, XU C, LOO WT, WANG M, WEN G, CHEUNG MN, BAI LJ, OU YD, CHOW LW, HAO L, TIAN Y, LI JL, YIP AY, NG EL (2017). Comparative Evaluation of Cytokines in Gingival Crevicular Fluid and Saliva of Patients with Aggressive Periodontitis. *Int J Biol Markers*, 28(1): 108–12.
- ZHU J, GUO B, GAN X, ZHANG L, HE Y, LIU B, CHEN X, ZHANG S, YU H (2017). Association of Circulating Leptin and Adiponectin with Periodontitis : A Systematic Review and Meta-Analysis. 8: 1–14.
- ZIMMERMANN GS, BASTOS MF, GONÇALVES TE, CHAMBRONE L, DUARTE PM (2013). Local and Circulating Levels of Adipocytokines in Obese and Normal Weight Individuals With Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 84(5): 624–33.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Emrah BİLEN

Doğum Tarihi ve Yeri : Elazığ/ 1992

Uyruğu : T.C

Medeni Durumu : Evli

İletişim Adresi : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Beşevler/ ANKARA

Telefon : 05512087114

Elektronik Posta : emrah_bln2332@hotmail.com

II-Eğitimi

Yabancı Dil : İngilizce

Üniversite : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Lise : Ahmet Kabaklı Anadolu Öğretmen Lisesi/ Elazığ

Ortaokul/ İlkokul : Fatih Mehmet İlköğretim Okulu/ Elazığ

III-Ünvanı

Diş Hekimi, 2015

IV- Bilimsel Etkinlikler

Ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan yayınlar

Bilen E, Talamanov DM, Tezel A, Karahan ZC. 2018 ‘‘Evaluation of Serum and Saliva Levels of Resistin and IL-6 in Generalized Aggressive Periodontitis After Non-surgical Periodontal Treatment’’ *Ponte Journal* 11(1) DOI: 10.21506/j.ponte.2018.11.13

Karagöz UB, Bilen E, Unsal E. 2018 ‘‘Diode Lazer ile Kozmetik Gingival Konturlama’’ *Diş Hekimliğinde Estetik İmplant* 13(40): 42-48

Bilen E, Afandiyev M, Tezel A. 2019. ‘‘Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavide Kullanılan Aletlerin Etkinlikleri: El Aletleri, Ultrasonik Aletler, Döner Aletler’’ 2018-61865

Uluslararası kongrelerde sunulan sözlü sunum veya poster bildirileri

Bicer B, Bilen E. ‘‘İnternal Kök Rezorpsiyonu Gözlenen Maxiller Sol 2. Premolar Dişin Multidisipliner Tedavisi: Olgu Sunumu Adana/2018

Afandiyev M, Bilen E, Kahkeci M, Akkaya M, Ahmadov R. The Treatment of Multiple Gingival Recessions: Coronally Advanced Flap Associated With A Connective Tissue Graft. Amsterdam/2018

Erdil D, Bilen E, Tezel A. Covering the Exposed Root Surface With Gingival Unit Graft Amsterdam/2018

Bilen E, Talamanov DM, Tezel A, Karahan ZC, Afandiyev M. ‘‘ Generalize agresif periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası serum resistin, visfatin ve IL-6 seviyesinin değerlendirilmesi’’Sözlü Bildiri. *Türk Periodontoloji Derneği 48. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 27. Bilimsel Sempozyumu. Antalya/2018*

Bilen E. ‘‘Dudağın yeniden konumlandırılması ile gummy smile olgularına alternatif yaklaşım: bir olgu sunumu’’ TDB 24. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi Ankara/2018

Bilen E, Erdil D, Afandiyev M, Talamanov DM, Karagöz B. ‘‘ Laterale Pozisyone Flep ile Subepitelyal Bağ dokusu Greftin Kombine Uygulaması: bir Olgu Sunumu’’ TDB 24. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi Ankara/2018

Kahkeci M, Bilen E, Afandiyev M, Tezel A. ‘‘ Sodyum hipoklorite bağlı oluşan gingival nekrozun periodontal rehabilitasyonu’’ Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 26. Bilimsel Sempozyumu. İstanbul/ 2018

Bilen E, Kahkeci M, Afandiyev M, Tezel A. ‘‘Periimplanter yapışık dişeti miktarının Edlan Mejchar tekniği ile artırılması’’ Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 26. Bilimsel Sempozyumu. İstanbul/ 2018

Yelekci S, Bilen E, Unsal E, Cambazoglu M. ‘‘Rehabilitation of Resorbed Maxilla with Implaant Supported Fixed Prosthesis Following Sinus Augmentation: A Case Report’’ 9Th Annual International Symposium of Advanced Protocols in Oral Implantology Symposium. 2017/ Belgrad

Aktay E, Bilen E, Ozbeycan A, Tezel A. Increasing of Periimplanter Attached Gingival with Using Edlan Mejchar Technique: A Case Report’’ 10Th Annual International Symposium of Advanced Protocols in Oral Implantology Symposium. 2018/ Antalya

Afandiyev M, Bilen E, Kahkeci M, Erdil D, Akkaya M. ‘‘ Roll Flap Technique for Peri-implant Soft Tissue Augmentation In Posterior Mandible’’ 10Th Annual International Symposium of Advanced Protocols in Oral Implantology Symposium. 2018/ Antalya

Afandiyev M, Bilen E, Mammadov C, Ozkiran Z, Akkaya M. ‘‘ Maksiller estetik bölgede yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ve implant yerleştirilmesi’’ TDB 24. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi Ankara/2018

Talamanov DM, Ahmadov R, Tezel A, Bilen A. ‘‘ Tek Dişeti ekilmesinin Koronale Kaydırılan Flep ile Bağ dokusu grefti ile kapatılması’’ TDB 24. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi Ankara/2018