

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ VE TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA AGE, RAGE, sRAGE,  
IL-17 MİKTARININ VE AGE/sRAGE ORANININ BELİRLENMESİ

Arş. Gör. Alper AYDOĞDU

Periodontoloji Programı

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ VE TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA AGE, RAGE, sRAGE,  
IL-17 MİKTARININ VE AGE/sRAGE ORANININ BELİRLENMESİ

Arş. Gör. Alper AYDOĞDU

Periodontoloji Programı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğrt. Üyesi Yağmur Deniz YILDIRIM

ANKARA

2023

**ONAY SAYFASI**

02.11.2023

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na

Dt. Alper AYDOĞDU'nun 02.11.2023 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında 'Periodontitisli ve Tip 2 Diyabetli Hastalarda AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 Miktarının ve AGE/sRAGE Oranının Belirlenmesi' başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** Prof. Dr. Ayşe Ezel BERKER

**Tez Danışmanı:** Dr. Öğrt. Üyesi Yağmur Deniz YILDIRIM

**Üye:** Prof. Dr. Güliz N. GÜNCÜ

ONAY: Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tülin TANER

Dekan

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>

o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir

02/11/2023

Dt. Alper AYDOĞDU

i

<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Dr. Öğretim yesi Yağmur Deniz YILDIRIM danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dt. Alper AYDOĞDU

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez dönemim boyunca bana yol gösterip desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Yağmur Deniz Yıldırım'a,

Uzmanlık eğitimimde akademik bilgileri ve klinik tecrübelerini benimle paylaşan, tez dönemimde benden yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Ezel Berker'e,

Uzmanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım, Prof. Dr. Abdullah C. Akman, Prof. Dr. Rahime M. Nohutcu, Prof. Dr. Nermin Yamalık, Prof. Dr. Alev Akalın, Prof. Dr. Burak Demiralp, Prof. Dr. Güliz N. Güncü, Doç. Dr. Gencay Keçeli, Dr. Öğretim Üyesi Burak Kutlu, Dr. Öğretim Üyesi Tuğba Duruel, Dr. Öğretim Üyesi Buket Acar, Öğretim Görevlisi Hanife Merva Parlak, Öğretim Görevlisi Meltem Özdemir Kabalak'a

Tez çalışmamın İmmünoloji kısmında bilimsel ve teknik desteklerini esirgemeyen, Prof. Dr. İlhan Tezcan, Prof. Dr. Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz ve Biyolog Begüm Çiçek'e,

Yine tez çalışmamın Endokrinoloji ayağının yürütülmesinde bana yardımcı olan Doç. Dr. Uğur Ünlütürk ve Yan Dal Arş. Gör. Dr. Banu Ertürk'e,

Bana mesleki ve mesleki olmayan her konuda tecrübeleriyle destek olan Dr. Dt. Tolga Genç, Doç. Dr. Onurcem Duruel ve Uzm. Dt. Ali Tuğrul Gür'e,

Uzmanlığım boyunca dostluklarını ve desteklerini bana her daim hissettiren, fikirleri ve tartışmalarımızla mesleki anlamda ileriye gitmemi sağlayan, sayısız ameliyatı birlikte geliştirerek bitirdiğimiz Uzm. Dt. Murat Haktan Durmaz ve Dt. Alp Can Dulda'ya,

Aynı odayı ve arkadaşlıklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamızın ortaya çıkabilmesi için maddi destek aldığım H.Ü.B.A.B.'a

Yaşamım boyunca hep arkamda durarak bugünlere gelmemde benden desteklerini, emeklerini ve sevgilerini hiç esirgemeyen canım annem Selime Aydoğdu, babam İbrahim Aydoğdu ve ablam Aysun Karaaslan'a

Sevgisini göstermek konusunda tanıdığım en bonkör canlı olan, en kötü geçen günlerde dahi eve geldiğimde her seferinde beni en enerjik haliyle karşılayarak bana yaşam enerjisi aşıl原因, mama ve uyku canavarı oğlum Luka'ya,

Diş hekimliği hayatımın öğrencilik yıllarından beri yanımda olan, beni her anlamda daha iyi bir insan haline getiren ve bana varlığıyla her seferinde ne kadar şanslı olduğumu hatırlatan, en yakın arkadaşım, en büyük destekçim, canım eşim Burcu Aydoğdu'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Aydoğdu, A., Periodontitisli ve Tip 2 Diyabetli Hastalarda AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 Miktarının ve AGE/sRAGE Oranının Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Programı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.**

Periodontitis diyabetli bireylerde glisemik kontrolü olumsuz yönde etkilemekte ve komplikasyon riskini arttırmaktadır. Diyabet ise kontrol edilemediği takdirde periodontal hastalık ve buna bağlı diş kaybı riskini arttırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, diyabetik hastalarda periodontitis varlığında tükürük ve dişeti oluğu sıvısındaki AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 seviyelerinin ve AGE/sRAGE oranının değerlendirilmesidir. Çalışmaya 64 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar, klinik ve radyolojik muayene sonuçlarına göre 'Diyabeti ve periodontal hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler (SS)' (n=16), 'Diyabeti olmayan periodontitisli hastalar (SP)' (n=16), 'Diyabeti kontrol altında olan periodontitisli hastalar (DP)' (n=16), 'Diyabeti kontrol altında olmayan periodontitisli hastalar (KDP)' (n=16) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Tüm grupların periodontal klinik parametreleri ölçülmüş, en derin sondlama derinliğine sahip 6 diştten DOS örnekleri alınmış ve hastalardan tükürük örnekleri toplanmıştır. DOS ve tükürük örneklerinde AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 düzeyleri ELİSA kitleriyle ölçülmüş ve AGE/sRAGE oranı belirlenmiştir. SP, DP, KDP gruplarına ait DOS AGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu, DOS sRAGE değerlerinin ise az olduğu görülmüştür. KDP grubuna ait DOS IL-17, DOS AGE/sRAGE ve tükürük AGE/sRAGE değerlerinin SS grubuna göre önemli derecede az olduğu saptanmıştır. 'DP-KDP' grubuna ait tükürük AGE/sRAGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu, tükürük sRAGE değerlerinin SP grubuna göre önemli derecede az olduğu görülmüştür. KDP grubuna ait DOS IL-17, DOS AGE, DOS AGE/sRAGE ve tükürük AGE/sRAGE değerlerinin, DP grubuna göre önemli dercede fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda klinik parametreler ile yaş, DOS IL-17, DOS AGE, DOS AGE/sRAGE, tükürük AGE/sRAGE arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptanmış ve DOS sRAGE değeri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,05).

**Anahtar Kelimeler:** periodontitis, diyabet, AGE, sRAGE, IL-17, DOS



## ABSTRACT

**Aydoğdu, A., Determination of AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 Levels and AGE/sRAGE Ratio in Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes, Hacettepe University Faculty of Dentistry Periodontology Specialization Programme, Ankara, 2023.**

Periodontitis negatively affects glycemic control in individuals with diabetes and increases the risk of complications. Diabetes, if uncontrolled, increases the risk of periodontal disease and associated tooth loss. The aim of this study was to evaluate AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 levels and AGE/sRAGE ratio in saliva and gingival crevicular fluid in the presence of periodontitis in diabetic patients. The study included 64 patients. These patients were divided into 4 groups according to the results of clinical and radiologic examinations as 'Healthy individuals without diabetes and periodontal disease (SS)' (n=16), 'Periodontitis patients without diabetes (SP)' (n=16), 'Periodontitis patients with diabetes under control (DP)' (n=16), 'Periodontitis patients with uncontrolled diabetes (PDP)' (n=16). Periodontal clinical parameters of all groups were measured, GCF samples were taken from the 6 teeth with the deepest probing depth and saliva samples were collected from the patients. AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 levels in GCF and saliva samples were measured with ELISA kits and AGE/sRAGE ratio was determined. It was observed that the GCF AGE values of SP, DP, KDP groups were significantly higher than the SS group, while the GCF sRAGE values were lower. GCF IL-17, GCF AGE/sRAGE and salivary AGE/sRAGE values of KDP group were significantly lower than SS group. Salivary AGE/sRAGE values of the 'DP-KDP' group were significantly higher than the SS group, while salivary sRAGE values were significantly lower than the SP group. GCF IL-17, GCF AGE, GCF AGE/sRAGE and salivary AGE/sRAGE values of the KDP group were significantly higher than those of the DP group. In our study, a positive and significant correlation was found between clinical parameters and age, GCF IL-17, GCF AGE, GCF AGE/sRAGE, salivary AGE/sRAGE and a negative and significant correlation was found between GCF sRAGE value (p<0.05).

**Key Words:** periodontitis, diabetes mellitus, AGE, sRAGE, IL-17, GCF

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontitis	5
2.2. Diyabet	7
2.3. Periodontitis – Diyabet ilişkisi	9
2.3.1. Diyabetin periodontitis üzerine etkisi	11
2.3.2. Periodontitisin diyabet üzerine etkisi	13
2.4. Biyobelirteçler	14
2.4.1. AGE	15
2.4.2. RAGE	15
2.4.3. AGE/RAGE oranı	16
2.4.4. sRAGE	17
2.4.5. IL-17	18
2.5. Periodontal Tanı Yöntemleri	20
2.5.1. Dişeti oluğu sıvısı (DOS)	20
2.5.2. Tükürük	21

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>23</b>
3.1. Hastaların Seçilmesi	23
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	24
3.3. Tip 2 Diyabet Hastalarının Glukoz ve HbA1c Verilerinin Elde Edilmesi	25
3.4. Klinik Değerlendirmeler	25
3.4.1. Sondlama Derinliği (SD):	25
3.4.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS):	25
3.4.3. Gingival İndeks (Gİ):	26
3.4.4. Plak İndeksi (Pi):	26
3.4.5. Sondlamada Kanama (SK):	27
3.5. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	27
3.6. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi	27
3.7. DOS ve Tükürükteki Biyobelirteç Miktarlarının Belirlenmesi	28
3.7.1. AGE'nin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi	28
3.7.2. RAGE'nin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi	29
3.7.3. sRAGE'nin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi	29
3.7.4. IL-17'nin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi	30
3.8. İstatistiksel Analizlerin Yapılması	31
<b>4. BULGULAR</b>	<b>32</b>
4.1. Demografik Özellikler	32
4.2. Tüm Ağız Klinik Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	33
4.3. Tükürük ve DOS'ta Bulunan Biyobelirteçler	35
4.4. Çalışma Parametreleri ile Cinsiyet Karşılaştırması	37
4.5. Çalışma Parametreleri ile Yaş Arasındaki Korelasyon	38
4.6. Çalışma Parametreleri ile Hb1Ac Arasındaki Korelasyon	38
4.7. Tüm Ağız Klinik Parametreleri ile DOS ve Tükürük Değerleri Arasındaki Korelasyon	39
4.8. SS, SP Grupları ile 'DP-KDP' Grubunun Karşılaştırılması	42

<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>56</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>58</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>67</b>
<b>EK-1: ETİK KURUL ONAYI</b>	<b>67</b>
<b>EK-2: ORJİNALLİK RAPORU</b>	<b>68</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**$\Gamma\delta$**  Gama delta

**ADA** Amerikan Diyabet Derneği

**AGE** İleri glikasyon son ürünü

**cRAGE** Bölünmüş RAGE

**CRP** C-reaktif protein

**CSF** Koloni uyarıcı faktör

**DOS** Dişeti oluğu sıvısı

**ELİSA** Enzim bağlı immün assay

**esRAGE** Endojen salgılayıcı RAGE

**Gİ** Gingival indeks

**HbA1c** Glikolize hemoglobin

**İFN** İnterferon

**IL-1 $\beta$**  İnterlökin-1 $\beta$

**IL-17** İnterlökin-17

**KAS** Klinik ataçman seviyesi

**MAPK** Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz

**MMP** Matriks metaloproteinaz

**mRNA** Mesajcı ribonükleik asit

**NADPH** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

**NF-κB** Nükleer faktör-kappa B

**NKT** Doğal öldürücü T

**OPG** Osteoprotegerin

**PBS** Fosfat tamponlu salin

**PCR** Polimeraz zincir reaksiyonu

**PGE2** Prostaglandin E2

**Pİ** Plak indeksi

**PMN** Polimorfonükleer

**RAGE** İleri glikasyon son ürünü reseptörü

**RANKL** NF-κB ligand

**SD** Sondlama derinliği miktarı

**SK** Sondlamada kanama

**sRAGE** Çözünebilir RAGE

**TGF** Dönüştürücü büyüme faktörü

**Th17** T yardımcı-17

**TNF-a** Tümör nekrotizan faktör-a

**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
4.1. Demografik Özellikler.	32
4.2. Tüm Ağız Klinik Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.	34
4.3. Tükürük ve DOS'ta Bulunan Biyobelirteçlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması.	36
4.4. Çalışma Parametreleri ile Cinsiyet Karşılaştırması.	37
4.5. Çalışma Parametreleri ile Yaş Arasındaki Korelasyon.	38
4.6. Çalışma Parametreleri ile HbA1c Arasındaki Korelasyon.	39
4.7. Tüm Ağız Klinik Parametreleri ile DOS ve Tükürük Değerleri Arasındaki Korelasyon.	41
4.8. SS, SP Grupları ile DP-KDP Grubunun Karşılaştırılması.	43

## 1. GİRİŞ

Periodontitis dental plak biyofilminin birikimiyle başlayan, mikrobiyal disbiyozun yıkıcı inflamatuvar yanıtla oluşan kronik inflamatuvar ,enfeksiyöz bir hastalıktır (1). Klinik bulguları; ataçman kaybı, cep oluşumu ve alveolar kemik rezorpsiyonu olan periodontitise; esas olarak, bakteriyel biyofilm tarafından indüklenen konağın immünoinflamatuvar yanıtı neden olur (2). Dişeti kenarında uzun süreli bakteri birikimi, biyofilmin olgunlaşmasına ve subgingival bölgelerde periodontal patojenlerin artışına neden olur. Kalıcı bakteri yükü ve diş eti dokularının sürekli inflamasyonu, diş eti oluşunun derinleşmesine ve derin bir periodontal cep oluşumuna yol açar. Subgingival patojenlerle zenginleşen biyofilm, başta diş destekleyen kemik ve kollajen lifler olmak üzere dokuların geri dönüşümsüz kaybına yol açar (3).

Diyabet, periodontitis ile güçlü bir şekilde ilişkilidir; periodontitis için en önemli risk faktörlerinden biridir ve periodontitis diyabetin altıncı komplikasyonu olarak bilinmektedir (4). Diyabet, pankreasın yeterli insülin üretmemesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması durumunda ortaya çıkan ciddi, kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (5). Tip 1 ve tip 2 diyabet, diyabetin başlıca kategorileridir. Tip 1 diyabet, pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı insülin eksikliğinden kaynaklanır. İnsülin eksikliği, kan şekeri seviyelerinin kontrol edilememesine yol açar ve hiperglisemi gelişir. Tip 1 diyabetin, genetik yatkınlık ve çevresel bir tetikleyicinin birleşiminden kaynaklandığına inanılmaktadır. Tip 1 diyabet, tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur (2). Tip II diyabet, kan şekeri seviyesinin yükselmesine neden olan bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci ile karakterize edilir (6). Tip 2 diyabet, tüm diyabetik hastaların %90'ından fazlasını oluşturur. Büyük ölçüde sigara tüketimi, düzensiz ve aşırı beslenme, yaşlanma ve hızlı kentleşme gibi yaşam tarzı değişikliklerine bağlanmaktadır (4).

Hiperglisemi, diyabetle ilgili komplikasyonların gelişmesine neden olur (2). Bunlar arasında ateroskleroz, retinopati, miyokard enfarktüsü, nöropati, nefropati,



gecikmiş yara iyileşmesi ve artmış enfeksiyon riski yer alır (6). 2008 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) periodontitisi diyabetin bir komplikasyonu olarak tanımlamıştır (7). Mevcut kanıtlar periodontal hastalıkların diyabetle bağlantılı olduğunu ve komplikasyonları üzerindeki etkisinin glisemik kontrol seviyesiyle ters orantılı olduğunu göstermektedir (8).

Tip 2 diyabetli hastalarda periodontitis riski, olmayan hastalara göre 3-4 kat daha fazladır (7). Artan HbA1c seviyeleri, periodontitis dahil olmak üzere diyabet komplikasyonlarının artmasına neden olarak hastalıklar arasında çift yönlü bir ilişki oluşturur (2). Periodontitis diyabetin sadece bir komplikasyonu değil, aynı zamanda bir risk faktörüdür (7). Periodontitisin diyabet üzerindeki etkisi, bakterilerin veya bakteri ürünlerinin konağın sistemik dolaşımına girmesiyle ilişkili olabilir (5). Bu nedenle, bu bozuklukların patogenezi ve tedavisini daha iyi anlamak için periodontitis ve tip 2 diyabet arasındaki etkileşim mekanizmasını incelemek büyük önem taşımaktadır (7).

Son yıllarda, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) majör diyabetik komplikasyonların başlıca nedenlerinden biri olduğuna inanılmaktadır (9). AGE'ler, proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin indirgeyici şekerlerle enzimatik olmayan glikasyonu ve oksidasyonu ile oluşan, geri dönüşümsüz katkı maddelerinin heterojen gruplarıdır (10). AGE'ler çeşitli yollar aracılığıyla endojen veya ekzojen olarak oluşurlar (11) ve hem yaşlanma sırasında hem de diyabette dokuda birikme oranları artar. AGE'lerin dokularda birikmesi, ileri glikasyon son ürünlerinin reseptörlerinin (RAGE) seviyesini artırabilir (9).

RAGE, immüno globulin süper ailesine üye olan ve AGE'ler de dahil olmak üzere geniş bir ligand spektrumu ile etkileşime girebilen hücre yüzeyi molekülleridir. Hiperglisemide hem AGE hem de RAGE düzeylerinin artması, onarımın bozulmasına ve alveol kemik kaybının artmasına neden olur. Bu diyabetik bir bireyin periodonsiyumuna bakteri atağı olduğunda, aşırı inflamatuvar sitokin salınımı ve daha fazla inflamatuvar yanıt ile daha hızlı ve daha ciddi bir yıkım olacağı anlamına gelir (6).

AGE'ler, RAGE ile etkileşime girerek nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)-oksidazın aktivasyonu yoluyla reaktif oksijen türlerinin üretilmesine neden olur, bu da nükleer faktör-kappa B'yi (NF-κB) aktive eder ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artmasına neden olur (10). AGE'lerin RAGE ile etkileşimi, diyabetin komplikasyonlarında artışa neden olur (6) ve periodontal yıkımı teşvik eder. Ayrıca immün fonksiyon bozukluğuna, hücrel strese ve periodontitisin ilerlemesine neden olur (12).

RAGE'ler hücre zarından ayrıldıklarında RAGE'nin çözünebilir formları (sRAGE) olarak adlandırılır (12). sRAGE, bölünmüş RAGE (cRAGE) ve endojen salgılayıcı RAGE'den (esRAGE) oluşur. sRAGE'nin sitozolik kuyrukları ve transmembran alanları yoktur ve kanda dolaşırlar. cRAGE, tam uzunluktaki RAGE'den proteolitik olarak ayrılır, esRAGE ise tam uzunluktaki RAGE'ye mesajcı RNA'nın (mRNA) eklenmesiyle oluşturulur (10). sRAGE, bir tuzak reseptörü (*scavenger*) olarak AGE'ye bağlanabilir (13) ve dolaşımdaki AGE'lerin RAGE'lere bağlanmasını önler. Ayrıca AGE'nin RAGE ile etkileşiminden kaynaklanan olumsuz etkilere karşı hücre koruyucu etkileri vardır (12).

Aktive edilmiş CD4+ T hücreleri tarafından salgılanan bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-17'nin (IL-17), periodontitis gibi enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklarda rol oynayan önemli bir sitokin olduğu bildirilmektedir (3, 14). Periodontitisli hastalarda yüksek IL-17 seviyeleri saptanmıştır (15). Çalışmalar, IL-17 ile tip 2 diyabet arasında bir ilişki olduğunu ve IL-17'nin tip 2 diyabetin patogenezinde anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur (16, 17).

Kolayca ve invaziv olmayan bir şekilde toplanan oral sıvılar, periodontal hastalık için hastaya özel teşhis testlerinin temelini oluşturması açısından çokça çalışılmaktadır (18). Tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinin periodontal durumu yansıttığı, biyobelirteç tespiti ve hastalığın etiyopatogenezini araştırmak için güvenilir ortamlar olabileceği gösterilmiştir (19).

Bu çalışmanın amacı, diyabetik hastalarda periodontitis varlığında tükürük ve gingival oluk sıvısındaki AGE, RAGE, sRAGE ve IL-17 seviyelerinin belirlenmesi ve

bunların sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslanarak, AGE/sRAGE oranının hastalıkla ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periodontitis

Periodontitis; bakteriyel olarak indüklenen, konağın immün yanıtı tarafından modifiye edilen, multifaktöriyel, kronik inflamatuvar ve enfeksiyöz bir hastalıktır (6). Diş destek dokularının (periodontal ligament, sement ve alveolar kemik) ilerleyici yıkımı ile karakterizedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %61,9'unu etkilemesi onu en önemli sağlık problemlerinden biri yapmaktadır (7). Periodontitisin ortaya çıkışı ve gelişimi konak immün yanıtı, yerel mikrobiyota ve bunların metabolitleri ile yakından ilişkilidir (20). Periodontitisin en önemli etiyolojik faktörü, dental biyofilmin disbiyozudur (4). Lokal immün yanıt ve periodontal flora, fizyolojik koşullar altında dinamik bir denge içindedir (20). Diş yüzeylerinde bakteriyel biyofilm birikimi, başlangıçta gingivitis olarak bilinen dişeti inflamasyonuna neden olur (6). Normal fizyolojik koşullar altında ağız hijyeninde iyileşme meydana gelmesi, inflamasyonun ortadan kalkmasıyla sonuçlanmaktadır (6).

Periodontitise geçiş, dental plaktaki aerobik gram pozitif bakteri türlerinin anaerobik gram negatif türlere kayması, genetik değişiklikler ve konak çevre faktörleri gibi çeşitli nedenler sonucunda gerçekleşmektedir (21). Anahtar patojenlerin kolonizasyonu veya mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler tüm topluluğun patojenitesinde bir artışa ve konak-doku homeostazının bozulmasına yol açar (20). Bakteriyel biyofilmin temel etken olduğu ancak tek başına periodontitise neden olmak için yeterli olmadığı düşünülmektedir (6). Periodontal hastalığın etiyolojisinde, biyofilimde bulunan bakterilere karşı konağın verdiği immün yanıt önemli yer tutmaktadır (8). Konağın immün tepkisinin aşırı aktif hale gelmesi; inflamatuvar faktörlerin salınmasına ve immün hücrelerin infiltrasyonuna yol açarak periodontitis oluşumuna neden olmaktadır (20).

Konak periodontal hücrelerinin patojenlere karşı immün yanıtının büyüklüğü çok önemlidir, çünkü bu yanıt doku direncini ve konak duyarlılığını düzenler ve periodontitisin klinik sonucunu belirler. İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Tümör nekrotizan faktör-

a (TNF-a), prostaglandin E2 (PGE2) ve matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) gibi bazı kritik inflamatuvar mediatörler, esas olarak T yardımcı hücreleri tarafından düzenlenen immün yanıtta önemli rol oynarlar. Periodontal patojenler, inflamatuvar mediatörlerin üretimi yoluyla doğal bağışıklığı aktive eder ve periodontal hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (21).

Periodontitiste meydana gelen doku tahribatı, periodontal ligamentin kollajen liflerinin parçalanmasıyla sonuçlanır, bu da diş eti ile diş arasında periodontal cep oluşmasına neden olur. Periodontal cep, görsel muayenede anlaşılacakla birlikte periodontal sond kullanılarak değerlendirme yapılması önemlidir. Periodontitis yavaş ilerleyen bir hastalıktır, erken aşamalarda durum genellikle asemptomatiktir, ağrılı değildir ve çoğu hasta diş hareketliliğine yol açacak kadar ilerlemesiyle farkına varmaktadır. Cepler, periodontal ligament liflerinin daha fazla tahrip olması ve ilerleyen ataçman kaybıyla paralel olarak alveol kemiğinin rezorpsiyonu sonucu derinleşir. İleri periodontitis; dişeti eritemi ve ödemi, dişeti kanaması, dişeti çekilmesi, diş mobilitesi, periodontal ceplerden süpürasyon ve diş kaybı ile karakterizedir (22).

Periodontitisin sınıflandırması karmaşıktır; klinik tabloyu, tanı yaşını, hastalığın ilerleme hızını ve riski artırabilecek sistemik ve lokal faktörleri dikkate alır (22). Periodontitisin tanısında, periodontal hastalığın evresi ve derecesi belirlenmelidir. Evre, periodontal yıkımın şiddetini ifade eder ve dört aşamaya ayrılmıştır. Evre I periodontitisin başlangıcına ve Evre 4 ileri periodontitise tekabül eder. Derece, periodontitisin ilerleme hızının bir göstergesi olarak kullanılır. Dereceyi kötüleştiren ve periodontitisin tedavisini etkileyen risk faktörleri arasında sigara tüketimi, diyabet ve kronik iltihabi hastalıklar bulunur (23).

Sigara tüketimi, baskılanmış immün yanıt, stres, genetik, sosyoekonomik durum ve sistemik hastalıklar da dahil olmak üzere periodontitis için çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır (6). Periodontitis; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları, tümör gibi sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (20). Bazı risk faktörlerinden farklı olarak, diyabetin

periodontitis için önemli bir risk faktörü olduğu birçok meta-analizle doğrulanmıştır (24-26).

## 2.2. Diyabet

Diyabet, dünya çapında hızla artan insidansa sahip olan kronik metabolik bir sendromdur (4). İnsülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklarla birlikte kronik hiperglisemi ile karakterize, multifaktöriyel bir hastalıktır (2). Diyabetin gelişimi; genetik yatkınlık, fiziksel ve sosyal çevreler ile davranışsal faktörler tarafından yönlendirilir (4). Erken belirtileri; susama, poliüri, görme bulanıklığı ve kilo kaybını içermektedir (2).

Diyabetin 2 ana formu vardır, tip 1 diyabet (insüline bağımlı) ve tip 2 diyabet (insüline bağımlı olmayan) (6, 8). İnsülin sekresyonu veya insülin üretimindeki genetik bir bozukluktan (monogenik diyabet, konjenital diyabet), hastalıklardan (kistik fibrozla ilişkili diyabet) veya ilaçlardan/kimyasallardan (steroid diyabet) kaynaklanan başka diyabet türleri de bulunmaktadır (27).

Tip 1 diyabet, lenfositlerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin pankreastaki Langerhans adacıklarında yer alan Beta hücrelerine saldırarak onları yok etmesi ve insülin eksikliğine yol açması sonucu oluşan organa spesifik bir otoimmün hastalıktır (8). Çevresel faktörler ve genetik yatkınlık tip 1 diyabet duyarlılığında rol oynar. Tip 1 diyabet, esas olarak çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlerde gelişme eğilimindedir ve tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur (2).

Tip 2 diyabet, yetersiz insülin sekresyonu ve aşırı veya uygunsuz glukagon sekresyonu ile birlikte insülin direncinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize edilen bir hastalıktır (8). Tip 2 diyabette daha az insülin üretilir ve vücut hücreleri insülinin etkilerine karşı giderek daha dirençli hale gelir. İnsülin vücut hücrelerine kandan glikoz almaları için sinyal vermekle görevlidir, bu nedenle insülindeki azalma hiperglisemiye yol açmaktadır (2). Tip 2 diyabetin etiyolojisi karmaşıktır. Yaş, genetik, ırk ve etnik köken gibi risk faktörlerinin yanı sıra diyet, fiziksel aktivite ve sigara içme

gibi çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Bu faktörler hedef organların insülin duyarlılığını azaltır ve insülin üreten beta hücrelerini etkiler (8). Tip 2 diyabet, diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Tip 2 diyabet insidansı yaşla birlikte artar ve çoğu vaka 40 yaşından sonra teşhis edilir, ancak son zamanlarda genç erişkinlerde ve çocuklarda tip 2 diyabet insidansında bir artış görülmektedir (2).

Hiperglisemi, bireyleri klasik diyabet komplikasyonlarına yatkın hale getiren oksidatif stres artışına, proinflamatuvar yanıt ve vasküler değişikliklere neden olan çok çeşitli moleküler ve hücresele etkilere sahiptir (6). Hiperglisemi, çeşitli organların ve vücut sistemlerinin uzun vadeli hasarı ve işlev bozukluğundan kaynaklanan diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişmesine yol açar (2). Hiperglisemi periodontal doku onarımını bozabilir, periodontal ataçman kaybını arttırabileceği gibi inflamasyonu da arttırabilir (6). Diyabetin kardiyovasküler ve dolaşım sistemi (kardiyovasküler hastalık), böbrekler (nefropati), beyin ve serebral dolaşım sistemi (serebrovasküler hastalık, inme, bilişsel işlev bozukluğu), alt ekstremiteler (periferik vasküler hastalık, diyabetik ayak), bağışıklık sistemi (enfeksiyon riskinde artış) ve gözler (retinopati) dahil olmak üzere birçok vücut sistemi ve organı üzerinde önemli etkileri vardır (2).

Glisemik durum kategorilerinin genel kabul görmüş tanımları, Amerikan Diyabet Derneği (28) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Diyabet Federasyonu (29) işbirliği ile tanımlanmıştır. Diyabet tanısı rastgele bir venöz plazma glukoz testi, açlık plazma glukoz testi, 75 g oral glukozu takiben iki saatlik plazma glukoz tolerans testi veya tokluk sırasında glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümü ile konulabilir (2). HbA1c'nin ölçümü, kandaki hemoglobinin ne kadarının glikasyona uğradığını (glukoz ile kimyasal olarak bağlandığını) gösterdiğinden, diyabet kontrolünün uzun vadeli değerlendirmesinin bir parçası olarak tıbbi uygulamada rutin olarak kullanılmaktadır (2). Ortalama eritrosit ömrü 120 gün olduğu için glisemik kontrol 3 ayda bir HbA1c düzeyi izlenerek ölçülür. Genel olarak, hedef HbA1c düzeyinin %6,5'tan az olmasıdır (30).

Diyabet tedavisinin amacı, HbA1c'yi hedef değerin altında tutup kan şekerini kontrol ederek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini azaltmaktır.

Diyabetik olmayan bir kişide HbA1c tipik olarak 37 mmol/mol (%5,5) civarındadır. Geniş anlamda, <48 mmol/mol (<%6,5) HbA1c değerleri genellikle diyabetin kontrol altında olduğunu gösterir. HbA1c'deki azalmalar son derece önemlidir, çünkü HbA1c'deki her %1'lik düşüşün (yaklaşık 11 mmol/mol) diyabet komplikasyonlarında ölçülebilir azalmalar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Diyabet tedavisi yaşam boyu süren bir yaklaşıma gerektirir. Tip 1 diyabet tedavisi; diyetin dikkatli bir şekilde planlanmasını, fiziksel aktiviteyi, insülin enjeksiyonlarını ve kan şekeri düzeylerinin kendi kendine izlenmesini içerir. Tip 2 diyabetin tedavisi kilo verme, egzersiz, diyet kontrolü, kendi kendini izleme, sigarayı bırakma, oral hipoglisemik ilaçlar ve bazı durumlarda insülin enjeksiyonlarını içerir. Kesin tedavi stratejisi, genel amacı hiperglisemiye azaltmak olan klinik duruma göre uyarlanır (2).

### **2.3. Periodontitis – Diyabet ilişkisi**

Periodontitis ve diyabet, dünyadaki popülasyonlarda önemli halk sağlığı sorunları oluşturan, oldukça yaygın, kronik, bulaşıcı olmayan hastalıklardır (2). Her iki hastalık için de risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, etnik köken, düşük sosyoekonomik durum, genetik yatkınlık, sigara içme, obezite, düşük fiziksel aktivite düzeyi ve sağlıksız beslenme yer alır. Hem diyabet hem de periodontitis, artmış inflamasyon ve artan immünolojik yanıtla ilişkilidir. IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sistemik inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz inflamatuvar belirteci C-reaktif proteinin (CRP) yüksek seviyeleri, periodontitisin yanı sıra tip 2 diyabette de sürekli olarak gözlenmektedir (5).

Periodontitis ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki ilk olarak 1990'larda Pima Kızılderilileri üzerinde yapılan araştırmalarda kurulmuştur. Bu popülasyonlarda yapılan çalışmalar, diyabetik olmayan bireylere kıyasla diyabetik bireylerde periodontitisin şiddetinin ve prevalansının arttığını göstermiştir (31-33).

Periodontal inflamasyon ile glisemik durum ve diyabet komplikasyonları arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır (8). Diyabetin klasik komplikasyonları



retinopati, nöropati, nefropati, makrovasküler ve mikrovasküler hastalık olarak bilinmektedir. 1990'ların başında Loe (34), periodontitisi diyabetin altıncı komplikasyonu olarak tanımlamıştır.

Diyabet ile periodontitis arasında her birinin diğeri üzerinde olumsuz etkileri olan çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır (2). Özellikle duyarlı bireylerde, subgingival plaktan kaynaklanan bakteriyel tehdit, periodontal yumuşak ve sert dokuların yıkımına neden olur ve bu subgingival plak bakterileri aynı zamanda inflamasyon ve insülin direnci ile de ilişkilidir. Tersine, hiperglisemi subgingival mikrobiyomu etkileyerek periodontitisin şiddetini etkileyebilir (5). Periodontitis oluşumu diyabet riskini 3-4 kat artırabilmektedir (20). Diyabet, periodontitis için hem bir risk faktörü hem de modifiye edici bir faktördür. Diyabetli bireylerde periodontitis olma olasılığı daha yüksektir ve kontrolsüz diyabette periodontitisin şiddeti artış göstermektedir (6).

Diyabet ile periodontitis arasındaki ilişki her iki durumun altında yatan ortak patolojik özelliklerden kaynaklanır (4). Diyabet ve periodontitis arasında, polimorfonükleer hücre (PMN) fonksiyonunda değişiklik, adipokin üretiminde artış ve hem periodontitisli hem de diyabetli hastalarda inflamatuvar sitokin üretiminin artmasına neden olabilecek olası mekanik bağlantılar öne sürülmüştür (35). Artan kanıtlar, hem periodontitis hem de diyabetin patobiyolojisindeki oksidatif stres mekanizmalarını göstermektedir (36).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile antioksidanların göreceli eksikliği arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır (37). Normal koşullar altında reaktif oksijen türleri, antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi ve gen regülasyonu için faydalıdır. Bununla birlikte, aşırı miktarda olmaları, bir dizi patolojik değişikliğe neden olur (7). Oral mikrobiyal biyofilm, reaktif oksijen türlerinin salınmasını içeren bir konakçı inflamatuvar yanıtı indükler (36). Reaktif oksijen türleri, proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini önemli ölçüde artırarak periodontal doku yıkımına neden olur (7). Tip 2 diyabet ve komplikasyonlarında ana patojenik faktörlerden biri olan AGE'lerin oluşumu da reaktif oksijen türleri ile ilişkilidir (7). AGE'lerin reseptörleri ve

oksidatif stres aracılı yollarla olan etkileşimleri, diyabetten periodontitise ek bağlantılar sağlar (5).

### **2.3.1. Diyabetin periodontitis üzerine etkisi**

Periodontitis; diyabet, romatoid artrit, ateroskleroz, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, solunum hastalığı, Alzheimer ve düşük doğum ağırlığı gibi çeşitli sistemik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Bu sistemik hastalıklar arasında diyabet; proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, TNF-a) ekspresyonunu artırarak ve anti inflamatuvar mediatörlerin (TGF-B, IL-4, IL-10) seviyelerini önemli ölçüde azaltarak inflamasyonu artırabileceğinden periodontal hastalık ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (21).

Tip 1 ve tip 2 diyabet, diyabetten etkilenen dokularda artan inflamasyona benzer şekilde periodontal inflamasyonda da artışla birlikte çocuklarda ve yetişkinlerde periodonsiyumu etkilemektedir (15). Hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabet; iki ana periodontal hastalığın, gingivitis ve periodontitisin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Çalışmaların çoğu, tip 1 diyabete sahip yetişkinlerde ve çocuklarda gingivitis oranının önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabet, glisemik kontrolü iyi olan hastalara kıyasla periodontitis prevalansını 4 kat artırır. Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %64'ünde gingivitis görülmekle birlikte, gingivitisin tip 2 diyabet hastalarında daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabet, glisemik kontrolü iyi olan hastalara göre diyabetik hastalarda periodontitis riskini 3-4 kat artırır (8).

Diyabet hastalarında ortaya çıkan kronik hiperglisemi durumu, periodontitis için önemli bir risk faktörüdür (1). Diyabet hastalarının glisemik kontrol seviyesi, riski belirlemede anahtardır ve zayıf glisemik kontrol ile periodontitis riski artar (2). Diyabet etkili bir şekilde tedavi edilirse, hipergliseminin ilerlemesi önlenemez veya geciktirilebilir, bu da periodontitisin ilerlemesinin önüne geçebilir (5).

Sondlama sırasında kanama, periodontal inflamasyonun klinik bir göstergesidir. İyileştirilmiş glisemik kontrolün diş eti kanamasında azalma ile ilişkili

olduğu bildirilmiştir. İyileştirilmiş glisemik kontrolün yıkıcı aktivite patlamalarını ve hastalığın ilerlemesini azaltması beklenebilse de yeterli ağız hijyeni ve uygun periodontal tedavi, klinik sonuçlarda herhangi bir iyileşme için n koşullardır. Diyabetin periodontitisi etkilediği mekanizmalar arasında adipokin aracılı inflamasyon, nötrofil disfonksiyonu, AGE-RAGE etkileşimi ve kemiğin rezorpsiyonunda artış yer alır (6).

Diyabet, periodontal dokularda artmış inflamasyona katkıda bulunarak periodontitis riskini artırır. Diyabette, periodontal dokularda AGE'lerin birikiminde artış vardır ve AGE'ler ile reseptörleri (zellikle makrofajlarda bulunan AGE reseptörü RAGE) arasında lokal immün yanıt aktivasyonuna ve inflamatuvar yanıtta yol açan etkileşimler bulunmaktadır (2). Bu etkileşimler, IL-1β, TNF-a ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanmasında artışa ve kemik rezorpsiyonunu arttıran, NF-κB ligand/osteoprotegerin (RANKL/OPG) reseptör aktivasyonunun bozulmasına yol açar (2).

Tip 2 diyabette değişen/etkilenen kemik metabolizmasında yer alan birden fazla yol olabilir (6). İnfamatuvar sitokinlerin artan ekspresyonu, rezorpsiyonu uyararak daha büyük RANKL/OPG oranı ile birlikte artmış vasküler geçirgenliğe ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar (8). Oksidatif stres, kemik metabolizmasını etkileyen başka bir yoldur. Diyabette etkilenen ister tek bir mekanizma isterse birden çok mekanizmanın kombinasyonu olsun, bunların net kemik kaybına ve dolayısıyla periodontal hastalıkların şiddetinin artmasına neden olduğu açıktır. (6).

Diyabetik bireylerin tüm dokularında bulunan yüksek glikoz seviyeleri, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan yolaklar tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin daha fazla üretilmesine yol açar (8). Reaktif oksijen türleri, hücre apoptozunu indükleyebilir ve DNA'ya ve hücrelerin ve matrisin yapısal bileşenlerine zarar verebilir (8).

Adipositler ve proinflamatuvar adipokinler, proinflamatuvar ortama katkıda bulunur (2). Adiposit türevi biyoaktif maddeler olan adipokinler adipositler tarafından üretilen ve salgılanan moleküllerdir. Esas olarak leptin, resistin, lakton ve adiponektinden oluşurlar (20). Leptin, negatif geri bildirim yoluyla insülin üretimini engelleyebilir. Resistin, insülin direncini indükleyebilir ve glikoz ile lipid metabolizması bozukluklarına neden olabilir. Ancak adiponektin ise antiinflamatuvar ve antidiyabetik etkilere sahiptir (20). Tüm bu faktörler lokal doku hasarına, periodontal bağ dokuların yıkımında artışa, alveol kemiğinin rezorpsiyonuna, dolayısıyla periodontitisin alevlenmesine neden olurlar (2).

Şiddetli periodontitisi olan diyabetik hastaların, hafif periodontitisi olan diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında nötrofil kemotaksisinin baskılandığı ve ayrıca nötrofil apoptozunun bozuk olduğu belirtilmiştir. Bunun da nötrofillerin periodontal dokuda daha fazla tutulmasına yol açabileceği ve MMP'ler ve reaktif oksijen türlerinin sürekli salınımıyla daha fazla doku tahribatına neden olabileceği gösterilmiştir (22).

### **2.3.2. Periodontitisin diyabet üzerine etkisi**

Periodontal hastalık, subgingival biyofilmin neden olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar yanıt, biyofilm ürünleri tarafından tetiklenen mediatörlerin salgılanmasıyla karakterize edilir (27). İnflamasyon, diyabet ve periodontitisin patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (22). Diyabetik komplikasyonlar da artmış inflamasyonla bağlantılıdır (8). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet, sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek seviyeleri ile ilişkilidir (22).

Periodontal bakteri ve bakteri ürünlerinin, inflamatuvar sitokinler ve inflame periodontal dokularda lokal olarak üretilen diğer mediatörlerle birlikte dolaşıma girmesi sistemik inflamasyona katkıda bulunur. İnflamasyondaki bu artış, bozulmuş insülin sinyaline ve insülin direncine, dolayısıyla diyabetin alevlenmesine yol açar (2). Diyabetik bireylerde periodontal hastalığın glisemik kontrol üzerindeki etkilerini araştıran son yıllardaki çalışmalar, periodontitisli bireylerde zamanla glisemik kontrolün kötüleştiğini göstermektedir (38, 39).

Subgingival bakterilere karşı abartılı sistemik inflamatuvar yanıtın aktivasyonu, akut faz protein artışına ve interlökinler, TNF-a ve insülin direncini kolaylaştıran diğer proinflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin artışına yol açar (5). En kapsamlı olarak incelenenler arasında IL-1 $\beta$ , IL-6, PGE2, TNF-a, RANKL ve MMP'ler; (özellikle MMP-8, MMP-9 ve MMP-13) ve ayrıca T hücresi düzenleyici sitokinler (IL-12, IL-18), kemokinler ve IL-17 yer alır (22). Bu mediatörler özellikle diyabeti olan periodontitisli bireylerde, artış göstermekte ve genel sistemik inflamasyona yol açmaktadır. Dolayısıyla periodontal hastalıkla ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt, diyabetli hastaların glisemik kontrolünü ve komplikasyonlarını, olumsuz yönde etkilemektedir. Bu, hem periodontitis hem de diyabetten etkilenen hastalarda glisemik kontrolün kötüleşmesine ve komplikasyon riskinin artmasına neden olur (27).

Çeşitli meta-analizler etkili periodontal tedavinin HbA1c'de azalmaya yol açabileceğini doğrulamıştır. HbA1c'deki azalmalar diyabet komplikasyonları riskinin azalmasıyla ilişkilidir (40-42). Periodontal tedavi, biyofilmi ortadan kaldırarak inflamatuvar mediatörlerin azaltılmasına ve sistemik inflamasyonun azalmasına yol açar. Böylece, periodontal tedavi ile hipergliseminin azalmasının yanı sıra diyabet komplikasyon riski de azalmaktadır. (27). Periodontitis ve diyabetli bireylerin dolaşımdaki TNF-a, CRP ve oksidatif stres belirteçlerinin yüksek seviyelere sahip olduğu ve periodontal tedaviyi takiben bu mediatörlerin seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (2, 22).

#### **2.4. Biyobelirteçler**

Biyobelirteç kelimesi, biyolojik örneklerde bulunan ve hastadaki hastalık durumunu tahmin edebilen maddeleri ifade eder (43). Biyobelirteçler, hastalığın tanısına, evrelemesine veya prognozuna uygulanabilen, ölçülebilir özelliklerdir (44). Doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebilmelidirler ve konak tarafından sağlanan biyolojik belirteçlerin periodontitisin tanısında çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (43).

### 2.4.1. AGE

AGE'ler; lipitlerin, nükleik asitlerin ve proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve oksidasyonu ile oluşturulur (1). AGE'ler vücutta enzimatik bozunma ve reseptörler yoluyla parçalanır ve daha sonra böbrekler tarafından elimine edilirler (45).

Kan glikozunun; proteinler, lipitler ve nükleik asitlerle kombinasyonu, AGE'lerin seviyesini artırabilir (20). AGE'ler, plazmada bulunur ve hem yaşlanma sırasında hem de diyabette daha yüksek bir oranda dokularda birikir. AGE'lerin oluşumu geri döndürülemez ve modifikasyon derecesi, modifiye edilmiş proteinin ömrü ile ilişkilidir (46).

AGE'ler biyolojik olarak aktiftir ve monosit kemotaksisinin uyarılması, osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu, trombosit agregasyonu, inflamatuvar sitokinlerin, kolajenazın ve çeşitli büyüme faktörlerinin salgılanmasının uyarılması dahil olmak üzere bir dizi hücrel yanıtı başlatabilir (46, 47). Bunu 2 ana mekanizma ile yaparlar. Birincisi, AGE'ler proteinleri çapraz bağlayarak yapılarını ve dolayısıyla özelliklerini ve işlevlerini doğrudan değiştirebilir. İkincisi, AGE'ler çeşitli reseptör aracılı ve reseptör aracılı olmayan mekanizmalar aracılığıyla hücre içi sinyalleri aktive ederek reaktif oksijen türlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini artmasına yol açar (45). AGE'lerin biyolojik etkisine kısmen RAGE aracılık eder (46, 47).

### 2.4.2. RAGE

RAGE, immünooglobulin süper ailesine ait bir transmembran proteindir (48). RAGE, AGE'ler için hücre yüzeyi bağlama bölgesinin merkezi bir parçasını oluşturur (46). RAGE, multi-ligand bir sinyal transdüksiyon reseptörüdür ve proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve oksidasyonu ile sentezlenir (49). Başlangıçta AGE'lere bağlanma yeteneği nedeniyle tanımlanmıştır. Ancak daha sonra RAGE'nin, geniş bir ligand sınıfını tanıyabilen bir reseptör olduğu bulunmuştur (48).

Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, lenfositler, monositler ve nöronlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edilir. RAGE'nin, AGE'ler ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklendiği gösterilmiştir (46). RAGE'nin aktivasyonu, çeşitli proinflamatuvar mediatörleri ve adezyon moleküllerini düzenleyerek proliferasyon, apoptoz, otofaji, hücre göçü ve özellikle inflamasyon ve bağışıklık tepkisi gibi birçok hücrel sürecin aktivasyonuna katkıda bulunur. RAGE, patolojik etkilerine NADPH oksidaz ve transkripsiyon faktörü NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu yoluyla oksidatif stres oluşturarak aracılık eder (48).

Ligandların RAGE'ye bağlanması, RAGE'yi uyarır ve RAGE'nin aktivasyonu kemotaksiye ve proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunda artışa neden olarak AGE oluşumunu daha da destekleyebilecek bir hücre içi sinyal yolunu aktive eder (47, 50). Ek olarak, tip 2 diyabet hastalarının dişeti dokularında artmış RAGE ekspresyonu bildirilmiştir (6).

#### **2.4.3.AGE/RAGE oranı**

AGE'ler ve RAGE, periodontitis de dahil olmak üzere diyabet ile ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli roller oynamaktadır (36). AGE, RAGE ile etkileşime girerek NF- $\kappa$ B aktive eden reaktif oksijen türlerini üretir ve böylece proinflamatuvar sitokin genlerini aktive eder (51)

Hiperglisemi, hem AGE hem de RAGE düzeylerini artırır ve serum AGE'leri, tip 2 diyabetli erişkinlerde periodontitisin şiddetiyle önemli ölçüde ilişkilidir (20). AGE/RAGE oranı diyabetle ilişkili periodontal yıkımda rol oynayan temel patojenik mekanizmalardan biridir (48). RAGE ile AGE'lerin bağlanması, monositleri, makrofajları ve endotel hücrelerini aktive edebilir ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyebilir (20). Artmış AGE-RAGE etkileşimi, vasküler geçirgenlikte, trombüs oluşumunda ve diyabetin diğer kronik komplikasyonlarında artışa neden olur (6). Tip 2 diyabet hastalarındaki hiperglisemi, periodontal dokulardaki AGE miktarını artırır, ardından immün hücrelerinin yüzeyindeki RAGE'lerle birleşir ve bu sayede inflamatuvar sitokinlerin salınmasını indükleyerek periodontal yıkımı teşvik eder (20).

AGE/RAGE oranı ayrıca periodontitisin patogenezinde de önemlidir (1). AGE'nin reseptörüne bağlanması, IL-1 $\beta$ , TNF-a ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin üretiminin artmasıyla sonuçlanır. Bu durumun, immün fonksiyon bozukluğuna, hücresel strese, sitokin dengesizliğine ve periodontitisin ilerlemesine neden olduğu bildirilmiştir (12).

DOS'taki AGE düzeylerinin, tip 2 diyabetli ve kronik periodontitisli hastalarda; periodontitisli ve periodontitis olmayan sistemik olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (1). İmmünohistokimya temelli bir çalışmanın sonuçları, tip 2 diyabeti olan kronik periodontitis hastalarında inflame dişeti epitelinin bazal ve spinos tabakası ile endotelindeki RAGE'lerin ekspresyonunun arttığını bildirmiştir (52).

#### **2.4.4. sRAGE**

RAGE'ler hücre zarından ayrıldıklarında RAGE'nin çözünebilir formları (sRAGE) olarak adlandırılır (12). sRAGE, sinyal yolları dizisinin rekabetçi inhibitörü olarak görev yapabilen bir tuza reseptörüdür ve AGE-RAGE etkileşimi ile uyarılır (49).

sRAGE'nin iki izoformu vardır: bölünmüş RAGE (cRAGE) ve endojen salgılayıcı RAGE (esRAGE). Bunların üretilebileceği iki mekanizma vardır; cRAGE, tam uzunluktaki RAGE'den proteolitik olarak ayrılır, esRAGE ise tam uzunluktaki RAGE'ye mRNA'nın eklenmesiyle oluşturulur (10). sRAGE'nin %20-30'u esRAGE'dir (51). esRAGE, yalnızca bu proteini tespit eden ve diğer sRAGE formlarıyla çapraz reaksiyona girmeyen spesifik bir antikor oluşturmak için kullanılan benzersiz bir amino asit dizisi içerir (48).

sRAGE, transmembran alandan yoksundur ve kanda dolaşır (53). Ligandlarla sRAGE'nin bağlanması hücre içi sinyal yollarını etkinleştirmez (51). sRAGE, AGE ile RAGE arasındaki ligand-RAGE etkileşimini inhibe etmek için AGE ile birleşmektedir ve dolaşımdaki AGE'lerin RAGE'ye bağlanmasını önler (12, 48). Hem sRAGE hem de esRAGE, ligand bağlanması için RAGE ile rekabet eder ve dolayısıyla AGE-RAGE bağlanmasının olumsuz etkilerine karşı koruyucu etkilere sahiptir (51). sRAGE'nin ayrıca nötralizasyona veya detoksifikasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir (50).



RAGE'nin çözünebilir formları kanda ve diğer çeşitli vücut sıvılarında bulunabilir (12). Birçok çalışmada sRAGE, hastalığın ciddiyetini değerlendirmede ve hastanın tedaviye tepkisini izlemede ilgi çekici bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (48). sRAGE'nin, gecikmiş tip aşırı duyarlılık, inflamatuvar kolit ve diyabetle ilişkili periodontitis dahil olmak üzere inflamatuvar yanıtları azalttığı bilinmektedir (50). sRAGE, periodontitisin mevcut durumunun potansiyel objektif bir göstergesi olabilir (12).

Periodontitisli hastalarda serum ve DOS'daki sRAGE seviyelerinin azaldığı ve sondlama sırasında kanama olan bölgelerin sayısı ters orantılı olduğu bulunmuştur. Görünüşe göre sRAGE, periodontisteki potansiyel AGE ligandlarını bağlayarak mikrobiyal plak üzerindeki inflamatuvar reaksiyonu inhibe etmektedir (12, 48, 49). Periodontitiste, eksojen sRAGE uygulamasının; tam uzunluktaki RAGE aktivasyonunu bloke ettiği, alveoler kemik yıkımını ve gingivitisini azalttığı gösterilmiştir (54). Basta ve arkadaşları (55), tip 2 diyabet ve hiperglisemisi olan hastalarda sRAGE miktarının azaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmalar tek başına AGE veya sRAGE için tartışmalı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Prasad ve arkadaşları (56), yukarıda belirtilen tartışmaya potansiyel bir çözüm olarak, AGE ve sRAGE'nin aynı anda dikkate alınmasını önermişlerdir. Çünkü AGE/RAGE oranı, AGE'leri, RAGE'yi, sRAGE'yi ve esRAGE'yi içerir. İnsanlarda RAGE miktarı ölçülemez sRAGE'nin serum konsantrasyonu sağlıklı bireylerde esRAGE'den beş kat daha yüksektir. Bu nedenle AGE'nin sRAGE'ye oranının (AGE/sRAGE) en uygun biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (56).

#### **2.4.5. IL-17**

Sitokinler, enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerde sıralı halde salgılanan ve hücreler arasındaki iletişimde spesifik bir rol oynayan biyolojik olarak aktif proteinlerdir. Sitokin süper ailesi; interlökinleri, kemokinleri, koloni uyarıcı faktörleri (CFS'ler), interferonları (IFN'leeri), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve TNF'leri içerir (57, 58). İnterlökin, periodontitis ve diyabet arasındaki bağlantıda anahtar

sitokinlerden biridir (20). NF-kB yolu ve mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz (MAPK) yolu gibi birçok yolda yer alan IL-17, diyabet, periodontitis, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalığı, artroz ve hatta kanserler gibi birçok hastalığın gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (59).

T yardımcı-17 (Th17) hücrelerinin hem sağlıklı hem de hastalıklı dişetlerinde IL-17'nin ana kaynağı olduğu kanıtlanmıştır (60). Makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, doğal öldürücü T (NKT) hücreleri, gama-delta ( $\gamma\delta$ ) T hücreleri ve periodontal bağ doku hücreleri dahil olmak üzere periodontal dokulardaki diğer hücreler de bu proinflamatuvar sitokini üretebilir. Bu nedenle periodontal inflamasyon, IL-17 seviyelerinin artmasına neden olabilir (61). Periodontitis hastalarında, Th17 lenfositlerinin periodontal lezyonlarda (62), DOS'ta ve tükürükte mevcut olduğu gösterilmiştir (63).

Çalışmalar, periodontitiste yüksek IL-17 düzeyleri göstermiş (63-65) ve IL-17'nin artmış ekspresyonunun periodontitisin ilerlemesi ve şiddeti için önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (66-69). IL-17, nötrofillerin kemotaksis yoluyla toplanmasına neden olur. Nötrofillerin tam olarak uzaklaştırılmaması, daha fazla nötrofil toplanmasına, mikrobiyal yükün artmasına ve doku tahribatına neden olur. Bu durum periodontitis tablosunun kötüleşmesiyle sonuçlanır (60).

Periodontitis veya Tip 2 diyabet hastalarının serumlarında yüksek seviyelerde IL-1B, IL-6 ve IL-17 olduğu bulunmuştur. Bu sitokinler, hücre içi insülin sinyalinin yıkımı ve insülin direnci ile ilişkilidir (20). Tip 2 diyabet, insülin direnci ile karakterizedir, inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerle bağlantılıdır (60). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, IL-17 ile tip 2 diyabet arasında bir ilişki olduğunu ve IL-17'nin tip 2 diyabet patogenezinde anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur (16, 17).

IL-17, Th17 sitokin ailesinin en çok çalışılan üyesidir ve aşırı üretimi, periodontitis de dahil olmak üzere otoimmün hastalıklar ve kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. IL-17'nin periodontitis patogenezinde birçok yönden katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Kemirgenlerde diyabetin çeşitli dokularda mRNA

ekspresyonunu ve IL-17 protein seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (61). Periodontitisli ve periodontitis olmayan diyabet hastalarında serum ve tükürük IL-17 ve IL-18'e ilişkin insan verileri hala azdır (35).

## **2.5. Periodontal Tanı Yöntemleri**

Periodontal değerlendirme çeşitli klinik ve radyografik parametreleri içerir: Klinik ölçümler plak indeksi, periodontal cep derinliğinin ölçümü, sondlama sırasında kanamanın belirlenmesi ve periodontal ataçmanın klinik kaybının ölçümüdür (70). Radyografik değerlendirme ise yatay ve dikey alveolar kemik kaybının boyutunu belirlemek için kullanılmaktadır (71).

Periodontitisin klinik özellikleri arasında dişetlerinin kırmızı ve ödemli olması, dişeti çekilmesi, periodontal sondlama sırasında kanama, ataçman kaybı, dişin yer değiştirmesi ve sonunda diş kaybı yer alır (72).

Klinik ölçümlerin kaydedilmesi muayeneyi yapan kişiye bağlı olduğundan subjektiftir (73) ve bu da periodontitis tanısının doğruluğunu etkilemektedir (72). Bununla birlikte, klinik ölçümler zaman alıcıdır ve sınırlı bilgi sağlar çünkü bunlar mevcut hastalık aktivitesinden ziyade önceki periodontal hastalığın göstergeleridir (74). Bu nedenle daha tekrarlanabilir, duyarlı ve spesifik periodontal teşhis yöntemlerinin kullanılması çok önemlidir (69).

### **2.5.1. Dişeti oluğu sıvısı (DOS)**

DOS, klinik ölçümler sırasında sondlanan bölgede yani diş eti oluğunda bulunan, kan plazmasından kaynaklanan transuda veya eksuda olarak tanımlanan bakterilerin ve konak hücrelerinin metabolik elemanlarını içeren biyolojik bir sıvıdır (75). İnflamatuar mediatörler, sitokinler, doku yıkım ürünleri, DNA, RNA gibi konakçıdan ve mikroorganizmalardan gelen biyomoleküller açısından zengindir (72).

DOS, kan damarlarının diş eti pleksusundan kaynaklanır ve diş eti oluğuna ulaşmak için diş bazal membran ve birleşim epiteli boyunca akar. DOS'un küçük miktarlarda da olsa sağlıklı bir sulkustan izole edilebileceği gösterilmiştir. Sağlıklı

periodonsiyumda dişeti dokusunun interstisyel alanından köken alan transuda yapısındadır (18). Periodontal inflamatuvar koşullar altında ise kılcal damar geçirgenliğinin artması nedeniyle hacmi artan inflamatuvar bir eksuda yapısındadır (76).

DOS'un biyokimyasal analizi periodontitisli bireylerde konakçı tepkisinin değerlendirilmesi için invaziv olmayan bir yaklaşım sunar (76). Ayrıca toplanması kolaydır ve ağız boşluğunda aynı anda birden fazla bölgeden numune alınmasına olanak sağlamaktadır. DOS numunelerinin analizi periodontitis ile ilişkili patofizyolojik süreçlere ilişkin değerli bilgiler sağlar (76).

### 2.5.2. Tükürük

Tükürük, periodontal hastalıklarda teşhis aracı olarak kullanılabilecek optimal bir biyolojik sıvıdır (70). Tükürük, yerel olarak üretilen proteinleri, DNA ve mRNA gibi genetik/genomik biyobelirteçleri ve konakçıdan ve bakterilerden kaynaklanan çeşitli metabolitleri içerir (74). Ayrıca kanda bulunan birçok bileşik tükürükte de bulunur. Bu nedenle tükürük sadece ağız sağlığının değil aynı zamanda sistemik sağlığın izlenmesinde de çok yararlı bir araçtır (77).

Tükürüğün yaklaşık %90'ı tükürük bezlerinden salgılanır ve büyük bezler arasında parotis bezleri, submandibular bezler ve sublingual bezler bulunur. Geçirgenliği yüksek olan tükürük bezleri bol miktarda kılcal damar, kan ve asinüs ile çevrilidir. Böylece kan dolaşımındaki biyobelirteçler asinse sızabilir ve sonunda tükürüğe salgılanabilir (78).

Tükürük, toplanması kolay olduğundan, ilişkili biyobelirteçleri değerlendirmek için kolayca bulunabildiğinden ve hastalık durumunun genel bir değerlendirmesini sunabildiğinden tanısal bir sıvı olarak hizmet edebilir (79). Ayrıca, hastaya minimum rahatsızlık verecek şekilde tekrar tekrar tükürük toplanabilir (74). Gelişmiş laboratuvar teknikleri kullanılarak tükürükteki periodontal biyobelirteç moleküllerinin saptanması amacıyla RNA/DNA için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

veya proteinler için enzim bağımlı immün assay (ELISA) gibi çeşitli moleküler yaklaşımlar önerilmiştir (19).

Tükürük uyarılmış veya uyarılmamış olarak toplanabilir. Uyarılmış tükürük, çiğneme veya tat alma uyarısı (parafin çiğnemek veya sitrik asit yerleştirmek gibi) yoluyla toplanır. Buna karşılık uyarılmamış tükürük, çiğneme veya tat alma uyarısı olmadan tükürme veya salya akıtma yoluyla toplanır. Tükürük toplamak için kullanılan teknikler, bileşimini ve belirli biyobelirteçlerin miktarını etkileyebilir. Bu nedenle, gerçek klinik koşullara yakından benzemeli ve numune toplama işlemi baştan sona tutarlı olmalıdır (72).

Bu bilgiler ışığında tez çalışmamızın amacı;

- Diyabeti kontrol altında olan ve olmayan periodontitisli hasta grupları ile diyabeti olmayan periodontitisli ve sağlıklı hasta gruplarında tükürük ve DOS'taki AGE, RAGE, sRAGE ve IL-17 seviyelerinin belirlenmesi
- Tip 2 diyabeti olan periodontitisli hasta gruplarının sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslanarak AGE/sRAGE oranının hastalıkla ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi
- Diyabeti kontrol altında olan ve olmayan periodontitisli hasta grupları ile diyabeti olmayan periodontitisli ve sağlıklı hasta gruplarında klinik parametrelerinin karşılaştırılması
- Tip 2 diyabeti olan hastaların HbA1c değerleri ile tükürük ve DOS'taki AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 seviyelerinin ve klinik parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21 Mart 2023 tarihinde GO 23/63 kayıt numarası ile (EK-1) Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Ünitesi ortaklığı ile yürütülmüştür.

#### 3.1. Hastaların Seçilmesi

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'na tedavi amacıyla başvuran ve çalışma protokolünü kabul eden bireylerden seçildi. Diyabeti olmayan periodontitisli hastalar ve sağlıklı bireyler, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal muayene için gelen kişilerden seçildi. Diyabetli hastalar Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından bölümümüze sevk edildi.

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Sigara kullanımı olmayan
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmeyen
- Antibiyotik ve antienflamatuvar ilaç kullanmamış olan
- 18 yaşından büyük olan hastalar

#### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Laktasyonda olan ya da hamile hastalar
- Tip 2 diyabet dışında sistemik hastalığı bulunan hastalar

. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara çalışmanın önemi ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam alındı.

### 3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Gruplar şu şekilde planlanmıştır:

- Diyabeti kontrol altında olmayan periodontitisli hastalar (KDP) : Glikozile hemoglobin (HbA1c) değeri  $> \%6,5$  ve açlık kan şekeri düzeylerinin  $> 200$  mg/dl olan hastalardan oluşmaktadır.
- Diyabeti kontrol altında olan periodontitisli hastalar (DP) : Glikozile hemoglobin (HbA1c) değeri  $\leq \%6,5$  ve açlık kan şekeri düzeylerinin  $< 200$  mg/dl olan hastalardan oluşmaktadır.
- Diyabeti olmayan periodontitisli hastalar (SP) : Bu grup; klinik ve radyografik muayene sonucunda birbirine komşu olmayan en az iki dişinde interdental ataçman kaybı bulunan veya en az iki dişinde  $> 3$ mm sondlama derinliği ile birlikte bukkal veya palatinal/lingual bölgede  $\geq 3$ mm ataçman kaybı olan sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşuyordu.
- Diyabeti ve periodontal hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler (SS) : Bu grup; klinik ve radyografik muayene sonucunda interdental ataçman kaybı bulunmayan, inflamasyon bulguları gözlenmeyen, sondlama derinliği  $\leq 3$  mm olan ve ağız hijyeni iyi olan bireylerden oluşuyordu.

Periodontal durumların tanısı 2017 yılında yapılan Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasına göre yapıldı (23).

Örneklem büyüklüğü güç analiziyle (Effect size  $f=1.1921875$ ;  $\alpha$  err prob=0.05; Power  $(1-\beta)$  err prob=0.80) her grup için minimum 16 kişi olarak saptanmıştır. Belirlenen bu kriterlere göre 64 hasta çalışmamıza dahil edildi.

### **3.3. Tip 2 Diyabet Hastalarının Glukoz ve HbA1c Verilerinin Elde Edilmesi**

Hasta dosyalarından rutin klinik takipleri sırasında elde edilen açlık plazma glukoz verileri elde edildi. Son 3 ay içerisinde ölçülmüş HbA1c verileri hasta hastane dosyalarından temin edildi.

### **3.4. Klinik Değerlendirmeler**

Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal durumları tek bir araştırmacı (A.A.) tarafından Williams'ın periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, IL) kullanarak değerlendirildi. Klinik muayenede; tüm dişlerin sondlama derinliği miktarı (SD), klinik ataçman seviyesi (KAS), gingival indeks (Gi) (Löe ve Silness 1963), plak indeksi (Pi) (Silness ve Löe 1964) ve sondlamada kanama (SK) değerleri ölçüldü ve kaydedildi.

#### **3.4.1. Sondlama Derinliği (SD):**

Cep derinliği ölçümü periodontal sond dişin uzun aksına paralel olacak şekilde ve sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanarak yapıldı. Her diş için ölçüm; dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) olacak şekilde gerçekleştirildi ve serbest dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi.

#### **3.4.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS):**

Klinik ataçman seviyesinin ölçümü periodontal sond dişin uzun aksına paralel olacak şekilde ve sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanarak yapıldı. Her diş için ölçüm; dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) olacak şekilde gerçekleştirildi ve mine sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi.



### 3.4.3. Gingival İndeks (Gi):

Gingival indeks; Loe ve Silness tarafından tanımlanan indeks kullanılarak belirlendi (80).

Gingival indeks değerlerine göre;

0. Sağlıklı dişeti

1. Dişetinde hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle birlikte sondlamada kanama yok.

2. Dişetinde orta derece iltihap, hiperemi, parlaklık ve ödemle birlikte sondlamada kanama var.

3. Dişetinde şiddetli iltihap, belirgin hiperemi ve ödemle birlikte spontan kanama gözlenebilir.

Ölçümler dişin dört bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual/palatinal) alınan skorların ortalamasının kaydedilmesiyle elde edildi.

### 3.4.4. Plak İndeksi (PI):

Plak indeksi; Loe ve Silness tarafından tanımlanan indeks kullanılarak belirlendi (80).

Plak indeksi değerlerine göre;

0. Dişeti etrafında plak bulunmadığını

1. Dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde film şeklinde sond yardımı ile fark edilebilen plak varlığı

2. Dişeti kenarı ve diş yüzeyinde gözle görülebilen yumuşak eklenti varlığı

3. Dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda yumuşak eklenti varlığı

Ölçümler dişin dört bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual/palatinal) alınan skorların ortalamasının kaydedilmesiyle elde edildi.

### 3.4.5. Sondlamada Kanama (SK):

Sondlamada kanama indeksi, periodontal sond cep etrafında hafifçe dolaştırılarak kanama varlığı/yokluğuna bakılarak +/- olarak değerlendirildi. Her diş için ölçüm; dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) olacak şekilde gerçekleştirildi.

- Kanama varlığında pozitif (+)
- Kanama yokluğunda negatif (-)

Her birey için ortalama SK (+) olarak belirlenen bölge sayısı ölçüm yapılan bölgelerin toplam sayısına bölünerek çıkan değer 100 ile çarpılmasıyla hesaplandı.

### 3.5. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri, en derin periodontal sondlama derinliğine sahip olan 6 bölgeden steril kâğıt şeritler (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak toplandı. Supragingival plak varlığında, bölge rulo pamuklarla izole edildikten sonra steril küret yardımı ile ilgili bölgedeki plak kaldırıldı ve diş eti oluşu narin bir şekilde hava spreyi ile kurutuldu. Standart steril kâğıt şeritler (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) mekanik travmaya sebep olmadan sulkusa hafif dirençle karşılaşana kadar itildi ve 30 saniye bekletildi. İşlem sırasında, striplerin kanla kontamine olmamasına özen gösterildi. Kağıt şeritler hızlı bir şekilde bir elektronik gingival sıvı ölçüm cihazına (Periotron 8000, OraFlow, Amityville, NY) yerleştirilerek DOS hacimleri belirlendi. Ölçüm değerleri periotron ünitesi olarak kaydedildi. Ölçüm sonrası kullanılan kağıt şeritler steril ependorf tüplere aktararak yapılacak analizler için -80 °C'de saklandı.

### 3.6. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Uyarılmamış total tükürük örnekleri, en az 1 saatlik açlıkta bulunan hastalardan standart olarak sabah saatlerinde alındı. Örneklerin alınmasından önce besin tüketmemeleri, sakız çiğnememeleri ve dişlerini fırçalamamaları istendi.

Örnekler, birey rahat dinlenme koşulları altında ve koltukta oturur pozisyondayken alındı. Bireylerden tükürüklerini ağız tabanında biriktirip gerektiği zaman 50 mL'lik santrifüj tüplerine aktarmaları istendi. 2 mL hacim elde etmek için 15 dakika boyunca beklendi. Eğer 15 dakikadan önce 2 mL hacim elde edilirse, tükürme işlemi sonlandırıldı. Örnekler daha sonra analiz edilmek için -80 °C'de saklandı.

### **3.7. DOS ve Tükürükteki Biyobelirteç Miktarlarının Belirlenmesi**

DOS örneklerinin ELISA yöntemi ile çalışılmaya hazır hale gelebilmesi için ependorf tüpler içerisinde -80 °C'de saklanan kağıt şeritlerin turuncu bölgeleri kesilerek uzaklaştırıldı. Kalan kağıt şeritler, 1000 µl fosfat tamponlu salin (PBS) kullanılarak seyreltildi ve vortekslendi. Ardından tüm örnekler, 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Örneklerdeki AGE (Cloud Clone Corp.-USCN Marka, Kat. No: CEB353Ge), RAGE (Cloud Clone Corp.-USCN Marka, Kat. No: SEA645Hu), sRAGE (SunredBio Marka, Kat. No: 201-12-0028), IL-17 (Cloud Clone Corp.-USCN Marka, Kat. No: SEA063Hu) miktarlarının belirlenmesi amacıyla ELISA yöntemi kullanıldı.

Tüm örnekler hasta gruplarını ve teşhislerini bilmeyen farklı bir araştırmacı tarafından (B.Ç.) ELISA yöntemi ile uygun laboratuvar kitleri kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar, her analizde oluşturulan standart eğriler kullanılarak belirlendi.

#### **3.7.1. AGE'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi**

- Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
- Her kuyucuğa 50µL standart veya numune eklendi. Daha sonra hemen 50µL hazırlanmış Saptama Reaktifi A'yı eklendi ve çalkalayıp karıştırıldı.
- 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 3 kez aspire edildi ve tekrar yıkandı.
- Her kuyucuğa, 100µL hazırlanmış Saptama Reaktifi B eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

- 5 kez aspire edildi ve tekrar yıkandı.
- 90µL Substrat Solüsyonu eklenerek 37°C'de 10-20 dakika inkübe edildi.
- 50µL Durdurma Solüsyonu eklendi.
- Her kuyucuğun değeri Spectrostar Nano (BMG Labtech, Almanya) cihazı kullanılarak, 450 nm dalga boyu ile ölçüldü.
- Logaritmik grafikleri Spectrostar Nano Analysis (BMG Labtech, Almanya) programı yardımıyla hesaplanarak konsantrasyon değerleri elde edildi.

### **3.7.2. RAGE'nin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi**

- Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
- Her kuyucuğa 100µL standart veya numune eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- Aspire edildi ve hazırlanan 100 µL Saptama Reaktifi A'yı eklenerek 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 3 kez aspire edildi ve tekrar yıkandı.
- 100µL hazırlanmış Saptama Reaktifi B'yi eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 5 kez aspire edildi ve tekrar yıkandı.
- 90µL Substrat Solüsyonu eklenerek 37°C'de 10-20 dakika inkübe edildi.
- 50µL Durdurma Solüsyonu eklendi ve Hemen 450nm dalga boyunda okundu.

### **3.7.3. sRAGE'nin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi**

- Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
- Örnek kuyucuklarına 40 µL numune eklendi.
- Daha sonra kuyucuklara hem 10 µL sRAGE-antibody hem de 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.

- Örneklerin ağzı kapatıldı ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- Örnekler yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Her kuyucuğa 50 µL kromojen A solüsyonu eklendi.
- Her kuyucuğa 50 µL kromojen B solüsyonu eklendi ve nazikçe karıştırıldı.
- Örneklerin ağzı kapatıldı ve ışıktan uzakta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- 50 µL durdurma solüsyonu eklendi.
- Her kuyucuğun değeri Spectrostar Nano (BMG Labtech, Almanya) cihazı kullanılarak, 450 nm dalga boyu ile ölçüldü.
- Logaritmik grafikleri Spectrostar Nano Analysis (BMG Labtech, Almanya) programı yardımıyla hesaplanarak konsantrasyon değerleri elde edildi.

#### **3.7.4. IL-17'nin ELİSA Yöntemi ile Belirlenmesi**

- Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
- Her kuyucuğa 100µL standart veya numune eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 100 µL Saptama Reaktifi A eklenerek tekrar 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklara 100µL hazırlanmış Saptama Reaktifi B eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklar 5 kez tekrar yıkandı.
- 90µL Substrat Solüsyonu eklenerek 37°C'de 10-20 dakika inkübe edildi.
- 50µL Durdurma Solüsyonu eklendi.
- Her kuyucuğun değeri Spectrostar Nano (BMG Labtech, Almanya) cihazı kullanılarak, 450 nm dalga boyu ile ölçüldü.
- Logaritmik grafikleri Spectrostar Nano Analysis (BMG Labtech, Almanya) programı yardımıyla hesaplanarak konsantrasyon değerleri elde edildi.

### 3.8. İstatistiksel Analizlerin Yapılması

IBM SPSS 27 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Araştırma değişkenleri hakkında tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Kategorik değişkenler için sayı ve oran, sayısal değişkenler için ise ortalama, standart sapma, medyan, alt ve üst değerlerden faydalanılmıştır.

Sayısal değişkenlerin normallik varsayımları, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenlere parametrik analizler uygulanırken, normal dağılım göstermeyenlere non-parametrik analizler uygulanmıştır.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin gruplararası karşılaştırmasında bağımsız örneklem T-testi ve Anova analizi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplararası karşılaştırmasında Mann-Whitney-U test ve Kruskal-Wallis analizi kullanılmıştır. Anova analizi ve Kruskal Wallis analizleri sonucunda, hangi gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu tespit edebilmek için Post-Hoc analizlerinden Benferroni ve Games Howell testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sayısal araştırma değişkenleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 64 hasta dahil edilmiştir. Diyabeti ve periodantal hastalığı bulunmayan 16 hasta SS grubu olarak, diyabeti olmayan ancak periodontitis tanısı olan 16 hasta SP grubu olarak, diyabeti kontrol altında ( $HbA1c \leq 6,5$ ) ve periodontitis tanısı olan 16 hasta DP grubu olarak ve diyabeti kontrol altında olmayan ( $HbA1c > 6,5$ ) ve periodontitis tanısı olan KDP grubu olarak isimlendirilmiştir.

### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaşa göre dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 30'u erkek (%46,9) ve 34'ü (%53,1) kadındır. Hastaların yaşları 25 ile 74 arasında değişirken, yaş ortalaması  $42,6 \pm 10,8$ 'dir. Cinsiyet ve yaş bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Demografik Özellikler.

Çalışma Parametreleri	SS (n=16)	SP (n=16)	DP (n=16)	KDP (n=16)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	8 (26,7)	6 (20,0)	7 (23,3)	9 (30,0)	0,740 <sup>a</sup>
Kadın	8 (23,5)	10 (29,4)	9 (26,5)	7 (20,6)	
	$\bar{x} \pm S.s.$	$\bar{x} \pm S.s.$	$\bar{x} \pm S.s.$	$\bar{x} \pm S.s.$	
Yaş	$37,31 \pm 10,78$	$41,37 \pm 9,89$	$46,19 \pm 12,56$	$45,56 \pm 8,20$	0,070 <sup>b</sup>

$p < 0,05$ ; a=Ki-Kare Testi; b=Anova Analizi; c= Bağımsız Örneklem T-Testi; d=Kruskal Wallis Testi

#### 4.2. Tüm Ağız Klinik Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışma gruplarında kaydedilen sondlama derinliği (SD), klinik ataçman seviyesi (KAS), gingival indeks (Gi), plak indeksi (Pi), sondlamada kanama (SK) parametrelerinin tüm ağız değerlerinin hasta gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

SP, DP, KDP gruplarının değerleri SS grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

SP ve DP gruplarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

KDP grubunun değerleri arasında yalnızca DOS hacmi SP grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ), diğer değerlerde anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

KDP ve DP gruplarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).



**Tablo 4.2.** Tüm Ağız Klinik Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.

Çalışma Parametreleri	SS (n=16)	SP (n=16)	DP (n=16)	KDP (n=16)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>	p <sup>f</sup>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
SD	1,55 ± 0,37	3,81 ± 0,62	3,69 ± 0,66	4,01 ± 0,43	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,583	0,328	0,121
KAS	0,00 ± 0,00	4,26 ± 0,64	4,19 ± 0,69	4,43 ± 0,45	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,760	0,388	0,247
Gİ	0,58 ± 0,43	1,94 ± 0,29	1,85 ± 0,26	1,96 ± 0,39	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,391	0,825	0,347
Pİ	0,71 ± 0,40	2,38 ± 0,29	2,34 ± 0,24	2,56 ± 0,43	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,715	0,200	0,104
SK (%)	6,49 ± 2,33	83,34 ± 6,68	79,37 ± 10,76	83,86 ± 7,36	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,220	0,836	0,179
DOS hacmi (µl)	54,38 ± 15,57	128,06 ± 23,87	117,68 ± 16,83	112,77 ± 16,41	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,166	<b>0,043</b>	0,410

p<0,05; p<sup>a</sup>=SS-SP; p<sup>b</sup>: SS-DP; p<sup>c</sup>: SS-KDP; p<sup>d</sup>: SP-DP; p<sup>e</sup>:SP-KDP; p<sup>f</sup>:DP-KDP

### 4.3. Tükürük ve DOS'ta Bulunan Biyobelirteçler

Çalışma gruplarında tükürük ve DOS'ta bulunan AGE, sRAGE, AGE/sRAGE ve IL-17 parametrelerinin hasta gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

SP, DP, KDP gruplarının DOS IL-17 değerleri, SS grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca KDP grubuna ait DOS IL-17 değerlerinin, DP grubuna göre önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

SP, DP, KDP gruplarının DOS AGE değerleri, SS grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca KDP grubuna ait DOS AGE değerlerinin, DP grubuna göre önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

SP, DP, KDP gruplarının DOS sRAGE değerlerinin SS grubuna göre önemli derecede düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

SP, DP, KDP gruplarının DOS AGE/sRAGE değerleri, SS grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca KDP grubuna ait DOS AGE/sRAGE değerleri DP gruplarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Tükürük IL-17 değerlerinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

KDP grubuna ait tükürük AGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

KDP grubuna ait tükürük sRAGE değerinin SP grubuna göre önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

KDP grubuna ait tükürük AGE/sRAGE değerleri, SS ve DP gruplarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.3.** Tükürük ve DOS'ta Bulunan Biyobelirteçlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması.

Çalışma Parametreleri	SS	SP	DP	KDP	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	p <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>	p <sup>f</sup>
	(n=16)	(n=16)	(n=16)	(n=16)						
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
DOS IL-17 (pg/ml)	7,07 ± 4,04	23,64 ± 10,95	23,17 ± 23,33	42,26 ± 28,71	<b>0,001</b>	<b>0,040</b>	<b>0,001</b>	0,451	0,105	<b>0,033</b>
DOS AGE (ng/ml)	17,67 ± 16,07	87,68 ± 95,34	44,51 ± 30,78	117,42 ± 127,69	<b>0,045</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,696	0,274	<b>0,026</b>
DOS sRAGE (ng/l)	812,80 ± 97,81	676,26 ± 153,90	624,62 ± 85,44	620,24 ± 58,11	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>	0,250	0,183	0,867
DOS AGE/sRAGE	0,02 ± 0,02	0,14 ± 0,16	0,07 ± 0,06	0,19 ± 0,21	<b>0,035</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,752	0,228	<b>0,026</b>
Tükürük IL-17 (pg/ml)	3,81 ± 3,21	4,82 ± 2,36	4,61 ± 3,35	7,29 ± 6,58	0,122	0,366	0,070	0,361	0,451	0,187
Tükürük AGE (ng/ml)	135,53 ± 235,86	170,58 ± 225,25	141,93 ± 211,64	337,1 ± 418,58	0,090	0,429	<b>0,019</b>	0,196	0,598	0,113
Tükürük sRAGE (ng/l)	844,19 ± 496,84	813,57 ± 273,81	647,92 ± 294,90	581,74 ± 286,95	0,814	0,178	0,074	0,110	<b>0,026</b>	0,525
Tükürük AGE/sRAGE	0,14 ± 0,22	0,24 ± 0,35	0,23 ± 0,31	0,63 ± 0,64	0,113	0,184	<b>0,003</b>	0,752	0,105	<b>0,050</b>

p<0,05; p<sup>a</sup>=SS-SP; p<sup>b</sup>: SS-DP; p<sup>c</sup>: SS-KDP; p<sup>d</sup>: SP-DP; p<sup>e</sup>:SP-KDP; p<sup>f</sup>:DP-KDP

#### 4.4. Çalışma Parametreleri ile Cinsiyet Karşılaştırması

Çalışma parametrelerinin, cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Çalışma parametrelerinde, kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Çalışma Parametreleri ile Cinsiyet Karşılaştırması.

Çalışma Parametreleri	Erkek	Kadın	p
	(n=30)	(n=34)	
	± S.s.	± S.s.	
HbA1c (mg/dL)	7,94 ± 2,00	7,40 ± 1,81	0,433 <sup>a</sup>
SD	3,25 ± 1,12	3,28 ± 1,15	0,908 <sup>a</sup>
KAS	3,23 ± 2,03	3,21 ± 1,89	0,972 <sup>a</sup>
Gİ	1,54 ± 0,72	1,62 ± 0,64	0,624 <sup>a</sup>
Pİ	1,98 ± 0,90	2,01 ± 0,76	0,857 <sup>a</sup>
SK (%)	61,67 ± 34,41	64,68 ± 33,82	0,725 <sup>a</sup>
DOS hacmi ( µl)	107,85 ± 34,75	99,14 ± 33,53	0,312 <sup>a</sup>
DOS IL-17 (pg/ml)	22,19 ± 24,63	26,23 ± 21,84	0,138 <sup>b</sup>
DOS AGE (ng/ml)	83,07 ± 110,79	52,48 ± 60,96	0,119 <sup>b</sup>
DOS sRAGE (ng/l)	677,19 ± 11,97	689,03 ± 143,65	0,717 <sup>a</sup>
DOS AGE/sRAGE	0,13 ± 0,18	0,08 ± 0,11	0,125 <sup>b</sup>
Tükürük IL-17 (pg/ml)	5,86 ± 5,54	4,50 ± 2,74	0,686 <sup>b</sup>
Tükürük AGE (ng/ml)	223,28 ± 313,77	172,42 ± 271,52	0,809 <sup>b</sup>
Tükürük sRAGE (ng/l)	724,29 ± 334,45	721,11 ± 385,73	0,972 <sup>a</sup>
Tükürük AGE/sRAGE	0,32 ± 0,46	0,30 ± 0,44	0,696 <sup>b</sup>

$p<0,05$ ; a= Bağımsız Örneklem T-Testi; b=Mann Whitney-U Testi

#### 4.5. Çalışma Parametreleri ile Yaş Arasındaki Korelasyon

Çalışma parametreleri ile yaş arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Çalışma parametrelerinden DOS AGE ve DOS AGE/sRAGE değerleri ile yaş arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.5.** Çalışma Parametreleri ile Yaş Arasındaki Korelasyon.

Çalışma Parametreleri	r	p
DOS IL-17 (pg/ml)	-0,135	0,304 <sup>b</sup>
DOS AGE (ng/ml)	0,284	<b>0,023<sup>b</sup></b>
DOS sRAGE (ng/l)	-0,121	0,341 <sup>a</sup>
DOS AGE/sRAGE	0,286	<b>0,022<sup>b</sup></b>
Tükürük IL-17 (pg/ml)	0,002	0,986 <sup>b</sup>
Tükürük AGE (ng/ml)	0,101	0,429 <sup>b</sup>
Tükürük sRAGE (ng/l)	-0,082	0,518 <sup>a</sup>
Tükürük AGE/sRAGE	0,188	0,136 <sup>b</sup>

$p<0,05$ ; a= Pearson Korelasyon Analizi; b=Spearman Korelasyon Analizi

#### 4.6. Çalışma Parametreleri ile Hb1Ac Arasındaki Korelasyon

Çalışma parametreleri ile Hb1Ac arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Bu analiz, sadece DP ve KDP gruplarına yönelik yapılmıştır.

Çalışma parametrelerinden Pİ, DOS AGE, DOS AGE/sRAGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri ile Hb1Ac arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.6.** Çalışma Parametreleri ile HbA1c Arasındaki Korelasyon.

Çalışma Parametreleri	r	p
SD	0,340	0,057 <sup>a</sup>
KAS	0,241	0,184 <sup>a</sup>
Gİ	0,300	0,095
Pİ	0,511	<b>0,003<sup>a</sup></b>
SK (%)	0,262	0,147 <sup>a</sup>
DOS hacmi ( µl)	-0,217	0,232 <sup>a</sup>
DOS IL-17 (pg/ml)	0,322	0,077 <sup>b</sup>
DOS AGE (ng/ml)	0,354	<b>0,047<sup>b</sup></b>
DOS sRAGE (ng/l)	-0,115	0,529 <sup>a</sup>
DOS AGE/sRAGE	0,348	<b>0,050<sup>b</sup></b>
Tükürük IL-17 (pg/ml)	0,120	0,514 <sup>b</sup>
Tükürük AGE (ng/ml)	0,300	0,095 <sup>b</sup>
Tükürük sRAGE (ng/l)	-0,018	0,923 <sup>a</sup>
Tükürük AGE/sRAGE	0,352	<b>0,049<sup>b</sup></b>

p<0,05; a= Pearson Korelasyon Analizi; b=Spearman Korelasyon Analizi

#### 4.7. Tüm Ağız Klinik Parametreleri ile DOS ve Tükürük Değerleri

##### Arasındaki Korelasyon

Çalışma parametreleri ile DOS ve tükürük değerleri arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Çalışma parametrelerinden SD, KAS, Gİ, Pİ, SK, DOS hacmi ve tükürük IL-17 değerleri ile DOS IL-17 değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (p<0,05).

Çalışma parametrelerinden SD, KAS, Gİ, Pİ, SK, DOS hacmi, tükürük AGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri ile DOS AGE değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışma parametrelerinden SD, KAS, Gİ, Pİ, SK, DOS hacmi, tükürük AGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri ile DOS sRAGE değeri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışma parametrelerinden SD, KAS, Gİ, Pİ, SK, DOS hacmi, tükürük AGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri ile DOS AGE/sRAGE değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışma parametrelerinden SK ile tükürük IL-17 değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışma parametrelerinden SD, KAS, Pİ ve DOS hacmi değerleri ile tükürük AGE değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışma parametreleri ile tükürük sRAGE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışma parametrelerinden SD, KAS, Gİ, Pİ ve DOS hacmi değerleri ile tükürük AGE/sRAGE değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.7.** Tüm Ağız Klinik Parametreleri ile DOS ve Tükürük Değerleri Arasındaki Korelasyon.

Çalışma Parametreleri	DOS IL-17		DOS AGE		DOS sRAGE		DOS AGE/sRAGE		Tükürük IL-17		Tükürük AGE		Tükürük sRAGE		Tükürük AGE/sRAGE	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SD	0,415	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,457	<b>0,001<sup>b</sup></b>	-0,476	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,491	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,198	0,116 <sup>b</sup>	0,291	<b>0,020<sup>b</sup></b>	-0,15	0,908 <sup>a</sup>	0,302	<b>0,013<sup>b</sup></b>
KAS	0,387	<b>0,002<sup>b</sup></b>	0,438	<b>0,001<sup>b</sup></b>	-0,511	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,480	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,130	0,306 <sup>b</sup>	0,300	<b>0,016<sup>b</sup></b>	-0,105	0,410 <sup>a</sup>	0,342	<b>0,006<sup>b</sup></b>
Gi	0,435	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,515	<b>0,001<sup>b</sup></b>	-0,442	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,534	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,171	0,176 <sup>b</sup>	0,228	0,070 <sup>b</sup>	-0,143	0,260 <sup>a</sup>	0,297	<b>0,017<sup>b</sup></b>
Pi	0,404	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,569	<b>0,001<sup>b</sup></b>	-0,436	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,595	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,152	0,229 <sup>b</sup>	0,317	<b>0,011<sup>b</sup></b>	-0,052	0,681 <sup>a</sup>	0,355	<b>0,004<sup>b</sup></b>
SK (%)	0,483	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,364	<b>0,003<sup>b</sup></b>	-0,454	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,398	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,256	<b>0,041<sup>b</sup></b>	0,240	0,056 <sup>b</sup>	-0,014	0,915 <sup>a</sup>	0,203	0,107 <sup>b</sup>
DOS hacmi (µl)	0,298	<b>0,021<sup>b</sup></b>	0,485	<b>0,001<sup>b</sup></b>	-0,483	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,520	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,092	0,471 <sup>b</sup>	0,294	<b>0,018<sup>b</sup></b>	-0,128	0,312 <sup>a</sup>	0,354	<b>0,004<sup>b</sup></b>
Tükürük IL-17 (pg/ml)	0,263	<b>0,042<sup>b</sup></b>	0,118	0,351 <sup>b</sup>	-0,173	0,172 <sup>b</sup>	0,128	0,312 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Tükürük AGE (ng/ml)	0,200	0,125 <sup>b</sup>	0,320	<b>0,010<sup>b</sup></b>	-0,254	<b>0,043<sup>b</sup></b>	0,343	<b>0,006<sup>b</sup></b>	-	-	-	-	-	-	-	-
Tükürük sRAGE (ng/l)	-0,110	0,403 <sup>b</sup>	0,041	0,748 <sup>b</sup>	0,180	0,154 <sup>a</sup>	0,020	0,874 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Tükürük AGE/sRAGE	0,235	0,071 <sup>b</sup>	0,337	<b>0,007<sup>b</sup></b>	-0,331	<b>0,007<sup>b</sup></b>	0,368	<b>0,003<sup>b</sup></b>	-	-	-	-	-	-	-	-

p&lt;0,05; a= Pearson Korelasyon Analizi; b=Spearman Korelasyon Analizi



#### 4.8. SS, SP Grupları ile 'DP-KDP' Grubunun Karşılaştırılması

Çalışma parametrelerinin, gruplara göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Diyabetli hastalar, "DP-KDP" isimli tek bir grup altında toplanmıştır.

Cinsiyet bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

SP ve 'DP-KDP' gruplarına ait SD, KAS, Gİ, Pİ, SK, DOS hacmi, DOS IL-17, DOS AGE ve DOS AGE/sRAGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). SP ve 'DP-KDP' gruplarına ait DOS sRAGE değerinin, SS grubuna göre önemli derecede az olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Ayrıca 'DP-KDP' grubuna ait yaş ve tükürük AGE/sRAGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

'DP-KDP' grubuna ait tükürük sRAGE değerlerinin, SP grubuna göre önemli derecede az olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Tükürük IL-17, tükürük AGE ve tükürük sRAGE değerlerinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.8.** SS, SP Grupları ile DP-KDP Grubunun Karşılaştırılması.

Çalışma Parametreleri	SS (n=16)	SP (n=16)	DP-KDP (n=32)	p	Post-Hoc Testi
	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	8 (26,7)	6 (20,0)	16 (53,3)	0,686 <sup>a</sup>	
Kadın	8 (23,5)	10 (29,4)	16 (47,1)		
	$\bar{x} \pm S.s.$	$\bar{x} \pm S.s.$	$\bar{x} \pm S.s.$		
Yaş	37,31 ± 10,78	41,37 ± 9,89	45,88 ± 10,44	<b>0,029<sup>b</sup></b>	SS< DP-KDP
SD	1,55 ± 0,37	3,81 ± 0,62	3,85 ± 0,57	<b>0,001<sup>b</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
KAS	0,00 ± 0,00	4,26 ± 0,64	4,32 ± 0,59	<b>0,001<sup>b</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
Gİ	0,58 ± 0,43	1,94 ± 0,29	1,91 ± 0,33	<b>0,001<sup>b</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
Pİ	0,71 ± 0,40	2,38 ± 0,29	2,45 ± 0,35	<b>0,001<sup>b</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
SK (%)	6,49 ± 2,33	83,34 ± 6,68	81,62 ± 9,35	<b>0,001<sup>b</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
DOS hacmi ( µl)	54,38 ± 15,57	128,06 ± 23,87	115,23 ± 16,541	<b>0,001<sup>b</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
DOS IL-17 (pg/ml)	7,07 ± 4,04	23,64 ± 10,95	33,02 ± 27,57	<b>0,001<sup>c</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
DOS AGE (ng/ml)	17,67 ± 16,07	87,68 ± 95,34	80,97 ± 98,59	<b>0,001<sup>c</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
DOS sRAGE (ng/l)	812,80 ± 97,81	676,26 ± 153,90	622,43 ± 71,91	<b>0,001<sup>b</sup></b>	SS>SP,DP-KDP
DOS AGE/sRAGE	0,02 ± 0,02	0,14 ± 0,16	0,13 ± 0,16	<b>0,001<sup>c</sup></b>	SS<SP,DP-KDP
Tükürük IL-17 (pg/ml)	3,81 ± 3,21	4,82 ± 2,36	5,95 ± 5,32	0,213 <sup>c</sup>	
Tükürük AGE (ng/ml)	135,53 ± 235,86	170,58 ± 225,25	239,47 ± 340,99	0,130 <sup>c</sup>	
Tükürük sRAGE (ng/l)	844,19 ± 496,84	813,57 ± 273,81	614,83 ± 288,18	0,057 <sup>b</sup>	SS,SP> DP-KDP
Tükürük AGE/sRAGE	0,14 ± 0,22	0,24 ± 0,35	0,43 ± 0,53	<b>0,038<sup>c</sup></b>	SS<DP-KDP

p&lt;0,05; a=Ki-Kare Testi; b=Anova Analizi; c=Kruskal Wallis Testi

## 5. TARTIŞMA

Son araştırmalar periodontitisin etkilerinin yalnızca ağız boşluğuyla sınırlı olmadığını, aynı zamanda bireyin genel sağlığını da etkileyebildiğini kanıtlamıştır. Bu nedenle periodontitisin sistemik etkilerini içeren araştırmalar katlanarak büyümüştür (81). Diyabet ile periodontitis arasında çift yönlü ilişki bulunduğu bilinmektedir (1). Çalışmamızda bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla tükürük ve DOS'tan alınan örneklerden AGE, RAGE, sRAGE ve IL-17 düzeylerinin ve AGE/sRAGE oranı değerlendirilmiştir. Ayrıca bu biyobelirteçlerle klinik periodontal parametreler karşılaştırılarak aralarındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışmamız literatürde periodontitisli hastaların tükürüğünde sRAGE değerlendiren ve hem DOS'ta hem tükürükte AGE/sRAGE oranına bakan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda tüm periodontitis gruplarının değerlerinde belirgin artış görsek de, diyabet gruplarına ait DOS AGE değerlerinin, SS grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görmekteyiz ( $p<0,05$ ). Çeşitli alışmalar, AGE'lerin birikmesi ile metabolik hastalıkların ortaya çıkması veya ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (82-84). Chang ve arkadaşları (85) AGE'lerin periodontal yıkımın ilerlemesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, çalışmamızla benzer olarak diyabeti olmayan periodontitis hastalarının diyabetik periodontitis hastalarıyla benzer AGE düzeyleri gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar AGE artışının hem metabolik hastalıklar hem de inflamatuvar durumlarla ilişkili olabileceğini dşndrmektedir.

Çalışmamızda SP ve 'DP-KDP' gruplarına ait DOS AGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu bulgular Akram ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (1). Benzer şekilde Alqerban ve arkadaşlarının (86) sabit ortodontik tedavi gören hastalarda yaptıkları çalışmada ise, tip 2 diyabet hastalarının sağlıklı kontrol gruplarına göre DOS AGE değerlerinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür. Altıngz ve arkadaşları (36) serum AGE seviyelerini diyabet gruplarında sistemik olarak sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar bozulmuş metabolik kontrolün hiperglisemi ve AGE'lerin etkisi yoluyla periodontal

durumu kötüleştirebileceği fikrini yaygın olarak kabul etmişlerdir (83, 84). Zizzi ve arkadaşları (87) sağlıklı bireylerde ve periodontitisli hastalarda (diyabetik ve diyabeti olmayan) diş eti dokularında AGE'lerin birikimini araştırmışlardır. Periodontitisli bireylerin dişeti fibroblastlarında, damarlarında ve epitelinde yüksek oranda AGE bulunduğunu bildirmişlerdir. Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı gruba kıyasla sistemik olarak sağlıklı periodontitis grubunda önemli ölçüde yüksek serum AGE düzeyleri, AGE ile periodontitis arasındaki ilişkiyi daha da güçlendirmektedir. SS grubunda yer alan bireyler sistemik ve periodontal olarak sağlıklı olmasına rağmen bu bireylerin DOS'larında da AGE'ler tespit edilmiştir. Bu sonuç Akram ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu sonuç göstermiştir (1). Ancak DOS AGE'nin bu düzeylerinin periodontal hastalıkları tetikleyecek kadar yüksek olmadığı varsayılmaktadır. Bu varsayımları test etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KDP grubuna ait DOS AGE değerlerinin, DP grubuna göre önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Zizzi ve arkadaşları (87) diyabetin ortaya çıkmasından itibaren geçen süre ile biriken AGE miktarı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Jiang ve arkadaşları (82), bu çalışmayla uyumlu olarak diyabet ilerledikçe serumda AGE oluşumunun giderek arttığını tespit etmişlerdir. Chang ve arkadaşları (36) serum AGE düzeylerinin kontrolsüz diyabet hastalarında diyabet komplikasyonlarını değerlendirmede uygun belirteçler olabileceğini, ancak kontrollü diyabet hastalarında anlamsız olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, hiperglisemi seviyesindeki artışla orantılı olarak DOS AGE seviyelerinin de arttığını düşündürmektedir.

KDP grubuna ait tükürük AGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). 'DP-KDP' grubu ile SS, SP grupları arasında tükürük AGE değerlerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Literatürde diyabet ilerledikçe serumda AGE oluşumunun giderek arttığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (82, 87). Çalışmamız bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Periodontitis ve diyabet hastalıklarının teşhisi veya izlenmesi için AGE'lerin tükürük seviyelerinin rutin kullanımı henüz bildirilmemiştir. DOS değerlendirmesi ise daha

spesifik değişiklikleri veya periodontal hastalığın ilerlemesiyle ilişkili değişiklikleri gösterir (88). Bunun nedeninin, AGE'lerin serum seviyeleri arttığında diş eti oluğu sıvısına AGE'lerin salgılanmasının artması olduğu belirtilmiştir (82). Çalışmamızda sadece KDP grubunda tükürük AGE seviyelerinde SS grubuna göre artış görmemizin sebebinin, kontrolsüz diyabet hastalarının yüksek glisemik düzeylerine bağlı olarak DOS kadar spesifik olmayan tükürükte AGE düzeylerinin fazla artışı olduğu düşünölmüştür.

Çalışmamızda tükürük ve DOS'tan alınan örneklerden ELİSA yöntemi ile değerlendirdiğimiz RAGE seviyeleri, ELİSA kitlerinin tespit edilebileceği sınırların altında kalmıştır. Çeşitli çalışmalarda RAGE değerleri flowsitometri veya PCR yöntemiyle ölçölmüştür (89, 90). Bu bulgular, RAGE seviyelerinin ölçümü için direkt mikroskopi, flowsitometri, PCR veya western blot gibi yöntemlerin ELİSA'ya göre daha uygun olabileceğini düşöndürmektedir.

Çalışmamızda SP, DP, KDP gruplarının DOS sRAGE değerlerinin SS grubuna göre önemli derecede düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). 'DP-KDP' grubuna ait tükürük sRAGE değerlerinin ise, SP grubuna göre önemli derecede az olduğu görölmüştür ( $p<0,05$ ). Singhal ve arkadaşları (49), tip 2 diyabeti olan periodontitisli hastaların ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarının sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylere göre DOS ve serumdaki sRAGE düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Detzen ve arkadaşları (48) periodontal olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında periodontitis hastalarının serumundaki sRAGE düzeylerini önemli ölçüde daha düşük bulmuştur. Bu bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Kim ve arkadaşları da (12) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da periodontitisli hastalarda düşük sRAGE düzeylerine eğilim gözlemlemişlerdir. Hem in vitro hem de hayvan modellerinde sRAGE'nin reseptörün AGE'lerle etkileşimini bloke ederek diyabetik farelerdeki periodontal hastalığı durdurduğu bildirilmiştir (54). Bu bilgilerden yola çıkarak sRAGE'nin periodontal hastalığın tespitinde değerli biyobelirteç olabileceği

düşünülmektedir. sRAGE'nin periodontitis tanısında tekrarlanabilir ve öngörücü bir biyobelirteç olup olmadığını belirlemek için daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Devangelio ve arkadaşları (91), tip 2 diyabet hastalarında sağlıklı kontrollere göre sRAGE seviyesinin düşük olduğunu bulmuşlardır. sRAGE plazma düzeyinin diyabetiklerde sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (36, 55, 91). sRAGE bir çok kronik inflamatuvar hastalıkta çalışılmıştır ve kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artirit, Kawasaki hastalığında, kandaki değerleri sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur. Periodontitiste, yukarıda bahsedilen birkaç çalışma dışında literatür verisi mevcut değildir. Azalmış sRAGE seviyelerinin aterosklerozla ilişkili olmasının yanında, metabolik sendrom ile de negatif korelasyonu kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği düşündürmüştür. Çalışmamız literatürde sRAGE seviyelerini kontrollü ve kontrolsüz diyabet hastalarında değerlendiren ilk çalışmadır. KDP grubuna ait tükürük sRAGE değerinin SP grubuna göre önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çeşitli çalışmalar, dolaşımdaki sRAGE'nin, glisemik kontrol ile ters ilişkili olduğu göstermiştir (55, 91). Birçok çalışma, sRAGE'nin diyabetik komplikasyonlara karşı koruyucu bir etki gösterdiğini ileri sürmektedir (92, 93). Hem in vitro hem de hayvan modellerinde sRAGE'nin diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonları başarıyla önleyebildiği veya geri döndürebildiği gösterilmiştir (92, 94). Bu, AGE'lerin son derece yüksek oranda biriktiği kontrolsüz diyabet hastalarında ve periodontitisin eklendiği kronik inflamatuvar bir durumda özellikle önemli olabilir.

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalıkta serum kaynaklı sıvılar olan ancak lokalize olarak da periodontal durumu yansıtabilecek ağız ortamına özel vücut sıvıları olan DOS ve tükürükteki değerlerinin benzer sonuçları yansıtması bu molekülün periodontitis riski ve teşhisiyle ilişkili olabileceği görüşünü kuvvetlendirmektedir. Bu yönde daha fazla sayıda çalışma yapılmasının bu konuya ışık tutacağı düşünülmektedir.

Diyabetik hastalardaki sRAGE seviyelerinin düşük olmasının nedenini sRAGE'nin diyabetteki vasküler komplikasyonların gelişime karşı koruyucu bir faktör olmasına

atfetmişlerdir. Ancak nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tip 2 diyabet hastalarında serum sRAGE düzeylerinin yükseldiğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (95, 96). Bu bulguları doğrulamak ve sRAGE'nin diyabet patogenezindeki olası rolünü anlamak için daha uzunlamasına prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Çeşitli çalışmalar AGE, RAGE ve sRAGE'nin rolleri göz önüne alındığında, bir hastalığın durumunu yalnızca sRAGE veya yalnızca AGE ile tahmin etmenin zor olduğunu göstermiştir (10, 12). AGE/RAGE oranı şemasındaki her üç oyuncunun da evrensel biyobelirteç/risk belirteci denkleminde dahil edilmesi gerekmektedir. Bu göz önüne alındığında, en uygun biyobelirteç (AGE + RAGE)/sRAGE olabilir. Ancak RAGE, hücreye bağlı bir reseptördür ve bu nedenle ölçümü için dokulara ihtiyaç duymaktadır (10). Bu nedenle göreceli AGE ve sRAGE miktarlarını temsil eden AGE/sRAGE oranının evrensel biyobelirteç/risk belirteci olarak kullanılması öne sürülmüştür (12). Çalışmamız literatürde periodontal hastalıkta AGE/sRAGE oranını değerlendiren ilk çalışmadır.

SP, DP, KDP gruplarının DOS AGE/sRAGE değerleri, SS grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca KDP grubuna ait DOS AGE/sRAGE değerleri DP ve SP gruplarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diyabetin kontrolü bozuldukça bu oranın da daha çok arttığını görmekteyiz.

Prasad (10), serum sRAGE düzeylerinden bağımsız olarak AGE/sRAGE oranını sağlıklı bireylerle karşılaştırdığında hastalık durumunda bu oranın her zaman daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu, RAGE ile etkileşime girecek büyük miktarlarda AGE'nin mevcut olduğunu ve bunun hücre hasarına, hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine ve bunların komplikasyonlarına yol açtığını gösterir. Bu çalışma, daha yüksek bir AGE/sRAGE oranının evrensel bir biyobelirteç/risk belirteci olduğuna dair ve periodontal hastalıklı bireylerde diyabetin kontrolsüz olduğunda bu oranın daha da arttığına dair kanıt sunmaktadır. HbA1c değerleri ile hem DOs hem tükürükteki AGE/sRAGE oranı

arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Ancak daha ileri çalışmaların yapılması ihtiyaç vardır. Mevcut kanıtlarla düşük sRAGE seviyelerinin AGE'nin proinflamatuvar etkilerine yatkınlığı mı artırdığı, yoksa AGE'nin proinflamatuvar etkilerinin ve/veya miktarının çok yüksek olması sonucu daha çok RAGE ile bağlanıp sRAGE seviyelerinin daha mı düşük kaldığını bilememekteyiz. KDP grubuna ait tükürük AGE/sRAGE değerleri de DOS seviyesi ile benzer şekilde SS ve DP gruplarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca 'DP-KDP' grubuna ait tükürük AGE/sRAGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Prasad (10), serum sRAGE düzeylerinden bağımsız olarak AGE/sRAGE oranını sağlıklı bireylerle karşılaştırdığında hastalık durumunda bu oranın her zaman daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Daha büyük örneklem ile ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda SP, DP, KDP gruplarının DOS IL-17 değerleri, SS grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Kontrolsüz diyabet grubunda da kontrollü diyabet grubuna göre anlamlı yükseliş söz konusudur ( $p<0,05$ ). Ribeiro ve arkadaşları (17), çalışmamızla benzer olarak IL-17'nin toplam miktarları ve konsantrasyonlarının kontrolsüz diyabet hastalarında sistemik olarak sağlıklı kontrol hastalarına kıyasla artış gösterdiğini bulmuşlardır. IL-17'nin yüksek seviyeleri, kontrolsüz diyabet hastalarında şiddetli periodontal yıkımdan ve alveolar kemik rezorpsiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Bu bulgular, hipergliseminin IL-17'nin periodontal dokulardaki seviyelerine müdahale edebileceğini yansıtmaktadır.

Çalışmamızda KDP grubuna ait DOS IL-17 değerlerinin, DP grubuna göre önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Santos ve arkadaşları (97), çalışmamızla benzer şekilde IL-17 seviyelerinin tüm deney periyotlarında kontrolsüz diyabet hastalarında, kontrol altında olan diyabet hastalarından daha yüksek bulmuşlardır. IL-17'nin, kontrollü diyabete kıyasla kontrolsüz diyabetli kişilerde daha yüksek düzeylerde bulunması nedeniyle, glisemik durum ile periodontitis arasındaki ilişkide önemli bir aracı madde olduğu ileri sürülmüştür.



Çalışmamızda SS, SP, DP, KDP grupları arasında tükürük IL-17 değerlerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır ancak değerler kontrolsüz diyabete doğru artış eğilimindedir ( $p>0,05$ ). Sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında periodontitisli kontrolsüz diyabet hastaları, periodontitisli kontrollü diyabet hastalarında tükürükte IL-17 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (3, 66). Batool ve arkadaşları (98) sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarının tükürük IL-17 değerlerini daha fazla bildirmişlerdir. Bu çalışma sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında periodontitisli hastalarda tükürük, serum ve DOS'ta IL-17 seviyesinin arttığını belgeleyen çalışmalarla benzerlik göstermektedir (68, 99, 100). Ancak çalışmamızda tükürük IL-17 değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Diş eti oluşu sıvısı periodontal hastalıklarda etkilenen bölgelerin durumu hakkında detaylı bilgiler verebilirken, tükürük örnekleri periodontal dokuların genel durumu hakkında bilgi verebilir (101). Tükürüğün uyarılmaması veya uyarılması, sirkadyen ritim tükürüğün hacmini etkileyebilir ve sitokin konsantrasyonlarını değiştirebilir. Bu bilgiler, çalışma sonuçlarındaki farklılıkların tükürüğün örneklenmesiyle alakalı farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Periodontitisli hastaların tükürüğünde sağlıklı kontrol gruplarına göre daha düşük seviyelerde IL-17 tespit eden çalışmalar da mevcuttur (102) IL-17 düzeyleri ile periodontal inflamasyon arasındaki ilişki konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Tükürükte IL-17 konsantrasyonları periodontitisin erken evresinde artar ancak hastalık ilerledikçe azalır (102). Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeninin kronik inflamasyonun farklı evrelerinde IL-17 miktarının değişkenlik göstermesi olduğu düşünülmüştür.

KDP grubuna ait tükürük IL-17 değerlerinin DP grubuna göre fazla olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Somil Saxena ve arkadaşları (60), kontrollü ve kontrolsüz diyabeti olan periodontitis hastalarında sistemik olarak sağlıklı periodontitis grubuna göre tükürükte IL-17 seviyelerinin yükseldiğini belirtmişlerdir.

Gürsoy ve arkadaşları (3) ise benzer olarak tükürük IL-17 konsantrasyonlarının kontrollü ve kontrolsüz diyabet grupları arasında farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Isaza Guzmán ve arkadaşlarının (103) de çalışmalarında belirttiği gibi uygulanan tespit yöntemlerinin zayıf hassasiyeti, tükürükte IL-17'nin güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanımını sınırlamaktadır. Gelecekte tükürükteki biyobelirteçlerin tespitine yönelik daha hassas tekniklerin kullanılmasıyla, IL-17 tek başına tükürük teşhisinde faydalı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi, sondlamada kanama ve DOS hacmi ile DOS AGE değerleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). AGE'ler diş eti oluşunun en derin bölgesinde artan apoptozdan sorumludur (104). Değişen hücresel yanıtlarla birlikte artan AGE seviyeleri, periodontal yapıları bozunmaya duyarlı hale getirmektedir (86). AGE'ler, klinik olarak yumuşak ve sert destek dokuların yavaş kaybıyla kendini gösteren periodontitisin ilerlemesini ve şiddetini etkilemektedir (88). Deneysel periodontal hastalık üzerine yapılan bir çalışma, fare modelinde diyabet ve AGE-RAGE etkileşimi arasında bir ilişki olduğunu ve kemik kaybı ile kollajen liflerin çözünmesini hızlandırdığını göstermiştir (105). Bu bilgilerden yola çıkarak artan AGE seviyelerinin, diş eti dokularının savunma tepkisini zayıflatıp inflamatuvar yanıtı hızlandırarak periodontal dokuların tahribatına neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda klinik ataçman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi, sondlamada kanama ve DOS hacmi klinik paramtereleri ile DOS sRAGE değeri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Periodontitis hastalarının klinik parametrelerinin serumdaki sRAGE düzeyleriyle ilişkilerine bakıldığında negatif ve anlamlı ilişkiler bulan çalışmalar bulunmuştur (12, 48). Bu bulgular, çalışmamızla elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir ve sRAGE'nin periodontitisin patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi, sondlama kanama ve DOS hacmi klinik paramtereleri ile DOS IL-17 değeri

arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Mitani ve arkadaşları (106) çalışmamızla benzer olarak dişeti dokularındaki IL-17'nin sondlama derinliği ve klinik ataçman seviyesi değerleriyle pozitif ve anlamlı bir ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Çeşitli çalışmalar benzer olarak periodontitisli bireylerin sağlıklı gruba göre daha yüksek düzeyde IL-17 sergilediğini ve bu düzeyin periodontitisle ilişkili yıkımla pozitif korelasyonu olduğunu göstermiştir (63, 65, 107). Bu, DOS IL-17 miktarı ile periodontal yıkım ve inflamasyonun korele olduğunu düşündürmektedir. IL-17'nin kronik periodontisteki yıkıcı rolünün yanı sıra, patojenle ilişkili kemik yıkımına karşı koruyucu rolü de olduğu rapor edilmiştir (98). Sonuçlar çalışmalarda tutarlılık göstermemektedir, bu nedenle daha büyük örneklem ile daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi, sondlama kanama ve DOS hacmi klinik paramtereleri ile DOS AGE/sRAGE değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kim ve arkadaşları (12), şiddetli periodontal hastalığı olan grupta serum AGE/sRAGE oranı ile sondlama kanama parametresinin sağlıklı gruba göre daha güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Ayrıca AGE/sRAGE oranını periodontitis şiddetine göre karşılaştırılmış ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (12). Başka bir çalışmada ise şiddetli periodontal hastalığı olan grupta sağlıklı ve orta-hafif periodontitis gruplarına göre serum AGE/sRAGE oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Bu sonuçlar, AGE/sRAGE oranı sağlıklı bireylerle karşılaştırdığında hastalık durumunda daha yüksek olduğu bilgisiyle örtüşmektedir. Bununla ilgili daha büyük örneklem ile ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tükürük AGE değerleri ile sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, plak indeksi ve DOS hacmi klinik parametreleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ancak gingival indeks ve sondlamada kanamada artış değerleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). AGE birikimleri doza ve zamana bağlıdır. Oluştuktan sonra protein yapılarını buldukları her yere

çökerler. Çalışmalar biyolojik sıvılar ve organlardaki AGE değerlerine ilişkin sonuçlarda farklılık bildirmektedirler (88). DOS ve tükürük AGE değerlerinin periodontal durumun klinik belirteçleriyle olan ilişkisinin farklılık gösterme nedeninin, AGE'lerin farklı ortamlardaki birikimlerinin farklı olması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda tükürük sRAGE değerleri ile sondlamada kanama, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi, sondlamada kanama ve DOS hacmi klinik parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda tükürük IL-17 değeri ile sondlamada kanama arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Sondlamada kanama inflamasyonun gözlenebilen ilk bulgusudur. Bu bulgu, IL-17'nin proinflamatuvar bir sitokin olduğu bilgisiyle örtüşmektedir.

Çalışmamızda tükürük AGE/sRAGE oranı ile sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi ve DOS hacmi klinik parametreleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu bulgu, periodontitisin şiddeti ile serumdaki AGE/sRAGE oranının artış gösterdiği çalışmayla benzerdir (10).

Çalışma parametrelerinden DOS AGE değeri ile tükürük AGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışma parametrelerinden DOS sRAGE değeri ile tükürük AGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışma parametrelerinden DOS IL-17 ile tükürük IL-17 değerleri değeri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışma parametrelerinden DOS AGE/sRAGE değeri ile tükürük AGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışmanın DOS parametreleri ile tükürük AGE, tükürük sRAGE, tükürük IL-17 ve tükürük AGE/sRAGE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). DOS periodontal hastalıklarda etkilenen bölgelerin durumu hakkında daha

detaylı bilgiler verir ve daha spesifik değişiklikleri gösterir. Tükürük ise periodontal dokuların genel durumu hakkında bilgi verir ve uyarılması tükürüğün hacmini etkileyerek sitokin düzeylerini değiştirebilir. Ayrıca tükürük dış etkenlerden ve yaşam tarzından kolay etkilendiği içi DOS ve tükürük sitokin değerleri arasında farklılıklar görmekteyiz.

Çalışma parametrelerinde, kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda yaş ile sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, plak indeksi, sondlamada kanama ve DOS hacmi klinik parametreleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Periodontitsli gruplara ait yaş değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Bu bilgi periodontitisin ilerlemesinin yaştaki artışla ilişkili olduğunu belirten çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (5, 108, 109). 'DP-KDP' grubuna ait yaş değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu bulgular periodontitis ve diyabet için ileri yaşın risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur (5, 108, 110).

Yaşlanma süreci ile ilgili olarak AGE'lerin sürekli bir birikime sahip olduğu bilinmektedir. AGE birikimleri dışardan alıma ve zamana bağlı olarak kademeli olarak artış göstermektedir (88). Yaşın çeşitli organlarda AGE birikiminde belirleyici faktörlerden biri olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (111-113). Çalışmamızda bu çalışmalarla benzer şekilde DOS AGE ve DOS AGE/sRAGE değerleriyle yaş arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ancak Celecova ve arkadaşları (114) yaşın tükürük AGE miktarı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını vurgulamışlardır. Zizzi ve arkadaşları (87) de yaşın dış eti AGE düzeyleri üzerine etkisi bulunmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında yaşın AGE birikimini artıran unsurlardan biri olduğu ve periodontitis ve diyabet için risk faktörü olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda HbA1c ile DOS AGE, DOS AGE/sRAGE ve tükürük AGE/sRAGE değerleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu bulgular, HbA1c değerleriyle serum AGE düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunduğunu belirten çalışmalarla uyumludur (115, 116). Zizzi ve arkadaşları çalışmalarında HbA1c ile AGE değerleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığını göstermiştir. Glisemik değişkenliğin çeşitli dokulardaki AGE'lerin varlığını etkilediği göz önüne alındığında bu bulguyu olağandışı olarak nitelendirmişlerdir (87).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. SP, DP, KDP gruplarına ait DOS AGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu, DOS sRAGE değerlerinin ise önemli derecede az olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Ayrıca KDP grubuna ait DOS IL-17, DOS AGE/sRAGE ve tükürük AGE/sRAGE değerlerinin SS grubuna göre istatistiksel olarak daha az olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Tükürük IL-17, tükürük AGE ve tükürük sRAGE değerlerinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıca 'DP-KDP' grubuna ait yaş ve tükürük AGE/sRAGE değerlerinin, SS grubuna göre önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
2. 'DP-KDP grubuna ait tükürük sRAGE değerlerinin, SP grubuna göre önemli derecede az olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).
3. KDP grubuna ait DOS IL-17, DOS AGE, DOS AGE/sRAGE ve tükürük AGE/sRAGE değerlerinin, DP grubuna göre önemli derecede fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).
4. Çalışmamızda sondlama derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi, sondlama kanama ve DOS hacmi parametreleri ile yaş, DOS IL-17, DOS AGE, DOS AGE/sRAGE, tükürük AGE/sRAGE, DOS hacmi arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmış ve DOS sRAGE değeri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Mevcut sonuçlar AGE, sRAGE değerlerinin ve AGE/sRAGE oranlarının hem tükürük hem diş eti oluşu sırasında diyabetli ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında periodontitis teşhisi için öngörülebilir parametreler olabileceğine dair kanıt sunmaktadır. Literatürde çok kısıtlı çalışması olan sRAGE ve ilk defa değerlendirilen AGE/sRAGE oranlarının ve IL-17'nin iki hastalık için de mevcut olan kronik inflamatuvar süreçte rol aldığını gösterebilir. sRAGE'nin bu patogenetik mekanizmada nasıl rol aldığına dair periodontitisli hastalarda daha fazla çalışmaya

ihtiyaç vardır. Daha kolay toplanabilen ve invaziv olmayan bir biyolojik sıvı olan tükürük değerlendirmesinin kronik inflamatuvar seyreden diyabet ve periodontitis hastalarında hastalık seyri ve teşhis için de kullanılabileceğine dair yeni çalışmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Akram Z, Alqahtani F, Alqahtani M, Al-Kheraif AA, Javed F. Levels of advanced glycation end products in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients with and without type-2 diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*. 2020;91(3):396-402.
2. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *British Dental Journal*. 2019;227(7):577-84.
3. Gürsoy UK, Çiftlikli SY, Könönen E, Gürsoy M, Doğan B. Salivary interleukin-17 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in relation to periodontitis and glycemic status in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*. 2015;7(5):681-8.
4. Silva ANA, Nicchio IG, da Silva BR, Martelli MGG, Hidalgo MAR, Nepomuceno R, et al. Polymorphisms in risk genes of type 2 diabetes mellitus could be also markers of susceptibility to periodontitis. *Archives of Oral Biology*. 2022;143(105529):0-12.
5. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology 2000*. 2018;78(1):59-97.
6. Chee B, Park B, Bartold PM. Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship. *International Journal of Evidence-based Healthcare*. 2013;11(4):317-29.
7. Pan S, Hu B, Sun J, Yang Z, Yu W, He Z, et al. Identification of cross-talk pathways and ferroptosis-related genes in periodontitis and type 2 diabetes mellitus by bioinformatics analysis and experimental validation. *Frontiers in Immunology*. 2022;13(1015491):0-13.
8. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2020;82(1):214-24.
9. Yu S, Li H, Ma Y, Fu Y. Matrix metalloproteinase-1 of gingival fibroblasts influenced by advanced glycation end products (AGEs) and their association with receptor for AGEs and nuclear factor- $\kappa$ B in gingival connective tissue. *Journal of Periodontology*. 2012;83(1):119-26.
10. Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019;451(1-2):139-44.
11. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziółkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): Formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*. 2022;11(8):1312-48.
12. Kim K-S, Lee YJ, Ahn S, Chang Y-S, Choi Y, Lee H-J. Association between soluble forms of the receptor for advanced glycation end products and periodontal disease: a retrospective study. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2021;47(6):445-53.

13. Chiang K-H, Chen J-W, Huang S-S, Leu H-B, Lin S-J, Huang P-H. The ratio of AGE to sRAGE independently associated with albuminuria in hypertensive patients. *BMC Endocrine Disorders*. 2018;18(1):1-7.
14. Ding W, Xiao Z, Wen C, Ge C, Liu L, Xu K, et al. Correlation between salivary developmental endothelial locus-1, interleukin 17 expression level and severity of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(10):11704.
15. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *Journal of dental research*. 2019;98(2):148-56.
16. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;101(2018):287-92.
17. Vieira Ribeiro F, de Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2011;82(8):1187-96.
18. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*. 2016;70(1):53-64.
19. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral diagnostic methods for the detection of periodontal disease. *Diagnostics*. 2021;11(3):571.
20. Tang B, Yan C, Shen X, Li Y. The bidirectional biological interplay between microbiome and viruses in periodontitis and type-2 diabetes mellitus. *Frontiers in Immunology*. 2022;13(885029):1-11.
21. Plemmenos G, Piperi C. Pathogenic molecular mechanisms in periodontitis and peri-implantitis: Role of advanced glycation end products. *Life*. 2022;12(2):218-37.
22. Preshaw P, Alba A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55(2012):21-31.
23. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89(1):173-82.
24. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20(1):59-68.
25. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(8):398-409.

26. Chávarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health & Preventive Dentistry*. 2009;7(2):107-27.
27. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology* 2000. 2020;83(1):59-65.
28. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1):15-33.
29. Roglic G. Global report on diabetes: World Health Organization; 2016;1(1):3-8.
30. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. *World Health Organization*; 2011;93(3):299-309.
31. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13(8):836-40.
32. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*. 1991;62(2):123-31.
33. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *The Journal of the American Dental Association*. 1990;121(4):532-6.
34. Löe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(1):329-34.
35. Techatanawat S, Surarit R, Chairatvit K, Khovidhunkit W, Roytrakul S, Thanakun S, et al. Salivary and serum interleukin-17A and interleukin-18 levels in patients with type 2 diabetes mellitus with and without periodontitis. *PLoS One*. 2020;15(2):1-16.
36. Altıngöz SM, Kurgan Ş, Önder C, Serdar MA, Ünlütürk U, Uyanık M, et al. Salivary and serum oxidative stress biomarkers and advanced glycation end products in periodontitis patients with or without diabetes: A cross-sectional study. *Journal of Periodontology*. 2021;92(9):1274-85.
37. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46(6):608-22.
38. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(2):167-87.
39. Borgnakke WS, Yl€ ostalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Periodontology*. 2013;84(4):135-52.

40. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;55(4):472-4.
41. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):421-7.
42. Darré L, Vergnes J-N, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(5):497-506.
43. Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive periodontitis: the most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7):1488-1502.
44. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2009;51(1):25-37.
45. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Advances in Nutrition*. 2015;6(4):461-73.
46. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez F, Caudle R, Heft M. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32(1):40-4.
47. Rajeev K, Karthika R, Mythili R, Krishnan V, Nirmal M. Role of receptors of advanced glycation end-products (RAGE) in type 2 diabetic and non-diabetic individuals with chronic periodontal disease: an immunohistochemical study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2011;2(4):287-92.
48. Detzen L, Cheng B, Chen C-Y, Papapanou PN, Lalla E. Soluble forms of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in periodontitis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):8170-8.
49. Singhal S, Pradeep AR, Kanoriya D, Garg V. Human soluble receptor for advanced glycation end products and tumor necrosis factor- $\alpha$  as gingival crevicular fluid and serum markers of inflammation in chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Oral Science*. 2016;58(4):547-53.
50. Wu TL, Tsai CC, Wang YY, Ho KY, Wu YM, Hung HC, et al. The association between the RAGE G82S polymorphism, sRAGE and chronic periodontitis in Taiwanese individuals with and without diabetes. *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(6):881-9.
51. Prasad K. AGE–RAGE stress and coronary artery disease. *International Journal of Angiology*. 2021;30(1):4-14.

52. Kehm R, Rückriemen J, Weber D, Deubel S, Grune T, Höhn A. Endogenous advanced glycation end products in pancreatic islets after short-term carbohydrate intervention in obese, diabetes-prone mice. *Nutrition & Diabetes*. 2019;9(1):9-14.
53. Reichert S, Hofmann B, Kohnert M, Santos AN, Friebe L, Grollnitz J, et al. Advanced Glycation End Product (AGE) and Soluble Receptor of AGE (sRAGE) Levels in Relation to Periodontitis Severity and as Putative 3-Year Outcome Predictors in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(14):4105-21.
54. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, et al. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;105(8):1117-24.
55. Basta G, Sironi AM, Lazzerini G, Del Turco S, Buzzigoli E, Casolaro A, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4628-34.
56. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. *International Journal of Angiology*. 2014;23(1):11-6.
57. Fietta P, Costa E, Delsante G. Interleukins (ILs), a Fascinating Family of Cytokines: Part II: ILs from IL-20 to IL-38. *Interleukins (ILs), a Fascinating Family of Cytokines: Part II: ILs from IL-20 to IL-38*. 2015;108(1-2):19-40.
58. Monastero RN, Pentyala S. Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels. *International Journal of Inflammation*. 2017;2017(4309485):1-11.
59. Xu X-R, Xu J-L, He L, Wang X-E, Lu H-Y, Meng H-X. Comparison of the inflammatory states of serum and gingival crevicular fluid in periodontitis patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Journal of Dental Sciences*. 2023;18(3):1125-33.
60. Saxena S, Venugopal R, Rao RC, Yuwanati MB, Awasthi H, Jain M. Association of chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus with salivary Del-1 and IL-17 levels. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2020;10(4):529-34.
61. Jain R, Tartar DM, Gregg RK, Divekar RD, Bell JJ, Lee H-H, et al. Innocuous IFN $\gamma$  induced by adjuvant-free antigen restores normoglycemia in NOD mice through inhibition of IL-17 production. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(1):207-18.
62. Cardoso C, Garlet GP, Crippa G, Rosa AL, Junior W, Rossi MA, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiology and Immunology*. 2009;24(1):1-6.
63. Johnson R, Wood N, Serio F. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2004;75(1):37-43.

64. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology 2000*. 2015;69(1):142-59.
65. Lester SR, Bain JL, Johnson RB, Serio FG. Gingival concentrations of interleukin-23 and-17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *Journal of Periodontology*. 2007;78(8):1545-50.
66. Özçaka Ö, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2011;46(5):592-8.
67. Schenkein H, Koertge T, Brooks C, Sabatini R, Purkall D, Tew J. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *Journal of Dental Research*. 2010;89(9):943-7.
68. Cheng WC, Hughes FJ, Taams LS. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(6):541-9.
69. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M, Behfarnia P, Shahabuei M, Rafiee L. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*. 2012;47(4):525-31.
70. Risteska N, Poposki B, Ivanovski K, Dirjanska K, Ristoska S, Saveski M. Diagnostic and prognostic markers of periodontal disease. *Prilozi*. 2021;42(3):89-95.
71. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *International Dental Journal*. 2021;71(6):462-76.
72. Cai R, Wang L, Zhang W, Liu B, Wu Y, Pang J, et al. The role of extracellular vesicles in periodontitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Frontiers in Immunology*. 2023;14(1151322):1-18.
73. Blanco-Pintos T, Regueira-Iglesias A, Seijo-Porto I, Balsa-Castro C, Castelo-Baz P, Nibali L, et al. Accuracy of periodontitis diagnosis obtained using multiple molecular biomarkers in oral fluids: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2023;50(11):1420-43.
74. Ji S, Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2015;5(65):1-9.
75. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):43-54.
76. Javed F, Al-Askar M, Al-Hezaimi K. Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of periodontitis patients with and without type 2 diabetes: a literature review. *Journal of Periodontology*. 2012;83(2):156-61.
77. Giannobile W, McDevitt J, Niedbala R, Malamud D. Translational and clinical applications of salivary diagnostics. *Advances in Dental Research*. 2011;23(4):375-80.
78. Zhang C-Z, Cheng X-Q, Li J-Y, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*. 2016;8(3):133-7.

79. Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Singh B, Pandey S. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2015;35(2):14-19.
80. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology*. 1967;38(6):610-6.
81. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1414-28.
82. Jiang H, Li Y, Ye C, Wu W, Liao G, Lu Y, et al. Changes in advanced glycation end products, beta-defensin-3, and interleukin-17 during diabetic periodontitis development in rhesus monkeys. *Experimental Biology and Medicine*. 2018;243(8):684-94.
83. Lalla E, Lamster IB, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Annals of Periodontology*. 2001;6(1):113-8.
84. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology*. 2001;6(1):99-112.
85. Chang PC, Chien LY, Yeo JF, Wang YP, Chung MC, Chong LY, et al. Progression of periodontal destruction and the roles of advanced glycation end products in experimental diabetes. *Journal of Periodontology*. 2013;84(3):379-88.
86. Alqerban A. Levels of proinflammatory chemokines and advanced glycation end products in patients with type-2 diabetes mellitus undergoing fixed orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*. 2021;91(1):105-10.
87. Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello S, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *Journal of Periodontal Research*. 2013;48(3):293-301.
88. Ilea A, Băbțan AM, Boșca BA, Crișan M, Petrescu NB, Collino M, et al. Advanced glycation end products (AGEs) in oral pathology. *Archives of Oral Biology*. 2018;93(2018):22-30.
89. Li D, Deng T, Lv J, Ke J. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47(12):1036-43.
90. Guo Z-L, Gan S-L, Cao C-Y, Fu R, Cao S-P, Xie C, et al. Advanced glycosylated end products restrain the osteogenic differentiation of the periodontal ligament stem cell. *Journal of Dental Sciences*. 2019;14(2):146-51.
91. Devangelio E, Santilli F, Formoso G, Ferroni P, Bucciarelli L, Michetti N, et al. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;43(4):511-8.

92. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ, Chow WS, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nature Medicine*. 1998;4(9):1025-31.
93. Wendt T, Harja E, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Rong LL, et al. RAGE modulates vascular inflammation and atherosclerosis in a murine model of type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2006;185(1):70-7.
94. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, Lu Y, Lalla E, Rong LL, et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation*. 2002;106(22):2827-35.
95. Prasad K, Dhar I, Zhou Q, Elmoselhi H, Shoker M, Shoker A. AGEs/sRAGE, a novel risk factor in the pathogenesis of end-stage renal disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2016;423(1-2):105-14.
96. Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H, Naka T, Takahara M, Sakamoto F, et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):425-8.
97. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(12):1049-58.
98. Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis. *BioMed Research International*. 2018;2018(8531961):1-5.
99. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Diseases*. 2014;20(2):171-7.
100. da Costa TA, Silva MJB, Alves PM, Chica JEL, Barcelos EZ, Giani MAA, et al. Inflammation biomarkers of advanced disease in nongingival tissues of chronic periodontitis patients. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015(983782):1-10.
101. İnönü E, Kayis SA, Eskin MA, Hakki SS. Salivary Del-1, IL-17, and LFA-1 levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*. 2020;55(4):511-8.
102. Liukkonen J, Gürsoy UK, Pussinen PJ, Suominen AL, Könönen E. Salivary concentrations of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-17A, and IL-23 vary in relation to periodontal status. *Journal of Periodontology*. 2016;87(12):1484-91.
103. Isaza-Guzmán D, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa D, Martínez-Pabón M, Castaño-Granada M, Tobón-Arroyave S. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology*. 2015;60(1):91-9.
104. Abbass MM, Korany NS, Salama AH, Dmytryk JJ, Safiejko-Mroccka B. The relationship between receptor for advanced glycation end products expression and the severity of periodontal disease in the gingiva of diabetic and non diabetic periodontitis patients. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(10):1342-54.




105. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Schmidt AM. A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *Journal of Periodontal Research*. 1998;33(7):387-99.
106. Mitani A, Niedbala W, Fujimura T, Mogi M, Miyamae S, Higuchi N, et al. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015;86(2):301-9.
107. Dutzan N, Vernal R, Vaque JP, García-Sesnich J, Hernandez M, Abusleme L, et al. Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontology*. 2012;83(7):948-54.
108. Eke PI, Wei L, Thornton-Evans GO, Borrell LN, Borgnakke WS, Dye B, et al. Risk indicators for periodontitis in US adults: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*. 2016;87(10):1174-85.
109. Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang X, Lu H, et al. Periodontitis prevalence in adults  $\geq$  65 years of age, in the USA. *Periodontology 2000*. 2016;72(1):76-95.
110. Borgnakke WS. Modifiable risk factors for periodontitis and diabetes. *Current Oral Health Reports*. 2016;3(3):254-69.
111. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(50):39027-31.
112. Beattie JR, Pawlak AM, McGarvey JJ, Stitt AW. Sclera as a surrogate marker for determining AGE-modifications in Bruch's membrane using a Raman spectroscopy-based index of aging. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(3):1593-8.
113. Sato Y, Kondo T, Ohshima T. Estimation of age of human cadavers by immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the hippocampus. *Histopathology*. 2001;38(3):217-20.
114. Celecová V, Celec P. Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children. *Disease Markers*. 2013;34(1):9-15.
115. Jakus V, Bauerova K, Michalkova D, Carsky J. Serum levels of advanced glycation end products in poorly metabolically controlled children with diabetes mellitus: relation to HbA1c. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*. 2001;14(4):207-11.
116. Loho T, Venna V, Setiabudy RD, Sukartini N, Immanuel S, Kumalawati J, et al. Correlation between vitreous advanced glycation end products, and D-dimer with blood HbA1c levels in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Med Indones*. 2018;50(2):132-7.


## 8. EKLER

## EK-1: ETİK KURUL ONAYI

Tarih: 06/04/2023 09:56  
Sayı: E.16049557-050 01.04-  
00002769323



00002769323



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
**KURUL KARARI**

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
21.03.2023	2023/05	2023/05-45
Araştırma Numarası : GO 23/63		Değerlendirme Tarihi : 07.02.2023

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Yağmur Deniz YILDIRIM'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Deniz Nazire Çağdaş AYVAZ, Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK, Arş. Gör. Dr. Banu ERTÜRK, Arş. Gör. Begüm ÇİÇEK ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Alper AYDOĞDU'nun uzmanlık tezi olan, GO 23/63 kayıt numaralı "*Periodontitisli ve Tip 2 Diyabetli Hastalarda AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 Miktarının ve AGE/sRAGE Oranının Belirlenmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 22 Mart 2023 – 22 Mart 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. Hande GÜNEY DENİZ Kurul Üyesi
Doç. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Av. Buket ÇINAR Kurul Üyesi		

**EK-2: ORJİNALLİK RAPORU****Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Alper Aydoğdu  
Ödev başlığı: alper  
Gönderi Başlığı: PERİODONTİTİSLİ VE TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA AGE, RAG...  
Dosya adı: Alper\_AYDOG\_DU\_tez\_2.docx  
Dosya boyutu: 321.16K  
Sayfa sayısı: 58  
Kelime sayısı: 12,135  
Karakter sayısı: 84,956  
Gönderim Tarihi: 30-Eki-2023 02:58ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2211862504

## PERİODONTİTİSLİ VE TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA AGE, RAGE, sRAGE, IL-17 MİKTARININ VE AGE/sRAGE ORANININ BELİRLENMESİ

### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>16</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>15</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>4</b> YAYINLAR	% <b>5</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	--------------------------------

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="https://openaccess.hacettepe.edu.tr">openaccess.hacettepe.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>2</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>3</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>4</b>	<a href="http://libratez.cu.edu.tr">libratez.cu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>6</b>	<a href="http://acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080">acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="https://d9a37cb4-d16e-470d-8cba-a4a75e5fb189.filesusr.com">d9a37cb4-d16e-470d-8cba-a4a75e5fb189.filesusr.com</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

---

9	<a href="http://waves-vagues.dfo-mpo.gc.ca">waves-vagues.dfo-mpo.gc.ca</a> İnternet Kaynağı	<% 1
10	<a href="http://www.healthynutr.com">www.healthynutr.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
11	<a href="http://abis-files.erciyes.edu.tr">abis-files.erciyes.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
12	<a href="http://openaccess.izu.edu.tr">openaccess.izu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
13	<a href="http://acikerisim.karatay.edu.tr:8080">acikerisim.karatay.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1
14	<a href="http://tez.yok.gov.tr">tez.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
16	<a href="http://academic.oup.com">academic.oup.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
17	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
18	<a href="http://mts.intechopen.com">mts.intechopen.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
19	<a href="http://www.ayasofyakongresi.com">www.ayasofyakongresi.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Istanbul Medipol Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

---

21	<a href="http://www.vondt.net">www.vondt.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
22	<a href="http://search.trdizin.gov.tr">search.trdizin.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
23	Submitted to Sağlık Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
24	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
25	Submitted to Kocaeli Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
26	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	<% 1
27	<a href="http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080">acikerisim.selcuk.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1
28	<a href="http://adudspace.adu.edu.tr:8080">adudspace.adu.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1
29	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
30	<a href="http://www.turkiyeklinikleri.com">www.turkiyeklinikleri.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
31	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
32	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

33	core.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
34	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
35	kepan.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
36	Submitted to Kafkas Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
37	TÜLÜ, Feyza. "Periodontal Diagnostik Biyobelirteç Olarak Diş Eti Oluğu Sıvısındaki Konak Kaynaklı Enzimler-Bölüm 1", Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret, 2016. Yayın	<% 1
38	CE FOOTE. "Seroprevalence of equine herpesvirus 1 in mares and foals on a large Hunter Valley stud farm in years pre-and postvaccination", Australian Veterinary Journal, 5/2003 Yayın	<% 1
39	tvj.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	vs1.doczz.cz İnternet Kaynağı	<% 1
41	www.klimud.org İnternet Kaynağı	<% 1

42	<a href="http://cekerekdh.saglik.gov.tr">cekerekdh.saglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
43	<a href="http://acikerisim.baskent.edu.tr">acikerisim.baskent.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
44	<a href="http://doczz.biz.tr">doczz.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
45	<a href="http://dspace.baskent.edu.tr:8080">dspace.baskent.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1
46	<a href="http://tur.bioconus.com">tur.bioconus.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
47	Zahra Jafari, Megan Okuma, Hadil Karem, Jogender Mehla, Bryan E. Kolb, Majid H. Mohajerani. "Prenatal noise stress aggravates cognitive decline and the onset and progression of beta amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease", <i>Neurobiology of Aging</i> , 2019 Yayın	<% 1
48	<a href="http://acikerisim.medipol.edu.tr">acikerisim.medipol.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
49	<a href="http://tr.hostaletdcanet.com">tr.hostaletdcanet.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
50	<a href="http://www.tjfmpe.gen.tr">www.tjfmpe.gen.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
51	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a>	



İnternet Kaynağı

<% 1

52

[www.sozcu.com.tr](http://www.sozcu.com.tr)  
İnternet Kaynağı

<% 1

Alıntıları ıkart Kapat  
Bibliyografyayı ıkart Kapat

Eşleşmeleri ıkar Kapat