



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**SİGARA İLE İLİŞKİLİ PERİODONTAL HASTALIKTA
TRİMETİLAMİN N-OKSİT (TMAO)
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İPEK BAL

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç.Dr. NUR BALCI

İSTANBUL-2025

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Periodontoloji
Tez Sahibi : İpek BAL
Tez Başlığı : Sigara ile ilişkili periodontal hastalıkta Trimetilamin N-oksit
(TMAO) seviyelerinin değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Haliç Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 28.05.2025

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Doç. Dr. Nur Balcı

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Hilal TOYGAR

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Barış Çağrı DELİLBAŞI

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Şivge KURGAN

Ankara Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Fatma ÖNER

İstinye Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun
...../...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin Emekli
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İpek BAL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana sağladığı eşsiz akademik ve klinik desteği, hayatıma kattığı bilgi ve tecrübeleriyle bana ilham veren, her adımında yanımda olan, çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nur Balcı'ya,

Bakış açımı derinleştiren, değerli görüşleriyle ufkumu açan, her zaman yanımda hissettiğim; hoşgörüsü, canayakınlığı ve engin bilgisiyle bana sürekli destek olan, çok kıymetli hocam Prof. Dr. Hilal Toygar'a,

Doktora sürecimi keyifli hale getiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili dönem arkadaşlarım Aslı Ergene, Sena Hanlı, Bestegül Günay, Çağla Öztürk ve Dorukhan Uçar'a,

Bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm anabilim dalı öğretim üyelerine ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Her zorluğumda yanımda olan, hayatımda olduğu için çok şanslı hissettiğim can dostlarım Zeynep Küçük, Nergiz İbrahimova ve Alya Feyza Durmuş'a,

Eğitim hayatım boyunca bana her daim destek olan, her zaman en iyisini isteyen ve bu zorlu yolculukta bana en büyük gücü veren; sevgilerini, güvenlerini ve sabırlarını hiç eksik etmeyen annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1.ÖZET	ix
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4.GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Periodontal Hastalık.....	6
4.2.Periodontal Hastalık Sınıflaması.....	7
4.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	12
4.4. Periodontal Hastalık ve Enflamasyon	14
4.4.1 Sitokinler.....	16
4.5. Sigara	18
4.5.1. Sigara ve Sistemik Hastalıklar	20
4.5.2. Sigara ve Periodontal Hastalıklar	21
4.6. TMAO.....	22
4.6.2. TMAO ve Periodontal Enflamasyon.....	25
4.6.3. TMAO ve Mikrobiyata	26
4.6.4. TMAO ve Periodontopatojenler.....	28
4.7. Periodontitiste Tükürüğün Önemi.....	32
5.MATERYAL VE METOD	34
5.1. Sosyodemografik Verilerin Toplanması ve Anket Formu	34

5.2. Hasta Seçimi	35
5.3. Klinik Periodontal Ölçümler.....	37
5.3.1. Sondalama Derinliği (SD).....	39
5.3.2. Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ).....	39
5.3.3. Klinik Ataçman Seviyesinin Belirlenmesi (KAS).....	39
5.3.4. Plak İndeksi (PI).....	40
5.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplanması.....	40
5.5. Örnek Toplanması	41
5.5.1. Tükürük örneklerinin toplanması	41
5.5.2. Serum örneklerinin toplanması	41
5.6. Biyokimyasal Analizlerin Uygulanması	41
5.6.1. TMAO'nun tükürük ve serum örneklerinde biyokimyasal analizi	41
5.6.2. TNF- α 'nın tükürük ve serum örneklerinde biyokimyasal analizi	42
5.7. İstatistiksel Değerlendirme	43
6. BULGULAR.....	44
6.1. Sosyodemografik ve Periodontal Veriler	44
6.2. Serum ve Tükürük TMAO ve TNF- α seviyeleri.....	47
6.3. Tükürük TMAO /TAH oranı	49
6.4. TMAO, TNF- α , demografik veriler ve Klinik Periodontal Parametrelerin Korelasyon Verileri	50
7.TARTIŞMA	52
8. SONUÇ	61
9.KAYNAKLAR.....	62
10.EKLER	77
11. ETİK KURUL ONAYI.....	81
12. ÖZGEÇMİŞ	84

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AAP: Amerikan Periodontoloji Akademisi

ACN: Asetonitril

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Deneyi

FMO3: Flavin Monooxygenase 3

IgG: İmmünglobulin G

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LC-MS/MS: Sıvı Kromatografisi–Kütle Spektrometrisi

LPS: Lipopolisakkarit

MAPK: Mitojenle Aktivite Olmuş Protein Kinaz

MDP: Mikrobiyal Dental Plak

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

NLRP3: NOD-, LRR- ve Pirin Alanı İçeren 3

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

PMNL: Polimorfonükleer Lökositler

Pİ: Plak İndeksi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SKİ: Sondalamada Kanama İndeksi

SD: Sondalama Derinliği

TAH: Tükürük Akış Hızı

TGF-β: Transforme Edici Büyüme Faktörü-β

TMA: Trimetilamin

TMAO: Trimetilamin N-oksit

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa

VKİ: Vücut kitle indeksi

F. nucleatum: *Fusobacterium nucleatum*

P. gingivalis: *Porphyromonas gingivalis*

T. denticola: *Treponema denticola*

T. forsythia: *Tannerella forsythia*

S. mutans: *Streptococcus mutans*

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.2.1: 2017 Periodontal Hastalık ve Durum Sınıflaması.....	9
Tablo 4.2.2: Periodontitis: Evreleme.....	10
Tablo 4.2.3: Periodontitis: Dereceleme.....	11
Tablo 6.1.1: Periodontitis ve Kontrol Gruplarının Demografik, Biyokimyasal ve Klinik Parametreleri.....	46
Tablo 6.4.1: Biyobelirteçler ve Periodontal Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.6.3.1: TMAO, Periodontal Hastalık ve Bağırsak disbiyozu arasındaki ilişki...	28
Şekil 4.6.4.1: TMAO, Periodontopatojenler ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	30
Şekil 4.6.4.2: TMA-TMAO'nun üretimi, metabolizması ve mekanizmaları.....	31
Şekil 5.1.1: Çalışmada Kullanılan Sosyo-Demografik Anket Formu.....	34
Şekil 5.2.1: Sağlıklı ve Periodontal Hastalığına Sahip, Sigara Kullanan ve Kullanmayan Katılımcıların STROBE Kriterleri.....	36
Şekil 5.3.1: Periodontal İndeks Formu.....	38
Şekil 6.2.1: Periodontitis ve Kontrol Gruplarında Serum ve Tükürük TNF- α ve TMAO Düzeyleri.....	48
Şekil 6.3.1: Periodontitis ve Kontrol Gruplarında Tükürük TMAO/TAH Oranı Düzeyleri.....	49

1. ÖZET

SİGARA İLE İLİŞKİLİ PERIODONTAL HASTALIKTA TRİMETİLAMİN N-OKSİT (TMAO) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Trimetilamin N-oksit (TMAO), kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıkların yanı sıra enflamatuvar mekanizmalarda da rol oynayan önemli bir bileşendir. Bu çalışmanın temel amacı, periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireyler arasındaki tükürük ve serum TMAO düzeylerini, sigara içme durumu açısından değerlendirmek ve bu moleküllerin periodontal iltihabi süreçle olan ilişkisini incelemektir. Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı dört farklı grup dahil edilmiştir: sigara içmeyen periodontal sağlıklı (NS-Kontrol; $n = 25$), sigara içmeyen Evre III Derece B periodontitis (NS-Periodontitis; $n = 25$), sigara içen periodontal sağlıklı (S-Kontrol; $n = 25$) ve sigara içen Evre III Derece C periodontitis hastaları (S-Periodontitis; $n = 25$).

Çalışma kapsamında, periodontal parametreler kaydedilmiş ve sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) yöntemi kullanılarak tükürük ve serum örneklerinde TMAO düzeyleri ölçülmüştür. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) düzeyleri ise Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Deneyi (ELISA) yöntemiyle değerlendirilmiştir. Sonuçlar, sigara içen periodontitis grubunda tükürük TNF- α ve TMAO düzeylerinin, diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.003$). Ayrıca, sigara içen periodontitis grubunda serum TMAO düzeyleri de sigara içmeyen kontrol grubu ve sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. TMAO ve tükürük akış hızı (TAH) oranı, sigara içen periodontitis grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Bunların yanı sıra, tükürük TMAO düzeyleri ile TNF- α arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.892$, $p < 0.001$). Bu bulgular, TMAO ve TNF- α 'nın sigara kullanımının etkisiyle birlikte periodontitisin enflamatuvar mekanizması üzerinde önemli bir rol oynadığını ortaya koyabilir. Bu çalışma, periodontitisin kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıkların patogenezinde nasıl bir etkiye sahip olabileceğine dair yeni bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Sigara, TMAO, TNF- α

2. ABSTRACT

EVALUATION OF TRIMETHYLAMINE N-OXIDE (TMAO) LEVELS IN SMOKING-RELATED PERIODONTAL DISEASE

Trimethylamine N-oxide (TMAO) is a critical compound involved in systemic diseases such as cardiovascular disorders and plays a significant role in inflammatory mechanisms. The primary objective of this study was to evaluate the salivary and serum levels of TMAO between individuals with periodontitis and those with periodontal health while considering smoking status and to investigate the association of these molecules with the inflammatory processes underlying periodontitis.

The study included four systemically healthy groups: periodontal healthy non-smokers (NS-Control; n = 25), non-smokers diagnosed with Stage III Grade B periodontitis (NS-Periodontitis; n = 25), periodontal healthy smokers (S-Control; n = 25), and smokers diagnosed with Stage III Grade C periodontitis (S-Periodontitis; n = 25). Periodontal parameters were recorded for all participants, and salivary and serum TMAO levels were quantified using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS). TNF- α levels were assessed using the ELISA method.

The findings demonstrated that salivary TNF- α and TMAO levels were significantly elevated in the smoking periodontitis group compared to all other groups ($p < 0.001$ and $p = 0.003$, respectively). Furthermore, serum TMAO levels were significantly higher in the smoking periodontitis group compared to both the smoking non-periodontitis group and the non-smoking periodontitis group. The ratios of TMAO to salivary flow rate (TMAO/SFR) were also markedly higher in the smoking periodontitis group compared to the other groups.

Moreover, a strong positive correlation was observed between salivary TMAO levels and TNF- α levels ($r = 0.892$, $p < 0.001$). These findings indicate that TMAO and TNF- α are significantly associated with the inflammatory mechanisms of periodontitis under the influence of smoking. This study offers novel insights into the potential contribution of periodontitis to systemic disease pathogenesis, such as cardiovascular disorders, by analyzing these unique biomarkers in the context of smoking and inflammation.

Keywords: Periodontitis, Smoking, TMAO, TNF- α

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında yılda yaklaşık 8 milyon kişi, tütün ürünlerinin kullanımı nedeniyle hayatını kaybetme tehlikesiyle karşı karşıya kalmaktadır (1). Sigara kullanımı, serum glikoz, kortizol, serbest yağ asitleri ve adrenalin seviyelerini artırarak kan basıncının ve kalp hızının yükselmesine sebep olmakta; bu durum, kalbin oksijen tüketiminde önemli bir artışa yol açmaktadır (2). Sigara dumanının solunması veya sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), crohn hastalığı ve çeşitli kanser türlerinin önemli ölçüde artmasına neden olmaktadır. Yapılan laboratuvar ve klinik çalışmalar, sigara içmenin diş eti hastalıkları, epitelyal ataçman kaybı, alveolar kemik kaybı ve diş kaybı ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca, sigara içmenin, periodontal desteğin kaybı ve nihayetinde diş kaybı açısından önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Laboratuvar ve klinik çalışmalar, sigara dumanının, diş plağı biyofilmine karşı konak yanıtını zayıflatarak enflamatuvar sitokin ve enzim üretimini artırdığını belirtmektedir (3). Sigara kullanımının azaltılması, hastalıkların ve ölümlerin önlenmesinde kritik bir adım olarak görülmektedir. Sigaranın damar sistemi, bağışıklık sistemi ve enflamatuvar süreçler üzerindeki karmaşık etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (4). Hücrel düzeyde incelendiğinde; sigara kullanımı, adezyon moleküllü bileşenlerinin düzenli salınımını bozarak, yanlış lökosit-endotel bağlanması ve aktivasyonunu tetikleyerek damarlar içinde lökosit birikimine yol açmaktadır. Bunun sonucunda lökositlerle ilişkili doku hasarını şiddetlendirmektedir (5).

En yaygın dental sağlık sorunlarından biri olan periodontitis, periodontal ligament, bağ dokusu ile alveolar kemik kaybının ortaya çıkmasıyla karakterize, periodontal dokuları etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır (6). Sigara kullanımı, periodontitisin oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekte olup, enflamatuvar yanıtın klinik belirtilerini baskılayarak bu patolojik süreci olumsuz şekilde etkileyebilmektedir (7). Sigara, diş eti damarlanmasını azaltmakta, bağışıklık yanıtlarını baskılamakta, periodonsiyumun morfolojik ve işlevsel iyileşmesini bozmakta ve biyofilm yapısında değişikliklere yol açmaktadır (8). Sigaranın periodontal dokular üzerindeki etkileri, azalmış immünglobulin G (IgG) üretimi ve periodontopatojenlerin artışı gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir.

Ayrıca, sigara, mekanik tedavi yoluyla patojenlerin temizlenmesini zorlaştırmakta ve büyüme faktörü üretimini azaltmaktadır (9).

Sigaranın biyokimyasal, klinik ve mikrobiyolojik etkilerini araştıran periodontal klinik çalışmalar, pro-enflamatuvar sitokinlerin (örneğin TNF- α , interlökin-1 (IL-1), IL-8, IL-6 ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β)) bakteriyel biyofilme karşı konak yanıtını nasıl değiştirdiğini ortaya koymaktadır (10). Çok sayıda hayvan çalışması, TNF- α 'nın periodontitiste alveolar kemik kaybı ve bağ dokusunun yıkımı gibi enflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (11). Bu bulgular, TNF- α 'nın periodontitis patogenezindeki kritik rolünü vurgulayan insan çalışmalarında yapılan gözlemlerle uyumlu bir şekilde desteklenmektedir (12). Yakın zamanda, sigara ve periodontitis arasındaki ilişkiyi serum TNF- α seviyeleri açısından değerlendiren bir klinik çalışmada, periodontitisli sigara içen kişilerin TNF- α plazma seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (13).

Trimetilamin (TMA), insanların kolin, karnitin ve betain içeren besinlerden elde ettiği bir bileşiktir ve bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilmektedir. Bu metabolitler, karaciğer enzimi Flavin monooxygenase 3 (FMO3) tarafından hızla TMAO şeklinde oksitlenmektedir. TMAO, bağırsak bakterilerinin kolin açısından zengin besinleri metabolize etmesi sonucunda oluşan bir amine oksittir ve vasküler enflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi durumlara neden olan pro-enflamatuvar etkileriyle bilinmektedir (14, 15).

Dolaşımdaki TMAO seviyelerinin yüksekliği, olumsuz kardiyovasküler durumların bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. TMAO, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu başlatarak, IL-1 gibi enflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırmakta ve oksidatif stresin etkilerini güçlendirerek TMAO ile ilişkili enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artışa yol açabilmektedir. Öte yandan, TMAO, makrofajların kemotaksisini kolaylaştırarak ve TNF- α ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırarak enflamatuvar yanıt süreçlerine katkıda bulunabilmektedir (16, 17). Bunun yanı sıra, mevcut literatür, TMAO'nun koroner arter hastalığı, yüksek kan lipidleri, diyabet, obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, kanser ve böbrek yetmezliği gibi birçok sağlık sorunu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (18) (15)

Periodontal hastalık ile TMAO arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür sınırlıdır. Klinik değerlendirmeler, Evre III-IV periodontal hastalığı olan bireylerde dolaşımdaki TMAO seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiğini ve bu durumun vasküler endotel disfonksiyonu ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini bildirmektedir. (19). Hayvan çalışmalarında, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ağız yoluyla uygulanarak periodontitis oluşturulan farelerde plazma TMAO ve Lipopolisakkarit (LPS) seviyelerinde belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Bu durum, ateroskleroz plaklarının ilerlemesiyle ilişkilendirilmektedir. (20).

Ayrıca, Wang ve arkadaşlarının (2024) yaptıkları çalışmada, *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve *Streptococcus mutans*'ın (*S. mutans*) oral yolla uygulanmasının fareler üzerindeki serum TMAO seviyeleri ve TMAO-TMAO yolları üzerindeki etkileri değerlendirilmektedir. Önceki hayvan çalışmalarıyla benzer şekilde, *P. gingivalis* diğer seçilen bakterilere kıyasla plazma TMAO seviyelerinde önemli bir artışa neden olmakta ve lipid metabolizması aracılığıyla TMAO-TMAO yolağını önemli ölçüde etkilemektedir (21).

TMAO ve enflamasyon arasındaki ilişki sınırlı bir perspektiften değerlendirilmiş olsa da sigara kullanımı yoluyla TMAO'nun periodontal enflamasyon üzerindeki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Şu ana kadar bilginiz dahilinde, sigara içen periodontitis hastalarında TMAO ve periodontal enflamasyon arasındaki ilişki üzerine veri mevcut değildir. Bu çalışmanın hipotezi, sigara içmenin hem lokal hem de sistemik olarak TMAO seviyelerini artırarak periodontal enflamasyonu tetikleyebileceğidir. Bu doğrultuda amacımız, sigara içen ve sigara içmeyen periodontitis hastalarının kan ve tükürük örneklerindeki TMAO seviyelerini ölçmek ve bu moleküllerin periodontal enflamasyon ile ilişkisini değerlendirmektir. Elde edilen bulgular, benzersiz bir belirtecin analiz edilmesi sayesinde, periodontitisin sigara etkisi altındaki kardiyovasküler hastalıkların patogenezi üzerindeki olası etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabileceğidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Hastalık

Periodonsiyum, dişi çevreleyen ve destekleyen dokuların tümünü ifade etmektedir. Bu yapılar, dişeti, periodontal ligament, alveol kemiği ve sement gibi ayrı bileşenlerden oluşmaktadır. Her bir bileşen, fonksiyonel açıdan özgün bir role sahip olmakla birlikte, tüm bu yapıların uyumunun, dişin stabilitesini ve sağlıklı fonksiyonunu sürdürebilmesi açısından kritik bir öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır. (22). Periodontal hastalıklar, periodonsiyumda; periodontopatojen mikroorganizmalar ile konak immün yanıtının etkileşimi sonucu ortaya çıkan enflamatuvar bir hastalıktır. Mikrobiyal dental plak (MDP) ve metabolik ürünleri, periodontal destek dokularda yıkıma yol açan başlıca etiyolojik faktörler olarak tanımlanmaktadır (23). Mikrobiyal dental plaktaki patojen mikroorganizmalar, periodontal hastalığın etiyolojisinde başlıca tetikleyici faktörler olarak kabul edilmekle birlikte, konak organizmanın bu mikroorganizmalara karşı geliştirdiği bağışıklık yanıtı, hastalığın ilerleyişi ve şiddeti üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Biyofilm ve konak savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması, bağışıklık mekanizmalarının enflamatuvar yanıtları başlatmak amacıyla çeşitli sitokin ve diğer molekülleri salınımını tetiklemesine neden olmaktadır. Bu moleküller, bağ dokusu yıkımı ve alveolar kemik rezorpsiyonunu içeren bir dizi patofizyolojik süreci modüle etmektedir. (22). Periodontal hastalıkların etiyolojisini anlamak ve etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için, mikrobiyal dental plak ve konak immün yanıtı arasındaki etkileşimlerin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Periodontal hastalıklar, genel olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır: gingivitis ve periodontitis. Gingivitis, diş yüzeyinde biriken dental plağın, dişi çevreleyen yumuşak dokularda enflamasyona yol açması sonucu gelişen, geri dönüşümlü nitelikte bir iltihaplanma durumudur. Bu hastalık, sigara kullanımı, hormonal değişiklikler (özellikle ergenlik ve hamilelik dönemlerinde) ve bazı farmasötik ajanlar gibi etmenlerden etkilenebilmektedir. Epidemiyolojik veriler, gingivitisin çeşitli yaş gruplarında yaygın olarak görüldüğünü ortaya koymaktadır. (24). Periodontitis ise, dental plak biyofilminin dengesinin bozulması sonucu gelişen ve dişin destek dokularında yıkıma yol açan, çok etkenli, kronik bir enflamatuvar hastalıktır (25). Bu hastalık, gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tetiklediği diş eti

iltihabının yanı sıra, periodontal ligament, kemik ve yumuşak dokularda yapısal tahribata yol açmaktadır (26). Periodontitis tanısı, en az iki komşu dişte interdental klinik ataşman kaybı ile, oral veya bukkal bölgelerde en az iki dişte sondalama cep derinliğinin 3 mm'yi aşması durumunda konulmaktadır. Periodontitis, hastalığın yaygınlığı, kompleksliği ve şiddeti gibi parametreler dikkate alınarak çeşitli evreleme ve derecelendirme sistemleriyle tanımlanmaktadır. Bu sınıflamaların, hastalığın klinik seyri ve tedavi yönetimi açısından daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmasına imkan sağladığı ifade edilmektedir. (27).

4.2.Periodontal Hastalık Sınıflaması

Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasının, klinik tanı ve tedavi süreçlerinin etkin yönetiminin yanı sıra, bu hastalıkların etiyolojik faktörlerini, patogenezi, doğal seyrini ve tedavi stratejilerini derinlemesine inceleyebilmek için temel bir öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır. Bu sınıflandırma, klinisyenlerin hastalığın çeşitli boyutlarını daha iyi anlayarak tedavi yaklaşımlarını daha bilimsel ve sistematik bir şekilde geliştirmelerine olanak tanımaktadır (28). 1999 yılında, Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından düzenlenen Uluslararası Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması Çalıştayı sonucunda, periodontal hastalıklar beş ana kategori altında toplanmıştır. Bu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar, gingival hastalıklar, kronik periodontitis, agresif periodontitis (lokalize ve genelize), sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak periodontitis ve kazanılmış ile gelişimsel durumlar ve deformiteler olarak sınıflandırılmaktadır. (29, 30). 1999 sınıflaması, periodontal hastalıkların klinik uygulamalarda ve literatürde yaygın olarak kabul görmüş olmasına rağmen, hastalıkların patobiyolojilerindeki benzerlikler ve farklı klinik formlar arasındaki belirgin ayrımların net bir şekilde yapılamaması, daha kapsamlı bir sınıflama gereksinimini ortaya çıkarmaktadır. Bu çerçevede, APP ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2017 yılında gerçekleştirilen Dünya Çalıştayı'nda, periodonsiyumu etkileyen hastalıklar, periodontal ve peri-implant hastalıklar olmak üzere iki ana başlık altında yeniden sınıflandırılmıştır (25). Bu çalıştay neticesinde yapılan sınıflandırma Tablo 4.2.1'de gösterilmektedir.

Periodontal hastalığın evrelendirilmesi, hastalığın şiddetini ve karmaşıklığını belirlemek amacıyla dört aşamalı bir sınıflandırma sistemiyle yapılmaktadır. Şiddet,

interdental klinik ataçman kaybı, radyografik kemik kaybı ve diş kaybı kriterlerine dayalı olarak değerlendirilmektedir; karmaşıklık ise sondalama derinliği, kemik kaybı paterni, diş mobilitesi, furkasyon tutulumu, kemik defektleri ve çiğneme disfonksiyonu gibi faktörler göz önünde bulundurularak belirlenmektedir. Evrelendirme sürecinde, öncelikli olarak klinik ataçman kaybı değerlendirilmektedir; eğer bu belirlenemezse, radyografik kemik seviyesi incelenmektedir. Karmaşıklık faktörlerinin varlığı, hastalığın evresini daha ileri bir düzeye taşıyabilmekte, ayrıca kaybedilen diş sayısı da evreyi etkileyebilmektedir. Evre I, başlangıç düzeyindeki periodontitis olup, gingivitisin periodontitise evrilmesinin erken aşamasını temsil etmektedir; Evre II, orta düzeydeki yerleşik periodontitis olup, düzenli profesyonel tedavi ve uygun ağız hijyeni ile kontrol altına alınabilmektedir; Evre III, ciddi ataçman kaybı ve derin periodontal lezyonların varlığı ile daha karmaşık bir tedavi süreci gerektirmekte, ancak çiğneme fonksiyonu korunmaktadır; Evre IV, periodontal destek dokularının büyük ölçüde kaybedildiği, diş kaybı ve çiğneme fonksiyonu kaybının görüldüğü en ileri evreyi ifade etmekte olup, tedavi edilmezse, dentisyonun kaybedilme riski artmaktadır. Bu sınıflandırma, periodontitisin şiddetini ve karmaşıklığını objektif bir biçimde değerlendirmeye olanak tanımakta ve tedavi yaklaşımlarını belirlemede önemli bir rehber işlevi görmektedir (25, 27). (Tablo 4.2.2)

Derecelendirme, periodontal hastalığın ilerleme hızını belirlemek amacıyla kullanılan bir sistem olup, üç risk kategorisinde sınıflandırılmaktadır: Derece A (düşük risk), Derece B (orta risk) ve Derece C (yüksek risk). Bu derecelendirme, hastanın genel sağlık durumu, sigara içme alışkanlıkları ve diyabetin metabolik kontrol düzeyi gibi faktörleri göz önünde bulundurmaktadır (28). Derecelendirme yapılırken, doğrudan kanıtlar (son 5 yıl içinde gözlemlenen klinik ataçman kaybı veya radyografik kemik kaybı) kullanılmakta; doğrudan kanıtların bulunmadığı durumlarda ise dolaylı kanıtlar (alveol kemik kaybı oranı) değerlendirilmektedir. Sigara içme ve tip II diyabet, periodontal hastalık için önemli risk faktörleri olarak kabul edilmekte olup, HbA1c değeri 7'nin üzerinde olan veya günde 10 sigara içen hastalar Derece C olarak sınıflandırılmaktadır (27). Başlangıçta tüm periodontitis hastaları Derece B olarak değerlendirilmektedir; ancak klinik ve radyografik bulgulara dayalı olarak bu derecelendirme, Derece A veya Derece C'ye kaydırılabilmektedir (25). (Tablo 4.2.3)

Tablo 4.2.1: 2017 Periodontal Hastalık ve Durum Sınıflaması

A. PERİODONTAL HASTALIKLAR ve DURUMLAR			
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar		Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
❖ Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık ❖ Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen) ❖ Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen)		❖ Nekrotizan Periodontal Hastalıklar ❖ Periodontitis ❖ Sistemik bir hastalığın bulgusu olarak Periodontitis	❖ Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar ❖ Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar ❖ Mukogingival Deformiteler ve Durumlar ❖ Travmatik Oklüzal Kuvvetler ❖ Diş ve Protez İlişkili Faktörler
B. PERİ-İMLANT HASTALIKLAR ve DURUMLAR			
Peri-implant Sağlık	Peri-implant Mukozitis	Peri-implantitis	Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

Tablo 4.2.2: Periodontitis: Evreleme (27)

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hastalığın şiddeti	İnterdental KAS (yıkımın en çok olduğu bölge)	1-2 mm	3-4- mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik yıkımı	Koronal 1/3(< %15)	Koronal 1/3(%15-33)	Kökün orta 1/3'ünü geçmiş	Kökün orta 1/3'ünü geçmiş
	Diş kaybı (periodontitis sebepli)	Diş kaybı yok	Diş kaybı yok	≤4 diş	≥5 diş
Hastalığın karmaşıklığı	Lokal özellikler	- Maksimum sondalama derinliği≤4 mm - Çoğunlukla horizontal kemik yıkımı	- Maksimum sondalama derinliği ≤5 mm - Çoğunlukla horizontal kemik yıkımı	Evre II'ye ek olarak; - Sondalama derinliği ≥6 mm - Vertikal kemik yıkımı ≥3 mm -Sınıf II veya III furkasyon tutulumu - Orta derecede ridge defekt	Evre III'e ek olarak; - Çiğneme disfonksiyonu - Okluzal travma (diş mobilitesi ≥2) - Şiddetli ridge defekt 20'den az diş sayısı
Hastalığın Dağılımı	Evrelere tanımlayıcı ek olarak	Lokalize (dişlerin ≤%30) Generalize Molar/Kesici patern			

Tablo 4.2.3: Periodontitis: Derecelendirme (27)

Periodontitis Dereceleri			Derece A	Derece B	Derece C
Birincil Kriterler	Hastalığın ilerleyişinin primer belirtileri	Radyografik kemik yıkımı	Kemik kaybı yok>5 yıl	Kemik kaybı < 2mm (5 yıl)	Kemik kaybı > 2mm (5 yıl)
	Hastalığın ilerleyişinin sekonder belirtileri	% kemik yıkımı/yaş	<0,25	0,25 – 1,0	>1,0
		Vaka fenotipi	Şiddetli biyofilm miktarına oranla düşük yıkım	Biyofilm miktarıyla orantılı yıkım	Biyofilm miktarına oranla yüksek yıkım
Dereceyi değiştiren durumlar	Risk faktörleri	Sigara	Kullanmıyor	Günde <10 Sigara	Günde >10 Sigara
		Diyabet	Diyabet yok	HbA1c < %7,0	HbA1c ≥ %7,0
Periodontitisin sistemik etkisi	İnflamatuvar yük	Yüksek hassasiyetli CRP	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	KAS/kemik kaybının indikatörleri	Tükürük, DOS, Serum	?	?	?

4.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontitis gibi karmaşık hastalıkların patogenezi daha iyi anlayabilmek için, bağışıklık sistemi yanıtlarının ve enflamatuvar süreçlerin nasıl düzenlendiğini incelemek büyük bir önem taşımaktadır (31). Günümüzde, konak ile dental plak biyofilmi arasındaki denge sağlıklı bir durumu yansıtırken, bu dengenin bozulması disbiyoz ve dolayısıyla hastalık gelişimine yol açmaktadır (32). Sağlıklı periodontal dokuda, ağız mikrobiyotası genellikle Gram-pozitif bakterilerin baskın olduğu bir yapıya sahip olmakta, konakla simbiyotik bir ilişki içerisinde. Ancak, yararlı mikroorganizmaların azalması ve Gram-negatif bakterilerin yoğunluğunun artmasıyla, mikrobiyal dengenin bozulması sonucu disbiyoz gelişmektedir. Özellikle *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (*T. Forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T. Denticola*) gibi patojenik bakteriler, periodontal hastalıkların etiyolojik süreçlerinde kritik bir rol oynamakta ve bu bakteriler hastalıkla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir (32, 33). Bakteriyel patojenler, subgingival bölgede biyofilm oluşturarak ve konak bağışıklık sistemini aktive ederek enflamasyonun başlatılmasına neden olmaktadır. Bu biyofilm, pro-enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeken diğer araçların salınımını tetiklemekte, aynı zamanda LPS gibi virülans faktörleri üreterek periodontal hastalığın patogeneze katkıda bulunmaktadır (34, 27). Periodontal hastalığın patogenezi mikrobiyal biyofilm birincil etken olmakla birlikte, bu hastalığın gelişmesi için tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Konak immün sisteminin, patojenlere karşı gösterdiği yanıt da hastalığın ilerlemesinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Ayrıca, sigara kullanımı, ağız solunumu, okluzal travma, diyabet, stres, obezite ve ateroskleroz gibi hem lokal hem de sistemik faktörler, periodontal hastalığın oluşumunu ve ilerlemesini önemli ölçüde etkilemektedir (33). Periodontal patojenler, salgıladıkları enzimler ve toksinler aracılığıyla epitelyal hücrelerin bütünlüğünü bozmakta, bu da birleşim epiteli hücreleri arasında boşlukların oluşmasına yol açmaktadır. Bu aralıklar, bakterilerin ve bakteriyel ürünlerin bağ dokusuna geçişini sağlamaktadır. Page ve Schroeder (1976) tarafından yapılan bir çalışmada, bu infiltrasyon sürecinin sonucunda, birbirinden belirgin bir şekilde ayırt edilemeyen dört farklı lezyonun ortaya çıktığı ifade edilmektedir. (35). İlk aşama, başlangıç lezyonu olarak adlandırılmakta olup, plak birikiminin ardından 2-4 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak sağlıklı diş etleriyle uyumlu olan bu evrede,

bakteriyel biyofilme karşı konak hücreleri ve damarlar tarafından verilen yanıt histolojik olarak gözlemlenmektedir. Bakteriyel metabolik ürünler, birleşim epiteli hücrelerini uyararak vazodilatasyona (damar genişlemesi) neden olmaktadır (31). İkinci aşama, erken lezyon olarak bilinir ve plak birikiminin 7-14 gün sonunda geliştiği tespit edilmektedir. Bu evrede klinik olarak gingival enflamasyon, ödem ve kanama gözlenirken, histolojik olarak birleşim epitelinde retepeg oluşumu ve lenfosit ile makrofajların baskın olduğu enflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlenmektedir. Fibroblast dejenerasyonu ve perivasküler kollajen kaybı da bu evrede belirginleşmektedir (31, 36). Üçüncü evre, yerleşik lezyon aşaması olarak adlandırılmakta olup, 2-3 haftalık plak birikimi sonrasında ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak ödem artmakta ve bağ dokuda enflamatuvar hücrelerin birikimi gözlemlenmektedir. Bu aşama, doğal bağışıklıktan kazanılmış bağışıklığa geçişi simgelemektedir. T ve B lenfositleri ile plazma hücreleri baskın hale gelmekte, birleşim epiteli ve sulküler epitelde belirgin nötrofil infiltrasyonu gözlemlenmektedir (31, 36). Son olarak, ilerlemiş lezyon aşaması, gingivitisten periodontitise geçişi ifade etmekte olup, bu evrede bağ dokuda yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ileri düzeyde kollajen yıkımı meydana gelmektedir. Birleşim epitelinin migrasyonu başlamaktadır ve periodontal ligament ile alveolar kemikte yıkım gözlemlenmektedir. Ayrıca, ataçman kaybı ve kemik kaybı klinik olarak tespit edilebilmekte, periodontal cep oluşumu, ülserasyon ve diş mobilitesi belirginleşmektedir. Gingivitisin periodontitise dönüşümü, T hücre baskınlığından B hücre baskınlığına geçişle belirlenmektedir (31, 36).

Periodontal hastalıkların patogenezinde, doğal bağışıklık sisteminin rolü büyük bir öneme sahiptir. Doğal bağışıklık, patojen bakterilere karşı ilk savunma mekanizmalarını devreye sokarak, organizmanın homeostazisini korumaya çalışmaktadır. Mikroorganizmaların ve yabancı maddelerin algılanması, patern tanıyan reseptörler (PRR) aracılığıyla gerçekleşmekte ve bu algılama, patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) ile uyumlu olarak bağışıklık yanıtını başlatmaktadır. Özellikle makrofajlarda bulunan toll benzeri reseptörler (TLR), antijenleri tanıyarak adaptif immün yanıtı uyarmaktadır (37). Bakteriyel ürünler, çoğunlukla LPS, konak hücrelerini uyararak IL-1 β , IL-6, IL-17 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır (38). Bu sitokinler, periodontal hastalıkların ilerlemesine

katkı sağlayan enzimlerin salınımını da tetiklemektedir. Bununla birlikte, IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinler, bağışıklık yanıtının denetlenmesini sağlayarak, enflamasyonun şiddetini dengelemektedir (39). Ekstraselüler matriksin yıkımında görevli matriks metalloproteinazlar, doku bütünlüğünün bozulmasında önemli bir rol oynamakta olup, özellikle MMP-8 ve MMP-9'un periodontal hastalıkların patogeneğinde belirgin bir etkisi olduğu bildirilmektedir (40). Ayrıca, MMP salınımında IL-1 β , TNF- α ve bakterilere ait lipopolisakkaritler ile üretiminde artış meydana gelmektedir (41).

Bunun yanı sıra, konak organizmanın hastalığa yatkınlığını artıran risk faktörleri, periodontal hastalıkların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Bakteriyel etkenler hastalığın başlangıcında birincil faktör olsalarda; yaşı, sosyoekonomik durum, sistemik hastalıklar ve sigara kullanımı gibi faktörler, hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir. Örneğin, yaşı artmasıyla birlikte periodontal hastalıkların prevalansının arttığı gözlemlenmektedir. Ayrıca, düşük sosyoekonomik düzey ile periodontal hastalıkların daha şiddetli seyrinin arasında da güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Sigara içmenin, enflamasyonun klinik bulgularını baskılaması nedeniyle, sigara kullanan bireylerde periodontal hastalıkların daha geç teşhis edilmesine yol açtığı bilinmektedir (33).

4.4. Periodontal Hastalık ve Enflamasyon

Akut ve kronik enflamatuvar yanıtlar, dört ana bileşenden oluşmaktadır: Enflamatuvar indükleyiciler, bunları algılayan sensörler, sensörler tarafından aktive edilen enflamatuvar mediatörler ve bu mediatörlerin etkilediğı hedef dokular. Enflamatuvar aracılar, hedef dokularda vazodilatasyon, nötrofillerin ekstrasvazasyonu ve plazma sıvısının enfekte bölgeye geçişı gibi olayları başlatmaktadır. Nötrofiller, makrofajlar ve mast hücreleri, patojenleri etkili bir şekilde ortadan kaldırmak için bir arada çalışmaktadır (42). Enflamasyon süreci, fagositik hücrelerin, özellikle nötrofillerin ve makrofajların lezyon bölgesine göçü ile başlamaktadır. Bu hücreler, patojenleri tanıyıp bağlayan reseptörler ve kompleman sisteminin plazma proteinleri aracılığıyla mikroorganizmaları etkili şekilde tanımakta ve yok etmektedir. Ancak, enflamasyonun kısa süre içinde çözülmemesi durumunda, süreç kronikleşmekte; bu da hücresel bileşim ve fonksiyon değişikliklerine yol açmakta sonuç olarak periodontal

dokularda bağ dokusu dejenerasyonu ile alveolar kemik yıkımına neden olmaktadır (43).

Ağız mukozası, bakteriyel patojenlere karşı ilk savunmayı sağlayan epitel hücreleri ile kaplıdır. Dişeti epiteli yalnızca fiziksel bir bariyer olarak değil, antimikrobiyal peptitler salgılayarak kimyasal bir bariyer işlevi de gördüğü bilinmektedir. Ayrıca, ağız boşluğunda bulunan tükürük, immünoglobulin A, müsinler ve antimikrobiyal peptitler gibi bileşenler sayesinde kimyasal bir koruma sağlamaktadır (44). Epitel hücreleri Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) aracılığıyla bakteriyel molekülleri tanımaktadır. TLR'lerin aktivasyonu, enflamasyon sürecinin başlangıcını oluşturmakta; TLR-2 ve TLR-4, sırasıyla diş eti altındaki bakterilerin bileşenlerini tanımaktadır. Fibroblastlar da periodontitisin enflamatuvar sürecinde önemli rol oynamakta ve patojenler, hücre dışı ve hücre içi TLR'leri aktive ederek yanıt vermektedir. (45).

Periodontal hastalıklar, genellikle kronik enflamasyonun bir sonucu olarak gelişmektedir. Gingivitis, sadece diş etini etkileyen sınırlı bir enflamasyon iken, periodontitis daha yaygın ve kapsamlı bir enflamatuvar durumdur ve diş eti, alveolar kemik, sement ve periodontal ligamentin tümünü kapsamaktadır. Gingivitis sürecinde, polimorfonükleer lökositler (PMNL'ler) bağışıklık yanıtının başlıca efektör hücreleri olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bakteriyel patojenlerin uyarısıyla konak hücreleri, pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını gerçekleştirmektedir. Bu sitokinler, PMNL'leri enfeksiyon bölgesine çekmekte bunun sonucunda kemokinler, proteolitik enzimler, sitokinler ve reaktif oksijen türleri gibi biyolojik olarak aktif maddelerin salınımını artırmaktadır. Bu süreç, diş eti enflamasyonunun şiddetlenmesinde rol oynamaktadır. PMNL'ler, periodontal hastalıkta enfeksiyon bölgesine yönelik savunma mekanizmalarının etkinliğini artırarak koruyucu bir rol üstlenmektedir (22)

Kemokinler, 8-12 kD ağırlığında, heparin bağlama kapasitesine sahip proteinler olarak tanımlanmaktadır. Bu özellikleri sayesinde, lökosit migrasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamakta, anjiyogenez, hematopoez, kemotaksi ve lökosit degranülasyonu gibi süreçlere de katkı sağlamaktadır (46). Bağışıklık sistemi hastalıkları gibi birçok biyolojik süreçte etkin rol oynayan kemokinler, aynı zamanda makrofajlar, T hücreleri, diş eti fibroblastları ve sinoviyositler gibi hücrelerden üretilen

pro-enflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-1) üretimini tetikleyerek, bağışıklık yanıtını pekiştirmektedir. Kemik patobiyojisi açısından kemokinlerin osteoklastogenezisi (osteoklastların oluşumu) teşvik ederek, kemik yıkımının önemli bir parçası oldukları vurgulanmaktadır (47).

Kemokinler, yapılarında bulunan sisteinlerin, molekülün N-terminal ucundaki yerleşim pozisyonlarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu özelliklerine dayalı olarak dört ana grupta incelenmelerine rağmen, detaylı olarak sadece iki grup, CXC ve CC kemokinleri (α ve β kemokinler) daha kapsamlı şekilde karakterize edilmektedir. CXC ailesinin ilk tanımlanan üyesi IL-8, CC ailesinin ise en iyi bilinen molekülü MCP-1'dir (46). CXC kemokinleri, nötrofilleri aktive ederken, CC kemokinleri genellikle monositler ve lenfositler üzerinde kemotaktik etkiler göstermektedir (48). Kemokinlerin bağlandıkları uygun reseptörler aracılığıyla tetiklenen sinyal iletimi, hücrelerin harekete geçmesini sağlamakta ve bu da doku hasarını onarma, enflamasyonu kontrol etme ya da belirli bölgelere migrasyon gibi işlemleri içermektedir (46).

4.4.1 Sitokinler

Sitokinler, yaklaşık 6 ila 70 kDa arasında değişen moleküler ağırlıklara sahip, enflamatuvar hücreler, bağ dokusundaki lenfositler ve diğer hücreler arasında karmaşık iletişimi sağlayan moleküller olarak tanımlanmaktadır (49). Mikroorganizmalara, patojenler ve antijenlere karşı ilk savunma yanıtı olarak sentezlenen bu moleküller, bağışıklık sisteminin doğal ve kazanılmış tepkilerini düzenlemektedir. Hemostaz ve enflamatuvar süreçlerin ana düzenleyicileri olarak işlev görmektedir. Farklı hücreler tarafından üretilen sitokinler, bağışıklık yanıtını düzenleyici bir rol üstlenmekte ve kemotaksi, pro-enflamatuvar, anti-enflamatuvar etkiler ile bağışıklık yanıtının düzenlenmesi gibi çeşitli fonksiyonlar sergilemektedir. Pro-enflamatuvar sitokinler enflamasyonu artırırken, anti-enflamatuvar sitokinler enflamatuvar yanıtları kontrol etmektedir. Bazı sitokinler, koşullara bağlı olarak hem pro-enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar özellikler gösterebilmekte; bu durum, onları sınıflandırmayı zorlaştırmaktadır. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki etkileşimler, hemostazı etkileyerek hastalıkların seyrini şekillendirmektedir (50)

Sitokinler, periodontal ligament dokusunda üretilerek diş eti oluğu sıvısında sürekli olarak bulunmakta; bu sıvı, enflamasyonla birlikte bazı bağışıklık hücrelerini içermektedir. Serum antikorları ve kompleman bileşenleri, kazanılmış bağışıklık reaksiyonları sırasında üretilmekte ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunma sağlanmaktadır. Sitokin salınımı, özellikle T yardımcı hücreleri tarafından düzenlenmekte ve bu hücreler farklı sitokin profilleri üretmektedir (45)

Sitokinlerin etkisiyle olgunlaşmamış T hücreleri olgunlaşırken, B hücreleri plazma hücrelerine dönüşmektedir. Bu farklılaşma, nötrofiller ve osteoklastlar gibi efektör hücrelerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Aktivasyona uğrayan bu hücreler, pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar etkiler gösteren sitokinler salgılamaktadır (45).

4.4.1.1 *TNF- α*

Monosit ve makrofajlar tarafından üretilen, üç monomerik glikoprotein yapısına sahip bir sitokin olan tümör nekroz faktörü alfa, bağışıklık ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır. Bu sitokin, enflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde kritik bir işlevi yerine getirmektedir (51). *TNF- α* , periodonsiyumda monositler, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, gingival fibroblastlar, periodontal ligament fibroblastları, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve osteoblastlar gibi çeşitli hücreler tarafından üretilmekte ve bu hücrelerin enflamatuvar ve immün yanıtlarını düzenlemektedir. Ayrıca, *TNF- α* , dişeti fibroblastlarını uyarak kollajenaz üretimini artırmakta, bu da yumuşak doku yıkımına yol açmakta, aynı zamanda osteoklastları uyarak sert dokularda hasara neden olmaktadır (52). *TNF- α* , monositleri uyarak İnterlökin 1 beta (*IL-1 β*) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi moleküllerin üretimini teşvik etmektedir. Sitokin ayrıca, sekonder medyatörler ve kemokinlerin üretimini uyarak immün yanıtlara etki etmektedir (53). *TNF- α* 'nın biyolojik etkileri, iki farklı reseptör aracılığıyla ortaya çıkmaktadır: TNFR1, pro-enflamatuvar etkilerden sorumlu iken, TNFR2, doku onarımı ve rejenerasyonu sürecinde yer almaktadır (54).

TNF- α , bağışıklık cevabının temel mediyatörü olarak enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokin, nötrofil aktivitesini ve MMP salınımını artırarak doku ve hücre yenilenmesini desteklerken, osteoklast gelişimini de teşvik etmektedir. Ancak, fibroblastlardaki apoptozis artışı nedeniyle

doku onarımı sınırlı kalmaktadır. TNF- α , özellikle bakteriyel lipopolisakkaritlere yanıt olarak aktive olan makrofajlardan salınmaktadır. Pro-enflamatuvar etkileri arasında endotel hücrelerini uyarak lökosit birikimini hızlandırmak, makrofajlardan IL-1 β sentezini ve salınımını artırmak, gingival fibroblastlardan ise, prostaglandin E2 salınımını artırmak yer almaktadır (55). Gingival dokularda TNF- α salınımı IL-1 β 'ye göre daha düşük olmasına rağmen, osteoklastlar üzerindeki etkisi daha belirgindir. Gingival enflamasyonun arttığı durumlarda, TNF- α seviyeleri yükselmekte ve bu da periodontal hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olmaktadır. Bu etkiler, TNF- α ve IL-1 β antagonisti uygulamalarının periodontal hastalık bölgelerinde enflamatuvar hücre toplanmasını %80 oranında, alveolar kemik kaybını ise %60 oranında azalttığını gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (56).

Bununla birlikte, TNF- α , prostaglandinleri üreten siklooksijenazlar ve kemotaktik sitokinler gibi sekonder medyatörlerin üretimini uyarak immün yanıtları yönlendirmektedir. Bu özellikleriyle TNF- α , ateroskleroz, kaşeksi, otoimmün hastalıklar ve organ transplantı reddi gibi hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (53). Eklem ve diğer dokulardaki enflamatuvar hastalıklarının patogenezinde de yer alan TNF- α , bu biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde çok yönlü bir etki göstermektedir. TNF- α , hücre yüzeyindeki TNFR1'e bağlanarak, NF- κ B ve aktivatör protein 1 ile özellikle enflamasyon sürecinde ve sonrasında apoptoz oluşumunu tetiklemektedir. Ayrıca, TNFR2'ye bağlanarak hücre sağkalımı, proliferasyonu ve anjiyogenez gibi süreçlerde yer alan PI3K/Akt yolunu aktive ederek ve bu sinyal iletimi nöroprotektivite ve immün regülasyonu da etkilemektedir (35). TNF- α yanıtı, genetik kontrol altındadır ve bireyler arasında anlamlı farklılıklar gösterebilmektedir (57).

4.5. Sigara

Sigara, nikotin, ağır metaller, aromatik hidrokarbonlar, aldehitler ve fenoller gibi 4000'den fazla kimyasal bileşik içeren ciddi sağlık risklerine yol açan bir tütün ürünü olarak tanımlanmaktadır. (58). Bunlar arasında, bağımlılık yapıcı özelliklere sahip olan nikotin ve kanserojen etkileri bulunan katran en zararlı bileşikler olarak öne çıkmaktadır (59).

Sigara kullanımının sağlık üzerindeki olumsuz etkileri, büyük ölçüde sigara dumanındaki zararlı bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Dumanın bileşimi iki ana fazda incelenebilmektedir: partikül fazı (katran, nem, nikotin) ve gaz fazı. Sigara dumanı yandığında, gaz fazında fotokimyasal reaksiyonlar meydana gelmekte, bu da reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına ve dolayısıyla oksidatif stresin hüresel düzeyde hasara yol amasına sebep olmaktadır. Partikül fazı, özellikle polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi toksik bileşenler içerir; bunlar arasında benzo(a)piren ve dimetilnitrozamin de bulunmakta olup, kanser yapıcı etkileri olduğu gösterilmektedir (58) Sigara dumanı, neredeyse tüm organ sistemlerine zarar vererek, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi önemli sağlık sorunlarının gelişimine yol açmaktadır. Bu sağlık riskleri, yalnızca sigara içen bireyleri değil, aynı zamanda pasif içicilik nedeniyle dumana maruz kalan kişileri de tehdit etmektedir (60).

Sigaranın vücutta yarattığu etkiler, kişinin sigara içme alışkanlıkları ve biyolojik faktörlere göre farklılık göstermektedir. Sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı, başlangıç ve bırakma yaşları, içme şekli gibi etkenler, sigaranın sağlık üzerindeki etkilerini belirleyen faktörler arasında yer almaktadır (59).

Sigara kullanımı, ölüm oranları ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açan önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigara ile ilişkili hastalıkların çoğu, tütün kullanımının doğrudan etkisiyle gelişmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde erken ölümlerin başlıca nedeni sigara kullanımı olduğu dşnlmektedir. Dünya Sağlık rgt'ne göre, 30 yaş ve üzeri yetişkinler arasında gerçekleşen ölümlerin %12'si tütün kullanımına bağlı olarak meydana gelmektedir. 2030 yılında tütün kullanımına bağlı ölümlerin 8 milyonun üzerine çıkması beklenmektedir (61).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından gerçekleştirilen araştırmaya göre, 15 yaş ve üzeri tütün mamulü kullanıcılarının oranı, 2019 yılında %28,0 iken, 2022 yılında %28,3'e yükseldiği gözlemlenmektedir. 2022 yılı itibariyle bu oran erkeklerde %41,3, kadınlarda ise %15,5 olarak belirlenmektedir. Ayrıca, tütün mamulü kullanmayan bireylerin (bırakanlar ve hiç kullanmayanlar) oranı 2019 yılında %68,7 iken, 2022 yılında %68,0'a gerilediği rapor edilmektedir (62).

4.5.1. Sigara ve Sistemik Hastalıklar

Sigara kullanımı, kanser başta olmak üzere pek çok ciddi sağlık sorununa yol açan bir alışkanlık olarak tanımlanmakta ve bu etkiler bilimsel araştırmalarla açıkça kanıtlanmaktadır. Sigara dumanı, ağız boşluğundan solunum yollarına kadar birçok organı olumsuz etkileyerek, başta akciğer kanseri olmak üzere gırtlak, yemek borusu, mide, pankreas, böbrek ve üreme organları gibi bölgelerde çeşitli kanser türlerinin gelişimine zemin hazırlamaktadır (63). Bunun yanı sıra, sigara içmenin yaşam süresi ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir. Sigara, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerinde ciddi hasarlar bırakırken, bağışıklık sistemini de etkileyerek alerjik reaksiyonları artırmakta ve enflamatuvar süreçlere yol açmaktadır. Artan T yardımcı hücreleri (Th2) ve IgE üretimi gibi immün yanıtlar, alerjik duyarlılığı yükseltirken, sigara aynı zamanda romatoid artrit, psöriazis ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların gelişimine de katkı sağlamaktadır (64). Newkirk ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada, sigara dumanının romatoid artrit (RA) üzerindeki etkisi, otoantikor üretimiyle birlikte incelenmiştir. Çalışmada, romatoid faktör, anti-siklik sitrülünlenmiş peptitler (CCP) ve anti-HSP70 otoantikorları, sigara içen ve içmeyen bireylerde ve otoimmün hastalığı olan ve olmayan farelerde ölçülmüştür. Araştırmalar, anti-HSP70 ve RF otoantikorlarının, sigara dumanına bağlı kronik akciğer hastalığı (KOAH) belirteçleri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, sigara dumanı gibi yaygın çevresel faktörlerin, farklı hastalık durumlarında ortak bir çevresel hasar kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (65).

Sigara, tütün dumanının en kritik bileşenlerinden biri olup, deri altındaki damarları daraltarak vasküler reaksiyonları tetiklemektedir. Bu biyolojik süreç, sempatik sinir sistemi aracılığıyla epinefrin salınımını tetiklemekte ve bu da kan akışını olumsuz yönde etkileyerek periferik dolaşımda azalmaya neden olmaktadır. Nikotin, aynı zamanda fibrinolitik aktivitenin azalmasına ve trombosit agregasyonunun artmasına neden olarak kan viskozitesinin yükselmesine sebep olmaktadır. Sonuç olarak, bu durum dokuya oksijen ve besin taşınmasını engelleyerek dokuların iskemiye uğramasına katkı sağlamaktadır. Nikotin etkileri, eritrosit üretimini baskılayarak hücresel düzeyde de zararlı değişikliklere yol açmaktadır (66).

Sigara kullanımı, bağışıklık sistemi üzerinde önemli derecede olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Fibroblastların aktivitesi, yara iyileşmesinin temel yapı taşlarını oluşturan granülasyon ve epitelizasyon süreçlerinde bozulmalar gözlemlenmektedir. Bu süreçlerin yavaşlaması, hücre göçü ve proliferasyonundaki azalmanın sonucu olarak görülmektedir. Ayrıca, sigara kullanımı, miyofibroblastlar tarafından sağlanan yara kenarı kasılmasını, beyaz kan hücrelerinin göçünü ve aktivitesini engellemektedir. Kolajen sentezi ve yıkımı, sigaranın etkisiyle dengelenmekte ve yaranın iyileşmesi için gerekli olan yapısal proteinlerin üretimi azalmaktadır. Sigara kullanımı, bağışıklık yanıtını baskılayarak nötrofillerin bakterisidal aktivitelerini zayıflatmakta ve lenfosit fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu da vücudun enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatarak hastalık risklerini artırmaktadır (66)

4.5.2. Sigara ve Periodontal Hastalıklar

Sigara kullanımının, bağışıklık sistemi ve diş eti sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri geniş bir araştırma yelpazesinde incelenmektedir. Sigara, yalnızca bir dizi sistemik hastalığa yol açmakla kalmaz, aynı zamanda periodontal hastalıkların gelişimine de neden olmaktadır (67). Sigara, kan damarları üzerinde vazokonstriksiyon oluşturarak, dişeti dokularına oksijen ve besin taşınmasını engellemektedir. Bu mekanizma, dişeti sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (68). Sigara içindeki etken madde nikotinin etkisiyle vazokonstriksiyonun meydana geldiği vurgulanmaktadır. Nikotin, adrenalin ve noradrenalin salınımını uyarak kan damarlarının daralmasına yol açmakta ve bu süreç, sigara içen bireylerde damar yoğunluğunun ve enflamatuvar hücre infiltrasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bu bulgular, sigara tüketiminin kan damarları üzerindeki etkisinin temel nedeninin nikotin olduğunu ortaya koymaktadır (69). Vazokonstriksiyon nedeniyle sigara içen bireylerde diş eti kanamasının ya hiç olmaması ya da az olması, hastaların periodontal hastalığın erken belirtilerini fark etmelerini engellemekte ve bu durum, hastaların genellikle daha ileri düzeyde periodontal hastalık ile kliniğe başvurmasına yol açmaktadır (70) Scardina ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında, 75 sağlıklı birey incelenmiş ve bu bireyler sigara içmeyenler, aktif sigara içenler ve eski sigara içenler olarak gruplandırılmıştır. Video-kapillaroskopik incelemelerle kapiller mikrosirkülasyon değerlendirilmiştir. Çalışma

sonuçları, aktif sigara içenlerde kapiller dolaşımında belirgin değişiklikler olduğunu, ancak bu değişikliklerin eski sigara içenlerde bile uzun süre sonra devam ettiğini ortaya koymaktadır (71).

Sigara, enflamatuvar yanıtı uyatarak koruyucu yanıtı zayıflatmakta ve bu durum periodontal yıkımın hızlanmasına neden olmaktadır. Nötrofiller, insan vücudunda bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada kritik rol oynayan primer beyaz kan hücreleridir. Ancak, yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda sigaranın, periodontal ortamda nötrofillerin kemotaksisini ve fagositozunu bozabileceği gösterilmektedir (72, 73)

Sigara kullanımının etkisiyle dendritik hücrelerin T hücrelerinin çoğalma kapasitesinde azalma gözlemlenmektedir. Yapılan bir çalışmada, sigara içen bireylerde bakteriyel antijenlere karşı dendritik hücreler tarafından üretilen IL-1 β , IL-10, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinlerin daha düşük seviyelerde salgılandığı bildirilmektedir. Dendritik hücreler, bağışıklık sisteminin özel antijen sunan hücreleri olarak, T hücrelerini etkin bir şekilde aktive etmekte ve primer spesifik bağışıklık yanıtının başlatılmasında kritik bir rol oynamaktadır (74).

Sigara, immün sistem üzerinde pek çok olumsuz etki yaratmaktadır; bunlar arasında pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin yükselmesi ve enflamatuvar hücrelerin fonksiyon, diferansiyasyon ve proliferasyon süreçlerinin bozulması yer almaktadır (75). Sigara kullanımının, dokuların beslenmesini olumsuz etkileyen birçok zararlı sonucu bulunmaktadır. Bu etkiler arasında, trombositlerin, makrofajların ve fibroblastların proliferasyonunun azalmasıyla yara iyileşmesinin gecikmesi, platelet adezyonunun artışıyla birlikte kılcal damarlarda pıhtıların oluşması ve mikropfüzyonun azalması yer almaktadır. Ayrıca, sigara oksijenin hemoglobine bağlanmasını engelleyerek ve kutanoz vazokonstriksiyon oluşturarak dokunun beslenmesini daha da kısıtlamaktadır (22).

4.6. TMAO

Trimetilamin-N-oksit, 75.1 dalton moleküler ağırlığında küçük bir amin oksit bileşiği olup, insan bağırsağındaki mikrobiyota tarafından üretilmektedir. Bu bileşik, diyetten alınan kolin, fosfatidilkolin, betain ve karnitin gibi bileşenlerden türetilen trimetilamin molekülünden sentezlenmektedir. TMAO üretimi, vücutta bakteriyel

faaliyetlerle doğrudan ilişkilendirilmektedir ve bağırsak mikrobiyotasında başlamaktadır (76). Bu süreç iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk olarak, diyetle alınan kolin ve karnitin gibi bileşiklerden TMA serbest bırakılmaktadır. İkinci aşamada, TMA bağırsakta serbestleştikten sonra portal dolaşıma geçerek ve karaciğere taşınarak, burada Flavın monooksijenaz 3 (FMO3) enzimi tarafından TMAO'ya oksitlenmektedir (15). FMO3, TMA'nın TMAO'ya dönüşümünde temel rol oynayan enzim olarak tanımlanmaktadır (76).

Kimyasal formülü $(CH_3)_3NO$ olan TMAO, renksiz bir organik bileşiktir ve genellikle dihidrat formunda bulunmaktadır. İlk olarak deniz organizmalarında bir ozmolit olarak tanımlanan TMAO, biyolojik sistemlerde önemli işlevlere sahip olduğu bildirilmektedir. Protein yapılarının korunmasında, nükleik asitlerin stabilizasyonunda ve termodinamik denatürasyonu engelleme gibi süreçlerde aktif rol oynamaktadır. Araştırmalar, TMAO'nun, özellikle ısının ve basıncın protein yapılarına etkilerini ortadan kaldırarak protein katlanmasında yardımcı olduğunu göstermektedir (77). Bunun yanında, TMAO'nun bakteriyel büyümeyi destekleyerek, mikroorganizmaların hayatta kalmasını kolaylaştırdığı da bilinmektedir (78, 79).

TMAO'nun biyolojik etkileri yalnızca protein yapılarının korunması ve bakteriyel büyüme ile sınırlı değildir; aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilen metabolik süreçleri de etkileyebileceği öne sürülmektedir (80).

4.6.1. TMAO ve Enflamasyon

TMAO seviyelerindeki artış, sistemik enflamasyonla güçlü bir ilişki sergileyen önemli bir biyobelirteçtir. Kim ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında, ileri evre kronik böbrek hastalığı olan bireylerde, TMAO seviyelerinin yükseldiği ve bunun kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, TMAO'nun yalnızca kardiyovasküler sistem üzerinde değil, genel olarak sistemik enflamasyon üzerinde de belirgin bir etki yarattığını ortaya koymaktadır. Çalışmalar, TMAO seviyelerinin enflamasyonla ilişkili sitokinler, özellikle TNF- α ve IL-1 β 'nin artışı ile doğrudan bağlantılı olduğunu, buna karşın anti-enflamatuvar sitokinlerin ters orantılı olarak azaldığını ortaya koymaktadır. (81).

TMAO'nun biyolojik işlevlerinin, hücresel ozmotik dengeyi düzenleme ve hücre hacmini koruma gibi temel koruyucu mekanizmalarla ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Bu bağlamda, TMAO'nun, hücrelerin hidrostatik ve ozmotik hasarlardan korunmasına yardımcı olduğu, bu birikimin ise hücresel su-elektrolit dengesinin bozulması ve artan kan basıncı gibi patolojik durumların adaptasyonunu yansıttığı ileri sürülmektedir (82).

TMAO'nun enflamasyona etkisi, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. TMAO seviyelerinin yüksek olduğu bireylerde, pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artış gözlemlenmekte, bununla birlikte anti-enflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde ise belirgin bir azalma yaşanmaktadır. Gregory ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada, ateroskleroz gibi enflamatuvar hastalıkların makrofaj aktivasyonu ile ilişkilendirildiği ve bunun sonucunda vasküler enflamasyonun arttığı vurgulanmaktadır. Bu süreç, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'in makrofajlar tarafından birikmesiyle sonrasında köpük hücrelerinin oluşumuyla pekişmektedir. Bu mekanizmaların, özellikle aterosklerotik plak oluşumunu ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesini tetikleyen önemli faktörler olduğu ifade edilmektedir (44).

Ayrıca, TMAO'nun vasküler fonksiyon üzerinde doğrudan etkisi olduğu ve bu etkinin özellikle endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, yüksek TMAO seviyelerinin, stabil anjina pectoris hastalarında endotelial fonksiyonun bozulmasına, dolaşımdaki endotelial progenitör hücrelerin azalmasına ve artan vasküler enflamasyona yol açtığı belirtilmektedir (83). TMAO'nun, mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) ve NF- κ B gibi önemli enflamasyon yollarını aktive ederek, oksidatif stresi şiddetlendirdiği ve buna bağlı olarak ROS üretimini arttırdığı gösterilmektedir (84). Bu durum, endotel hücrelerinin hasar görmesine ve fonksiyon kaybına yol açarak, ateroskleroz gelişimini desteklemektedir.

TMAO'nun ateroskleroz üzerindeki etkisi daha derinlemesine incelendiğinde, makrofajlar üzerinde önemli bir etkisi olduğu anlaşılmaktadır. TMAO, CD36 ve makrofaj reseptörlerinin (SR-A1) ekspresyonunu arttırarak okside-LDL birikimini tetiklemekte bunun sonucunda aterosklerotik plak oluşumunu desteklemektedir. Geng

ve arkadaşlarının (2018) bulgularına göre, TMAO'nun makrofajların kemotaksisini arttırdığı, pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu yükselttiği ve bu sayede vasküler enflamasyonun arttığı gözlemlenmektedir. Bu süreçler, endotel bariyerini aşan makrofajların aterosklerotik lezyonlara nüfuz ederek plakalara katkı sağlamasına yol açmaktadır (76).

Sonuç olarak, TMAO'nun kardiyovasküler hastalıklar ve vasküler enflamasyon üzerindeki etkileri, karmaşık biyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir. Yüksek TMAO seviyeleri, yalnızca kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi vasküler hastalıklarla değil, aynı zamanda hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, TMAO'nun patolojik etkilerinin her zaman zararlı olmayabileceğini ve aksine, koruyucu bir mekanizma olarak işlev görebileceğini öne sürmektedir (85). Bu durum, TMAO'nun biyolojik etkilerinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına ve bu molekülün potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilmesine olanak tanıyabilmektedir. Her ne kadar ana etki alanı bu sistemler olsa da TMAO'nun diğer biyolojik sistemler üzerindeki etkileri hâlâ araştırılmaktadır ve bu konu, tartışmalı bir alan olarak ilgi çekmeye devam etmektedir. (Şekil 4.6.4.2)

4.6.2. TMAO ve Periodontal Enflamasyon

Periodontitis, diş plağı ve diş taşı tarafından tetiklenen, periodontal dokularda meydana gelen kronik bir enflamatuvar hastalık olarak tanımlanmaktadır (20). TMAO'nun yüksek konsantrasyonları, periodontitis (evre III-IV) olan bireylerde gözlemlenmekte ve endotel disfonksiyonu ile korelasyon göstermektedir (19).

TMAO, NF-kB yolaklarını aktive ederek enflamasyon genlerinin (IL-1 gibi) ekspresyonunu artırmaktadır, oksidatif stresi tetiklemekte ve enflamatuvar belirteçleri güçlendirmektedir. Periodontitisin bağışıklık cevabında, dendritik hücreler antijen sunumu yaparak T hücrelerinin toleransını düzenlemekte ve doğal katil hücreleri uyarmaktadır. Bakteriyel invazyon, CD4+ T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını desteklemekte, bu da mukozal bağışıklık yanıtını ve kemik hasarını artırmaktadır. T hücrelerinin yanıtı, beslenme mikro ortamı ve bağırsak mikrobiyotasının ürettiği metabolitlerden etkilenmekte, özellikle TMAO ve safra asitleri bağışıklık yanıtını etkilemektedir (17).

TMAO'nun, NLRP3/kaspaz-1 sinyal yolunu aktive ederek makrofaj polarizasyonunu artırdığı ve TGF- β aracılığıyla periodontal osteoklastlar üzerinde etkili olduğu sonuçlarına ulaşılmaktadır (86).

4.6.3. TMAO ve Mikrobiyota

İnsan bağırsağı, başta bakteriler olmak üzere birçok mikroorganizma ile kolonize olmuş bir ekosistem olarak işlev görmektedir (87) Mikrobiyota terimi, yalnızca bakterileri kapsamakta olup, floradan farklı olarak virüs ve mantar gibi bakteriyel olmayan mikroorganizmaları dahil etmemektedir. Bu karmaşık mikroorganizma topluluğu, yaklaşık 300-1000 arasında farklı bakteri türünü içermekte ve bu türler toplamda 2 milyonun üzerinde gen taşımaktadır. İnsan vücudundaki hücre sayısının yaklaşık 10 katı kadar bakteri bulunduğu ve bu bakteri genomunun insan genomunu aştığı düşünülmektedir. Mikrobiyota, aynı zamanda “Gut-Brain” (Bağırsak-Beyin) sistemi olarak da tanımlanmakta ve sağlık üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır (88)

Mikrobiyota, TMAO metabolizması aracılığıyla, özellikle kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere bir dizi sağlık sorunuyla ilişkilendirilmektedir. Bu metabolit, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, koroner sendromlar, hiperlipidemi, tip 2 diyabet, obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, kanser ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli patolojilerle bağlantılı olduğu vurgulanmaktadır (89)

2011 yılında Wang ve arkadaşları, TMAO'nun insan sağlığı üzerinde zararlı etkiler yaratabileceğini ilk kez ortaya koymaktadır. Bu metabolit, diyet ve bağırsak mikroflorasındaki değişikliklerle, ayrıca bağırsak disbiyozu veya bağırsak-kan bariyerinin bozulması gibi durumlarla ilişkilendirilebilmektedir (90) Diyetin, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu ve bu etkileşimin TMAO üretimini tetikleyebileceği düşünülmektedir. (91). Ayrıca, bazı çalışmalar, TMAO'nun pro-enflamatuvar etkiler ve böbrek toksisitesine yol açabileceğini öne sürmektedir (92)

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, TMA üretimi üzerinde bireysel farklılıklar yaratabilmekte; özellikle Firmicutes ve Bacteroidetes arasındaki denge, TMAO üretimine duyarlı bir etkileşim sunmaktadır (93) Mikrobiyota, kolin ve karnitin gibi bileşenleri sindirerek TMA üretmekte ve bu da daha sonra karaciğerde TMAO'ya

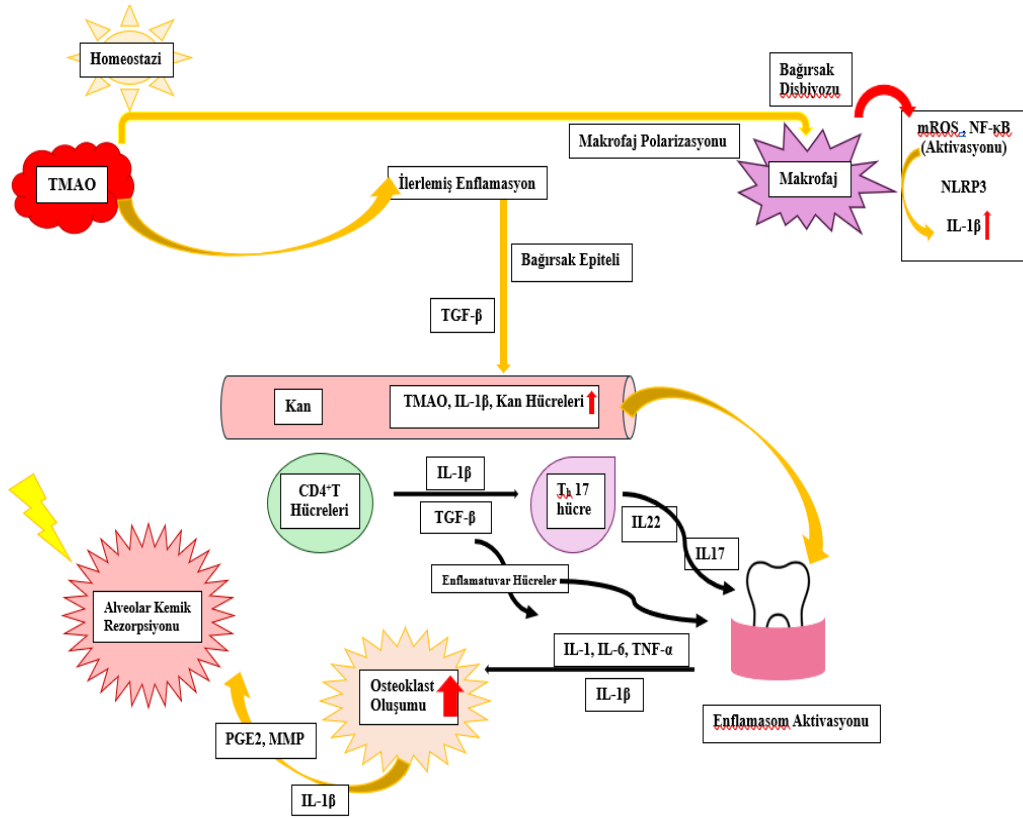
dönüşmektedir. Bu dönüşüm süreci, TMA'nın karaciğer yoluyla oksitlenerek TMAO'ya dönüştürülmesiyle gerçekleşmektedir (15)

TMAO'nun metabolizması ve etkileri hakkında yapılan çalışmalar, bu bileşiğin sadece zararlı değil, aynı zamanda bazı biyolojik işlevler için yararlı olabileceğini de göstermektedir. Özellikle, TMAO, protein yapılarının stabilitesini koruyarak, bağırsak hücrelerinin ozmotik ve hidrostatik streslere karşı korunmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, anaerobik ortamlarda büyüyen Enterobacteriaceae türleri gibi mikroorganizmaların oksidatif fosforilasyonunu destekleyerek, bağırsak mikro ortamındaki simbiyotik dengeyi sağladığı öne sürülmektedir (94)

Sonuç olarak, mikrobiyota, sadece besinlerin metabolizmasında değil, aynı zamanda vücut sağlığının birçok yönünde önemli bir rol oynamaktadır. Mikrobiyota ile ilgili araştırmalar, çeşitli hastalıkların gelişimindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmakta ve TMAO gibi metabolitlerin biyobelirteç olarak kullanımını gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, mikrobiyotadaki dengesizliklerin kardiyovasküler hastalıklar gibi önemli sağlık problemleri ile bağlantılı olduğu açıkça görülmektedir (95)

Ağız mukozası ile gastrointestinal mukoza arasındaki sürekli bağlantı nedeniyle, yutulan pro-enflamatuvar faktörler ve periodontal patojenler alt sindirim sistemine geçebilmekte ve burada mikrobiyomları ve bariyer fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Periodontitisli farelerde yapılan çalışmalarda, ağız ve bağırsak mikrobiyomunun ekolojik dengesizliği ile bağırsak bariyerinin bozulduğu gözlemlenmektedir; Bacteroides oranının artması, Firmicutes oranının azalması ve RoR T (Th17 hücre belirteci) gen ifadesinin artması gibi. Diğer bir çalışmada ise, periodontal bakterilerin farelere oral yolla verilmesinin, bağırsak mikrobiyom dengesizliğine yol açtığı ve bunun sonucunda Th17 hücre sayısının azalması, dışkı IgA seviyelerinin artması ve M1/M2 makrofaj oranının yükselmesi tespit edilmektedir. Ayrıca, insanlarda bağırsak mikrobiyomunun, diyetle alınan L-karnitin→ γ -butyrobetaine→trimetilamin→TMAO yolunun ilk iki adımında önemli bir rol oynadığı, L-karnitini γ -butyrobetaine dönüştüren birçok bakteri topluluğu olmasına rağmen, sadece Clostridiales grubundan *Enorma timonensis* bakterisinin γ -butyrobetaine'i trimetilamine dönüştürdüğü ifade edilmektedir (19).

ApoE^{-/-} fareleri, *P. gingivalis* ile enfekte edildikten sonra plazma TMAO seviyelerinin arttığı gözlemlenmiş olup, bu durum periodontitisin TMAO seviyelerini yükseltebileceğine işaret etmektedir (96). Ayrıca, TMAO'nun periodontitisin ilerlemesi üzerindeki etkisi, periodontitis ve gastrointestinal mikrobiyomlar arasındaki çift yönlü etkileşimle de ilişkilendirilmektedir (17). İlk araştırmalar, deneysel periodontitis kohortunda ApoE^{-/-} farelerinde bağırsak mikrobiyomunda ve karaciğer durumunda değişiklikler gözlemlemekte ve plazma TMAO seviyelerinde bir artış olduğu tespit edilmektedir (20). (Şekil 4.6.3.1)



Şekil 4.6.3.1: TMAO, Periodontal Hastalık ve Bağırsak Disbiyozu arasındaki ilişki

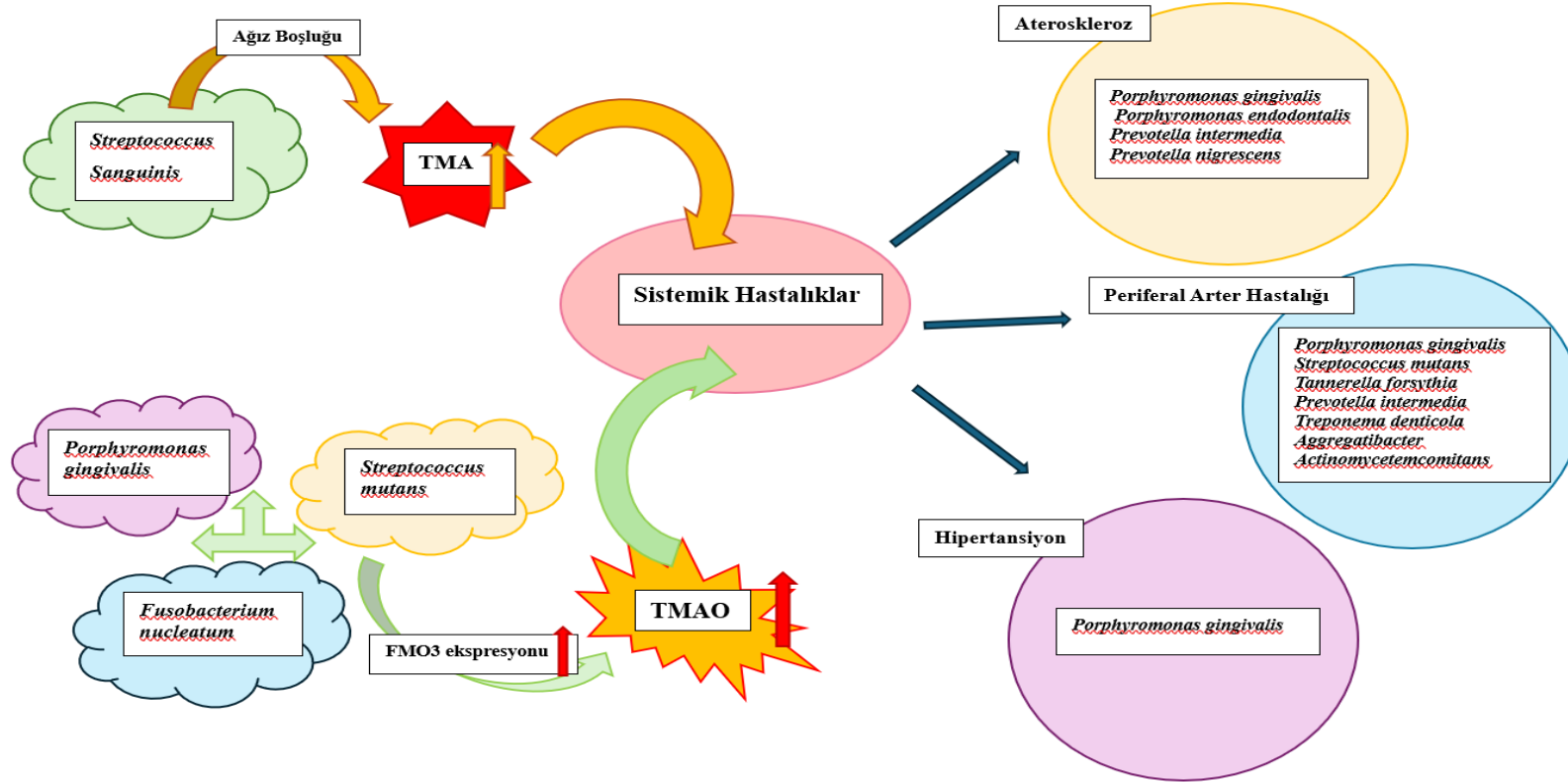
4.6.4. TMAO ve Periodontopatojenler

Diş plağı, ağız hastalıklarının başlıca nedeni olarak bilinmekte ve bu plağın ilk yerleşimcileri, diş yüzeyine tutunarak kolonize olan *S. mutans* gibi mikroorganizmalar olup, bunlar çeşitli yapışma mekanizmaları aracılığıyla dişlere bağlanmaktadır. *F.*

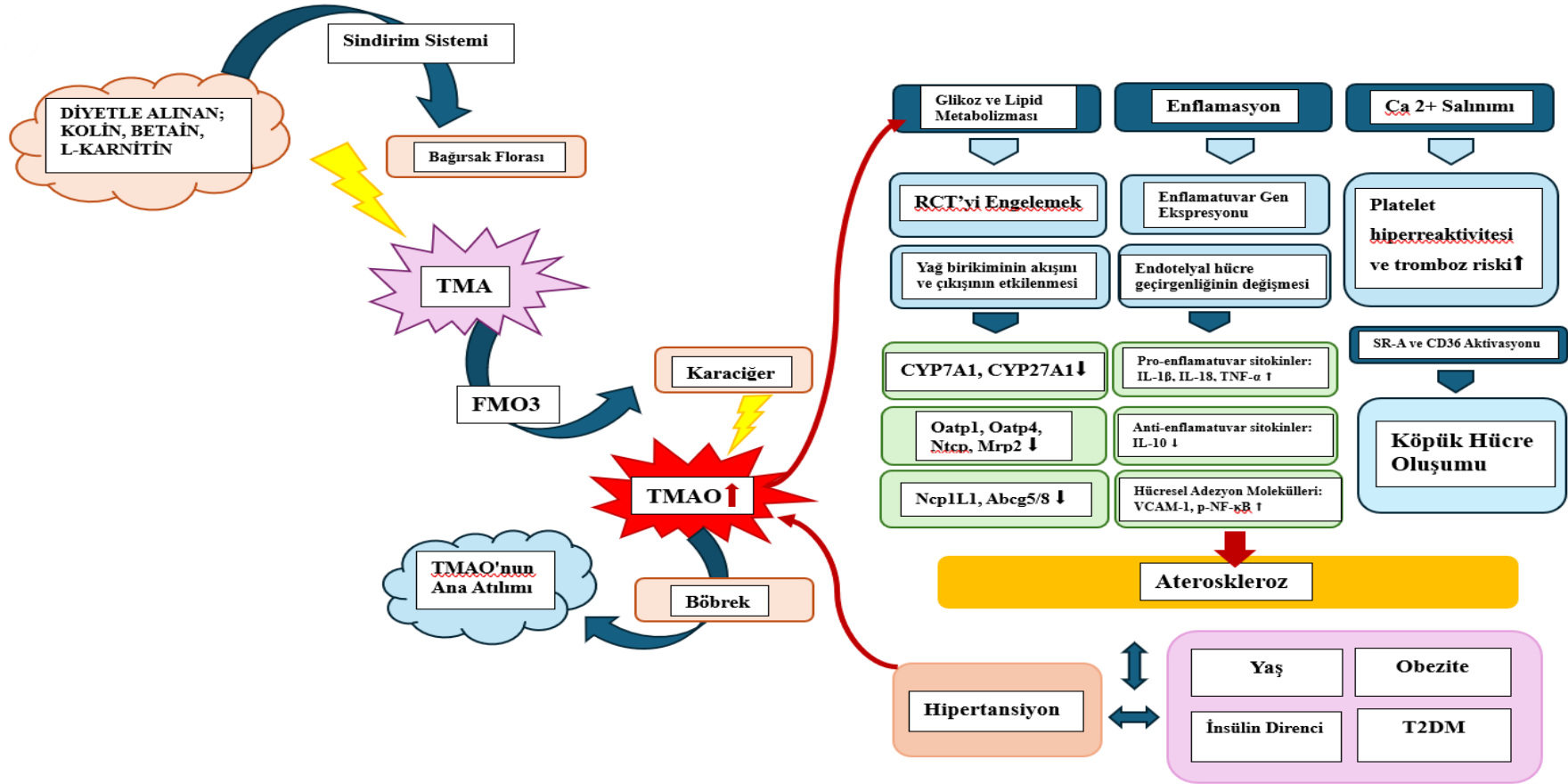
nucleatum gibi bakteriler, diş plağında önemli bir rol oynamakta ve bu mikroorganizma, erken ve geç kolonicilerle etkileşime girerek ağızda biyofilm oluşumunu teşvik etmektedir. Özellikle *P. gingivalis* gibi anaerobik bakteriler, biyofilm oluşumuna katkıda bulunmakta ve bu süreç, ağız sağılığı sorunlarının kötüleşmesine neden olmaktadır. Oral patojenler, sadece ağızda değıl, aynı zamanda sistemik hastalıkların gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu patojenler, hematogen veya bağırsak yoluyla sistemik hastalıklara neden olabilmekte, bu da ağız sağılığının genel vücut sağılığı üzerindeki etkilerini vurgulamaktadır (21).

Yapılan in vitro bir çalışma, oral hastalıklar ile TMAO arasında potansiyel bir ilişkiyi vurgulamaktadır. *Streptococcus Sanguinis*, ağızda TMA üreten bir bakteri olup, TMAO üretimini artırarak bağırsak mikrobiyomunun olumsuz etkilerini güçlendirebileceğı düşünölmektedir (97)

Wang ve arkadaşlarının (2024) fareler üzerinde yaptığı hayvan çalışmasında; *P. gingivalis*'in karaciğerde FMO3 ekspresyonunu artırarak TMAO üretimini ve karaciğer lipid metabolizmasını etkileyerek sistemik hastalıkların ilerlemesine katkı sağladığını, ancak *F. nucleatum* ve *S. mutans* gibi diğeri patojenlerin bu etkileri daha zayıf bir şekilde gösterdiğini ortaya koymaktadır (21) Bu veriler, TMAO'nun periodontal hastalıkların oluşumu ve ilerlemesindeki metabolik süreçler üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğini düşöndürmektedir. (Şekil 4.6.4.1)



Şekil 4.6.4.1: TMAO, Periodontopatojenler ve Kardiyovasküler Hastalıklar



Şekil 4.6.4.2. TMA-TMAO'nun üretimi, metabolizması ve mekanizmaları.

4.7. Periodontitiste Tükürüğün Önemi

Tükürük, ağız içerisindeki birleşik bir sıvı olup, genellikle renksiz, kokusuz ve hafif bulanık bir görünüm sergilemektedir. İçeriğinde %95-99,4 oranında su bulunan bu sıvı, mineraller, elektrolitler, hormonlar, enzimler, immünoglobulinler ve sitokinler gibi bir dizi biyolojik bileşeni barındırmaktadır. Tükürüğün homojen olmayan yapısı, farklı bileşenlerin birleşimiyle meydana gelmekte olup, bu bileşenler ağız sağlığının korunmasında önemli işlevler üstlenmektedir (98)

Periodontal hastalığın tanısında yaygın olarak geleneksel yöntemler kullanılmaktadır. Bu tanı yöntemleri arasında dişeti cebi derinliği, kanama varlığı, plak indeksi, klinik ataşman kaybı seviyesi ve radyografik analizler bulunmaktadır. Bu parametreler pratik, noninvaziv ve güvenilir olmasına rağmen, enflamasyonun başlangıcını tespit etmek ve periodontal hastalık riski taşıyan bireyleri erken aşamada belirlemek konusunda sınırlı kalabilmektedir (98). Son kırk yılda, özellikle tükürük ve dişeti oluğu sıvısının kullanımı, periodontal hastalıkların tanısında alternatif bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır (99). Tükürük analitlerinin seviyelerinin belirlenmesi, mevcut hastalığın aktivitesinin ve şiddetinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıdığı ileri sürülmektedir (100)

Periodontal hastalıkların tanısall süreçleri üzerine yapılan araştırmalar, ağız sıvılarının, özellikle tükürüğün kullanımını incelemeye devam etmektedir. Parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezlerinden salgılanan sıvılar, ağız içi biyofilm oluşumunu destekleyerek konak savunmasına katkı sağlamakta ve periodontal hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Tükürüğün, vücudun genel sağlık durumunu yansıtmaya kapasitesi, onun bir biyobelirteç olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Sağlıklı bireyler veya sistemik hastalıklarla etkilenen bireyler tarafından üretilen biyobelirteçler, hastalık başlangıcını izlemeye, tedaviye yanıtı değerlendirmeye ve hastalık sonuçlarını anlamaya yardımcı olabilecek değerli moleküller olarak tanımlanabilmektedir. Bu biyobelirteçler, hastalıkların erken evrelerinde tespit edilmesi ve önlenmesinde önemli bir rol oynamakta olup, bu özellikleriyle klasik çevresel epidemiyolojiye karşı en umut verici alternatiflerden biri olarak değerlendirilmektedir (101)

Birçok çalışma, TAH'nın diş çürüğü ve periodontal hastalıklarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Özellikle, düşük TAH'nın diş çürüğü riskini artırdığı bildirilmektedir. Ancak, TAH azalmasının periodontal hastalıklarla ilişkisinin ne kadar güçlü olduğu net olmadığı belirtilmektedir. Bazı araştırmalar düşük TAH'nın periodontal hastalıkları etkilediğini belirtirken, diğerleri bu ilişkiyi sorgulamaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar düşük TAH'na sahip bireylerde derin periodontal ceplere rastlanmadığını göstermektedir. Bu durum, TAH ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki konusunda belirsizlik olduğunu ortaya koymaktadır (102)



5. MATERİYAL VE METOD

Çalışmamız, İstanbul Medipol Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran, sistemik olarak sağlıklı, sigara içen (S-Periodontitis) ve içmeyen (NS-Periodontitis), 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'na göre (Papapanou ve ark., 2018) periodontitis tanısı almış Evre-III Derece-B (n=25) ve Evre-III Derece-C yaygın periodontitisli (n=25) toplam elli hastayı içeren bir çalışma grubuyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın kontrol grubuna ise periodontal olarak sağlıklı; sigara içen (S-Kontrol) ve içmeyen (NS-Kontrol) 50 birey dahil edilmiştir.

Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'nun 21.12.2023 tarihli ve 1061 numaralı kararına dayanarak etik açıdan onaylanmış ve 2000 yılında güncellenen 1975 Helsinki Bildirgesi ile uyumlu olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan bireylere araştırmanın amacı ve içeriği detaylı bir şekilde açıklanmış ve gönüllü katılımlarını onaylayan aydınlatılmış onam formları okutulmuş ve imzalatılmıştır.

5.1. Sosyodemografik Verilerin Toplanması ve Anket Formu

Çalışmaya katılan bireylere, cinsiyet, yaş, boy, kilo gibi bilgileri içeren sosyodemografik veri anketi uygulanmıştır.

1. Hasta No:				Tarih:	
2. Adı Soyadı:					
3. Yaşı:					
4. Cinsiyeti:	Kadın	Erkek			
5. Dişlerinizi fırçalıyor musunuz?					
Hayır:					
Evet ise günde;	Düzensiz	1 Kez	2 veya daha fazla		
6. Diş ipliği/arayüz fırçası kullanıyor musunuz?					
Hayır:					
Evet ise günde;	Düzensiz	1 Kez	2 veya daha fazla		

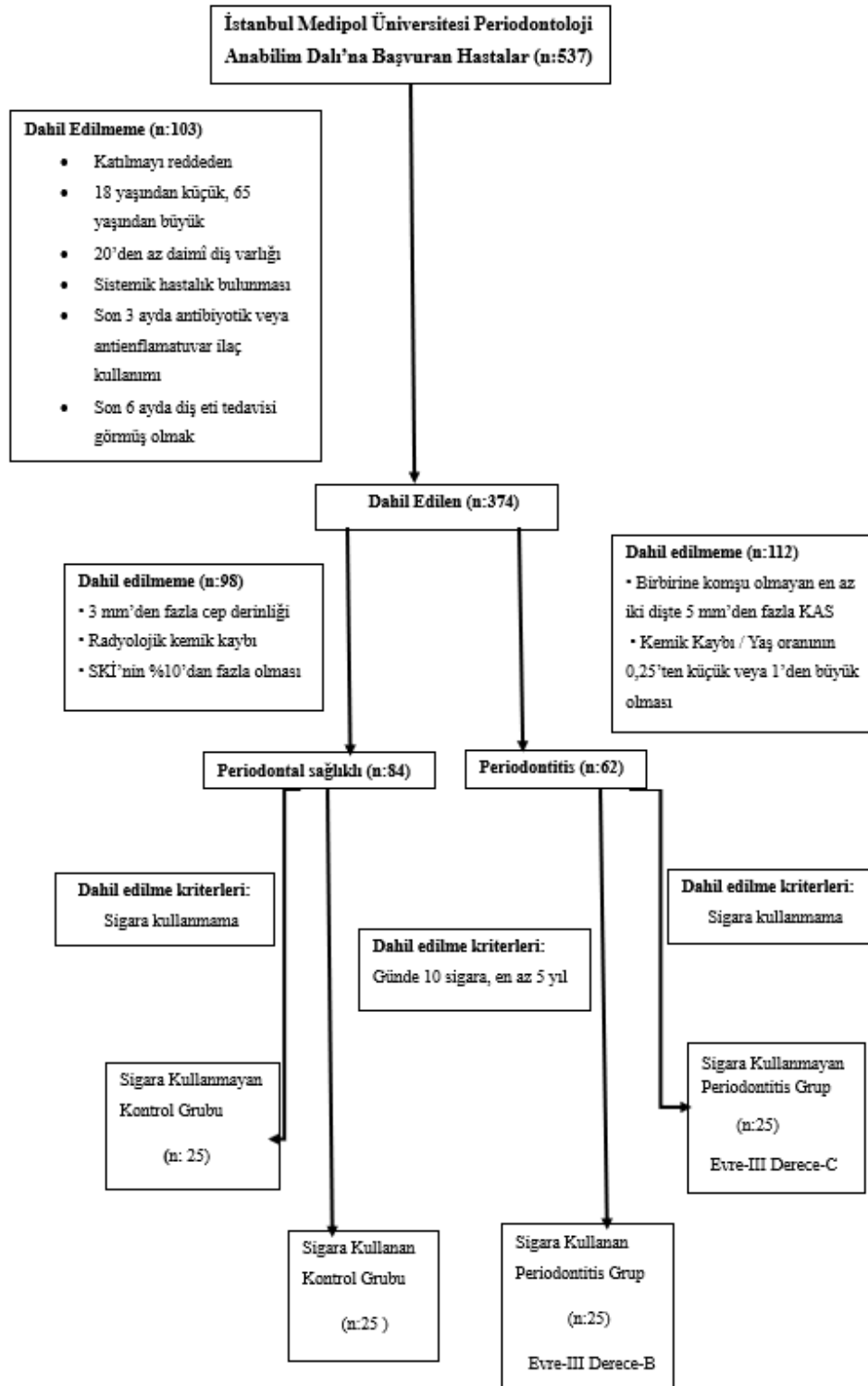
Şekil 5.1.1: Çalışmada Kullanılan Sosyo-Demografik Anket Formu

5.2. Hasta Seçimi

Aşağıda belirtilen dahil edilme kriterlerine uygun katılımcılar çalışma için değerlendirilmiştir. Dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- 3. molar dişler haricinde en az 20 daimî doğal dişe sahip olmak
- Herhangi bir ortodontik aparey kullanmamak
- Hamile olmamak
- Kontrolsüz kronik ve/veya otoimmün hastalığı bulunmamak
- Sistemik olarak sağlıklı olmak
- Son 6 ay içinde anti-mikrobiyal ve/veya anti-enflamatuvar ilaç kullanmamış olmak
- Son 1 yıl içinde periodontal tedavi görmemiş olmak
- Alkolizm sorunu olmamak

Hastaların dahil edilmeme kriterleri şekil 5.2.1 de özetlenmiştir.



Şekil 5.2.1: Sağlıklı ve Periodontal Hastalığa Sahip, Sigara Kullanan ve Kullanmayan Katılımcıların Akış Şeması (STROBE)

Periodontal hastalık tanımı, 2017 Dünya Periodontal Hastalıklar ve Durumların Sınıflandırılması Çalıştayı tarafından belirlenen klinik ve radyografik kriterlere dayanarak konulmuştur (28). Çalışma süresince incelenen gruplar, bu tanı sınıflandırmasına göre düzenlenmiştir. Evre 3 Periodontitis; birbirine komşu olmayan en az iki dişte interdental klinik ataşman kaybının 5 mm veya daha fazla olduğu durumlarda teşhis edilmiştir. Ayrıca, kemik kaybı/yaş oranı 0,25 ile 1 arasında olan bireyler, Derece B olarak sınıflandırılmıştır. Sigara içme faktörü göz önüne alınarak bir derece yükseltilerek Derece C olarak sınıflandırılmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu ise, cep derinliğinin 3 mm veya daha az olması, alveoler kemik kaybı ve klinik atış kaybının bulunmaması, ayrıca tüm ağızda sondalama ile ölçülen kanama skorunun %10 veya daha düşük olması koşullarına göre belirlenmiştir.

5.3. Klinik Periodontal Ölçümler

Çalışmada, katılımcıların Sondalama Derinliği (SD) (mm), Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) (mm), Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ) (%) ve plak indeksi (Pİ) değerlerini içeren periodontal parametreleri, yalnızca İ.B. adlı tek bir araştırmacı tarafından yapılan klinik ölçümlerle belirlenmiş ve bu veriler, özel olarak oluşturulan periodontal indeks formuna kaydedilmiştir (Şekil 5.3.1). Periodontal ölçümler, Hu-Friedy PQ-W Williams Probe (Hu-FriedyGroup, Chicago, ABD) markalı Williams tipi periodontal sond ile gerçekleştirilmiştir. Klinik periodontal değerlendirmeler, herhangi bir periodontal tedavi uygulanmadan önce yapılmıştır.

Hasta No	
Ad Soyad	
Takip zamanı / tarih	

SCD(ort)	
PI (ort)	
DG (ort)	
KAD(ort)	
SK.I (%)	

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
SCD														
Çekilme														
Plak														
Kanama														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
SCD														
Çekilme														
Plak														
Kanama														

	Kaç ml
Tükürük	
Kan Örneği	

Şekil 5.3.1: Periodontal İndeks Formu

5.3.1. Sondalama Derinliği (SD)

Çalışmaya katılan bireylerden, SD ölçümleri, Hu-Friedy PQ-W Williams Probe (Hu-FriedyGroup, Chicago, ABD) adlı Williams periodontal sonduyla yapılmıştır. Her dişin, mezial, distal, bukkal ve oral (üst çenede palatinal, alt çenede ise lingual) olmak üzere toplam dört farklı noktasından ölçümler alınarak, her bireyin SD değeri milimetre cinsinden kaydedilmiştir. Ardından, her katılımcı için ağız ortalaması hesaplanmıştır. Ölçüm sırasında, sondanın dişin uzun aksına paralel olmasına ve diş uygulanan kuvvetin, sondanın kendi ağırlığıyla sınırlı kalmasına özen gösterilmiştir.

5.3.2. Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ)

Cep tabanı ve cep epitelindeki enflamasyon düzeyini değerlendirmek için, dişlerin mezial, distal, bukkal ve oral (üst çenede palatinal, alt çenede ise lingual) yüzeylerinden toplam dört noktada sondalama derinliği ölçümleri yapılmış, ardından 30 saniye beklenerek kanama olup olmadığı kontrol edilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda, her bir yüzey için kanama durumuna göre pozitif (+) veya negatif (-) skor verilmiştir. SKİ, her katılımcı için, aşağıdaki formüle dayanarak ağız içindeki kanama oranını belirlemek amacıyla hesaplanmıştır:

$$\text{Kanayan yüzey sayısı} / \text{Toplam diş yüzeyi sayısı} \times 100$$

Derin ve sığ ceplerin örneklem alındığı bölgelerdeki SKİ değerleri, her bölgeye özgü şekilde kaydedilmiştir. Bu yöntem, her katılımcının periodontal sağlığını daha ayrıntılı ve bölgesel olarak değerlendirmeyi mümkün kılmıştır.

5.3.3. Klinik Ataçman Seviyesinin Belirlenmesi (KAS)

Mine-sement sınırı ile dişeti oluğu tabanı arasındaki mesafe, klinik ataçman seviyesini belirlemektedir. KAS, diş eti çekilmesi ve SD ölçümlerinin toplamı ile hesaplanmıştır. Her birey için, tüm diş yüzeylerinde, derin cepler ve sığ cepler dahil olmak üzere, ortalama KAS değerleri hesaplanmış ve bu veriler ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir.

5.3.4. Plak İndeksi (Pİ)

Dişlerin gingival marjininin plakla kaplı olup olmadığını belirlemek için kullanılan Plak İndeksi, Silness ve Loe tarafından 1964 yılında geliştirilen bir sistemle değerlendirilmiştir (103). Bu indeks, hastaların ağız hijyenini analiz etmek için kullanılmaktadır; düşük Pİ değeri, iyi ağız hijyeni anlamına gelmektedir. Plak birikimi, aşağıdaki kriterlere göre puanlanmıştır:

- **0:** Plak yok.
- **1:** Serbest dişeti kenarı ve komşu diş yüzeylerinde, periodontal sond ile fark edilebilen, ince film şeklinde plak.
- **2:** Çıplak gözle dişeti kenarında ve diş yüzeyinde görülebilen, hafif yumuşak eklenti.
- **3:** Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde aşırı miktarda yumuşak eklenti.

Her dişin mezial, distal, bukkal ve oral (üst çenede palatinal, alt çenede lingual) yüzeylerinden toplam dört noktadaki skorlar kaydedilmiştir. Her birey için, tüm dişlerdeki plak indeksi skorlarının ortalaması şu şekilde hesaplanmıştır:

$$Pİ = \text{Tüm dişlerdeki Pİ toplamı} / \text{Toplam diş yüzeyi sayısı}$$

5.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplanması

Vücut kitle indeksi (VKİ), boy ve vücut ağırlığı ölçümleri kullanılarak hesaplanmış ve Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir.

$$VKİ: \text{Vücut Kitle İndeksi (kg) / boy (m)}^2$$

VKİ'ye göre, bireylerin zayıflığı ve obezitesi, uluslararası standartlara göre şu şekilde değerlendirilmiştir:

- 18.5 kg/m²'den az: Zayıf
- 18.5-24.9 kg/m²: Normal kilolu
- 25-29.9 kg/m²: Aşırı kilolu
- 30-34.9 kg/m²: 1. Derece Obez
- 35-39.9 kg/m²: 2. Derece Obez
- 40 kg/m²'den fazla: 3. Derece Morbid Obez

5.5. Örnek Toplanması

5.5.1. Tükürük örneklerinin toplanması

Araştırmaya katılan tüm bireylerden, herhangi bir klinik müdahale veya ölçüm yapılmadan önce, sabah aç karnına uyarılmamış tükürük örnekleri toplanmıştır. Tükürük örneği alınmadan önce, katılımcılardan ağızlarını distile su ile çalkalamaları istenmiştir. Tükürük toplama işlemi sırasında, katılımcılara buz verilmiş ve tükürük toplama kabını elleriyle değil, buza sararak tutmaları hatırlatılmıştır. Her bir katılımcıdan ortalama 10 dakika boyunca 50 ml'lik Falcon tüpüne tükürmeleri talep edilmiştir. Toplanan örnekler, 10 dakika boyunca 2800 RPM hızda santrifüj edilmiştir. Ardından, örnekler 500 µl'lik steril Eppendorf tüplerine alınıp, deney süresi boyunca sırasıyla -20°C ve daha sonra -80°C'de muhafaza edilmiştir (104).

Her hasta için ayrı ayrı Tükürük akış hızı (TAH) hesaplanmış ve kaydedilmiştir.

TAH= 10 dk içinde hastanın tükürdüğü miktar mL / 10 dk

5.5.2. Serum örneklerinin toplanması

Araştırmaya katılan tüm bireylerden serum örnekleri, herhangi bir klinik işlem veya ölçüm yapılmadan önce, sabah saatlerinde, kırmızı kapaklı Falcon tüpleri ile yaklaşık 5 mL alınmıştır. Toplanan serum örnekleri, 10 dakika boyunca 4000xg hızda santrifüj edilerek kan ve serum ayrıştırılmıştır. Elde edilen serum örnekleri, 500 µl'lik steril Eppendorf tüplerine alındıktan sonra, -20°C veya -80°C'de saklanmıştır (105).

5.6. Biyokimyasal Analizlerin Uygulanması

5.6.1. TMAO'nun tükürük ve serum örneklerinde biyokimyasal analizi

Tükürük ve serum örneklerinde TMAO seviyeleri, Li ve ark. tarafından yapılan yöntemin bir modifikasyonu olarak, sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi ile belirlenmiştir (106). Çalışmamızda, 50 µL tükürük ya da serum örneği, 10 µL TMAO-d9 (IS, 500 ng/mL) ve 200 µL asetonitril (ACN) ile karıştırılmış, ardından 10 dakika vortex edilmiş ve 5 dakika boyunca 14.000 rpm hızda 4°C'de santrifüj edilmiştir. Sonrasında, her süpernatantın 50 µL'si yeni bir tüpe aktarılmış ve 50 µL %30 ACN çözeltisi ile karıştırılmıştır. Her final karışımdan 5 µL'si analiz sistemine enjeksiyon yapılmıştır. TMAO'yu tanımlamak ve miktarını belirlemek amacıyla örnekler, Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC sistemi ve TSQ Quantum

Access Max kuadropol kütle spektrometresi (ABD) ile donatılmış bir LC-MS/MS sistemi kullanılarak analiz edilmiştir. C18 kolon (100 × 3 mm, 3 µm), analizlerin ayrılması için LC sistemiyle bağlanmıştır. İki ayrı pompa tarafından kullanılan farklı mobil fazlar uygulanmıştır. Pompa A, 5 mM amonyum asetat çözeltisi içerirken, pompa B ise asetronitril taşımaktadır. Gradienten elüsyon, 0.0 dakikada %80 A ile başlamakta, 1.5 dakikada lineer olarak %20'ye düşmekte ve 2.5 dakikada tekrar %80'e dönerek 6.0 dakikaya kadar devam etmektedir. Fırın sıcaklığı 30°C'de sabit tutularak, mobil faz akış hızı ise 0.5 mL/dakika olarak ayarlanmıştır. Kapiler sıcaklığı 225°C, buharlaştırıcı sıcaklığı ise 350°C olarak belirlenmiştir. Sheath gaz basıncı 25 Arb, aux gaz basıncı ise 15 Arb olarak ayarlanmıştır. MRM değerleri (ve koalisyon gazı) şu şekildedir: TMAO [76.2 → 58.2 (20 V)], TMAO-d9 [85.3 → 66.2 (20 V)].

5.6.1.1. TMAO/TAH

Tükürük örneklerinde TMAO seviyelerinin belirlenmesinin yanı sıra, her grup için tükürük TMAO ile TAH oranı hesaplanarak, belirli bir birimdeki TMAO konsantrasyonunun değerlendirilmesi ve çalışma grupları arasında ayırt edici özelliklerin ortaya konması amaçlanmıştır. Ayrıca, tükürük akış hızı sigara içmekten etkilendiği için, TMAO'nun enflamatuar yolaklardaki rolünü daha doğru değerlendirebilmek amacıyla, tükürük TMAO ve TAH arasındaki oran hesaplanmıştır. Sigara içmenin tükürük akış hızı üzerinde etkisi olduğu göz önüne alındığında, bu oranlar, TMAO konsantrasyonunu belirli bir birimde değerlendirerek daha anlamlı sonuçlar elde edilmesi sağlanmıştır.

5.6.2. TNF-α'nın tükürük ve serum örneklerinde biyokimyasal analizi

Toplanan tükürük ve serum örneklerindeki TNF-α seviyeleri, ticari ELISA kitleri (ELISA Cloud Immunoassay, Cloud Clone Corp; cat # SEA133Si) kullanılarak ölçülmüş ve üretici talimatlarına göre analiz edilmiştir. Analizin standart eğrisi, her bir örnekteki analiz edilen bileşiklerin konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılmıştır. Tüm örnekler iki kez analiz edilmiş ve ortalama değerler, sonraki hesaplamalarda kullanılmıştır.

ELISA kitleri, küçük moleküllerden proteinlere kadar farklı biyolojik hedefler için hızlı, doğru ve pratik bir test yöntemidir. Bu kitler, tıbbi, tarımsal ve ilaç geliştirme gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Test prosedürü:

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartları hazırlanmıştır.
2. Her bir kuyuya 100 µL standart veya örnek eklenmiş ve 37°C'de 1 saat süreyle inkübe edilmiştir.
3. İnkübasyon sonrasında, sıvı aspiratör ile alınmış ve 100 µL hazırlanan saptama reaktifi A eklenerek, 37°C'de 1 saat süreyle inkübe edilmiştir.
4. Ardından, sıvı aspiratör ile alınmış ve üç kez yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir.
5. 100 µL hazırlanan saptama reaktifi B eklenmiş ve 37°C'de 30 dakika süreyle inkübe edilmiştir.
6. Sıvı tekrar aspiratör ile alınmış ve beş kez yıkama işlemi uygulanmıştır.
7. 90 µL Substrat Çözeltilisi eklenmiş ve 37°C'de 10-20 dakika süreyle inkübe edilmiştir.
8. İnkübasyon sonrasında, 50 µL Durulama Çözeltilisi eklenmiş ve ölçüm, 450 nm dalga boyunda hemen gerçekleştirilmiştir.

5.7. İstatistiksel Değerlendirme

Örneklem büyüklüğü analizi, çalışma öncesinde 3.1.9.2 G*Power yazılım kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 0.4'lük büyük bir etki büyüklüğü, 0.05 α -hatası ve %80 güç ile yapılan hesaplamalar sonucunda toplam örneklem büyüklüğü 76 olarak belirlenmiştir. Ancak, potansiyel karışıklıklar ve kayıp olabilecek veriler göz önünde bulundurularak, çalışmanın 100 katılımcı ile yürütülmesine karar verilmiştir (104).

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 27 programında yürütülmüştür. Verilerin normal dağılımını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Dört grup arasındaki değişkenleri karşılaştırmak amacıyla, Bonferroni testi "tek yönlü ANOVA" çoklu karşılaştırma testi olarak kullanılmıştır. Normal dağılmayan veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Biyokimyasal ve periodontal klinik veriler arasındaki korelasyonlar, Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Sosyodemografik ve Periodontal Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve periodontal verileri, tablo 6.1.1 'de sunulmaktadır.

Çalışmamızda, sigara içmeyen kontrol (NS-Kontrol) grubunda 12'si kadın, 13'ü erkek olmak üzere toplam 25 kişi, sigara içmeyen periodontitis (NS-Periodontitis) grubunda 13'ü kadın, 12'si erkek olmak üzere toplam 25 hasta, periodontal hastalığı olan ve sigara içen (S-Periodontitis) grupta 11'i kadın, 14'ü erkek olmak üzere toplam 25 hasta ve sigara içen kontrol (S-Kontrol) grubunda ise 13'ü kadın, 12'si erkek olmak üzere toplam 25 katılımcı yer almaktadır. NS-Kontrol grubunda katılımcıların yaşları 37 ile 46 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 42 yıldır. NS-Periodontitis grubunda katılımcıların yaşları 40 ile 50 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 46 yıldır. S-Periodontitis grubundaki katılımcıların yaşları 42 ile 46 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 43 yıldır. S-Kontrol grubunda katılımcıların yaşları 38 ile 48 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 42 yıldır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. (Sırasıyla $p=0.265$, $p=0.932$).

NS-Kontrol grubunda katılımcıların SD değerleri ortalaması 1.45 ± 0.24 iken SKİ % ortalaması $\%4.92 \pm 3.19$ 'dur. Katılımcıların Pİ ortalaması, 0.84 (0.46-0.97) ve KAS değerlerinin ortalaması 0.00 (0.00-0.00) mm'dir.

NS-Periodontitis grubunda katılımcıların SD değerleri ortalaması 3.74 ± 0.70 iken SKİ % ortalaması $\%60.08 \pm 23.86$ 'dır. Katılımcıların Pİ ortalaması, 2.44 (2.20-2.74) ve KAS değerlerinin ortalaması 3.99 (3.60-4.67) mm'dir.

S-Periodontitis grubunda katılımcıların SD değerleri ortalaması 3.67 ± 0.70 iken SKİ % ortalaması $\%34.41 \pm 12.43$ 'dür. Katılımcıların Pİ ortalaması, 1.91 (1.62-2.20) ve KAS değerlerinin ortalaması 4.14 (3.67-4.72) mm'dir.

S-Kontrol grubunda katılımcıların SD değerleri ortalaması 1.58 ± 0.26 iken SKİ % ortalaması $\%6.50 \pm 2.73$ 'dür. Katılımcıların Pİ ortalaması, 0.80 (0.65-0.91) ve KAS değerlerinin ortalaması 0.00 (0.00-0.00) mm'dir.

Periodontal klinik parametrelerden SD, KAS, SKİ ve Pİ ortalamaları hem sigara içmeyen periodontitis grubu hem de sigara içen periodontitis grubunda, her iki kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$).

NS-Kontrol grubunda katılımcıların TAH değerlerinin ortalaması 0.40 (0.30-0.45), NS-Periodontitis hastalarının TAH değerlerinin ortalaması 0.30 (0.25-0.40), S-Periodontitis grubunda katılımcıların TAH değerlerinin ortalaması 0.25 (0.20-0.35) ve S-Kontrol grubunda katılımcıların TAH değerlerinin ortalaması 0.40 (0.30-0.40) olarak bulunmuştur. TAH ortalamaları değerlendirildiğinde, S-Periodontitis hastaları her iki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. ($p=0.001$ ve $p=0.008$, sırasıyla). Ancak, NS-Periodontitis ve S-Periodontitis grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, sigara içen gruplar arasında günlük sigara içme oranları açısından önemli bir fark bulunmamış olup, her iki grup da sigara içmeyen gruplara kıyasla anlamlı şekilde daha fazla sigara içtiği gözlemlenmiştir (S-Kontrol: 10.64 ± 2.63 , S-Periodontitis: 11.24 ± 2.89 sigara/gün).

Tablo 6.1.1: Periodontitis ve kontrol gruplarının demografik, biyokimyasal ve klinik parametreleri

Parametreler	NS-Kontrol n=25	NS-Periodontitis n=25	S-Kontrol n=25	S-Periodontitis n=25	p
Yaş (yıl)	42 (37-46)	46 (40-50)	42 (38-48)	43 (42-46)	0.265
Cinsiyet (K/E)	12/13	13/12	13/12	11/14	0.932
VKİ (kg/ m2)	21.3 (20.7-23.6)	24.0 (21.1-26.4)	23.1 (21.5-24.7)	23.4 (21.8-25.6)	0.093
Pİ*	0.84 (0.46-0.97)	2.44 (2.20-2.74)	0.80 (0.65-0.91)	1.91 (1.62-2.20)	<0.001
SD (mm)*	1.45 ± 0.24	3.74 ± 0.70	1.58 ± 0.26	3.67 ± 0.70	<0.001
SKİ (%)*	4.92 ± 3.19	60.08 ± 23.86	6.50 ± 2.73	34.41 ± 12.43	<0.001
KAS (mm)*	0.00 (0.00-0.00)	3.99 (3.60-4.67)	0.00 (0.00-0.00)	4.14 (3.67-4.72)	<0.001
TAH	0.40 (0.30-0.45)	0.30 (0.25-0.40)	0.40 (0.30-0.40)	0.25 (0.20-0.35)**	0.002
Sigara içme sayısı (gün)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	10.64 ± 2.63***	11.24 ± 2.89***	<0.001
TNF-α tükürük (pg/ml)	209 (176-245)	253 (233-270)	190 (164-199)	206 (180-248)	0,013
TNF-α serum (pg/ml)	166 (155-189)	204 (148-339)	150 (126-167)	305 (239-368)	<0.001
TMAO tükürük (ng/ml)	5.70 (2.93-6.76)	8.10 (4.06-14.0)	5.20 (3.60-11.1)	9.70 (6.03-14.2)	0,003
TMAO serum (ng/ml)	169 (117-211)	185 (135-252)	167 (133-313)	295 (217-335)	0,002

Kısaltmalar: VKİ, Vücut Kitle İndeksi; Pİ, plak indeksi; SD, sondalama derinliği; SKİ sondalamada kanama indeksi; KAS, klinik ataçman seviyesi; TAH, tükürük akış hızı; TNF-α, Tümör Nekroz Faktörü-alfa; TMAO, Trimetilamin N-oksit. Veriler, ortalama ± standart sapma ve medyan (IQR) olarak gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile istatistiksel fark p<0.05

*Her iki periodontitis grubu, her iki kontrol grubundan farklıdır, ancak periodontitis grupları veya kontrol grupları arasında fark yoktur.

**S-Periodontitis, NS-Control ve S-Control gruplarından farklıdır (sırasıyla; p=0.001, p=0.008)

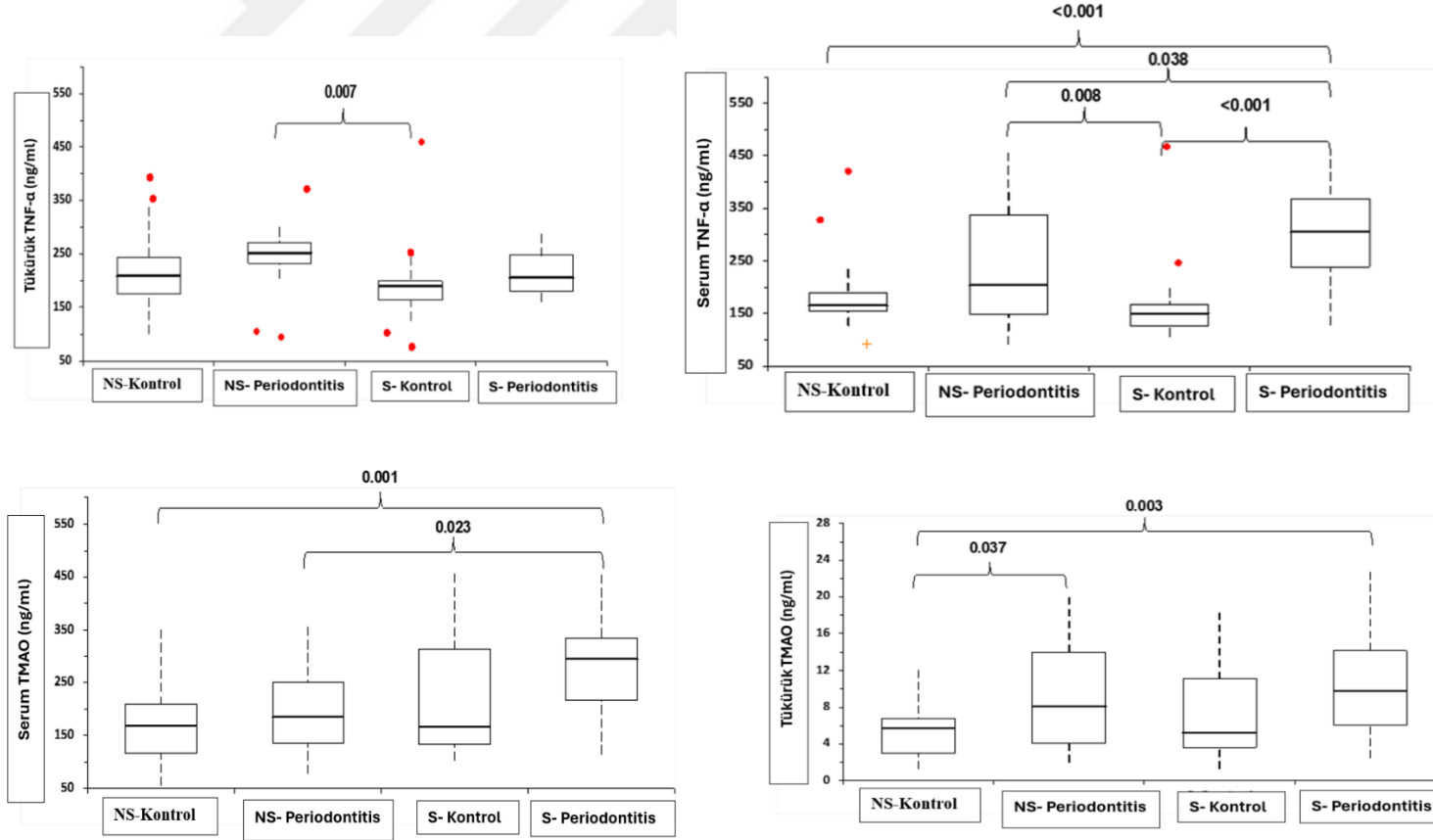
***Sigara içen gruplar, sigara içmeyen gruplardan farklıdır, ancak sigara içen gruplar arasında fark yoktur.

6.2. Serum ve Tükürük TMAO ve TNF- α seviyeleri

Serum ve tükürük TMAO ve TNF- α seviyeleri Şekil 6.2.1’ de verilmiştir. TNF- α serum konsantrasyonları, NS-Periodontitis grubunda S-Kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Ayrıca, tükürük TNF- α konsantrasyonları, S-Periodontitis grubunda NS-Kontrol ve NS-Periodontitis gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Özellikle, her iki periodontitis grubundaki tükürük TNF- α konsantrasyonları, S-Kontrol grubuna kıyasla da anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla; $p = 0.008$, $p < 0.001$).

TMAO konsantrasyonları değerlendirildiğinde tükürükteki TMAO konsantrasyonları, hem sigara içmeyen hem de sigara içen periodontitis gruplarında, NS-Kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0.037$, $p = 0.003$) Serumda ise S-Periodontitis grubunda serum TMAO konsantrasyonu, NS-Kontrol ve NS-Periodontitis gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($p = 0.001$, $p = 0.023$; $p < 0.001$).



Şekil 6.2.1: Periodontitis ve Kontrol Gruplarında Serum ve Tükürük TNF- α ve TMAO Düzeyleri

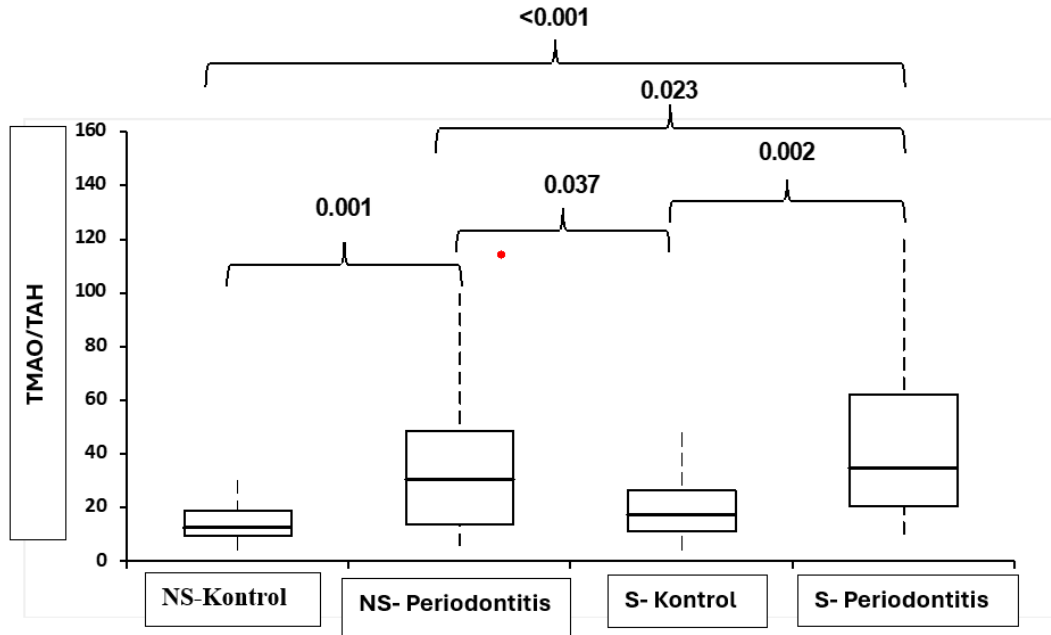
Sigara içen ve sigara içmeyen kontrol (S-Kontrol ve NS-Kontrol) ve periodontitis (S-Periodontitis ve NS-Periodontitis) gruplarında, tükürük ve serum seviyeleri ile TMAO ve TNF- α seviyeleri. Medyan (yatay çizgi) ve çeyrekler arası aralık (kutu) değerlerini içeren kutu grafikler gösterilmiştir. Anlamli farklılık ($p < 0.05$).

6.3. Tükürük TMAO /TAH oranı

Tükürük akış hızının sigara içme ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurularak, bu çalışmada tükürükteki TMAO düzeyleri ile TAH arasındaki oran hesaplanmıştır (Şekil 6.3.1). Bu hesaplama, sigara içmenin tükürük akış hızını etkileyebileceği varsayımıyla yapılmıştır ve elde edilen veriler, TMAO seviyelerinin tükürük akış hızıyla orantılı olduğunu göstermektedir.

Özellikle, S-Periodontitis grubunda, tükürük TMAO/TAH oranları, NS-Kontrol, NS-Periodontitis ve S-Kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.023$, $p = 0.002$).

Ayrıca, NS-Periodontitis grubunda bu oranlar, NS-Kontrol ve S-Kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde farklılık göstermiştir (sırasıyla; $p = 0.001$, $p = 0.037$; Şekil 6.3.1).



Şekil 6.3.1: Periodontitis ve Kontrol Gruplarında Tükürük TMAO/TAH Oranı Düzeyleri

Sigara içen ve sigara içmeyen kontrol (S-Kontrol ve NS-Kontrol) ve periodontitis (S-Periodontitis ve NS-Periodontitis) gruplarında, tükürük TMAO/TAH oranı. Medyan (yatay çizgi) ve çeyrekler arası aralık (kutu) değerlerini içeren kutu grafikler gösterilmiştir. Anlamlı farklılık ($p < 0.05$).

6.4. TMAO, TNF- α , demografik veriler ve Klinik Periodontal Parametrelerin Korelasyon Verileri

Tablo 6.4.1, klinik veriler ile biyokimyasal analizler arasında bulunan korelasyonları göstermektedir.

Tükürük ve serum TNF- α düzeyleri, tüm klinik periodontal parametrelerle düşük derecede, pozitif ve anlamlı bir korelasyon sergilemiştir (r değerleri 0.296 ile 0.413 arasında; $p < 0.05$).

Tükürük TMAO düzeyleri ile Pİ, KAS, SD ve SKİ arasında anlamlı korelasyonlar gözlemlenmiştir (sırasıyla; $r = 0.347$, $r = 0.302$, $r = 0.303$, $r = 0.208$; $p < 0.05$, $p < 0.001$).

Sigara içme sayısı, SD ve KAS ölçümleri, TMAO serum seviyeleri ile pozitif ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($p < 0.05$).

TMAO/TAH, tüm klinik parametrelerle pozitif yönde korelasyon göstermiş ancak bu korelasyon orta derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

TMAO/TAH ile hem tükürük hem de serumdaki TMAO seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur; tükürük TMAO ile en güçlü korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0.892$, $p < 0.001$).

Tablo 6.4.1: Biyobelirteçler ve periodontal klinik parametreler arasındaki korelasyonlar (Spearman korelasyon katsayıları, r değerleri) (n = 100).

Değişkenler	Tükürük TNF- α	Serum TNF- α	Tükürük TMAO	Serum TMAO	TMAO/TAH
Serum TNF- α	0,135	-	-	-	-
Tükürük TMAO	0,003	0,114	-	-	-
Serum TMAO	0,000	0,146	0,555**	-	-
TMAO/TAH	-0,008	0,143	0,892**	0,533**	-
Yaş	0,075	0,124	0,181	-0,009	0,201*
SD	0,334*	0,393**	0,303*	0,231*	0,405**
KAS	0,308*	0,413**	0,302*	0,248*	0,428**
SKİ	0,327*	0,296*	0,208*	0,191	0,351**
Pİ	0,408**	0,381**	0,347**	0,159	0,408**
TAH	-0,018	-0,126	-0,088	-0,175	-0,481**
VKİ	0,034	0,026	0,175	0,202*	0,205*
Sigara içme sayısı	-0,304*	0,031	0,155	0,230*	0,169

Anlamlı farklar kalın yazı ile gösterilmiştir, * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada, periodontitisli ve sağlıklı dişetlerine sahip bireylerdeki tükürük ve serum TMAO ile TNF- α düzeyleri incelenmiş, sigara içme durumunun bu biyobelirteçler üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve bu seviyeler klinik parametrelerle karşılaştırılarak TMAO'nun periodontal enflamasyon sürecindeki rolü kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir.

Çalışmamız bulguları tükürükteki TMAO düzeylerinin, sigara içen periodontitis hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, periodontitisli bireylerde TMAO düzeylerinde bir artış gözlemlenmekte ve periodontitisin TMAO düzeylerini artırarak enflamasyon sürecine katkıda bulunduğunu gözlenmiştir. Ancak sigaranın bu süreç üzerindeki etkisi hâlâ tartışmalı bir konudur. TMAO düzeylerini TAH ile ilişkilendirerek, molekülün daha küçük birimde karşılaştırılmasının daha ayrıntılı bir analiz sunduğu düşünülmektedir. Bu yaklaşım, daha anlamlı sonuçlar sunarak, TMAO seviyelerinin periodontitis varlığı ile arttığını vurgulamaktadır. Sigara içen periodontitis hastaları ile sigara içmeyen periodontitis hastaları arasında TMAO seviyelerinde önemli bir fark bulunmuş olup hem sigara hem de periodontitisin TMAO üzerindeki kümülatif etkilerini göstermektedir. Veriler, birim alan başına TMAO düzeylerinde dikkat çekici bir değişiklik olduğunu göstermektedir. Bulgularımız dahilinde Şekil 6.2.1 ile Şekil 6.3.1 arasındaki temel fark, periodontitis ile ilişkilendirilen genel TMAO düzeylerindeki artıştır. Birim alan başına TMAO düzeyleri incelendiğinde, periodontitisin etkisi açıkça görülmektedir. Bununla birlikte, sigaranın tekil etkisi hâlâ tartışmalıdır. Sigara ve periodontitisin birleşimi, TMAO düzeylerini daha da artırmakta ve bu molekülün her iki faktörden de etkilendiğini göstermektedir. Kardiyovasküler hastalık için biyobelirteç olan TMAO hem periodontitis hem de sigara içmenin bağımsız birer risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, sigara ve periodontitisin birlikte bulunması durumunda, TMAO önemli bir molekül olarak öne çıkmaktadır.

Veri işleme sürecinde bazı sınırlamalarla karşılaşmıştır. İlk sınırlama, katılımcıların dişeti oluğu sıvılarının (DOS) analiz edilmemiş olmasıdır. Bununla birlikte, tükürük, bilimsel literatürde en yaygın olarak incelenen biyolojik sıvı olma özelliğine sahiptir ve periodontitisin biyobelirteçleri arasında yer alan çeşitli enzimler

ve sitokinleri içermektedir (107). Diğer yandan, tükürüğün içeriği, diyabet ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik faktörlerden etkilenebilmekte ve bu sıvı, birçok mikroorganizma ve metabolik ürünlerini barındırabilmektedir. Bu durum, çalışma grupları arasındaki anlamlı farklılıkların tespit edilmesinde potansiyel zorluklara yol açabilmektedir (108). Çalışmamızda, tükürükteki potansiyel karmaşıklıkları ortadan kaldırmak amacıyla yalnızca sistemik olarak sağlıklı katılımcılar dahil edilmiş ve titiz bir metodoloji uygulanmıştır. Bölgeye özgü doğasının daha iyi anlaşılabilmesi için DOS analizinin dahil edilmesi, daha değerli veriler sağlayacak ve araştırmanın geçerliliğini güçlendirecektir.

Bir diğer sınırlama, sigara içme gruplarının yalnızca sigara içip içmeme durumuna göre sınıflandırılması ve sigara içme süresini içeren biyokimyasal doğrulamanın yapılmamış olmasıdır. Sigara içme süresi ile periodontitisin prevalansı ve ilerleme düzeyi arasındaki ilişki, literatürde kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır (109). Bununla birlikte, sigara içme süresinin incelenmesi ve sigara içmeme durumunun sistematik olarak doğrulanması, bu çalışmada incelenen biyobelirteçlerin hastalık ilerlemesi üzerindeki etkisi hakkında kritik veriler sağlayacak ve aynı zamanda sigara içme ile TMAO seviyeleri arasındaki spesifik doz-cevap ilişkisinin verilerle sınıflandırılmasına olanak tanıyacaktır. Bu çalışmada, günde en az 10 sigara içen ve en az 5 yıl sigara içmiş katılımcıların dahil edilmesi, bulgularımızın şeffaflığını artırmakta ve çalışmanın hedefleriyle uyumunu güçlendirmektedir. Ayrıca, sigara içen gruplar arasında günlük sigara tüketiminde anlamlı bir fark olmadan yakın bir benzerlik gözlemlenmesi (Tablo 6.1.1), bu kriterin uygunluğunu desteklemektedir.

Araştırma, tükürükteki TMAO konsantrasyonlarının hem sigara içmeyen periodontitis hem de sigara içen periodontitis gruplarında, sigara içmeyen kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, sigara içen periodontitis ve sigara içen kontrol grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Buna karşın, serum TMAO düzeyleri, sigara içen periodontitis grubunda hem sigara içen kontrol hem de sigara içmeyen periodontitis gruplarına kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Ancak, sigara içen periodontitis ve sigara içen kontrol grupları arasında serum TMAO düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemektedir. Bu veriler doğrultusunda serum TMAO seviyelerinin

periodontal hastalıktan bağımsız olarak yükselbileceğini ve sigara içmenin etkisiyle şekillendiğini göstermektedir. Periodontitis hastalarında, enflamatuvar sitokinler hem serumda hem de dişeti dokularında yükselmektedir. Bu yükselme, ortak patojenik mekanizmalar nedeniyle kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların riskini arttırabilmektedir (110). Bu bulgu, sigaranın TMAO düzeyleri üzerindeki sistemik etkisini vurgulamaktadır.

Yüksek serum TMAO, olumsuz kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirteç olarak kabul edilmektedir. ApoE^{-/-} fareleriyle yapılan araştırma, deneysel periodontitisin bağırsak disbiyozuna ve artan TMAO düzeylerine yol açtığını gösterilmektedir. Bu sonuçlar, periodontitisin bağırsak mikrobiyomunu ve metabolik süreçleri bozabileceğini, böylece karaciğer ve bağırsak iltihabını artırarak ateroskleroza potansiyel olarak hızlandırabileceğini düşündürmektedir (20). Farklı bir fare modeli kullanılarak yapılan bir başka çalışmada, kronik TMAO uygulaması, genetik olarak modifiye edilmemiş farelerde erken evre ateroskleroza indüklediği gösterilmektedir. Bu durum, belirli histopatolojik lezyonlarla karakterize edilmiş olup, bu değişiklikler serumda yükselmiş enflamasyon belirteçleri ile ilişkilendirilmektedir (111). Diğer bir çalışmada ise, TMAO'nun endotelial hücrelerde aşırı mitofaji tetiklediğini ve bunun sonucunda piroptozisi kolaylaştırdığı gözlemlenmektedir (21). Sigara içen kontrol ve sigara içmeyen kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar, yükselmiş serum TMAO düzeylerinin periodontal hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir; ancak sigara içmek, periodontal hastalıktan bağımsız olarak TMAO düzeylerinde önemli bir artışa katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, sigara içmenin, periodontal hastalık parametreleriyle ilişkilendirilen serum TMAO düzeylerindeki artışı şiddetlendirdiği görülmektedir. Kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar, serum ve tükürükteki TMAO düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır.

Geçmişte yapılan çalışmalar, sigara içen bireylerde yüksek TNF- α plazma düzeylerinin gözlemlendiğini ve bu düzeylerin özellikle sigara içen periodontitis hastalarında belirgin bir artış gösterdiğini rapor etmektedir (112). Farklı gruplar arasında tükürükteki TNF- α değerlerindeki değişkenlik hem sistemik koşulların hem de oral mikrobiyotanın tükürük içeriği üzerindeki etkisine bağlanmaktadır. Hem sigara içmenin hem de periodontitisin varlığı, konak yanıtını değiştiren ve TNF- α

düzeylerinde belirgin bir artışa yol açan iki farklı enflamasyon sürecini ve faktörleri temsil etmektedir. TNF- α düzeyleri hem sigara içmeyen periodontitis hem de sigara içmeyen kontrol gruplarında yüksek olmasına rağmen, bu gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemektedir. Ancak, sigara içen periodontitis ve sigara içmeyen periodontitis grupları arasında anlamlı bir fark kaydedilmemektedir. Sigara içenler ile içmeyenler arasındaki TNF- α düzeylerindeki farklılıklar, TNF- α 'nın periodontal hastalıkta hem sigara içenler hem de içmeyenler için başlıca enflamasyon aracı olarak rol oynadığını göstermektedir (113).

TMAO ve TNF- α moleküllerinin klinik parametrelerle olan ilişkileri değerlendirildiğinde, yaş ile periodontal parametreler (SD, KAS, SKİ, Pİ) arasındaki ilişkinin zayıf olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle, tükürükteki TMAO düzeyleri periodontal parametrelerle güçlü bir korelasyon sergilemektedir. Ayrıca, sigara içmenin bazı biyobelirteçlerle ilişkili olabileceği gözlemlense de diğer biyobelirteçlerle olan ilişkisi anlamlı bulunmamaktadır. Son dönemde gerçekleştirilen büyük ölçekli çalışmalar hem hafif hem de şiddetli periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH), inme ve endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, şiddetli periodontitisin endotel fonksiyonunu bozarak ateroskleroz ve KVH'lerin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir (114). Periodontitis ile bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar, bağışıklık yanıtını etkileyen periodontopatojenler ve enflamasyon belirteçlerini içermektedir. Periodontal patojenlerin ve yan ürünlerinin kana geçtiği, endotel disfonksiyonuna ve aterosklerotik lezyonlara yol açtığı kanıtlanmış olsa da bu mikroorganizmaların doğrudan ateroskleroza katkıda bulunup bulunmadığı hala belirsizdir (115). Aterosklerotik plaklarda tespit edilen yaygın periodontal patojenler arasında *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *F. nucleatum* yer almaktadır. Epidemiyolojik kanıtlar, bu patojenleri ateroskleroz ile ilişkilendirmektedir. Bu patojenlerin ateroskleroza yol açan mekanizmalar arasında endotel bariyerinin bozulması, bağışıklık sisteminin aktive edilmesi, monositlerin yapışması ve agregasyonunun kolaylaştırılması ile köpük hücrelerinin oluşumunun tetiklenmesi yer almaktadır. Bu mekanizmalar, aterosklerotik plakların ilerlemesine ve destabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır (116). Guowu Gan ve arkadaşlarının (2023) yakın tarihli bir çalışması, *P. gingivalis* enfeksiyonunun indüklediği kronik apikal

periodontitisin, farelerde bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve çeşitliliğini önemli ölçüde değiştirdiğini göstermektedir (96). Ayrıca, ApoE-/- farelerinde TMAO seviyelerinin yüksek olduğu ve TMAO seviyeleri ile *Lachnospiraceae* ve *Porphyromonadaceae* ailelerinin göreceli bolluğu arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p < 0,05$). Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının, oral enfeksiyonlar ile aterosklerozun patogeneze arasında kritik bir bağlantı sağlayabileceğini göstermektedir (96). Sonuçlarımıza göre, tükürük TMAO ile anlamlı farklılıklar gösteren klinik göstergeler olan SKİ ve Pİ, analiz edildiğinde pozitif korelasyonlar sergilemektedir (Tablo 6.1.1). Ayrıca, Pİ, TMAO/TAH oranı ile korelasyon göstermektedir (Tablo 6.4.1). İnflamatuvar belirteç olan SKİ, bu çalışmada bakteri yükü belirteci olan Pİ'ne kıyasla daha belirgin bir şekilde öne çıkmaktadır.

Tükürük, yutma, çiğneme ve tat algısı gibi normal ağız fonksiyonlarında önemli bir fizyolojik role sahip olduğu bilinmektedir (117). TAH, ağız homeostazını korumada ve ağız mukozasını kuruluğa karşı korumada kritik bir rol oynamaktadır. Normal TAH, uyarı altında 0.3 ile 0.65 ml/dakika arasında ve istirahat halinde 1.5 ile 6 ml/dakika arasında değişmekte; buna göre, <0.2 ml/dakika olan bir TAH, sigara içme ve bez fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli iç ve dış faktörlere bağlı olarak hiposalivasyonu göstermektedir (118). Sigara içmeye yeni başlayan bireylerde, nikotinin sürekli uyarımı nedeniyle tükürük akışının arttığı bildirilmekle birlikte, tükürükteki koruyucu bileşenlerin azaldığı gözlemlenmektedir. Bazı prospektif çalışmalar, kronik sigara içmenin tükürük bezlerine zarar vererek TAH'nın azalmasına yol açtığını göstermektedir. İlginç bir şekilde, pasif sigara içicilerinde de benzer sonuçlar gözlemlenmiş olup, nikotinin güçlü bir tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Ancak, sigaranın etkileri tartışmalıdır, zira bazı çalışmalar sigara içme ile TAH arasında zayıf ya da hiç ilişki göstermemektedir (119). Araştırmalar, nikotin uyarımı altında TAH'nın başlangıçta önemli ölçüde arttığını ancak nikotine ve diğer toksik bileşenlere uzun süreli maruz kalmanın tükürük bezi dokularına zarar vererek ağız kuruluğuna yol açtığını göstermektedir. Bu durum, nikotin uyarımının TAH'da periyodik artışlara yol açtığını ve bunun, patojenik etkinliği bozarak ve diş taşı oluşumunu engelleyerek diş çürüklerini önlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, tat reseptörlerinin sürekli uyarılması, TAH'nı

azaltabilmekte ve periodontal dokular üzerindeki koruyucu etkilerini en aza indirmektedir (120).

Sigara içmek, kardiyovasküler problemler, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların başlangıcına neden olan ciddi sağlık riskleri taşıyan bir bağımlılık davranışıdır. Bunlara ek, periodontal hastalıkların dağılımını ve ilerlemesini de etkilemektedir. Sigara içme eylemi, vücudun yanıtlarını değiştirmekte, oksidatif stresi artırmakta, kan pıhtılaşmasını hızlandırmakta, kan damarlarının oluşumunu engellemekte, sempatik sinir aktivitesini artırmakta ve endotel tabakasına zarar vermektedir (121,122). Ortaya çıkan oksidatif stres, hücrel hasara yol açmakta ve Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların oluşumunda rol oynamaktadır. Son çalışmalar, TMAO'nun endotel hücrelerinde Nod benzeri reseptör pirin alanı içeren 3 (NLRP3) inflammasomunu aktive ettiğini ve bunun, mitokondriyal ROS sinyal yolları aracılığıyla ROS üretimini tetiklediğini göstermektedir (123). Bir başka çalışma, sigara dumanı özütünün oksidatif stresi artırarak ROS birikimine ve mitokondriyal hasara yol açtığını göstermektedir. Sigara dumanı özütünün bu etkileri TMAO tarafından hafifletilmektedir. Bulgular, oksidatif stres ve ROS birikiminin sigara dumanı özütü tarafından indüklenen apoptozda birbirine bağlı ve etkileşimli roller oynadığını göstermektedir (124). ROS, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein hasarı (özellikle gingival hyaluronik asit ve proteoglikanları etkileyen) ve antiproteazların oksidasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla doku hasarına sebep olmaktadır. Son yıllarda periodontal hastalıkların patogeneğinde oksidatif stresin rolüne olan ilgi giderek artmaktadır. ROS, hücrel metabolizmanın normal işleyişinde kritik bir rol oynamakta ve hücreler tarafından sürekli olarak üretilmektedir (125). ROS, aerobik hücrelerde tipik olarak biyokimyasal antioksidanlar tarafından dengelenmektedir. Son çalışmalar, artan oksidatif stresin ve bozulmuş antioksidan savunmanın, koroner arter hastalığındaki komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Nötrofiller, dolaşımdaki baskın beyaz kan hücreleri olarak, bakteriyel enfeksiyonlara karşı birincil savunma sağlamakta; patojenik biyofilmler tarafından aktive edildiklerinde periodontal dokulara ve dişeti sulkusuna göç ederek ve periodontitis oluşumunda ROS üretiminde yer alan önemli hücreler olarak kabul edilmektedir (114). Homeostazın düzensizliği genellikle ROS artışı veya antioksidan kapasitenin

azalmasıyla ilişkilendirilmekte ve bu durum oksidatif strese yol açmaktadır. Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, artrit ve diyabet gibi çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bilimsel literatür, enflamatuvar hücreler tarafından üretilen yüksek ROS seviyelerinin doku hasarına yol açabileceği için oksidatif stresin periodontal hastalıkların gelişiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini belirtmektedir (126). Prospektif randomize bir klinik çalışmanın sonuçları, sigarayı bırakmanın bağırsak mikrobiyomu üzerinde küçük etkileri olduğunu ve sigarayı bırakma girişiminden sonra TMAO seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir (127). Fare modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, sigaraya maruz kaldıktan sonra TMAO'nun öncüsü olan fekal kolin ve betain seviyelerinde önemli bir artış gözlemlenmektedir (128). Sigara içme ile TMAO üretimi arasındaki ilişkinin aydınlatılması, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisini anlamada değerli bilgiler sunacağını düşündürmektedir.

Sonuçlarımız doğrultusunda, sigara içen gruplarda SKİ değerlerindeki azalma, sigaranın hastalığı baskılayabileceği fikrini desteklemektedir; bu durum, sigaranın damar tepkilerine yönelik iyi belgelenmiş baskılayıcı etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sigara, TNF- α gibi kritik pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyelerini yükselterek konağın yanıtını etkilemektedir. Monositler tarafından üretilen TNF- α , fibroblastlar da dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri üzerinde kapsamlı pro-enflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici etkiler göstermektedir. Araştırmamız, periodontitisli hastaların, özellikle de sigara içenlerin, kontrol grubundaki bireylere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek tükürük TNF- α seviyeleri sergilediğini göstermektedir. Bu bulguların araştırmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca, serum TNF- α seviyeleri ile SKİ arasında gözlenen pozitif korelasyon, TNF- α 'nın periodontitis teşhisinde önemli bir biyobelirteç olarak rolünün altını çizmektedir (129). Benzer çalışmaların olmaması bulgularımızla karşılaştırma yapmayı sınırlandırmaktadır; ancak tükürük TMAO ve TNF- α seviyeleri periodontitis ve sigara kullanımıyla ilişkili olarak daha belirgin bir şekilde tespit edilebilmektedir. Bu durum, TNF- α 'nın sigara ve periodontitis gibi olumsuz koşullara bağlı olarak artma eğiliminde olduğunu ve her iki koşul da mevcut olduğunda sistemik olarak tespit edilebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma; TMAO ve TNF- α 'nın periodontitis ve sigara kullanımında önemli enflamatuvar belirteçler olarak taşıdığı önemi vurgulamaktadır. Araştırma, kontrol grubuna kıyasla sigara içen periodontitis hastalarında tükürük TMAO ve TNF- α seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu ortaya koymakta ve bu biyobelirteçlerin periodontitisin patogeneziindeki rolüne dair yeni bilgiler sunmaktadır. Bulgular, periodontitisin TMAO seviyelerinde önemli bir artışla ilişkili olduğunu göstermekte ve hastalığın altında yatan enflamatuvar süreçlere katılımını vurgulamaktadır. Ayrıca, sigara ve periodontitisin TMAO üzerindeki kümülatif etkileri, TMAO'nun her iki faktörden de etkilenen merkezi bir molekül olduğunun altını çizmekte ve kardiyovasküler hastalık riski için bir belirteç olarak önemini güçlendirmektedir. Ayrıca, sigara içen periodontitis hastalarında TMAO/TAH oranının sigara içmeyen periodontitis hastalarına kıyasla önemli ölçüde yüksek olması, periodontitis ve sigaranın TMAO seviyeleri üzerindeki kombine etkisini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Sadece tükürük TMAO seviyeleri değil, aynı zamanda diş plağı birikim miktarı gibi ağız ortamından elde edilen ipuçları da hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon gibi standart risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu dikkate alınmaksızın, vasküler endotel disfonksiyonu ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli bir ayırıcı risk faktörü oluşturmaktadır olduğu düşünülmektedir. TMAO'nun, sigara ile ilişkili periodontitis üzerindeki etkisinin anlaşılması, KVH'ın birçok kişide izlenmesi hatta erken teşhis edilmesi açısından yardımcı olabileceği akıllara gelmektedir. Ayrıca, mevcut periodontitisin tedavi edilmesiyle TMAO seviyelerinin düşürülmesi, KVH'ların önlenmesini sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda TMAO ile birlikte olası enflamatuvar moleküller de değerlendirilebilirdi, ancak bu çalışmada, TMAO ile ilişkisinin sistemik hastalıklar bağlamında birçok kez incelendiği TNF- α 'nın tek bir rehber molekül olarak değerlendirilmesi tercih edilmiştir. Böylece, TMAO-periodontitis-sigara etkileşimi daha net bir şekilde ortaya konulabileceği düşünülmüştür. Ancak, sigara ile modüle edilen periodontitis üzerindeki TMAO ve ilgili enflamatuvar moleküllerin spesifik katkılarının daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı ve detaylı bir analiz yapılması gerekmektedir. Bu çalışma, periodontitis ve sigaranın hastalık ilerlemesi üzerindeki

etkilerini aydınlatarak ve bu süreçlerde TMAO'nun rolünü netleştirerek literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.



8. SONUÇ

Bu çalışma, sigara kullanımı ve periodontitisle ilişkili olarak TMAO ve TNF- α arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmanın sınırlamalarına rağmen, elde edilen sonuçlar, periodontitisli bireylerde tükürükteki TMAO ve TNF- α seviyelerinin arttığını göstermektedir. Yüksek TMAO ve TNF- α seviyelerinin, artmış enflamasyonla ilişkili mekanizmalarla bağlantılı olabileceği veya hastalığın patogeneze katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir.

Periodontitisin sigara ile birlikte varlığı durumunda, serumda TMAO ve TNF- α seviyelerinin bu durumu gösteren potansiyel belirteçler olarak işlev görebileceği düşünülmektedir. Sigara kullanımının, bu biyobelirteçlerin serumdaki seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir. Özellikle, periodontitis ve sigara içen bireylerde tükürük TMAO ve TNF- α seviyeleri, periodontitis veya periodontitis olmayan sigara içmeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

9. KAYNAKLAR

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. Seattle, WA: IHME, 2024.
2. Abuse, S. Results from the 2005 national survey on drug use and health: national findings. <http://www.oas.samhsa.gov/nsduh/2k5nsduh/2k5Results.pdf>, 2006.
3. Chaffee, B. W., Couch, E. T., Vora, M. V., & Holliday, R. S. Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. *Periodontology* 2000, 87(1), 241-253, 2021.
4. Dahdah, A., Jaggers, R. M., Sreejit, G., Johnson, J., Kanuri, B., Murphy, A. J., & Nagareddy, P. R. Immunological insights into cigarette smoking-induced cardiovascular disease risk. *Cells*, 11(20), 3190, 2022.
5. Ishida, M., Sakai, C., Kobayashi, Y., & Ishida, T. Cigarette smoking and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 31(3), 189-200, 2024.
6. Yang, B., Pang, X., Li, Z., Chen, Z., & Wang, Y. Immunomodulation in the treatment of periodontitis: Progress and perspectives. *Frontiers in immunology*, 12, 781378, 2021.
7. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol* 2000. Jun;44(1):178–94, 2007.
8. Buduneli, N., & Scott, D. A. Tobacco-induced suppression of the vascular response to dental plaque. *Molecular oral microbiology*, 33(4), 271-282, 2018.
9. Adler, L., Modin, C., Friskopp, J., & Jansson, L. Relationship between smoking and periodontal probing pocket depth profile. *Swed Dent J*, 32(4), 157-63, 2008.
10. Sharma, M., Bairy, I., Pai, K., Satyamoorthy, K., Prasad, S., Berkovitz, B., & Radhakrishnan, R. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and

its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. *Clinical oral investigations*, 15, 705-714, 2011.

11. Gomes, F. I. F., Aragão, M. G. B., Barbosa, F. C. B., Bezerra, M. M., Pinto, V. D. P. T., & Chaves, H. V. Inflammatory cytokines interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α -novel biomarkers for the detection of periodontal diseases: a literature review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 7(2), e2, 2016.
12. Garlet, G. P. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of dental research*, 89(12), 1349-1363, 2010.
13. Knie, L. V., Leknes, K. N., Xue, Y., Lie, S. A., & Bunæs, D. F. Serum biomarker levels in smokers and non-smokers following periodontal therapy. A prospective cohort study. *BMC Oral Health*, 24(1), 463, 2024.
14. Kumari, K., Singh, K. S., Singh, K., Bakhshi, R., & Singh, L. R. TMAO to the rescue of pathogenic protein variants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1866(11), 130214, 2022.
15. Janeiro, M. H., Ramírez, M. J., Milagro, F. I., Martínez, J. A., & Solas, M. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients*, 10(10), 1398, 2018.
16. Ma, G., Pan, B., Chen, Y., Guo, C., Zhao, M., Zheng, L., & Chen, B. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Bioscience reports*, 37(2), BSR20160244, 2017.
17. Wang, Q., Sun, Y., Zhou, T., Jiang, C., & Xu, W. Gut microbiota-dependent trimethylamine n-oxide pathway contributes to the bidirectional relationship between intestinal inflammation and periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 1125463, 2023.
18. Subramaniam, S., & Fletcher, C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *British Journal of Pharmacology*, 175(8), 1344-1353, 2018.

19. Zhou, J., Chen, S., Ren, J., Zou, H., Liu, Y., Chen, Y., ... & Yang, J. Association of enhanced circulating trimethylamine N-oxide with vascular endothelial dysfunction in periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, 93(5), 770-779, 2022.
20. Xiao, L., Huang, L., Zhou, X., Zhao, D., Wang, Y., Min, H., ... & Xie, S. Experimental periodontitis deteriorated atherosclerosis associated with trimethylamine N-oxide metabolism in mice. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 820535, 2022.
21. Wang, X., Chen, L., Teng, Y., Xie, W., Huang, L., Wu, J., ... & Xie, S. Effect of three oral pathogens on the TMA-TMAO metabolic pathway. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1413787, 2024.
22. Newman, M. G., Carranza, F. A., Takei, H. H., & Klokkevold, P. R. (Eds.). *Carranza's clinical periodontology*. Elsevier Brasil, 2006.
23. Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. The nature of periodontal diseases. *Annals of periodontology*, 2(1), 3-10, 1997.
24. Dye, B. A. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology 2000*, 58(1), 10-25, 2012.
25. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... & Tonetti, M. S. 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*, 89, S173-S182, 2018.
26. Kirkwood, K. L., Cirelli, J. A., Rogers, J. E., & Giannobile, W. V. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 43, 294, 2007.
27. Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172, 2018.
28. Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., ... & Tonetti, M. S. A new classification scheme for periodontal and peri-

implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89, S1-S8, 2018.

29. Lang, N., Soskolne, W. A., Greenstein, G., Cochran, D., Corbet, E., Meng, H. X., ... & Tenenbaum, H. Consensus report: necrotizing periodontal diseases. *Annals of Periodontology*, 4(1), 78-78, 1999.
30. Lindhe, J., Ranney, R., Lamster, I., Charles, A., Chung, C. P., Flemmig, T., ... & Somerman, M. Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of periodontology*, 4(1), 38-38, 1999.
31. Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80, 2014.
32. Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27(6), 409-419, 2012.
33. Kinane, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25(1), 8-20, 2001.
34. Hienz, S. A., Paliwal, S., & Ivanovski, S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of immunology research*, 2015(1), 615486, 2015.
35. Page, R. C., & Schroeder, H. E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235-249, 1976.
36. Kulkarni, C., & Kinane, D. F. Host response in aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 65(1), 79-91, 2014.
37. Arancibia, S. A., Beltrán, C. J., Aguirre, I. M., Silva, P., Peralta, A. L., Malinarich, F., & Hermoso, M. A. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses. *Biological research*, 40(2), 97-112, 2007.

38. Chitrapriya, M. N., Rao, S. R., & Lavu, V. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in different stages of inflammatory periodontal disease. *Journal of Indian society of periodontology*, 19(1), 14-17, 2015.
39. Bickel, M., Axtelius, B., Solioz, C., & Attström, R. Cytokine gene expression in chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(9), 840-847, 2001.
40. Birkedal-Hansen, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 64, 474-484, 1993.
41. Noguchi, K., & Ishikawa, I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E 2 in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 43(1), 2007.
42. Medzhitov, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776, 2010.
43. Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1414, 2019.
44. Gregory, J. C., Buffa, J. A., Org, E., Wang, Z., Levison, B. S., Zhu, W., ... & Hazen, S. L. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *Journal of Biological Chemistry*, 290(9), 5647-5660, 2015.
45. Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*, 11(3), 30, 2019.
46. Kabashima, H., Yoneda, M., Nagata, K., Hirofujii, T., & Maeda, K. The presence of chemokine (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10, RANTES)-positive cells and chemokine receptor (CCR5, CXCR3)-positive cells in inflamed human gingival tissues. *Cytokine*, 20(2), 70-77, 2002.
47. Alarcón-Sánchez, M. A., Becerra-Ruiz, J. S., Guerrero-Velázquez, C., Mosaddad, S. A., & Heboyan, A. The role of the CX3CL1/CX3CR1 axis as potential inflammatory biomarkers in subjects with periodontitis and

- rheumatoid arthritis: A systematic review. *Immunity, Inflammation and Disease*, 12(2), e1181, 2024.
48. Baggiolini, M. Chemokines in pathology and medicine. *Journal of internal medicine*, 250(2), 91-104, 2001.
 49. Neurath, N., & Kesting, M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in immunology*, 15, 1435054, 2024.
 50. Graves, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 79, 1585-1591, 2008.
 51. Erdemir, E. O., Duran, I., & Haliloglu, S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 31(2), 99-104, 2004.
 52. Baqui, A. A. M. A., Meiller, T. F., Jabra-Rizk, M. A., Zhang, M., Kelley, J. I., & Falkler Jr, W. A. Enhanced interleukin 1 β , interleukin 6 and tumor necrosis factor α in gingival crevicular fluid from periodontal pockets of patients infected with human immunodeficiency virus 1. *Oral microbiology and immunology*, 15(2), 67-73, 2000.
 53. Ataoglu, H., Alptekin, N. O., Haliloglu, S., Gursel, M., Ataoglu, T., Serpek, B., & Durmus, E. Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid: Correlation with clinical parameters and effect of smoking. *Clinical oral implants research*, 13(5), 470-476, 2002.
 54. Sekut, L., & Connolly, K. AntiTNF- α agents in the treatment of inflammation. *Expert opinion on investigational drugs*, 7(11), 1825-1839, 1998.
 55. RC, P. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res*, 26, 230-242, 1991.

56. Stashenko, P., Jandinski, J. J., Fujiyoshi, P., Rynar, J., & Socransky, S. S. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 62(8), 504-509, 1991.
57. Timmerman, M. F., & Van der Weijden, G. A. Risk factors for periodontitis. *International journal of dental hygiene*, 4(1), 2-7, 2006.
58. Pryor, W. A., & Stone, K. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite A. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 686(1), 12-27, 1993.
59. Horinouchi, T., Higashi, T., Mazaki, Y., & Miwa, S. Carbonyl compounds in the gas phase of cigarette mainstream smoke and their pharmacological properties. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39(6), 909-914, 2016.
60. Nociti Jr, F. H., Casati, M. Z., & Duarte, P. M. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, 67(1), 187-210, 2015.
61. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking—50 years of progress. *A report of the Surgeon General*, 2014.
62. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Türkiye Sağlık Araştırması, 2022: Bireylerin tütün mamulü kullanma durumu, 2010-2022. Türkiye: TÜİK, 2022.
63. González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., ... & Riboli, E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 107(4), 629-634, 2003.
64. Gonçalves, R. B., Coletta, R. D., Silvério, K. G., Benevides, L., Casati, M. Z., Da Silva, J. S., & Nociti, F. H. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflammation Research*, 60, 409-424, 2011.
65. Newkirk, M. M., Mitchell, S., Procino, M., Li, Z., Cosio, M., Mazur, W., ... & El-Gabalawy, H. S. Chronic smoke exposure induces rheumatoid factor and anti-heat shock protein 70 autoantibodies in susceptible mice and humans with lung disease. *European journal of immunology*, 42(4), 1051-1061, 2012.

66. Hanes, P. J., Schuster, G. S., & Lubas, S. Binding, uptake, and release of nicotine by human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, 62(2), 147-152, 1991.
67. Barbour, S. E., Nakashima, K., Zhang, J. B., Tangada, S., Hahn, C. L., Schenkein, H. A., & Tew, J. G. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 8(4), 437-460, 1997.
68. JJ, P. Tobacco and gingivitis. *J Dent Res*, 26, 261, 1947.
69. Sreedevi, M., Ramesh, A., & Dwarakanath, C. Periodontal status in smokers and nonsmokers: a clinical, microbiological, and histopathological study. *International journal of dentistry*, 2012(1), 571590, 2012.
70. Bergström, J. A. N., Persson, L., & Preber, H. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *European Journal of Oral Sciences*, 96(1), 34-39, 1988.
71. Scardina, G. A., Messina, M., Melilli, D., Cumbo, E., Carini, F., Tomasello, G., & Messina, P. Permanence of modifications in oral microcirculation in ex-smokers. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 866, 2019.
72. Güntsch, A., Erler, M., Preshaw, P. M., Sigusch, B. W., Klinger, G., & Glockmann, E. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *Journal of periodontal research*, 41(3), 184-188, 2006.
73. Zappacosta, B., Martorana, G. E., Papini, S., Gervasoni, J., Iavarone, F., Fasanella, S., ... & Persichilli, S. Morpho-functional modifications of human neutrophils induced by aqueous cigarette smoke extract: comparison with chemiluminescence activity. *Luminescence*, 26(5), 331-335, 2011.

74. Nouri-Shirazi, M., & Guinet, E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology*, 109(3), 365-373, 2003.
75. Mehta, H., Nazzal, K., & Sadikot, R. T. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflammation Research*, 57, 497-503, 2008.
76. Geng, J., Yang, C., Wang, B., Zhang, X., Hu, T., Gu, Y., & Li, J. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 941-947, 2018.
77. Ufnal, M., Zadlo, A., & Ostaszewski, R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*, 31(11-12), 1317-1323, 2015.
78. Lippi, G., Danese, E., Mattiuzzi, C., & Favaloro, E. J. The intriguing link between the intestinal microbiota and cardiovascular disease. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 43, No. 06, pp. 609-613). Thieme Medical Publishers, 2017.
79. Tomlinson, J. A., & Wheeler, D. C. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Kidney international*, 92(4), 809-815, 2017.
80. Yancey, P. H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *Journal of experimental biology*, 208(15), 2819-2830, 2005.
81. Kim, R. B., Morse, B. L., Djurdjev, O., Tang, M., Muirhead, N., Barrett, B., ... & Mahoney, K. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events. *Kidney international*, 89(5), 1144-1152, 2016.
82. Canyelles, M., Tondo, M., Cedó, L., Farràs, M., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. Trimethylamine N-oxide: a link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3228, 2018.

83. Chou, R. H., Chen, C. Y., Chen, I. C., Huang, H. L., Lu, Y. W., Kuo, C. S., ... & Lin, S. J. Trimethylamine N-oxide, circulating endothelial progenitor cells, and endothelial function in patients with stable angina. *Scientific reports*, 9(1), 4249, 2019.
84. Seldin, M. M., Meng, Y., Qi, H., Zhu, W., Wang, Z., Hazen, S. L., ... & Shih, D. M. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B. *Journal of the American Heart Association*, 5(2), e002767, 2016.
85. Cho, C. E., Taesuwan, S., Malysheva, O. V., Bender, E., Tulchinsky, N. F., Yan, J., ... & Caudill, M. A. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: a randomized controlled trial. *Molecular nutrition & food research*, 61(1), 1600324, 2017.
86. Wu, K., Yuan, Y., Yu, H., Dai, X., Wang, S., Sun, Z., ... & Chen, T. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide aggravates GVHD by inducing M1 macrophage polarization in mice. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 136(4), 501-515, 2020.
87. Comstock, L. E. The inside story. *Nature*, 448(7153), 542-544, 2007.
88. Quigley, E. M. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterology & hepatology*, 9(9), 560, 2013.
89. Nergiz-unal, R., & Gönen, B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO): Önleme ve Tedavi İçin Yeni Bir Molekül mü?. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 7(3), 436-447, 2021.
90. Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., DuGar, B., ... & Hazen, S. L. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *nature*, 472(7341), 57-63, 2011.
91. Gatarek, P., & Kaluzna-Czaplinska, J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI journal*, 20, 301, 2021.

92. Subramaniam, S., & Fletcher, C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *British Journal of Pharmacology*, 175(8), 1344-1353, 2018.
93. Romano, K. A., Vivas, E. I., Amador-Noguez, D., & Rey, F. E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio*, 6(2), 10-1128, 2015.
94. Papandreou, C., Moré, M., & Bellamine, A. Trimethylamine N-oxide in relation to cardiometabolic health—cause or effect?. *Nutrients*, 12(5), 1330, 2020.
95. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787, 2015.
96. Gan, G., Zhang, R., Lu, B., Luo, Y., Chen, S., Lei, H., ... & Huang, X. Gut microbiota May mediate the impact of chronic apical periodontitis on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *International Endodontic Journal*, 56(1), 53-68, 2023.
97. Chao, C. K., & Zeisel, S. H. Formation of trimethylamine from dietary choline by *Streptococcus sanguis* I, which colonizes the mouth. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 1(2), 89-97, 1990.
98. Giannobile, W. V., McDevitt, J. T., Niedbala, R. S., & Malamud, D. Translational and clinical applications of salivary diagnostics. *Advances in dental research*, 23(4), 375-380, 2011.
99. Kaufman, E., & Lamster, I. B. Analysis of saliva for periodontal diagnosis: a review. *Journal of clinical periodontology*, 27(7), 453-465, 2000.
100. Griffiths, G. S. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 2003.
101. Giannobile, W. V., Beikler, T., Kinney, J. S., Ramseier, C. A., Morelli, T., & Wong, D. T. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology 2000*, 50, 52, 2009.

102. Shimazaki, Y., Fu, B., Yonemoto, K., Akifusa, S., Shibata, Y., Takeshita, T., ... & Yamashita, Y. Stimulated salivary flow rate and oral health status. *Journal of oral science*, 59(1), 55-62, 2017.
103. Silness, J., & L  e, H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135, 1964.
104. Yilmaz, M., Yay, E., Atalay, N., Balci, N., Kurgan,   ., Toygar, H., & Serdar, M. A. Do arginine metabolites have a role in periodontitis due to smoking? A new perspective. *Oral diseases*, 30(2), 743-753, 2024.
105. Balci, N., Kurgan,   .,   ekici, A.,   akır, T., & Serdar, M. A. Free amino acid composition of saliva in patients with healthy periodontium and periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 25(6), 4175-4183, 2021.
106. Li, Y., Kang, J., Lee, Y., Chung, J. Y., & Cho, J. Y. A validated simple LC-MS/MS method for quantifying trimethylamine N-oxide (TMAO) using a surrogate matrix and its clinical application. *Translational and Clinical Pharmacology*, 29(4), 216, 2021.
107.   nder, C., Akdo  an, N., Kurgan,   ., Balci, N., Serdar, C. C., Serdar, M. A., & G  nhan, M. Does smoking influence tryptophan metabolism in periodontal inflammation? A cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*, 58(5), 1041-1051, 2023.
108. Li, Y., Zhu, M., Liu, Y., Luo, B., Cui, J., Huang, L., ... & Liu, Y. The oral microbiota and cardiometabolic health: A comprehensive review and emerging insights. *Frontiers in immunology*, 13, 1010368, 2022.
109. Costa, F. O., Cota, L. O., Lages, E. J., Cyrino, R. M., Oliveira, A. M., Oliveira, P. A., & Cortelli, J. R. Associations of duration of smoking cessation and cumulative smoking exposure with periodontitis. *Journal of oral science*, 55(3), 245-253, 2013.

110. Sanz, M., Marco del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., ... & Wimmer, G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology*, 47(3), 268-288, 2020.
111. Florea, C. M., Rosu, R., Cismaru, G., Moldovan, R., Vlase, L., Toma, V., ... & Filip, G. A. Chronic oral trimethylamine-N-oxide administration induces experimental incipient atherosclerosis in non-genetically modified mice. *J. Physiol. Pharmacol*, 73, 633-643, 2022.
112. Nile, C. J., Sherrabeh, S., Ramage, G., & Lappin, D. F. Comparison of circulating tumour necrosis factor superfamily cytokines in periodontitis patients undergoing supportive therapy: a case-controlled cross-sectional study comparing smokers and non-smokers in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(9), 875-882, 2013.
113. Hao, C. P., Cao, N. J., Zhu, Y. H., & Wang, W. The impact of smoking on periodontitis patients' GCF/serum cytokine profile both before and after periodontal therapy: a meta-analysis. *BMC Oral Health*, 23(1), 60, 2023.
114. Angelova, A., Jovanova, E., Polizzi, A., Laganà, L., Santonocito, S., Ragusa, R., & Isola, G. Impact of periodontitis on endothelial risk dysfunction and oxidative stress improvement in patients with cardiovascular disease. *Journal of Clinical Medicine*, 13(13), 3781, 2024.
115. Zardawi, F., Gul, S., Abdulkareem, A., Sha, A., & Yates, J. Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases: revisited. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 625579, 2021.
116. Huang, X., Xie, M., Lu, X., Mei, F., Song, W., Liu, Y., & Chen, L. The roles of periodontal Bacteria in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12861, 2023.
117. Vandenberghe-Descamps, M., Labouré, H., Prot, A., Septier, C., Tournier, C., Feron, G., & Sulmont-Rossé, C. Salivary flow decreases in healthy elderly people independently of dental status and drug intake. *Journal of Texture Studies*, 47(4), 353-360, 2016.

118. Grover, N., Sharma, J., Sengupta, S., Singh, S., Singh, N., & Kaur, H. Long-term effect of tobacco on unstimulated salivary pH. *Journal of oral and maxillofacial pathology*, 20(1), 16-19, 2016.
119. Qiu, F., Liang, C. L., Liu, H., Zeng, Y. Q., Hou, S., Huang, S., ... & Dai, Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?. *Oncotarget*, 8(1), 268, 2016.
120. Nigar, S., Hassan, S., Maqsood, A., Ahmed, N., Al-Askar, M., Mokeem, S. A., ... & Abduljabbar, T. An assessment of unstimulated salivary flow rate, IgA and clinical oral dryness among active and passive smokers. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 35(1), 39, 2022.
121. Kondo, T., Nakano, Y., Adachi, S., & Murohara, T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circulation Journal*, 83(10), 1980-1985, 2019.
122. Zee, K. Y. Smoking and periodontal disease. *Australian dental journal*, 54, S44-S50, 2009.
123. Al Samarraie, A., Pichette, M., & Rousseau, G. Role of the gut microbiome in the development of atherosclerotic cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5420, 2023.
124. Huang, C., Wang, J. J., Ma, J. H., Jin, C., Yu, Q., & Zhang, S. X. Activation of the UPR protects against cigarette smoke-induced RPE apoptosis through up-regulation of Nrf2. *Journal of biological chemistry*, 290(9), 5367-5380, 2015.
125. Wang, Y., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Frontiers in physiology*, 8, 910, 2017.
126. da Silva, J. C., Muniz, F. W. M. G., Oballe, H. J. R., Andrades, M., Rösing, C. K., & Cavagni, J. The effect of periodontal therapy on oxidative stress biomarkers: A systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 45(10), 1222-1237, 2018.
127. Sublette, M. G., Cross, T. W. L., Korcarz, C. E., Hansen, K. M., Murga-Garrido, S. M., Hazen, S. L., ... & Stein, J. H. Effects of smoking and smoking cessation on the intestinal microbiota. *Journal of clinical medicine*, 9(9), 2963, 2020.

128. Fluhr, L., Mor, U., Kolodziejczyk, A. A., Dori-Bachash, M., Leshem, A., Itav, S., ... & Elinav, E. Gut microbiota modulates weight gain in mice after discontinued smoke exposure. *Nature*, 600(7890), 713-719, 2021.
129. Lang, N. P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F. A., & Siegrist, B. E. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease?. *Journal of clinical periodontology*, 13(6), 590-596, 1986.



10. EKLER

EK-1

Gönüllü Olur Formu

Çalışmanın Adı: Sigara ile ilişkili periodontal hastalıkta Trimetilamin N-oksit (TMAO) seviyelerinin değerlendirilmesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

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

Diş kaybıyla seyreden dişeti hastalığının(periodontitis) sebepleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Dişeti hastalıklarının etkeni çok faktörlü ve oldukça karmaşıktır. Bunun sebebi, asıl nedenin mikrop tabakası içerisinde yer alan zengin bir mikroorganizma topluluğu olması yanında, konak cevabını yönlendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik faktörün dişeti hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde rol oynamasıdır. Dişeti hastalıklarının tedavisinde ağız bakımı eğitimi ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahisiz dişeti hastalığı tedavisi çoğu hastada uzun dönemde klinik olarak başarılı olmaktadır. Günümüzde dişeti hastalığın tanısı, alveol kemiği yıkımı ve ataşman kaybının klinik ve radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesine dayanmaktadır. Ancak, bu değişkenler periodontal hastalığın geçmişi ile ilgili bilgi vermekte, hastalığın güncel veya gelecek durumu ile ilgili yeterli bilgiyi sağlayamamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda dişeti hastalığı iltihabının etki ve etkenlerinin moleküler olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Önce tükürük ve kan örnekleri alınacaktır. Sabah aç karnı ile gelen hastalardan 10 dk süre ile uyarılmamış tükürük örnekleri alınacak, toplanan örnekler 10 dk süreyle 2800 RPM’de santrifüj edilip 500 ul standart hacimde steril eppendorf tüplerinde saklanacaktır. Örneklemelerin ardından klinik ölçümler yapılacaktır. Periodontal durumun sınıflandırılması için klinik periodontal indeksler (Plak indeksi, Sondlamada Kanma İndeksi, Periodontal Cep derinliği, Klinik Ataçman Kaybı) her bir dişin 4 bölgesinden olacak şekilde kaydedilecektir. Serum örneği tek bir uzman tarafından kırmızı kapaklı falcon tüpü kullanılarak 5ml alınacaktır. Toplanan örnekler 10 dk süreyle 4000 RPM de santrifüj edilip, 500 ul standart hacimde steril eppendorf tüplerinde saklanacaktır. Tüm örnekler laboratuvar işlemleri uygulanacağı döneme kadar -20/80 C’de saklanmaktadır. Araştırmanın toplam süresi 1 yıldır. Fakat sizin araştırmaya dahil olma süreniz periodontal tedavi öncesi örneklerin alınmasıyla sona ermektedir. Araştırmamıza, sistemik olarak sağlıklı periodontitis tanısı konmuş bireyler ile sistemik olarak sağlıklı periodontal sağlıklı gönüllüler olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edilecektir. Sizinle ilgili bulgu ve veriler kullanılmakla birlikte kimlikleriniz gizli tutulacaktır.

Gerekli tedaviler çalışmaya dahil olmamanız durumunda da aynen uygulanacaktır. Her hastaya özgü alınan serum ve tükürük örneklerinin tedaviye olumlu veya olumsuz hiçbir etkisi olmamakla birlikte dişeti hastalığı ve sigara alışkanlığı arasındaki hastalık ilişkisi oluşum nedenlerinin açıklanmasında bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır.

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

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

Çalışma süresi içinde herhangi bir yakınmanızı bildirmek veya çalışmadan çıkmak istediğinizde Dt İpek Bal ve Dr. Nur Balcı ile irtibat kurabilirsiniz.

Tel: Dr. Balcı ve Dt Bal :

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 1 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		

ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sigara ile ilişkili Periodontal Hastalıkta Trimetilamin N-oksit (TMAO) Seviyelerinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	İpek BAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 1061	Tarih: 21.12.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ öybirliği ” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrainızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden A6EFDEC1XF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Sayısal Yöntemler/ Biyoistatistik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrainızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden A6EFDEC1XF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-772.02-8176
Konu: Etik Kurulu Kararı

29/12/2023

Sayın İpek BAL

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Sigara ile ilişkili Periodontal Hastalıkta Trimetilamin N-oksit (TMAO) Seviyelerinin Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden A6EFDEC1XF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Esm KAN
Tel: 5461 E-Posta: etik.kurulu@medipol.edu.tr

