T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

# SİSTEMİK RETİNOİK ASİT KULLANIMININ DİŞETİ İLE İLİŞKİLİ T HÜCRE FARKLILAŞMASI ÜZERİNE ETKİSİ

BESTEGÜL GÜNAY

PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

DOC. DR. NUR BALCI

İSTANBUL-2025

# TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)

Anabilim Dalı : Periodontoloji

Tez Sahibi : Bestegül GÜNAY

Tez Başlığı : Sistemik Retinoik Asit Kullanımın Dişeti İle İlişkili T Hücre Farklılaşması Üzerine Etkisi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Haliç Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 24.10.2025

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

| **Danışman** | **Kurumu** | **İmza** |
|---|---|---|
| Doç.Dr. Nur BALCI | İstanbul Medipol Üniversitesi | |

**Sınav Jüri Üyeleri**

| | |
|---|---|
| Prof.Dr. Hilal TOYGAR | İstanbul Medipol Üniversitesi |
| Prof.Dr. Ayşe Ezel BERKER | İstanbul Medipol Üniversitesi |
| Prof.Dr. Halil Erhan FIRATLI | İstanbul Üniversitesi |
| Prof.Dr. Ali ÇEKİCİ | İstanbul 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 EMEKLİ

**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.

Bestegül Günay

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, akademik, klinik ve hayata dair bilgi ve tecrübelerini paylaştığı için çok şanslı hissettiğim, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nur Balcı'ya,

Bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak 'doktor' kimliğimin oluşmasında ve bu sayede mesleğimi çok sevmemde büyük katkıları olan, desteğiyle her zaman yolumu aydınlatan, anne şefkatini ve bana olan güvenini hep hissettiğim, biricik hocam Prof. Dr. Hilal Uslu Toygar'a,

Yollarımız kesiştiği için çok şanslı hissettiğim, hayatımın dönüm noktalarından biri olarak değerlerlendirdiğim bu süreçte ellerindeki tüm imkanları benimle paylaşarak huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, hem akademik hem de manevi hiçbir desteği esirgemeyen, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ulvi Kahraman Gürsoy ve Doç. Dr. Mervi Gürsoy'a,

Deney aşamalarında tüm sorularıma sabırla yanıt veren, hoşgörü ve desteğiyle laboratuvar sürecimin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan Katja Sampalahti'ye ve Turku'da yabancılık çekmemem için ellerinden geleni yapan birbirinden zeki ve güzel kalpli diğer tüm araştırmacı arkadaşlarıma,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta Dr. Yonca Naziker olmak üzere tüm anabilim dalı öğretim üyelerine ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Üniversiteye başladığım ilk günden itibaren yoldaşım olan, her zorluğumda tüm imkanlarıyla yanımda beliren, hayatımda olduğu için çok ama çok şanslı hissettiğim canım dostum Çağla Öztürk başta olmak üzere, doktora sürecimi güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum eşkıdem arkadaşlarım Aslı Ergene, Dorukhan Uçar, İpek Bal ve Sena Hanlı'ya, Turku'daki ilk aylarımda varlığıyla bana destek olan, tüm aşamalarda kol kola ilerlediğimiz biricik arkadaşım Buse Naz Büyükakçalı'ya ve

mesleğimin bana kattığı güzelliklerden biri olan, İstanbul'daki ailem olarak gördüğüm lisans arkadaşlarıma,

İstanbul'da bıraktığım hayatıma ve kedime göz kulak olan, tezimin tüm zorluklarında benimle birlikte çabalayan, sonsuz sevgi ve desteğini hissettiğim Erol Ekşi'ye,

Benim için her zaman en iyisini düşünen, bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahipleri, her koşulda yanımda olan canım aileme çok teşekkürler..

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Bursu ile desteklenmiştir. Teşekkürlerimi arz ederim.

## İÇİNDEKİLER

**TEZ ONAY FORMU ……..……i**
**ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI…….…...……ii**
**TEŞEKKÜR……...iii**
**İÇİNDEKİLER……...v**
**KISALTMALAR LİSTESİ……..……...viii**
**TABLOLAR LİSTESİ……..……xi**
**ŞEKİLLER LİSTESİ……..……xiii**
**1. ÖZET……..……1**
**2. ABSTRACT…..…….……..2**
**3. GİRİŞ VE AMAÇ……..……3**
**4. GENEL BİLGİLER……..……..6**
4.1. Periodonsiyum Tanımı ve Anatomisi…….…….……..6
4.1.1. Dişeti……...……..……7
4.1.2. Periodontal ligament……..……...……7
4.1.3. Sement…….....……..7
4.1.4. Alveolar kemik……..……8
4.2. Periodontal Sağlık ve Savunma Mekanizmaları……...……..8
4.3. Periodontal İnflamasyon……...……11
4.3.1. Sitokinler…….……16
4.3.1.1. IL-1β ve periodonsiyum……...……...18
4.3.2. Kemokinler…….……20
4.3.2.1. IL-8 ve periodonsiyum……...…….21
4.3.2.2. MCP-1 ve periodonsiyum……...……23
4.4. Ağız Sağlığı ve Yaşam Kalitesi……...…….25
4.4.1. OHIP-14TR Ölçeği…….…….29
4.5. Tükürük……...……..30
4.6. Vitaminler……...……..32
4.6.1. Retinoik asit (Vitamin A)……..……...33
4.6.1.1. Retinoik asit metabolizması……...…….34
4.6.1.2. Retinoik asitin sistemik etkileri ve tedavi amaçlı kullanımı…...……36
4.6.1.2.1. Retinoik asit kullanımına bağlı inflamatuar değişiklikler…….…….38

4.6.1.3. Retinoik asit ve periodonsiyum……...……...40
**5. MATERYAL METOT……..……...43**
5.1. Hasta Seçimi ve Örneklem Büyüklüğü……...……..43
5.2. Klinik Periodontal Tanı……44
5.2.1. Klinik periodontal veriler…….……44
5.2.1.1. Sondlanan cep derinliği (SCD)…...……45
5.2.1.2. Sondlamada kanama indeksi (SKİ)……...……..45
5.2.1.3. Dişeti çekilmesi (DÇ)……...……..45
5.2.1.4. Klinik ataçman seviyesi (KAS)……...……...45
5.2.1.5. Plak indeksi (Pİ)……...…….……..46
5.3. Sosyodemografik Verilerin Toplanması ve Anket Formu……...…….48
5.4. OHIP14-TR ölçeğinin uygulanması……...……...48
5.5. Hasta Örneklerinin Toplanması……...……49
5.5.1. Tükürük örneklerinin toplanması…….……49
5.5.2. Serum örneklerinin toplanması…….……...49
5.6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Değerlendirilme Zamanları……..50
5.7. Tükürük ve Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizleri……...…50
5.7.1. Luminex yönteminin uygulanması…….……..51
5.7.1.1. Başlangıç hazırlıkları……...……....51
5.7.1.2. Test prosedürü…….52
5.7.1.3. Veri toplama……53
5.7.2. Tükürük örneklerinde protein tayini…….……....53
5.8. İstatistiksel Analizler……...……..54
**6. BULGULAR……..……55**
6.1. Sosyodemografik ve Periodontal Veriler…….....55
6.2. OHIP-14TR Verileri……...……...60
6.3. Tükürük Akış Hızındaki Değişiklikler……..65
6.4. Tükürük IL-1β, IL-8 ve MCP-1 Seviyeleri……...……66
6.5. Serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 Seviyeleri……...……....68
**7. TARTIŞMA……..……70**
**8. SONUÇ……..……83**
**9. KAYNAKLAR…….……...84**

**10. EKLER……..……..108**
**11. ETİK KURUL ONAYI……..……...113**
**12. ÖZGEÇMİŞ.....116**

## KISALTMALAR LİSTESİ

**ADH**: Alkol dehidrojenazlar

**ATRA:** All-trans retinoik asit

**CCR2:** CC kemokin reseptör 2

**$CD4^+$, $T_h$:** Yardımcı T hücreleri

**$CD8^+$, $T_c$:** Sitotoksik T hücreleri

**CRABP:** Hücresel retinoik asit bağlayıcı proteinler

**CRP:** C-reaktif protein

**DAMP:** Hasar ilişkili moleküler paternler

**DC:** Dendritik hücreler

**DÇ:** Dişeti çekilmesi

**DOS:** Dişeti oluğu sıvısı

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ELISA:** Enzym-Linked Immunosorbent Assay

**FGF:** Fibroblast büyüme faktörü

**hβD:** İnsan β-defensini

**ICAM-1:** İnterselüler adezyon molekülü-1

**IFN-γ:** İnterferon gama

**Ig:** İmmünoglobulin

**IL:** İnterlökin

**KAS:** Klinik ataçman seviyesi

**LPS:** Lipopolisakkarit

**MCP:** Monosit kemotaktik protein

**MHC:** Büyük doku uyumluluk kompleksi

**MMP:** Matriks metalloproteinaz

**NFκB:** Nükleer Faktör Kappa B

**NK:** Doğal öldürücü hücreler

**OHIP:** Ağız Sağlığının Etki Profili

**OHQoL:** Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi

**OPG:** Osteoprotegerin

**PAMP:** Patojen ilişkili moleküler yapıları

**PGE2:** Prostaglandin E2

**Pİ:** Plak indeksi

**PMNL:** Polimorfonükleer lökositler

**PoC:** Point-of-Care

**PRR:** Patern tanıma reseptörleri

**RA:** Retinoik asit

**RALDH:** Retinaldehit dehidrojenazlar

**RANKL:** NF-kB ligandının reseptör aktivatörü

**RAR:** Retinoik asit reseptörlerine

**RARE:** Retinoik asit yanıt elementleri

**RBP:** Retinol bağlayıcı proteinler

**RPM:** Bir dakikadaki devir sayısı

**RXR:** Retinoid X reseptörleri

**SCD:** Sondlanan cep derinliği

**SKİ:** Sondlamada kanama indeksi

**TAH:** Tükürük akış hızı

**TCR:** T hücre reseptörü

**TGF-β:** Doku büyüme faktörü

**TLR:** Toll-benzeri reseptörler

**TNF-α:** Tümör nekroz faktörü alfa

**$T_{reg}$:** Düzenleyici T hücreleri

**VAD:** A vitamini eksikliği

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 4.1:** Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri……28

**Tablo 6.1:** Katılımcıların sosyodemografik dağılımı…….55

**Tablo 6.2:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında diş fırçalama sıklığı, elektrikli diş fırçası kullanım ve diş ipi kullanımı sıklıklarına ilişkin değişimlerin değerlendirilmesi……56

**Tablo 6.3:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında hasta tükürük miktarı bildirimi, yanma hissi ve aft lezyonu varlığının değişimlerin değerlendirilmesi……..…….57

**Tablo 6.4:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında tüm ağız periodontal parametreleri…..58

**Tablo 6.5:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında OHIP-14TR skorlarında görülen değişimlerin değerlendirilmesi……60

**Tablo 6.6:** T0 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu…….61

**Tablo 6.7:** T1 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu…….62

**Tablo 6.8:** T2 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu…….63

**Tablo 6.9:** T3 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu…….64

**Tablo 6.10:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında tükürük IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeyleri…….….66

**Tablo 6.11:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeyleri……..68

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 4.1:** Periodonsiyum anatomisi……..…6

**Şekil 4.2:** Sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyumda konak savunması…….….13

**Şekil 4.3:** Periodontal hastalıklarda $CD4^+$ T hücrelerinin etkileri……...15

**Şekil 4.4:** T ve B hücrelerinin retinoik asit tarafından regülasyonu……40

**Şekil 5.1:** Çalışmaya uygun katılımcıların seçilmesine dair akış tablosu……47

**Şekil 6.1:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ) değişimleri……...59

**Şekil 6.2:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında Tükürük Akış Hızı (TAH) değişimleri……...65

**Şekil 6.3:** T0, 1, 2, 3, kontrol zamanlarında A: Tükürük IL-1β (pg/µg) seviyeleri, B: Tükürük IL-8 (pg/µg) seviyeleri, C: Tükürük MCP-1 (pg/µg) seviyeleri……67

**Şekil 6.4:** T0, 1, 2, 3 kontrol zamanlarında A: Serum IL-1β (pg/ml) seviyeleri, B: Serum IL-8 (pg/ml) seviyeleri, C: Serum MCP-1 (pg/ml) seviyeleri…….69

# 1. ÖZET


## SİSTEMİK RETİNOİK ASİT KULLANIMININ DİŞETİ İLE İLİŞKİLİ T HÜCRE FARKLILAŞMASI ÜZERİNE ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı, sistemik retinoik asit kullanımının periodontal durum, tükürük akış hızı (TAH) ve tükürük ile serumda bulunan interlökin (IL)-1β, IL-8 ve monosit kemotaktik protein (MCP)-1 düzeyleri üzerindeki etkilerini analiz etmektir. Çalışmaya toplamda 24 hasta (13 kadın ve 11 erkek, yaş aralığı: 18-30 yıl) dahil edilmiştir. Retinoik asidin zamana bağlı etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek amacıyla serum ve tükürük örnekleri alınmış, TAH kayıtları yapılmış ve periodontal muayeneler (Plak indeksi (Pİ%), sondlamada kanama indeksi (SKİ%), sondlanan cep derinliği (SCD), diş eti çekilmesi (DÇ) ve klinik ataçman seviyesi (KAS)) 4 farklı zaman aralığında ölçülmüştür: tedavi öncesi (T0), tedavi sırasında (altı hafta (T1) ve beş ay (T2)), ve tedavi tamamlandıktan 2 ay sonra (T3). Tükürük ve serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeyleri, çoklu immünassay kitleri kullanılarak Luminex yöntemi ile ölçülmüştür. Dört ziyaret boyunca tükürük ve serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeyleri ile periodontal parametreleri karşılaştırmak için Friedman testi uygulanmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Retinoik asit tedavisi sırasında SKİ%'de artış ($p$<0.05) ve TAH'da azalma ($p$=0.001) gözlemlenmiştir. Her iki parametre de tedavi tamamlandıktan sonra tedavi öncesi değerlerine dönmüştür ($p$<0.001). Tedavi süresince serum IL-8 ve MCP-1 düzeylerinde azalma ($p$<0.05) gözlemlenirken, serum IL-1β düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Tükürük sitokin düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Sonuçlarımıza göre, sistemik retinoik asit kullanımı artan diş eti iltihabı, azalan tükürük akışı ve baskılanmış sistemik immun yanıt ile ilişkilidir. Bu bulgular, sistemik retinoik asit kullanımının diş eti iltihabının gelişimi ve ilerlemesiyle bağlantılı olabileceğini ve özellikle periodontitise yatkın bireyler için özel bir risk oluşturabileceğini önermektedir.



**Anahtar Kelimeler:** inflamasyon, periodonsiyum, retinoik asit, sitokin, tükürük

## 2. ABSTRACT


### EFFECT OF SYSTEMIC RETINOIC ACID USE ON PERIODONTIUM-RELATED T CELL DIFFERANTIATION

The aim of the present study was to analyse the effects of systemic retinoic acid use on periodontal status, salivary flow rate (SFR), and salivary and serum levels of interleukin (IL)-1β, IL-8 and monocyte chemoattractant protein (MCP)-1. A total of 24 patients (13 females and 11 males, age range of 18-30 years) were enrolled in this study. To thoroughly evaluate the time-dependent effects of retinoic acid, serum and saliva sampling, SFR recordings and periodontal examination (Plaque index (PI%), bleeding on probing (BoP%), probing pocket depth (PPD), gingival recession (GR) and clinical attachment level (CAL)) were measured at 4 different time intervals: before (T0), during (six weeks (T1) and five months (T2) into) and 2 months after the completion of (T3) retinoic acid treatment. Saliva and serum IL-1β, IL-8 and MCP-1 levels were measured with Luminex assay using multiplex immunoassay kits. A Friedman test was carried out to compare salivary and serum IL-1β, IL-8 and MCP-1 levels and periodontal parameters for four visit. P values of <0.05 was considered statistically significant. BoP% elevated ($p$<0.05) and SFR decreased ($p$=0.001) during retinoic acid treatment. Both parameters returned to pre-treatment values after the completion of therapy ($p$<0.001). Serum IL-8 and MCP-1 levels decreased during treatment ($p$<0.05), whereas serum IL-1β levels showed no significant variation. No significant changes were observed in salivary cytokine levels. According to our results, systemic retinoic acid use is related to increased gingival inflammation, decreased salivary flow, and supressed systemic immune response. These findings propose that systemic retinoic acid use can be related to development and progression of gingival inflammation and create a spesific risk especially in individuals who are prone to develop periodontitis.



**Key Words:** cytokine, inflammation, periodontium, retinoic acid, saliva

# 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin A (isotretinoin, 13-cis-retinoik asit-RA) ve aktif metabolitleri olan retinoik asitler, besin yoluyla iki temel formda alınır: preform Vitamin A (retinol ve retinil ester) ve provitamin A (beta-karoten). Biyolojik işlevlerin desteklenmesi için her iki formun da emilim sonrasında retinal ve retinoik aside dönüştürülmesi gerekmektedir (1). Vücut, Vitamin A'yı sentezleyemediği için, bu molekül esterifikasyon yoluyla yağ asitleriyle birleştirilerek şilomikron adı verilen yapılara dönüştürülmektedir. Şilomikronlar dolaşıma girerek hedef dokulara taşınmakta veya karaciğerde depolanmakta ve hidroliz yoluyla retinole dönüştürülmektedir (2,3). Hücre içinde, retinol retinil esterlere dönüştürülmekte veya retinaldehite hidrolize edilmektedir. Ardından retinaldehit dehidrojenazlar aracılığıyla retinoik asitlere dönüşüm sağlanmaktadır (4).

Retinoik asitler, embriyonik gelişim, hormon fonksiyonları, bağışıklık yanıtının düzenlenmesi ve epitel ile mukoza homeostazı gibi çeşitli omurgalı dokularının ve organlarının gelişiminde önemli rollere sahiptir (5,6). Ayrıca, hücre farklılaşmasını destekleme, apoptozu düzenleme ve doku düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerde de etkili rol oynamaktadır. Retinoik asitler, deri hastalıkları, romatoid artrit ve osteoporoz gibi inflamatuar ve patolojik durumlara karşı geliştirilen yanıtların önemli bir parçasıdır (7). Retinoik asidin inflamasyonu düzenleyici özelliği, tıbbi uygulamalarda önemli bir yere sahiptir. Bu bileşikler özellikle akne vulgaris, sedef hastalığı ve cilt kanserleri gibi deri hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Akne vulgaris, ergenlik çağındaki bireylerin %85'ini etkileyen bir durumdur ve isotretinoin (13-cis-retinoik asit), akne patogenezinin temel bileşenlerini hedef alan tek etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (9). Akne vulgaris hastaları için 4-6 aylık sistemik retinoik asit tedavisi standart bir tedavi protokolü oluşturmaktadır. Bununla birlikte, literatürde retinoik asit tedavisinin yan etkilerine dair bilgiler genellikle azalmış tükürük akış hızı (10,11) ve diş eti kanama eğilimi (12,13) ile sınırlıdır.

Retinoik asitin, çeşitli sitokinlerin ekspresyonlarını artırma veya baskılama yoluyla konak savunma mekanizmalarını modüle edebildiği gösterilmiştir. Özellikle, Nükleer Faktör Kappa B'yi (NFκB) retinoik asit reseptörlerine bağlı bir mekanizma ile düzenlediği bilinmektedir (4). Hayvan çalışmaları, retinoik asidin NFκB aktivitesini baskıladığını, A vitamini eksikliğinde ise aktivitenin arttığını göstermektedir. Retinoik asidin anti-inflamatuar etkisi, bu bileşiği alan çocuklarda düşük fekal MCP-1 konsantrasyonlarıyla kanıtlanmıştır (14). Literatürde, retinoik asidin periodontal dokular üzerindeki etkileri genellikle in vitro veya hayvan çalışmalarıyla incelenmiştir (15–17). Örneğin, periodontitis oluşturulmuş farelerde retinoik asit uygulamasının, IL-17A ekspresyonunu azaltarak ve IL-10 seviyelerini artırarak inflamatuar hücre göçünü baskıladığı rapor edilmiştir (17). İnsanlar üzerinde yapılan kesitsel tasarımlı çalışmalar, düzenli retinoik asit kullanımının, gingival inflamasyondan bağımsız olarak matriks metalloproteinaz (MMP)-9 aktivitesini baskılayarak ve tükürükte insan β-defensin (hβD)-2 seviyelerini azaltarak anti-inflamatuar bir süreç indüklediğini bildirmiştir (12,18). Ancak, insan çalışmalarında uzunlamasına tasarımlara sahip verilerin eksik olması nedeniyle retinoik asidin periodontal bağışıklık yanıtı üzerindeki etkisine dair kanıtlar sınırlıdır.

Sitokinler hem inflamatuar hücreler hem de periodontal dokularda bulunan yerleşik hücreler tarafından üretilmekte ve periodontal inflamasyonun artış ve azalış döngüsünü düzenlemektedir (19). Bu sitokinlerden IL-1β, endotel hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve IL-8 (CXCL8) salınımını uyararak nötrofillerin etkilenmiş dokulara göçünü kolaylaştırır (20). IL8, özellikle plak birikimi olan diş eti dokularında lokalize olur ve nötrofil infiltrasyonunu artırır (21). MCP-1 (CCL2), makrofaj göçünü destekler ve miyeloid hücrelerin osteoklastlara dönüşümünü etkileyerek osteoklastik aktiviteyi düzenler (22,23). Bilgimiz dahilinde, retinoik asit kullanımıyla ilişkili oral proinflamatuar sitokin konsantrasyonları henüz ayrıntılı bir şekilde araştırılmamıştır. Literatürde insan üzerinde uzunlamasına tasarlanmış çalışmaların azlığı, retinoik asit kullanımıyla ilgili müdahale çalışmalarını etik açıdan zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, retinoidler, akne vulgaris gibi durumların tedavisinde hem topikal hem de sistemik olarak yaygın bir şekilde reçetelenen

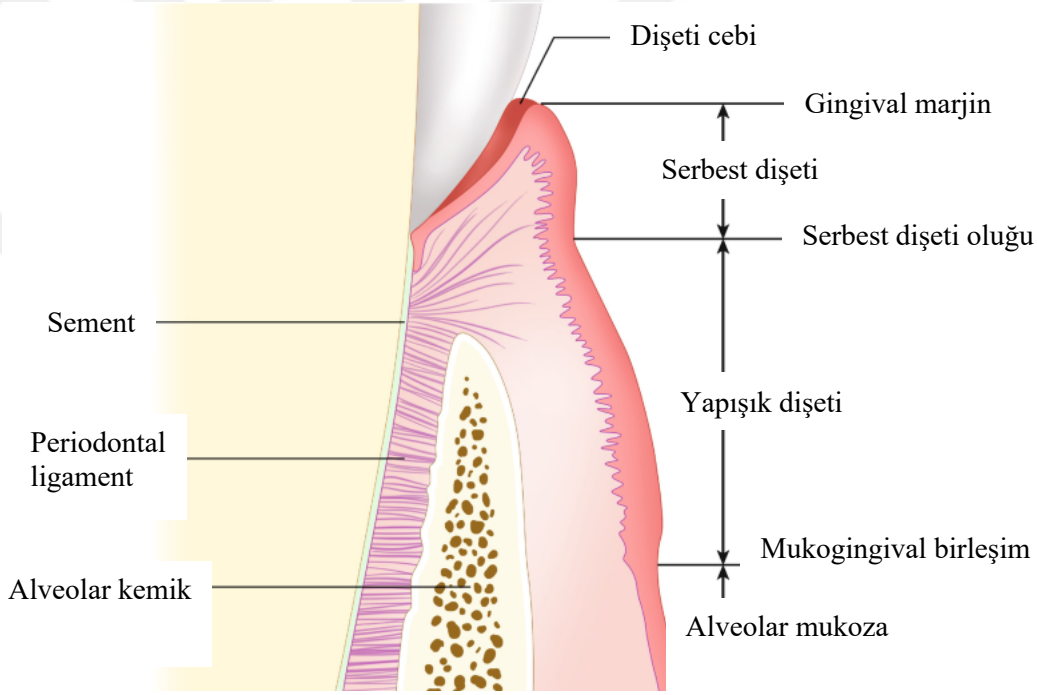
ilaçlardır  ve bu durum uzun süreli retinoik asit kullanımının inflamatuar etkilerini incelemek için uygun bir model sunmaktadır  (24).

Bu çalışmanı amacı, sistemik retinoik asit kullanımının oral ve sistemik inflamatuar sitokin seviyelerini azalttığı hipotezini test etmektir. Retinoik asit reçete edilen bireylerin periodontal serum ve tükürük örnekleri toplanmış ve IL-1β, IL-8 ve MCP-1 seviyelerini ölçerek oral ve sistemik inflamatuar değişiklikleri izlenmiştir. Retinoik asidin zamana bağlı etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek amacıyla tedaviden önce, tedavi sırasında 2. ve 5. aylarda ve tedavi sonrasında 2. ayda olmak üzere 4 farklı zamanda sosyodemografik ve hayat kalitesini değerlendiren anket verileri kaydedilmiş, TAH kayıtları ve periodontal muayeneleri yapılmış, serum ve tükürük örnekleri alınmış ve bu örneklerden IL-1β, IL-8 ve MCP-1 seviyeleri ölçülerek oral ve sistemik inflamatuar değişiklikleri izlenmiştir.

# 4. GENEL BİLGİLER

## 4.1. Periodonsiyum Tanımı ve Anatomisi

**Periodonsiyum**, dişlerin ağızda fonksiyonlarını yerine getirmesi için gerekli desteği sağlayan, benzersiz bir vasküler yapıya, lenfatik sisteme ve özel bir sinir ağına sahip diş destek dokularıdır (25). Dört ana bileşenden oluşmaktadır: dişeti, periodontal ligament, sementum ve alveoler kemik (Şekil 4.1). Bu periodontal bileşenlerin her biri konumu, doku mimarisi ve kimyasal bileşenleri açısından farklıdır, ancak bu bileşenlerin tümü tek bir bütün olarak uyum içinde çalışmaktadır.




Şekil 4.1: Periodonsiyum anatomisi

### 4.1.1. Dişeti

Dişeti, klinik olarak mercan pembesi renkte, dişlerin konturunu takip eden ve bıçak sırtı görünümünde sonlanan, sıkı ve dayanıklı bir periodontal dokudur. Kurutulduğunda yüzeyinde, 'stippling' olarak adlandırılan portakal kabuğu benzeri bir doku deseni görülmektedir. Anatomik olarak dişeti; marjinal, yapışık ve interdental bölgeler olmak üzere üç ana bölüme ayrılmaktadır (Şekil 4.1). Her bir dişeti tipi, sahip olduğu işlevlere bağlı olarak histolojik yapısı ve kalınlığı açısından belirgin farklılıklar sergilemektedir. Bununla birlikte, mekanik ve mikrobiyal hasarlara karşı koruma sağlamak amacıyla özel bir yapıya sahiptir (25).

### 4.1.2. Periodontal ligament

Periodontal ligament, diş kökü ile alveolar kemiği birbirine bağlayan ağsı bir yapıdır ve iki mineralize yüzey arasında yer almaktadır (26). Bu ligamentin en önemli bileşenleri, kolajen liflerinden oluşan ve demetler halinde düzenlenmiş ana liflerdir. Uzunlamasına kesitte dalgalı bir yapı sergileyen bu liflerin, sement ve alveolar kemik ile bağlantı kuran terminal bölümleri Sharpey Lifleri olarak adlandırılmaktadır.

Periodontal ligament, kan damarları aracılığıyla sement, alveolar kemik ve dişetine besin sağlamaktadır (25). Ayrıca, diş ve alveolar kemiği çiğneme sırasında oluşan yüksek kuvvetlerin neden olabileceği hasarlardan koruyarak amortisör işlevi görür ve mekanik stabiliteyi desteklemektedir.

### 4.1.3. Sement

Sement, diş kökünü çevreleyen periodontal ligament ile alveolar kemik arasındaki bağlantıyı oluşturan bir dokudur. Dentin yüzeyinin dış kısmını kaplayan ve kan damarları içermeyen (avasküler) bu yapı, aselüler (primer dentin) ve selüler (sekonder dentin) olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır (27).

### 4.1.4. Alveolar kemik

Alveolar kemik, maksilla ve mandibulada diş soketlerini oluşturarak dişlere temel destek sağlamaktadır. Dış kısmı, Haversian kemik tarafından oluşturulan kortikal tabakadan meydana gelmektedir. Alveolar soketin iç kısmında yer alan ve radyografilerde lamina dura olarak görülen kompakt tabaka ile bu iki yapı arasında yer alan süngerimsi tabaka, alveolar kemiğin temel bileşenlerini oluşturmaktadır (25).

Tüm bu periodontal dokular, dişlere destek olmakta ve fonksiyonlarını en iyi şekilde yerine getirmelerine yardımcı olmaktadır. Periodontal destek dokularda oluşan herhangi bir bozulma sonucu peridontal hastalık tablosu meydana gelebilmekte ve bunun sonucu olarak da dişler mobil hale gelerek diş kayıpları oluşabilmektedir.

## 4.2. Periodontal Sağlık ve Savunma Mekanizmaları

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "Sağlık, yalnızca hastalık ya da sakatlığın bulunmaması değil, fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik hâlidir." şeklindeki tanımına dayanarak, periodontal sağlığın da bir sağlık durumu olarak ele alınması gerektiği, 2017 yılında düzenlenen "Azalmış ve Azalmamış Periodonsiyumda Periodontal Sağlık ve Dişeti Hastalıkları ve Durumları" çalıştayında bildirilmiştir (28). Periodontal sağlık, anatomik olarak tam ya da azalmış bir periodonsiyumda, klinik periodontal inflamasyon belirtilerinin bulunmaması şeklinde tanımlanmaktadır (28). Bu yaklaşım, yalnızca gingivitis, periodontitis veya diğer periodontal durumlara ilişkin hastalıklardan etkilenmeyen bireyleri değil, aynı zamanda geçmişte periodontal hastalık öyküsü olan ve başarılı şekilde tedavi edilmiş kişileri de kapsamaktadır. Buna ek olarak, klinik periodontal sağlık; periodontal homeostazı korumak amacıyla biyolojik ve inflamatuar belirteçlerin denge içinde olduğu fizyolojik immün süreci de içermektedir (29).

Periodonsiyum, dişeti, dişeti bağ dokusu, periodontal ligament, sement ve alveolar kemikten oluşan bir yapıdır. Periodontal patojenler, dişlerin birleşim epitelinden dişetinin altındaki dokulara nüfuz ederek bu yapıları istila edebilmektedir. Bu nedenle,

oral kavitede doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ilk savunma hattı, periodonsiyumun en dış katmanı olan ve oral bakteriler ile çevresel faktörlere karşı fiziksel bir bariyer işlevi gören dişeti epiteli tarafından sağlanmaktadır (30). Diş eti epiteli fiziksel bir bariyer olmasının yanı sıra, bağışıklık sistemini destekleyen koruyucu işlevlere de sahiptir. Bakteri ve bakteriyel ürünleri algılayan reseptörlere sahip olması, Langerhans hücreleri aracılığıyla antijenleri diğer bağışıklık hücrelerine sunarak immün yanıtı düzenlemesi ve intraepitelyal olarak konumlanmış gama (γ) ve sigma (δ) T hücreleri sayesinde antijen sunumu olmadan antijenleri tanıyabilmesi, epitelin savunma mekanizmalarından bazılarıdır (31). Epitel hücreleri, patojen ilişkili moleküler yapıları (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) belirli reseptörler aracılığıyla tanımaktadır. Bu reseptörler, bağışıklık sisteminin hızla tepki vermesini sağlayan model tanıma reseptörleri (pattern recognizing receptors, PRRs) olarak bilinmektedir (32).

Doğuştan gelen bağışıklık yanıtında en önemli PRR'lerden biri Toll-like reseptörlerdir (TLR) (33). Epitel dokusunda TLR-2, 3, 4, 5, 6 ve 9 bulunmaktadır. TLR-2, bakteriyel lipoproteinleri, peptidoglikanı ve lipoteikoik asitleri tanırken, TLR-4 özellikle lipopolisakkaritleri (LPS) algılamaktadır (34). Bu tanıma süreci, NF-kB transkripsiyon faktörünü aktive ederek pro-inflamatuar sitokinlerin ve antimikrobiyal bileşenlerin salınımını tetiklemektedir. TLR'lerin sürekli olarak uyarılması, aşırı pro-inflamatuar mediyatör üretimine yol açarak doku hasarına neden olabilmektedir. Ayrıca, birleşim epitelinin geçirgen yapısı, nötrofillerin ekstraselüler ortama göç etmesi için kritik bir rol oynamaktadır. Dişeti epiteli aynı zamanda ürettiği antimikrobiyal peptitler sayesinde kimyasal bir bariyer işlevi de görmektedir (35). Bunun yanı sıra, ağız boşluğundaki tükürük, immünoglobulin (Ig) A, müsinler ve antimikrobiyal peptitler içeriği ile ilave bir kimyasal bariyer oluşturarak savunma mekanizmasını desteklemektedir (36).

Dişeti epitel hücrelerinin dışında, fibroblastlar, nötrofiller, makrofajlar ve periodontal dokulardaki birçok hücre, TLR eksprese etmektedir. Bu reseptörler, mikroorganizmalarla temas ettiklerinde pro-inflamatuar sitokinlerin ve adezyon faktörlerinin salınımını artırarak bağışıklık tepkisini düzenlemektedir (37).

Fibroblastlar, diş eti bağ dokusunda en bol bulunan hücrelerdir (38). Periodontal ligament fibroblastları ise dişler ile alveolar kemik arasında, yani periodontal ligament içinde yer almakta ve dişlerin stabil bir şekilde konumlanmasına katkıda bulunmaktadır. Bu hücreler, periodontal dokuların tipik fibroblastları olup, kollajen gibi hücre dışı matris bileşenlerinin salgılanması ve yıkımı yoluyla bağ dokusunun homeostazını sağlamaktadır (39). Fibroblastlar tarafından salgılanan proteazlar, özellikle MMP'lar, hücre dışı matrisin ve kemik kollajen matriksinin yıkımında rol oynamaktadır. MMP-1, -3, -8, -9 ve -13 gibi çeşitli MMP'lar periodontal dokuların yeniden şekillenmesine dahil olsa da, periodontal bağ dokularında tip I ve III kollajen baskın olduğu için MMP-1 ve MMP-3'ün önemli roller üstlenebileceği düşünülmektedir (40). Bu hücreler, istenmeyen hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemli hedefler olarak görülmektedir (41).
Sement dokusu, içine gömülü periodontal ligament liflerinden oluşan çoklu katmanlar içermekte ve bu nedenle kendine özgü yapı ve fonksiyona sahip sert bir doku olarak sınıflandırılmaktadır. Kalsifikasyona yatkın olmalarına rağmen, sağlıklı koşullar altında bu durum genellikle gerçekleşmez. Periodontal ligament aralığı, periodontal doku yenilenmesi için gerekli olan bol miktarda farklılaşmamış mezenşimal kök hücre içermektedir. Bu nedenle, periodontal doku rejenerasyonunun sağlanabilmesi için ligamentin korunması gereklidir. Ayrıca, sement bu süreçte bir bağlantı noktası görevi görür; bu nedenle sement ve periodontal ligament birbirleriyle yakından ilişkilidir (42).

Alveolar kemik, sağlıklı periodonsiyum için yapısal bir temel oluşturmaktadır. Dişlerle karşılıklı bir bağımlılık içinde olan alveolar kemik, dişlerin desteklenmesinde özel bir fonksiyona sahiptir. Oral mikrobiyotanın alveolar kemikle olan mekânsal ilişkisi benzersizdir; çünkü başka hiçbir mikrobiyal topluluk, doğrudan kemik dokusu ile entegre olan bir dış vücut yüzeyini kolonize etmez. Alveolar kemik, doğrudan oral biyofilmlerle temas etmekten, gingival bağ dokusu ve epitel tabakası tarafından ayrılmaktadır (43).

### 4.3. Periodontal İnflamasyon

Genellikle epitel dokuları, dış vücut yüzeylerine yerleşen mikroorganizmalara karşı geçirgen olmayan bir bariyer işlevi görürken, dişe bağlanan birleşim epiteli, yüksek porozitesi nedeniyle istisnai bir yapı sergilemektedir. Periodontal doğuştan gelen bağışıklık sistemi, birleşim epitelinin geçirgen yapısına bağlı olarak gelişebilecek mikrobiyal invazyonlara karşı hem sağlıklı hem de patolojik durumlarda savunma sağlamaktadır. Bu koruyucu yanıt, sitokinlerin ve kemokinlerin koordineli ekspresyonu aracılığıyla gerçekleşmekte ve polimorfonükleer lökositlerin diş eti oluğuna sürekli geçişini desteklemektedir (44).

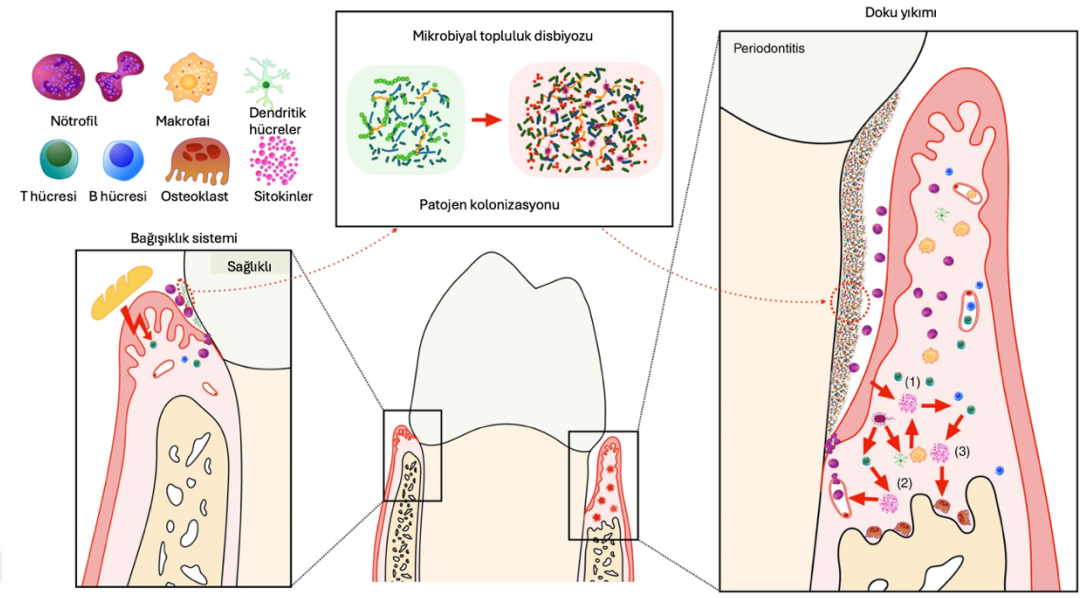
Bakteriler ve bakteri ürünleri birleşim epiteliyle temas ettiğinde, konak tarafından verilen ilk bağışıklık yanıtı polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) sulkusa göç etmesidir (45). Epitel hücrelerinin teması sonrasında sentezlenen inflamatuar mediyatörler, Gram-pozitif streptokokların peptidoglikan ve lipoteikoik asit bileşenleri ile Gram-negatif bakterilerin LPSleri kompleman sistemini aktive etmektedir. Bu süreç, birleşim epitelinin hemen altında bulunan kapiller damarların çevresindeki mast hücrelerinin uyarılmasına neden olmaktadır. Epitelden bağ dokusuna kadar uzanan sinir lifleri (C lifleri) ve nöropeptitler, lokal kan damarlarının etrafındaki mast hücrelerini kompleman reseptörleri aracılığıyla aktive etmektedir (46).

Kompleman sisteminden sentezlenen C3a ve C5a anafilatoksinleri, mast hücrelerinden histamin ve bradikinin gibi vazoaktif aminlerin salınımını tetiklemektedir (47). Bunun sonucunda önce geçici bir vazokonstriksiyon, ardından vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelir. Böylece inflamasyonun vasküler fazı başlar. Kan akışının yavaşlaması, damar lümeni içinde hızla dolaşan nötrofillerin damar endotelinde adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Mast ve epitel hücreleri tarafından salgılanan IL-1β ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi pro-inflamatuar sitokinler ile bakteriyel uyaranlar (LPS gibi), diş eti kapillerinin endotel hücrelerinde çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır.

Lökositlerin bağ dokudan diş eti oluğuna göçünde keratinositler önemli bir rol oynamaktadır (48). Keratinositler tarafından üretilen IL-1 ve IL-8 sitokinleri ile birleşim epiteli hücreleri tarafından salgılanan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin gibi adezyon molekülleri, epitel hücreleri arasındaki desmozomal bağlantıların zayıflamasına ve hücrelerarası boşlukların genişlemesine neden olmaktadır. Bu süreç, birleşim epitelinin geçirgenliğini artırarak lökositlerin sulkusa ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Bu geçirgenlik artışının, birleşim epiteline özgü olduğu belirtilmektedir (31).

Yapılan araştırmalarda, IL-8 ve keratinositler üzerinde sentezlenen ICAM-1 (CD54) ekspresyonunun, PMNLlerin mikrobiyal saldırılara yanıt olarak göç etmesinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (48). Nötrofillerin sulkusa ulaşmasıyla birlikte, hücresel ve humoral serum bileşenleri de diş eti oluğu sıvısına taşınmaktadır. Bu süreç esnasında, düşük miktarlarda kollajen ve perivasküler ekstraselüler matriks elemanlarında hasar meydana gelebilir. Bunun sağlıklı diş etinde düşük düzeyde devam eden fizyolojik bir süreç olduğu kabul edilmektedir (49).

Özetle doğuştan gelen bağışıklık sistemi, konak hücrelerinin bakterileri hücre duvarlarındaki özgül reseptörler, makromoleküller ve nükleik asitler aracılığıyla hızla algılamasına ve böylece inflamatuar cevabı tetiklemesine dayanmaktadır. Bu süreçte, fagositik hücreler (nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler vb.), antimikrobiyal moleküller (peptitler, lizozimler, lektinler, komplemanlar vb.) ve proinflamatuar-antiinflamatuar mediatörler (sitokinler, kemokinler vb.) konak savunmasında kilit rol oynamaktadır (50).
Edinilmiş bağışıklık sistemi ise, tekrarlayan bakteri ataklarına karşı patojene özgü yanıtlar oluşturmaktadır. Antijenlere özgü antikorlar, patojeni ortadan kaldırmak için B ve T lenfositleri aracılığıyla periodontal dokularda hızlı bir savunma tepki mekanizması başlatmaktadır (Şekil 4.2) (50,51).




Şekil 4.2: Sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyumda konak bağışıklık yanıtı (51).

Timusta olgunlaşan geniş antijen-spesifik T lenfosit çeşitliliği, konağın değişen bakteriyel tehditlere karşı etkili bir bağışıklık yanıtı geliştirmesini sağlamaktadır. T hücre reseptörünün (TCR), büyük doku uyumluluk kompleksi (MHC) molekülü üzerindeki antijenik peptitle etkileşimi (sinyal 1), kostimülasyon (sinyal 2) ve sitokinler aracılığıyla gerçekleşen klonal genişleme (sinyal 3), T hücrelerinin farklılaşarak yardımcı ($CD4^+$) T ($T_h$) hücreleri, sitotoksik ($CD8^+$) T ($T_c$) hücreleri, gamma-delta (γδ) T hücreleri, düzenleyici T ($T_{reg}$) hücreleri ve bellek T hücreleri gibi alt tiplere dönüşmesini sağlayan temel mekanizmalardır (52).

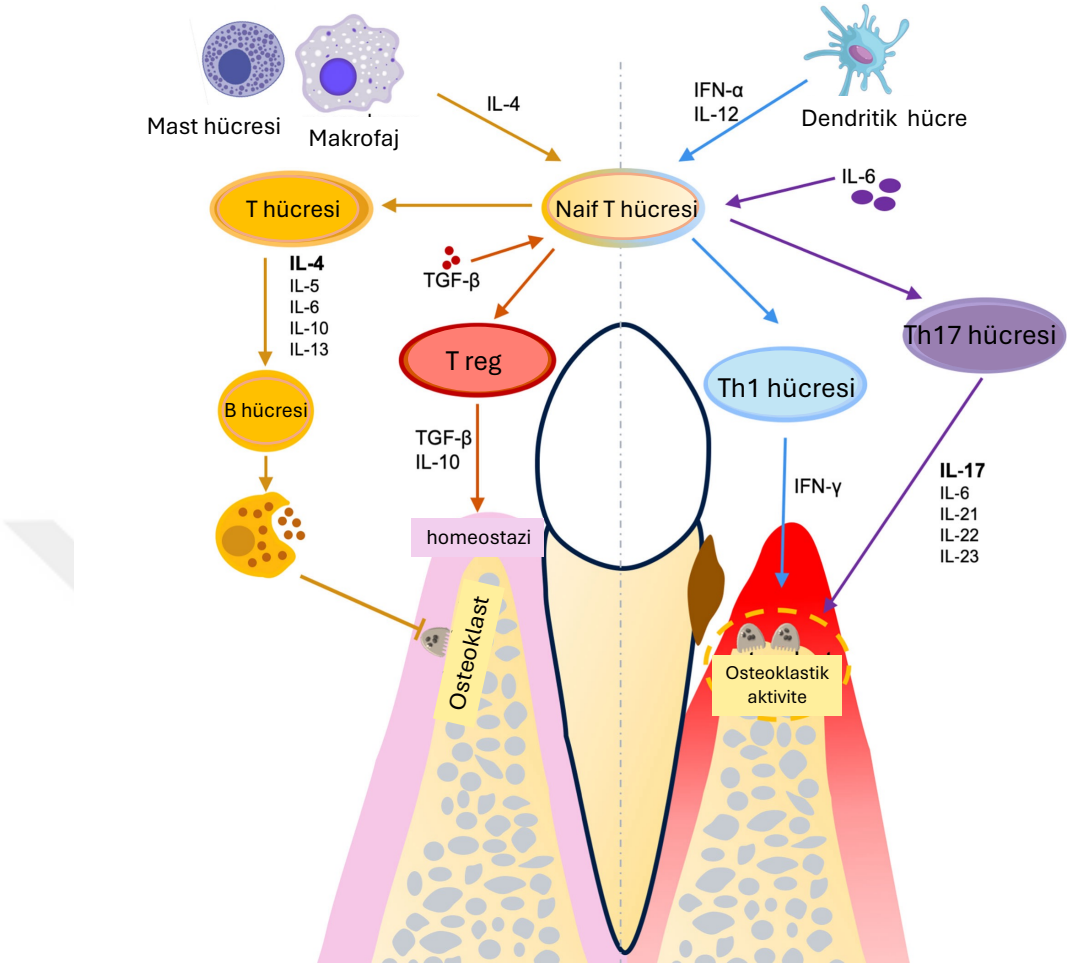
Sağlıklı bir periodonsiyum, büyük oranda T hücreleri tarafından domine edilen yoğun bir inflamatuar infiltrat içerirken, antijen sunan hücreler olarak görev yapan PMNL'ler, makrofajlar ve dendritik hücrelerden (DC) oluşan bir savunma ağıyla lokal bağışıklık yanıtını düzenlemektedir (53). Bunun yanı sıra, $T_{reg}$ hücreleri homeostazın korunmasını sağlarken, $T_h1$ ve $T_h2$ hücreleri arasındaki denge de periodontal immün yanıtın sürdürülebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Diş-gingival arayüzdeki mikrobiyal biyofilm ile gelişen inflamatuar yanıt öncelikle PMNL'ler ve makrofajlar tarafından yönetilmektedir (52).

T lenfositleri arasında, $CD4^+$ yardımcı T hücreleri sağlıklı diş etinde baskın olarak bulunurken, küçük bir oranda γδ T hücreleri ile birlikte sitotoksik T hücreleri de gözlemlenmektedir (54). $CD8^+$ T hücreleri, inflamasyonu baskılayarak dokunun bütünlüğünü korumaya yönelik düzenleyici işlevlere sahiptir. Bu hücreler, doku büyüme faktörü (TGF)-β ve IL-10 salgılayarak osteoklastogenez inhibisyonu yoluyla periodontal hastalıklarda inflamasyonu kontrol altına almakta ve kemik yıkımını önlemektedir (55).

Hücresel bağışıklıkta önemli bir role sahip olan $T_h1$ hücreleri, intraselüler patojenlere karşı etkinlik göstermektedir. Bu hücreler tarafından üretilen interferon gama ((IFN)-γ), güçlü bir doğuştan gelen bağışıklık yanıtı oluşturarak PMNL ve makrofajların fagositik kapasitesini artırmakta ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlamaktadır (56).

Eğer inflamasyon kontrol altına alınamazsa, bakteriyel ürünler antijen sunan hücreleri aktive ederek, olgunlaşmamış T hücreleri ile etkileşime girmelerine neden olmakta ve böylece spesifik T hücre alt gruplarının aktivasyon ve farklılaşma süreci başlamaktadır. İlk aşamada baskın olan $T_h1$ yanıtı, fagositoz mekanizmasını güçlendirerek enfeksiyonu ortadan kaldırmayı hedeflemektedir. Ancak, $T_h1$ bağışıklık yanıtı yetersiz kaldığında inflamasyon devam etmekte ve bağışıklık yanıtı, B hücre aktivasyonu ve antikor üretimini destekleyen $T_h2$ yanıtına kayarak $T_h17$ aktivitesini artırmaktadır (52).

Kronik B hücre aktivitesinin pro-inflamatuar sitokin üretimini teşvik ettiği bilinmekle birlikte, $T_h17$ hücreleri inflamasyonu daha da şiddetlendirmektedir. Buna karşılık, $T_{reg}$ hücreleri $T_h1$, $T_h2$ ve $T_h17$ yanıtlarını baskılayarak periodontal homeostazı yeniden sağlamaya çalışmaktadır. Sonuç olarak, fonksiyonel olarak çeşitlenmiş T hücreleri, sitotoksik moleküller üreterek enfekte hücreleri ortadan kaldırırken, makrofajları, B lenfositlerini ve diğer T hücrelerini efektör sitokinler aracılığıyla aktive etmektedir (Şekil 4.3) (53).




Şekil 4.3: Periodontal hastalıklarda $CD4^{+}$ T hücrelerinin etkileri (57).

### 4.3.1. Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık tepkilerini düzenleyen, yönlendiren ve aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin hareketlerini ve hücresel işleyişlerini kontrol eden düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir (58,59). Hem benzer (homotipik) hem de farklı (heterotipik) hücre tipleri arasındaki karmaşık iletişim ağının sürekliliğinden sorumludurlar. Bu nedenle hücre çoğalması, gelişimi, farklılaşması, homeostaz, rejenerasyon, onarım ve enfeksiyona karşı savunma dahil olmak üzere pek çok biyolojik süreçte kritik roller üstlenmektedirler (60).

Sitokinler çoğunlukla doğal ve kazanılmış bağışıklık hücreleri tarafından sentezlense de, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve stromal hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinde de üretilebilir. Etkilerini, salgılandıkları hücrenin kendisine (otokrin etki), yakın çevredeki hücrelere (parakrin etki) veya dolaşım yoluyla uzaktaki hücrelere (endokrin etki) göstermektedirler. Oldukça güçlü etkilere sahip olan sitokinler, genellikle pikomolar seviyelerde bile yüksek etki potansiyeline sahiptir ve her bir sitokin (veya sitokin grubuyla) yüksek afiniteyle etkileşen özgül hücre yüzey reseptörlerine bağlanmaktadır. Tek bir sitokinin birden fazla hücre tipini etkilemesi durumuna ‘pleiotropik etki’ adı verilmektedir (61–63). Birçok fizyolojik süreçte kilit görevlere sahip olan ve çeşitli hücre tipleri tarafından üretilebilen bu moleküllerin en büyük kaynağını T lenfositler ve makrofajlar oluşturmaktadır (64).

Sitokinler genel olarak ‘inflamatuar ve bağışıklık reaksiyonlarında görev alan’ ve ‘doku gelişimi ve onarımında rol oynayan’ olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İnflamatuar ve bağışıklık reaksiyonlarında rol oynayan ilk grupta, lökositler arasındaki bilgi paylaşımını sağlayan interlökinler, lenfosit aktivitesini etkileyen interferonlar ve hücreleri inflamasyon bölgesine yönlendirmede (kemotaksis) görevli olan kemokinler yer almaktadır. Doku gelişimi ve onarımını destekleyen ikinci gruptaki sitokinler ise büyüme faktörleri ve koloni uyarıcı faktörler (koloni-stimüle edici faktörler) şeklinde alt kategorilere ayrılmaktadır (65).

İnflamatuar yanıtı güçlendiren bazı sitokinler pro-inflamatuar olarak adlandırılırken, bunların etkisini baskılayan sitokinler anti-inflamatuar sitokinler olarak bilinmektedir. Örneğin IL-1β, TNF-α, IL-6 ve IL-8 pro-inflamatuar sitokinler arasında sayılabilirken, IL-4, IL-10 ve IL-13 anti-inflamatuar etki göstermektedirler (60).

Periodontitis patogenezinde sitokinlerin rolü, periodontal araştırmalar alanında önemli bir konu olarak öne çıkmaktadır. Bu kronik inflamatuar hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler belirleyici etmenler olarak tanımlanmıştır. Periodontitis, hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarının aktivasyonunu içeren kompleks bir patofizyolojik süreçtir (66).

Sağlıklı oral mukozada, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar özelliklere sahip sitokinler arasındaki denge, doku homeostazının korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Mikrobiyota kaynaklı doğuştan gelen immün hücre aktivasyonu, IL-1, IL-6, TNF-α ve IL-23 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasına neden olmaktadır (67).

IL-1, IL-6 ve TNF-α, makrofajlar gibi antijen sunan hücreler tarafından üretilmekte olup, nötrofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu indükleyerek, ayrıca T hücreleri ve fibroblastları aktive ederek inflamatuar yanıtı güçlendirmektedir (68). Bununla birlikte, IL-23 antijen sunan hücreler ve gingival epitel hücreleri tarafından üretilmekte olup, IL-1 ile birlikte $T_h17$ hücrelerinin aktivasyonunu tetiklemektedir. Aktive olan $T_h17$ hücreleri, IL-17, IFN-γ, IL-21 ve IL-6 gibi inflamatuar mediyatörlerin salgılanmasını sağlamaktadır. $T_h17$ hücreleri ayrıca osteoblastlar ve fibroblastlarda NF-kB ligandının reseptör aktivatörünün (RANKL) ekspresyonunu artırarak osteoklastogenezi indüklemekte ve periodontitisin ilerleyişine katkıda bulunmaktadır (69).

#### *4.3.1.1. IL-1β ve periodonsiyum*

Yaklaşık 40 yıl önce keşfedilip adlandırılan IL-1, günümüzde gen teknolojileri kullanılarak belirlenen 11 molekül ve 10 ilişkili reseptörden oluşan oldukça karmaşık bir sitokin ailesine dahildir. Bu ailede IL-18, IL-33, IL-36, IL-37 ve IL-38 gibi çeşitli sitokinler de yer almaktadır. IL-1 ailesi üyeleri, doğuştan ve sonradan kazanılmış bağışıklık tepkilerinde rol oynadıkları gibi inflamasyon, otoimmünite, kardiyovasküler problemler ve kanser gibi durumlarla da ilişkilidir (70,71).

IL-1'in DC'ler ve T hücreleri üzerindeki etkisi, adaptif bağışıklık yanıtını farklı sonuçlarla şekillendirebilir. DC'lerde IL-1 sinyalizasyonu, T hücre aktivasyonunu indükleme kapasitesini artırırken, IL-1'in $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi—tek başına veya sitokinlerle sinerji halinde—T hücre farklılaşmasını çeşitli koşullara bağlı olarak yönlendirebilmektedir . IL-1'in bu fonksiyonları, doğuştan gelen bağışıklık ile adaptif bağışıklık arasında doğrudan bir köprü oluşturmaktadır. Bu nedenle, IL-1'in bağışıklık yanıtındaki düzenleyici rolü, profilaktik ve terapötik stratejiler kapsamında T hücre bağışıklığının güçlendirilmesine yönelik klinik uygulamalara uyarlanabilir bir potansiyel taşımaktadır (72).

IL-1'in temel formlarından biri olan IL-1β, vücutta çok çeşitli biyolojik fonksiyonlara katılmaktadır. Başlıca makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilmekle birlikte, gingival fibroblastlar, periodontal ligament hücreleri ve osteoblastlar da IL-1β sentezleyebilir (73). Yapılan bir çalışmada IL-1β'nın, nosiseptif dorsal kök gangliyon nöronları tarafından da eksprese edildiği rapor edilmiştir (74).

Bu sitokin, ilk olarak pro-IL-1β adı verilen inaktif bir öncü formda üretilir. PAMP veya hasar ilişkili moleküler paternlere (DAMP) karşı oluşan yanıt sonucunda ortaya çıkan bu öncü molekül, kaspaz-1 (IL-1 dönüştürücü enzim olarak da bilinir) tarafından aktif formuna dönüştürülmektedir (75,76).

İnflamasyon bölgesinde yükselen IL-1β, lokal kan akışını, lökosit göçünü ve nötrofil infiltrasyonunu artırarak inflamasyonun şekillenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, ekstrasellüler matriksi bozan kollajenolitik enzimler ile matriks metaloproteinazların ekspresyonunu da yükseltmektedir (77). Özellikle osteoblastlar, osteoklastlar, nötrofiller ve sementoblastlar gibi periodontal dokularla ilişkili hücrelerde MMP-9 seviyelerini arttırmaktadır (78).

Osteoklastogenezin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan RANKL ve osteoprotegerin (OPG) sisteminde, artan RANKL ve azalan OPG düzeyleri periodontitisin karakteristik özelliklerindendir. IL-1β, RANKL seviyelerinin yükselmesine yol açarak osteoklastogenezin hız kazanmasına neden olmaktadır. Buna ek olarak, fibroblast hücrelerinde prostaglandin E2 (PGE2) üretimini de tetiklemektedir. PGE2 de RANKL ekspresyonunu teşvik ederek dolaylı şekilde kemik yıkımına katkıda bulunmaktadır (79–81).

Periodontitisli hastaların dişeti dokularında spesifik olarak ölçülen ilk sitokin olan IL-1β, aynı zamanda periodontal hastalıklar konusunda en kapsamlı biçimde incelenmiş tükürük biyobelirteçlerinden biridir. Sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluğu sıvılarında (DOS) IL-1β seviyelerinde belirgin artış olduğu birçok araştırma tarafından gösterilmiştir (82–84). Ayrıca, periodontal tedavi sonrasında tükürükteki IL-1β düzeyinin azaldığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur (20,85). Periodontitisli bölgelerden alınan diş eti biyopsilerinde, sağlıklı diş eti ile kıyaslandığında IL-1β konsantrasyonunun belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (86). Ratlarda ligatürle oluşturulan deneysel periodontitiste, insan IL-1β rekombinantları eklendiğinde oluşan kemik kaybının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (87). Periodontal ligament hücrelerinin stres altında IL-1β üretimini artırarak kemik kaybını hızlandırdığı yapılan in vitro çalışmalarla da kanıtlanmıştır (88). Periodontitisli hastalarda serum IL-1β seviyelerinin yükselmesi, bu sitokinin sistemik düzeyde de etkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum, IL-1β'nın periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik bozukluklar arasında bir bağlantı olabileceğine işaret etmektedir (89).

IL-1β, hücresel metabolizma, bağışıklık yanıtı ve inflamatuar süreçler üzerinde hem lokal hem de sistemik düzeyde etkili olup, doku yıkımına katkıda bulunan sitokinlerin, nitrik oksitin ve matriks metalloproteinazların salınımını uyararak inflamasyon sürecini desteklemektedir. Bu sitokinlerin kontrolsüz aktivitesi doku yıkımına yol açmaktadır. Bu nedenle, IL-1β ile ilişkili biyolojik süreçlerde sentez, salgılama ve düzenleme mekanizmaları, periodontitis tedavisinde kritik bir hedef olarak değerlendirilmektedir (90). Yapılan klinik çalışmalar, inflamasyonun azalmasıyla birlikte IL-1β seviyelerinin de düştüğünü ortaya koymuştur (91,92).

### 4.3.2. Kemokinler

Kemokinler, özgül reseptörlerine bağlanarak belirli lökosit alt gruplarının kemotaksisini uyaran ve bu yönüyle inflamasyon ve homeostaz süreçlerinde rol oynayan kemotaktik sitokinlerdir (93). Sitokinlere benzer şekilde, hücrelerde hazır bulunabilen ya da uyarı sonucunda salgılanan proteinler olarak insan vücudundaki pek çok olaya temel katkı sağlamaktadırlar (94). İlk çalışmalar kemokinleri lökosit trafiğini düzenleyen moleküller olarak tanımlarken, sonraki araştırmalar fibrozis, doku remodelingi ve anjiogenez gibi çeşitli inflamatuar süreçlerde de etkin olduklarını göstermiştir (95).

Nötrofiller, lenfositler ile monosit/makrofaj kökenli hücreler ve dendritik hücreler dahil birçok antijen sunan hücrenin göçünü düzenleyen kemokinler, hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklığın farklı aşamalarında lökositlerin toplanmasını, aktivasyonunu ve yönlendirilmesini koordine etmektedir (96,97). İnflamasyon sırasında koruyucu hücrelerden salınan kemokinler, kan damarlarının çevresinde kemotaktik gradyan oluşturup lökositleri ilgili bölgeye çekerek savunmayı güçlendirmektedir (97,98). Endotel hücrelerinde bulunan kemokinler, lökositlerin damar içinde yuvarlanması ve endotel tabakasını geçerek dokulara göç etmesi sürecini de tetiklemektedir. Bu süreçte kemokin konsantrasyonundaki değişiklik, göç halindeki hücrelerin yüzeyinde bulunan hücre içi sinyal moleküllerinin birikimini artırırken, kemokin reseptörleri de plazma membranında düzenli bir dağılım göstermektedir (94,99).

Kemokinlerin ekspresyonunda veya fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler, inflamatuar sürecin sürekliliğini destekleyerek kronik inflamasyonun gelişiminde kritik bir rol oynayabilir (100). Damarsal ve tümöral hastalıklar, alerjik reaksiyonlar, organ reddi ve otoimmün hastalıklar gibi enfeksiyöz veya patolojik durumlarda da kemokinlerin önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (100,101).

CXC ve CC kemokinler (sırasıyla α ve β kemokinler) ilk keşfedilen ve en iyi tanımlanmış kemokin ailelerini oluşturmaktadır. Her iki grupta da dört korunmuş sistein bulunmaktadır. CXC kemokinlerde bu sisteinlerden ikisi arasında bir aminoasit yer alırken, CC kemokinlerde iki sistein birbirine bitişiktir. Disülfit bağları, CXC kemokinlerde birinci ve üçüncü sisteinler arasında, CC kemokinlerde ise ikinci ve dördüncü sisteinler arasında meydana gelmektedir (93,102). CXC kemokinlerin ilk tanımlanan üyesi IL-8 olurken, CC kemokin ailesini en iyi temsil eden molekül ise MCP-1'dir.

#### *4.3.2.1. IL-8 ve periodonsiyum*

IL-8; monositler, makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, endotelyal ve epitel hücreler dahil olmak üzere pek çok hücrede indüklenip salgılanabilen bir kemokindir. Ayrıca sinoviyal hücreler, tümör hücreleri, kondrositler ve hepatositler de IL-8 üretimini gerçekleştirebilir. Nötrofiller ise IL-8 sentezleyerek, uyarı bölgesine göçlerini artırmaktadır. Normal koşullarda IL-8 ekspresyonu, nötrofillerin inflamasyon bölgesindeki infiltrasyonuyla uyumludur ve yeterli IL-8 salınımı, bakteriyel enfeksiyonların nötrofiller tarafından ortadan kaldırılmasını kolaylaştırmaktadır (103,104).

IL-8, nötrofillerin inflamasyon sahasındaki konak dokuda yıkıcı etkiye sahip olan MMP-8 gibi enzimlerin salınımını tetikleyebilir (103,104). Ek olarak, insan PMNL'lerinde myeloperoksidaz, α-mannosidaz, arakidonat-5-lipoksijenaz, elastaz ve β-glukuronidaz gibi enzimlerin salınımını uyarır; ayrıca hücre içi öldürme mekanizmasının bir parçası olarak süperoksit ve $H_2O_2$ üretimini de teşvik eder. Dolayısıyla IL-8'in pro-inflamatuar bir sitokin olarak taşıdığı önem özellikle vurgulanmaktadır (103,104).

Benzer kemotaktik faktörlerle kıyaslandığında IL-8'in daha seçici özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Örneğin, PMNL'leri güçlü bir şekilde aktive edebilmesinin yanı sıra monositleri ve T lenfositlerini de uyarabilmektedir (105). Buna karşılık mononükleer fagositleri ve trombositleri doğrudan uyarma yeteneği bulunmaz; eozinofiller ve bazofiller üzerinde ise sınırlı bir etki alanına sahiptir (106). Bununla birlikte IL-8; nötrofillerin endotelyal yüzeye yapışması (adezyon), şekil değiştirme, damar dışına geçiş (transmigrasyon), kemotaksi ve lizozomal enzim taşıyan primer ile sekonder granüllerin kontrolü gibi fonksiyonlarını düzenlemede önemli görev üstlenmektedir.

Granüllerin ekzositozu ve hücre içi öldürme mekanizmalarını tetiklemesiyle bilinen IL-8'in, diğer kemotaktik agonistlerde gözlemlendiği üzere, genellikle geçici bir yanıta sebep olduğu gösterilmiştir (48,106,107). Nötrofillerin iltihap bölgesine göçü ve fonksiyonel aktivasyonunda IL-8'in üstlendiği rol dikkate alındığında, bu sitokinin hem inflamatuar yanıtın başlatılmasında hem de periodontal hastalıklarda doku yıkımının gelişiminde ve lokal sınırlanmasında önemli bir aracı olduğu anlaşılmaktadır (104). Kısacası IL-8, mikrobiyal etkenler ile konağın arasındaki dengeyi (lokal konak-parazit etkileşimini) sağlamada ve sürdürmede kritik önem taşımaktadır.

İnsan dişeti biyopsilerinde yapılan incelemeler, IL-8 mRNA transkriptlerinin ve dişeti oluğu sıvısında immünoreaktif IL-8'in varlığını ortaya koymuştur (108). Bazı araştırmalar, IL-8 mRNA ekspresyonunun kaynağını özellikle bileşim epitelinin yüzeyel tabakalarında yani bakteriyel plağa en yakın bölgede yoğunlaştığını bildirmiştir. Aynı çalışmalarda, hücre yüzeyinde IL-8 mRNA-pozitif hücrelerin fazlalığının, bölgedeki lökosit infiltrasyonu ile anlamlı oranda ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, bileşim epitelindeki keratinositlerin mesajın kaynağı olabileceğini ve en azından iletim sürecinde rol oynadığını düşündürmektedir (108). IL-8'in eksprese edildiği alanların, diş etlerinde PMNL yüksek yoğunlukta bulunduğu bölgelere karşılık geldiği de rapor edilmiştir (108).

TNF-α, IL-1β ve IL-1α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin, pek çok farklı hücre tipinde IL-8 salınımına yol açtığı gösterilmiştir (109). LPS gibi diğer uyaranların ise

endotelyal ve fagositik hücreler dahil sınırlı sayıda hücrede IL-8 salgısını indüklediği bildirilmektedir (110). İnsan dişeti fibroblastlarının IL-1β ve TNF-α ile uyarılması sonrasında bu fibroblastların IL-8 ürettiği de tespit edilmiştir (111). IL-1β, TNF-α, IFN-γ ve IL-6 gibi inflamasyon ortamında bulunan sitokinlerin, dişeti fibroblastları tarafından sentezlenen IL-8 düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, IL-1β ve TNF-α'nın IL-8 seviyesini doza bağlı (sitokin yoğunluğuna bağlı) olarak artırdığı; IL-1β'nin TNF-α'ya göre daha yüksek bir uyarıcı etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (112). IFN-γ'nın yükselmesiyle IL-8 üretiminde bir artış meydana geldiği ve diğer sitokin etkilerinin de bu süreçte rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Aynı araştırma, IL-1β'nin IL-8 mRNA birikimi ve nötrofil kemotaksisi üzerinde TNF-α'ya göre daha baskın olduğunu vurgulamaktadır (111). Ayrıca IL-1β ve TNF-α'nın birlikte varlığının sinerjik etki göstererek dişeti fibroblastlarından IL-8 salınımını ve mRNA birikimini artırdığı görülmüştür. Öte yandan IL-8'in, dişeti fibroblastlarında doğrudan mRNA akümülasyonunu uyarmadığı ve fibroblastların kollajen sentezini etkilemediği rapor edilmiştir. Tüm bu sonuçlar, IL-1β ve TNF-α'nın dişeti fibroblastlarını, IL-8 üretimi yoluyla otokrin/parakrin mekanizmalarla etkileyebildiğini düşündürmektedir (112).

#### *4.3.2.2. MCP-1 ve periodonsiyum*

MCP-1, β kemokin ailesinde yer alan ve iltihap sürecinin başlamasında kritik öneme sahip bir CC kemokindir. Bu molekül, monositlerin yüzeyindeki CC kemokin reseptör 2 (CCR2) aracılığıyla etkileşime girerek, inflamasyon bölgesine doğru monosit kemotaksisini ve transendotelyal göçü tetiklemektedir (113).

MCP-1; fibroblastlar, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler, T hücreleri ve inflamasyon sahasına hücre girişini destekleyen diğer birçok hücre türü tarafından sentezlenmektedir (114). Ateroskleroz (115), artrit (116) ve kanser (113) gibi inflamatuar hastalıklarda pek çok dokuda yüksek düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir.

İnflamasyon bölgesinde makrofajların dokulara yoğun biçimde hareket etmesi, inflamatuar hastalıkların şiddetlenmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, enfeksiyöz hastalıklarla mücadelede MCP-1 ekspresyonunun kontrol edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (117).

MCP-1, monositler için güçlü bir kemoatraktandır ve aynı zamanda T hücreleri ile doğal öldürücü (NK) hücreler açısından da kritik önem taşımaktadır (118). Buna ek olarak, MCP-1, T hücrelerinin $T_h2$ yanıtlarına farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır (119,120). CCR2 eksikliği bulunan farelerde monosit göçü ve $T_h1$ yanıtları bozulmakta olup, bu durum söz konusu fareleri intraselüler patojen enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale getirmektedir (121–124).

Ayrıca IL-8 ile birlikte, monositlerin kan akışı sırasında vasküler endotel yüzeyine sıkıca tutunmasını sağladığı gösterilmiştir (125). MCP-1 ekspresyonunun monositlerin damar dışına çıkış (ekstravazasyon) sürecinde belirleyici bir aşama oluşturduğu belirlenmiştir (126).
Kemokinlerin biyolojik rollerini anlamak amacıyla farklı hayvan modelleri kullanılmaktadır. MCP-1 sentezleyemeyen knockout fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, monositlerin iltihap bölgesine göçünde sorunlar yaşandığı rapor edilmiştir (102). Bu kemokinin, monosit hücre yüzeyinde β2 integrin ekspresyonunu ve ekstraselüler matriks proteinlerine monosit adezyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca MCP-1, mast hücreleri ve bazofillerin kontrol ettiği alerjik reaksiyonlarda rol alarak lökotrien sentezini, histamin salınımını ve kemotaksisi etkileyebilmektedir (102).

MCP-1, anjiyogenez süreciyle hem doğrudan hem de dolaylı yollardan ilişkili olabilir. Dolaylı olarak, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme ve anjiyogenik faktörlerin salınımını tetikleyen, tümörle ilişkili makrofajları aktive edebilmektedir. Son dönem araştırmalar, MCP-1'in yalnızca periferal kan mononükleer hücrelerinde değil, aynı zamanda endotelyal hücrelerde de MCP-1-induced protein (MCPIP) düzeyini artırdığını ortaya koymuştur. Bu transkripsiyon faktörünün, MCP-1 aracılığıyla başlatılan anjiyogeneze katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (113). İnsan kordon kanı endotelyal hücrelerinde MCPIP

ekspresyonunun, hücre proliferasyonu ve göçünü artırdığı, ayrıca VEGF ekspresyonunu indükleyebildiği de bildirilmiştir (117).

Periodontitiste konak savunmasında, bakteriyel saldırıya yanıt olarak MCP-1 düzeyinin arttığı; bu artışın LPS, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi inflamatuar yanıta dahil unsurlarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (127). Yapılan çeşitli araştırmalar, periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla dişeti oluğu sıvısında (128–133), hastalıklı gingival dokularda (64, 134-136) ve serumda (133,137,138). MCP-1 seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, Silva ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada (139), hastalığın aktif olduğu bölgelerde DOS RANKL, IL-1β ve *Porphyromonas (P.) Gingivalis* düzeyleri inaktif bölgelere göre anlamlı biçimde yüksek bulunurken, MCP-1 miktarında iki bölge arasında önemli bir farklılık tespit edilmemiştir.

### 4.4. Ağız Sağlığı ve Yaşam Kalitesi

"Yaşam Kalitesi" kavramı, oldukça eski dönemlere dayanmaktadır. Antik Yunan filozoflarından Aristo, mutluluk ve iyi bir yaşam için gerekli unsurlara yazılarında sıkça değinmiştir (140). Aristo ve diğer pek çok filozofa göre, yaşamın nihai amacı, bireyin ulaşabileceği en yüksek seviyeye çıkması ve en iyi koşullara sahip olmasıdır. Bu hedefi gerçekleştiren bireyler, en üst düzeyde yaşam kalitesine ulaşmış kabul edilmektedir.

Tıp alanında ise Hipokrat, hekimlere hastalarını tedavi ederken ve şikayetlerini giderirken, onların iyilik halini en üst seviyeye çıkarmayı temel bir ilke olarak öğretmiştir (141). Ancak "yaşam kalitesi" terimi ilk kez 1943 yılında Priestley'in Cumartesi Işıkları adlı oyununda kullanılmıştır (142). DSÖ 1946'da sağlığı, yalnızca hastalık veya sakatlık bulunmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak tanımladıktan sonra, yaşam kalitesi kavramına yönelik ilgi önemli ölçüde artmıştır (143).

Tıp literatüründe “yaşam kalitesi” ifadesine ilk kez, Long’un 1960 yılında yayımladığı On the Quantity and Quality of Life adlı makalesinde yer verilmiştir (144). Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi ise bireyin; fonksiyonel, psikolojik ve sosyal faktörlerin yanı sıra, orofasiyal bölgede deneyimlediği ağrı veya rahatsızlık gibi etkenler doğrultusunda genel iyilik halini nasıl algıladığına dair bir kavram olarak tanımlanmaktadır (145).

1970'li yıllardan itibaren yapılan araştırmalar, oral hastalıkların bireylerin yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkiler yarattığını ortaya koymaya başlamıştır (146–149). Diş çürükleri ve periodontal hastalıklar gibi ağız sağlığına ilişkin klinik parametreler, DSÖ'nün mental ve sosyal iyilik halini değerlendirmek için yeterli olmadığı görüşünü desteklemiştir. Bu durum, sağlık düzeyinin daha kapsamlı bir şekilde ölçülebilmesi adına yeni değerlendirme kriterlerine olan ihtiyacı gündeme getirmiştir. Bu doğrultuda araştırmacılar, ağız sağlığının bireyler üzerindeki fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilerini değerlendirmek amacıyla alternatif ölçüm yöntemleri geliştirmiştir. Bu yöntemlerin büyük bir bölümü, bireylerin deneyim ve algılarını ölçmeye yönelik anket formları şeklinde tasarlanmıştır (150).

Ağız sağlığı, bireylerin fiziksel, sosyal ve ruhsal sağlık durumlarıyla yakından ilişkili olup, genel sağlığın ayrılmaz bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi, bireyin fonksiyonel, psikolojik ve sosyal faktörler ile orofasiyal bölgede deneyimlediği ağrı veya rahatsızlık doğrultusunda genel iyilik halini nasıl algıladığını ifade eden bir kavramdır. Ağız fonksiyonlarındaki bozukluklar ve sağlıksız dişler, ağrı ve rahatsızlık gibi sorunlara yol açmanın ötesinde, bireylerin yaşam kapasitelerini, sosyal etkileşimlerini ve psikolojik durumlarını olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesinde düşüşe neden olmaktadır (151).

Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi (Oral Health-Related Quality of Life, OHQoL), bireyin ağız sağlığının yaşam kalitesi ve genel iyilik hali üzerindeki etkisini nasıl algıladığını ifade eden bir kavramdır (152). Yapılan çalışmalar, ağız sağlığının estetik görünüm, nefes alma, konfor, uyku düzeni, sosyal yaşam ve genel yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Diş hekimliği alanında, ağız sağlığı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik yöntemler zamanla gelişmiştir. Bu ilerlemeler, hastaların sağlık ihtiyaçlarını belirlemek, uygun tedavi seçeneklerini seçmek ve tedavi sürecini izlemek açısından klinik uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır . Bu bağlamda, ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesini ölçmek için en yaygın kullanılan ölçeklerden biri Ağız Sağlığının Etki Profili (Oral Health Impact Profile, OHIP)-49 (153) ve onun daha kısa versiyonu olan OHIP-14 ölçeğidir (154). Günümüzde kullanılan çeşitli ağız sağlığı-yaşam kalitesi ölçekleri aşağıda tabloda gösterilmiştir (155)(Tablo 4.1).

| Ölçek | DEĞERLENDİRİLEN BOYUTLAR | SORU SAYISI | ÖRNEK SORU | CEVAP FORMATI |
|---|---|---|---|---|
| **SOSYO-DENTAL SKALA** | Çiğneme, konuşma, gülme, kahkaha atma, ağrı, görünüş | 14 | Çiğnemekte güçlük çektiğiniz her hangi bir yiyecek tipi var mı? | Evet/hayır |
| **RAND DENTAL SAĞLIK İNDEKSİ** | Ağrı, kaygı, muhabbet | 3 | Dişetleriniz ve dişleriniz size ne kadar ağrı veriyor? | "Hiç" den "oldukça fazla "'ya kadar 4 kategori |
| **GENEL AĞIZ SAĞLIĞINI DEĞERLENDİRME İNDEKSİ** | Çiğnemek, yemek, sosyal ilişki, görünüş, ağrı, kaygı, utanma | 12 | Dişlerinizdeki veya protezlerinizdeki problemlerden dolayı ne kadar sık yediğiniz gıdaların çeşit ve miktarlarının sınırladınız? | "daima"'dan "hiçbir zaman"'a kadar 6 kategori |
| **DENTAL ETKİ PROFİLİ** | Görünüş, yeme, telafuz, güven, mutluluk, sosyal hayat, ilişkiler | 25 | Size göre dişlerinizin veya protezlerinizin rahat hissetmeniz üzerine iyi (pozitif), kötü (negatif) veya hiç etkisi oldu mu? | "iyi", "kötü" ve "hiç" etki olmak üzere 3 kategori |
| **(OHIP) AĞIZ SAĞLIĞI ETKİ PROFİLİ** | Fonksiyon, ağrı, fiziksel kısıtlılık, psikolojik kısıtlılık, sosyal kısıtlılık, engelli olmak | 49 | Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizdeki problemlerden dolayı yiyecekleri çiğnemekte zorluk çektiğiniz oldu mu? | "Çok sık"'tan "hiçbir zaman"'a kadar 5 kategori |
| **SUBJEKTİF AĞIZ SAĞLIĞI DURUMU İNDİKATÖRLERİ** | Çiğneme, konuşma, semptomlar, yeme, iletişim, sosyal ilişkiler | 42 | Geçen yıl dişsel problemler ne kadar sık uyumanızda zorluğa sebep oldu? | Soruya göre farklı cevaplar Soruya göre farklı cevaplar |
| **YAŞAMIN AĞIZ SAĞLIĞI KALİTESİ ANKETİ** | Ağız sağlığı, beslenme, kendi ile ilgili ağız sağlığı, genel yaşam kalitesi | 56 | İki bölümlü soru: (A) Anlaşılır konuşmak sizin için ne kadar önemli? (B) Anlaşılabilir konuşabildiğiniz için ne kadar mutlusunuz? | Kısım A: 4 kategori (Hiç önemli değil"'den "çok önemli"'ye), kısım B: 4 kategori ("mutsuz"'dan "Mutlu"'ya) |
| **GÜNLÜK HAYATA DİŞSEL ETKİ** | Rahatlık, görünüş, ağrı, günlük aktiviteler, yeme | 36 | Son 3 ayda genelde dişlerinizden ne kadar tatmin oldunuz? | Soru tipine göre çeşitlilik |
| **AĞIZ SAĞLIĞI İLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİ** | Günlük aktiviteler, sosyal aktiviteler, muhabbet | 3 | Çalışma veya hobileriniz gibi günlük aktivitelerinizin etkileyecek kadar dişleriniz veya dişetlerinizde problemleriniz oldu mu? | Her zaman"'dan "hiçbir zaman"'a kadar 6 kategori |

Tablo 4.1: Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri (155)

### 4.4.1. OHIP-14TR Ölçeği

OHIP, bireylerin ağız hastalıklarının sosyal yaşamları üzerindeki etkisini ölçen ve hastalığa özgü bir değerlendirme aracı olarak kabul edilmektedir. Ölçekte yer alan sorular 7 temel boyut altında toplanmıştır: Fonksiyonel sınırlamalar, ağrı, psikolojik rahatsızlık, fiziksel engellilik, psikolojik engellilik, sosyal engellilik ve dezavantajlı olma durumu (handikap). Bu boyutlar, Locker'ın teorik ağız sağlığı modeli temel alınarak oluşturulmuştur (156).

OHIP'teki her soru, "Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili bir sorun nedeniyle … yaşadınız mı?" şeklinde başlamakta ve ardından belirli bir durum açıklanmaktadır. Yanıtlar 5 dereceli Likert ölçeği ile değerlendirilmektedir: 0 = hiç, 1 = nadiren, 2 = bazen, 3 = sık sık, 4 = çok sık (157). Daha yüksek puanlar, ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesinde düşüş olduğunu göstermektedir.

OHIP, kullanım kolaylığı ve puanlama açısından avantajlı bir ölçektir ve farklı kültürel bağlamlarda kullanılabilmesi için birçok dile çevrilmiştir. Çeşitli dillerde uyarlanan bu ölçek, kültürler arası karşılaştırmalar ve ağız sağlığının kültürel boyutlarını inceleyen araştırmalar için önemli bir ölçüm aracı olarak kabul edilmektedir. Türkçe OHIP-14 ölçeğini kullanan birçok çalışma yayımlanmıştır (158–160). Bu çalışmalar hastaların oral şikayetleriyle OHIP puanlarının uyumlu olduğunu ve yaş, genetik, eğitim ve zaralı alışkanlıklar gibi faktörlerin de etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca OHIP-14'ün Türkçe versiyonunun psikometrik özelliklerini analiz eden güncel bir çalışma da bulunmaktadır (161). Bu çalışmanın sonuçlarına göre OHIP-14TR, Türk popülasyonunda ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için güvenilir, geçerli ve anlaşılır bir ölçektir.

### 4.5. Tükürük

Tükürük, büyük oranda (%99) sudan oluşan, geri kalanını ise amilaz, mukopolisakarit, müsin, lizozim gibi organik bileşenler ve sodyum ($Na^+$), potasyum ($K^+$), kalsiyum ($Ca^{2+}$), klor ($Cl^-$) ile tiyosiyanat iyonu gibi inorganik moleküllerin oluşturduğu biyolojik bir sıvıdır. Ayrıca değişken miktarlarda kan, serum ve serum ürünleri, DOS, epitel ve bağışıklık hücreleri, mikroorganizmalar, bronşiyal sekresyonlar ve diğer yabancı maddeler de tükürükte mevcuttur. Bu sıvı renksiz, kokusuz olup pH değeri yaklaşık 6,6 ile 7,1 aralığındadır (162,163).

Tükürük salınımı, başlıca üç çift büyük tükürük bezi (parotis, sublingual ve submandibular) tarafından sağlanırken, ağzın mukozal yüzeylerinin altında yer alan çok sayıda küçük tükürük bezi de ikincil düzeyde katılım göstermektedir. Tükürük bezi salgılarında, lokal olarak üretilen proteinlerin yanı sıra sistemik dolaşımdan gelen diğer moleküller de bulunabilmektedir. Sindirime yardımcı olmak, ağız içini kayganlaştırmak ve genel ağız sağlığını korumak, tükürüğün başlıca işlevleri arasında sayılabilmektedir (164-166). Bunun yanı sıra tükürük, ağız boşluğunda oluşabilecek oksidatif hasarlara karşı birincil savunma hattı olarak görev yapmakta; oluşan oksidatif stresi kontrol etme ve/veya düzenleme rolü üstlenmektedir (167).

Serumda olduğu gibi, tükürüğün de içeriğinde hormonlar, antikorlar, büyüme faktörleri, enzimler, mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların ürünleri yer almaktadır. Bu bileşenlerin bir kısmı, pasif difüzyon, aktif taşıma veya hücre dışı ultrafiltrasyon yoluyla dolaşımdan tükürüğe geçebilmektedir. Bu özellikleri sayesinde tükürük, sıklıkla vücudun fizyolojik fonksiyonlarının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (168,169).

Günümüzde periodontal hastalıklar genellikle klinik parametrelerin analizi ve radyografik değerlendirmeler yoluyla teşhis edilse de, bu yöntemler yalnızca uygulandığı andaki durumu yansıtmaktadır. Bu nedenle, ilerleyen dönemde hastalık aktivitesini takip etmek ya da risk altındaki bireyleri erkenden saptamak için tükürük örnekleri değerli bir alternatif olarak kabul görmektedir. Tükürük, ağızdaki periodontal ceplerden toplanabilecek dişeti oluğu sıvısının büyük bir bölümünü içermekte ve diğer tanı yöntemlerine kıyasla daha kolay toplanabilmektedir (170–

173). Dolayısıyla tükürük, periodontal hastalıkların erken teşhisi ve takip sürecinde önemli bir biyolojik örnek konumundadır.

Periodontitis ile ilişkili biyobelirteçlerin hızlı tespiti büyük önem taşımaktadır, çünkü hastalığın erken belirtileri hastalar tarafından kolayca gözden kaçırılabilmektedir. Erken tanı, periodontitisin teşhis sonrası ilerlemesini engelleyerek, dişi destekleyen hayati yapıların geri dönüşümsüz kaybını önleyebilmektedir. Ayrıca, periodontal hastalığın zaman içindeki ilerleyişinin izlenmesi, diş hekimlerinin hastalarının sağlık durumunu güncel şekilde takip edebilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır (174).

Bununla birlikte, bu düzeyde bir hastalık takibini sağlayan testlerin çoğu, ya büyük ve özel ekipman gerektirmekte ya da hasta örneklerinin laboratuvara gönderilmesini zorunlu kılmaktadır, bu da sonuçların elde edilme süresini uzatmaktadır. Klinik çalışmalarda kritik tükürük biyobelirteçlerinin tespiti için kullanılan mevcut yöntemlerin çoğu, ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) veya immünofloresan analizlerine dayanmaktadır. Ancak, bu yöntemler hem pahalı ekipman gerektirmekte hem de yüksek hacimli reaktifler kullanılmasını zorunlu kılmakta olup, hasta başında uygulanmaları mümkün değildir (175). Günümüzde, periodontitisin teşhisi ve takibini kolaylaştırmak amacıyla hasta başı test sistemleri (Point-of-Care, PoC) üzerine de çalışmalar yapılmaktadır (176).

PoC tanı cihazları, klinik izleme ve test süreçlerini hızlandırarak, hastalıkların muayene ortamında veya hastaya yakın bir konumda hızlı ve doğru bir şekilde tespit edilmesine olanak tanıyan bir yöntemdir (174). Bu cihazlar, kan şekeri seviyeleri, karaciğer enzimleri, dışkıda gizli kan, gebelik durumu ve kan veya idrardaki ilaç varlığı gibi biyolojik olarak anlamlı maddeleri hızla tespit edebilmektedir. Çeşitli PoC cihazları mevcut olmakla birlikte, özellikle enfeksiyon hastalıklarının hızlı teşhisi küresel ölçekte büyük bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Ağız içinde kolayca erişilebilen ve analiz edilebilen tükürük ve DOS gibi biyolojik sıvılar, spesifik oral hastalıklar ve sistemik sağlık sorunları ile ilişkili biyobelirteçlerin invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilmesini mümkün kılmaktadır (177).

Sonuç olarak literatüre göre, periodontal hastalığın teşhisi için potansiyel biyobelirteçler olarak incelenen tükürük bileşenleri; konak kaynaklı proteinler

(enzimler, immünoglobulinler), fenotipik belirteçler, konak hücreleri, hormonlar (kortizol), bakteriler ve bakteriyel ürünler, iyonlar ve uçucu bileşikler gibi çeşitli biyomolekülleri içermektedir. Birçok avantajı sebebiyle tükürük analizi, geniş popülasyonlarda periodontal hastalığın değerlendirilmesi için ağrısız, kolay ve ucuz bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

### 4.6. Vitaminler

Vitaminler, beslenmenin vazgeçilmez unsurları arasında yer almakta olup, çeşitli biyolojik süreçlerin devamlılığı için gerekli organik bileşiklerden oluşan bir gruptur. İnsan vücudu vitaminlerin çoğunu kendi başına üretemediğinden veya bu vitaminler yeterince bulunmadığında, bu maddelerin beslenme yoluyla alınması zorunludur. Şu ana kadar tanımlanmış olan toplam on üç vitamin, çözünürlük özelliklerine göre iki ana gruba ayrılmaktadır: suda çözünen vitaminler ve yağda çözünen vitaminler. Yağda çözünen vitaminler ise dört alt gruba ayrılır: vitamin A (retinol), D (kolekalsiferol), E (tokoferoller ve tokotrienoller) ve K (fillokinon ve menakinonlar). Bu vitaminler lipofilik özellikleri nedeniyle dolaşımda lipoproteinler, retinol bağlayıcı protein ve vitamin D bağlayıcı protein gibi özgül taşıyıcı proteinlerle taşınmaktadır. Hücre içinde etkinlik gösterebilmeleri veya doğru bir şekilde metabolize edilmeleri için, bu taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücrelere taşınmaları gerekmektedir (178).

Tüm vitaminlerin yeterli düzeyde alınması önemlidir; ancak suda çözünen vitaminlerin vücutta depolanamaması, bu vitaminlerin eksikliğini önlemek amacıyla düzenli tüketimini gerektirmektedir. Suda çözünen vitaminler arasında C vitamini ile B vitamini kompleksi yer alır. B vitamini kompleksi; tiamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit, piridoksin, biotin, folat ve kobalamini içermektedir. C vitamini ve B vitamini kompleksi birçok besin kaynağında bulunur ve özellikle sebzeler, meyveler, süt ürünleri, et, baklagiller, bezelye, karaciğer, yumurta ve tahıllar bu vitaminlerin zengin kaynaklarıdır. B vitamini kompleksi, biyokimyasal reaksiyonlarda kofaktör olarak görev yapmanın yanı sıra, normal vücut büyümesi ve gelişimi, sağlıklı bir cilt, sinir ve kardiyovasküler sistemin düzgün çalışması ile eritrosit üretimi için kritik bir rol oynamaktadır (179)

### 4.6.1. Retinoik asit (Vitamin A)

"A Vitamini" genellikle retinol ve onun sentetik türevlerini (All-trans-retinoik asit, 13-cis-retinoik asit, karotenoidler, provitamin A) ifade etmektedir (180) ve insan sağlığı için esansiyel vitaminlerdir. Uzun yıllardır bilinen görme üzerindeki etkilerinin yanında, embriyonik gelişim, hormon işlevi, immün cevabın sürdürülmesi ve düzenlenmesi, epitel ve mukozanın homeostazı gibi çeşitli biyolojik koşullarda etki etmektedirler (5,6). A vitamini, beslenme yoluyla iki temel formda alınır: Önceden oluşturulmuş A vitamini (retinol ve retinil ester), hayvansal gıdalardan (et, süt ürünleri, balık) sağlanırken; provitamin A (beta-karoten) ise turuncu renkli meyve ve sebzelerden elde edilmektedir. Her iki form da vücuda alındıktan sonra biyolojik süreçleri destekleyebilmek için retinal ve retinoik aside dönüştürülmektedir (1).

A vitamini eksikliği (VAD), dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Körlüğe ve enfeksiyon hastalıklarına yol açarken, daha hafif formları büyümeyi yavaşlatmakta ve demir eksikliği anemisini şiddetlendirmektedir (181). Özellikle morbidite oranlarının yüksek olduğu ve altı ay ile beş yaş arasındaki çocukların etkilendiği ülkelerde, A vitamini takviyesi, önlenebilir hastalıklara bağlı çocuk morbidite ve mortalite oranlarını önemli ölçüde düşürmek için etkili ve ekonomik bir müdahale olarak değerlendirilmektedir. Göz sağlığı açısından A vitamini takviyesinin olumlu etkileri kanıtlanmış olup, kseroftalmi ve gece körlüğü gibi hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, A vitamini hücre morfogenezi, farklılaşması ve çoğalmasında yer almaktadır ve gen düzenlemesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Bunun yanı sıra, antioksidan özellikleri sayesinde reaktif oksijen türlerinin neden olabileceği DNA hasar riskini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (182).

Öte yandan, aşırı diyetle alınan A vitamini karaciğer, merkezi sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, iç organlar ve cilt üzerinde toksik etkilere neden olabilir (7,183). Bu durum, hiperavitaminoz A olarak adlandırılır ve mineral kemik yoğunluğunun azalmasına, dolayısıyla kalça kırığı riskinin artmasına (184), ayrıca gelişmekte olan embriyoda malformasyonlara yol açabilmektedir (183).

#### *4.6.1.1. Retinoik asit metabolizması*

A vitamini, vücut tarafından sentezlenemediği için, ince bağırsaktaki bağırsak epitel hücreleri tarafından esterifikasyon işlemiyle farklı yağ asitleriyle birleşerek şilomikron adı verilen yapılara dönüştürülmektedir. Şilomikronlar dolaşıma dahil olduktan sonra hedef dokulara taşınmakta veya karaciğerde depolanarak hidroliz yoluyla retinol formuna dönüştürülmektedir (2). Dolaşımda yer alan retinol, retinol bağlayıcı proteinlere (RBP'ler) bağlanarak stabilize olmakta ve bu şekilde böbreklerden elimine edilmenin önüne geçerek hücrelere taşınmaktadır (3,185). 1970'lerde retinol bağlayıcı proteinin retinal pigment epitel hücreleri ve bağırsak epitel hücreleri üzerindeki spesifik bir hücre yüzey reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. O tarihten bu yana, plasenta, koroid pleksus, testis ve makrofajlar gibi diğer dokular ve hücre tiplerinde de RBP reseptörünün varlığına dair kanıtlar birikmeye devam etmektedir (3). Hücre içine girdikten sonra retinol, retinil palmitat ve diğer retinil esterlerine dönüştürülmekte ya da alkol dehidrojenazlar (ADH'ler) aracılığıyla retinaldehit oluşumu için hidrolize edilmektedir (4). İkinci bir hidroliz aşamasında, retinaldehit, retinaldehit dehidrojenazlar (RALDH'ler) yardımıyla retinoik aside dönüşmektedir.

Yeni oluşan retinoik asit, hücresel retinoik asit bağlayıcı proteinler (CRABP'ler) ile bağ kurabilmektedir. CRABP-I'e bağlandığında, degradasyon (yıkım) için hedeflenirken, CRABP-II'ye bağlandığında ise retinoik asidi nükleer retinoik asit reseptörlerine (RAR) taşıyarak hedef genlerin transkripsiyonunu desteklemektedir. CRABP'ler ile bağlanması sonucunda retinoik asit, otokrin bir etki mekanizması ile işlev göstermektedir (186). Alternatif olarak, retinoik asit hücreyi terk ederek çevredeki bir başka hücreye serbestçe giriş yapabilmekte (parakrin fonksiyon) veya dolaşımına devam ederek vücutta farklı süreçlere dahil olabilmektedir. Bu alternatif yol, retinoik asitin parakrin etki mekanizmasını temsil etmektedir (4).

Retinoidler, birçok biyolojik fonksiyonu yerine getirmek için RAR'leri ve retinoid X reseptörleri (RXR) olarak adlandırılan nükleer reseptörleri aktif hale getirmektedir (8). Bu reseptör komplekslerinin her biri üç alt türe ayrılmaktadır: α, β ve γ. Ayrıca, bu iki tür nükleer reseptör, aynı türden veya farklı türden reseptörlerle dimerleşebilmektedir;

örneğin, RXR'ler D vitamini reseptörü ile bağlanabilmektedir (187). Ciltte, RARγ ve RXRα epidermiste bulunurken, RARβ dermiste eksprese edilmektedir. Raporlara göre, RARα her yerde bulunur ve keratinosit proliferasyonu ile ilişkilendirilirken, RARγ terminal farklılaşma ile ilişkilidir (188).
Retinoid ilaçlar arasında, all-trans retinoik asit (ATRA) RAR'lara bağlanarak onları aktive ederken, 9-cis-retinoik asit RXR'leri aktive etmektedir. Retinoidlerin nükleer reseptörlere bağlanmasıyla oluşan kompleksler transkripsiyon faktörleri olarak görev yaparak ve yüzlerce genin ekspresyonunu düzenlemektedir (188,189). İlk keşfedilen RAR hedef genlerinden bazıları RARβ'nin kendisi, laminin B1 ve CRABP'dir (190). RAR'ların en bilinen hedef genleri arasında Hox genleri yer almaktadır. Hox genleri, gelişim sürecinde anteroposterior eksenin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (191). Gelişmekte olan embriyolara aşırı miktarda retinoik asit uygulanması, merkezi sinir sistemi, aksiyal iskelet ve uzuvlar gibi birçok yapının aksiyal paterni üzerinde derin etkiler yaratmaktadır (192,193). Hua ve arkadaşları (194), retinoik asit veya retinoik asit agonistleri tarafından anlamlı şekilde düzenlenen toplam 1.413 gen tanımlamıştır. RAR'lar/RXR'lerdeki eksiklikler, immun hastalıklarla ve normal olmayan immun yanıtlarla ilişkilendirilmiştir.

Retinoik asitler, öncelikli olarak RARα, β, γ aracılığıyla işlev görmektedir. Bu reseptörler, retinoik asite duyarlı birçok genin promotor bölgesinde bulunan retinoik asit yanıt elementlerine (RARE-Retinoic Acid Responsive Elements) bağlanan nükleer reseptörlerdir (195). RARE içeren birçok genin varlığı nedeniyle, retinoik asitler vücutta oldukça çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. RA-RAR aksı, çok sayıda transkripsiyon faktörünü ve bazı mikro-RNA'ları (miRNA) düzenleyerek, retinoik asit tarafından indüklenen genlerin büyük bir kısmının, doğrudan retinoik asit tarafından düzenlenen genlerin aracılığıyla dolaylı olarak kontrol edilmesini sağlamaktadır (196).

Transkripsiyon faktörü NFκB'nin aktivitesi, RAR-bağımlı bir mekanizma aracılığıyla, retinoik asit tarafından da düzenlenmektedir. NFκB, bağışıklık ve inflamatuar sistemlerin önemli bir bileşeni olup, NFκB'nin deregülasyonu kronik inflamatuar hastalıklar, ateroskleroz ve bazı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir (197). Farelerde, NFκB aktivitesi retinoik asit tarafından baskılanmakta, ancak A vitamini eksikliği

durumunda artış göstermektedir (198). Bu bağlamda, VAD koşullarında görülen defektif immun ve inflamatuar cevapların, NFκB'nin deregülasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4).

#### *4.6.1.2. Retinoik asitin sistemik etkileri ve tedavi amaçlı kullanımı*

Dermatolojik hastalıklardan akne vulgaris, rozasea, liken planus, psoriasis gibi hastalıkların tedavisinde lokal ve sistemik olarak kullanılan retinoik asitlerin epitel tamirinde, kolajen sentezinde, anjiyogenezde ve yara iyileşmesinde stimüle edici etkileri gözlemlenmiştir (24). Akne vulgaris, adölesanların (11-19 yaş) %85'ini etkileyen en yaygın cilt hastalıklarındandır.

**İsotretinoin**, aknede rol oynayan başlıca etiyolojik faktörlerin tümünü etkileyen tek tedavidir. Oral isotretinoin (13-cis-retinoik asit) ilk kez 1982 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından şiddetli akne tedavisi olarak onaylanmıştır. Bugüne kadar isotretinoinin etkinliği başka hiçbir tedaviyle değiştirilmemiş ve yirmi yıldan fazla bir süredir isotretinoin, birçok hastada uzun vadeli remisyon ve/veya önemli iyileşme sağlayan, klinik açıdan en etkili anti-akne tedavisi olarak kabul edilmektedir (199). Bu olağanüstü etkinliği, hücre döngüsünün ilerlemesini, hücresel farklılaşmayı, hücre hayatta kalmasını ve apoptozu etkileyerek sağlamaktadır. Sebum üretiminde önemli bir azalmaya neden olur, komedogenezi etkiler, yüzey ve duktal *Propionibacterium (P.) acnes'i* azaltır ve ant-iinflamatuar özelliklere sahiptir (200).

İsotretinoin, hiperkeratinizasyonu azaltarak komedogenezde önemli bir azalma sağlamaktadır. Bunun elde edildiği kesin mekanizma hala belirsizliğini korumakla beraber; isotretinoinin keratinositlerin metabolik aktivitesini etkilediğini gösteren tek çalışma, 2023 yılında Atalay ve ark. tarafından yapılmış olup, insan dişeti ve tükürük örneklerinde retinoik asit kullanımının etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sağlıklı periodonsiyumda sistemik retinoik asit kullananlarda, kontrollere kıyasla azalmış hβD-2 ($p$ = 0,042) tükürük seviyeleri saptamış, ancak hβD-1 veya hβD-3 seviyelerinde herhangi bir değişiklik göstermemiştir (12).

İsotretinoinin birçok yan etkisi vardır ancak çoğu öngörülebilirdir. Teratojenisite en ciddi potansiyel olumsuz etkilerden biri olarak kabul edilmektedir ve her kontrolde mutlaka hastaya bilgilendirme yapılmalıdır. Depresyon da dahil olmak üzere duygudurum değişiklikleri adolesanlar arasında yaygındır ve isotretinoin ile tedavi edilen akne hastalarında da rapor edilmiştir (201). Yaygın olarak görülen mukokutanöz yan etkiler doza bağımlıdır ve dozun değiştirilmesi ve/veya ek semptomatik tedavi ile tolere edilebilir hale getirilmektedir, genellikle nemlendiricilerin ve dudak merhemlerinin düzenli kullanımıyla kontrol edilebilmektedir. Bazen retinoid dermatit, şiddetli retinoid chelitis veya konjonktivit meydana gelmekte ve sıklıkla *Staphylococcus (S.) aureus'un* sekonder enfeksiyonu ile durum daha komplike hale gelebilmektedir. Bu hastaların antiseptikle birlikte orta kuvvette steroid merhemle tedaviye ihtiyacı olabilmektedir (200). Tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin ve lipitlerin izlenmesi gerekip gerekmediği konusunda birçok tartışma olmuştur, ancak tedaviye başlamadan önce bu testlerin yapılması önemlidir. Bu testlerde hemen hemen tüm hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselmeler meydana gelmekte ve tedavi durdurulduktan sonra hızla tedavi öncesi seviyelere dönmektedir. Avrupa Birliği Direktifi, bu araştırmaların başlangıçta, tedaviden 1 ay sonra ve tedavi boyunca 3 ayda bir yapılması gerektiğini öne sürmüştür (200). Oral isotretinoin alan hastaların çoğunda, uygulanan doza bağlı olarak 4-6 aylık bir akne tedavisi olumlu sonuçlar almak için yeterlidir. Yarı ömrü 22 saattir ve biyoyararlanımı %25'tir. Doz daha sonra klinik cevaba ve yan etkilerin varlığına veya yokluğuna göre ayarlanabilmektedir. Tedavi süresi, tedavi süresi boyunca uygulanan doza göre değişmektedir. Tedavi süresi, başlangıçtaki klinik akne derecesi puanlama tekniklerine ve ardından 4-8 haftalık takviyeye dayalı olarak aknenin en az %90'ının temizlenmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. A vitamininin plazmaya taşınması, dokuya alımı ve metabolizması yaş, cinsiyet ve genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen faktörler, sigara içme, diyet ve egzersiz gibi değiştirilebilir faktörler ve diyabet, hipertrigliseridemi gibi kronik sistemik hastalıklardan etkilenebilmektedir (200).

Retinoik asitler, kollajen sentezini uyarma, MMP aktivitesini inhibe etme, büyüme faktörleri ve sitokinlerin aktivitesini modüle edebilme özellikleriyle son zamanlarda dermal anti-aging tedavilerde de kullanılmaya başlamıştır (202). İçsel (intrinsik) cilt

yaşlanması, genomik instabilite, hücresel yaşlanma ve telomer kısalması gibi çeşitli faktörler tarafından tetiklenmektedir. Buna karşılık, dışsal (ekstrinsik) yaşlanma ise UV radyasyonu, hava kirliliği, tütün kullanımı ve alkol tüketimi gibi çevresel etkenlerle hızlanmaktadır. Bu dış faktörler yaşlanma sürecini hızlandırarak cildin erken yaşlanmasına neden olmaktadır. Yaşlanma süreci ilerledikçe, cilt bir dizi yapısal değişime uğramaktadır. Bu değişiklikler genellikle epidermisin incelmesi ve düzleşmesi ile karakterize edilirken, kolajen fibrillerinin yıkımı sonucunda dermiste hasar meydana gelmektedir. Ek olarak, "inflamaging" olarak adlandırılan kronik inflamatuar bir ortamın ortaya çıktığı gözlemlenmektedir (203). "İnflamaging" terimi, "inflamasyon" ve "aging" (yaşlanma) kelimelerinin birleşiminden türetilmiş olup, yaş ilerledikçe artma eğilimi gösteren, düşük dereceli ve sürekli inflamatuar bir durumu tanımlamaktadır (204). İnflamaging sürecinde, IL-6, TNF-α ve C-reaktif protein (CRP) gibi pro-inflamatuar belirteçlerin seviyelerinin yaşlı bireylerde sıklıkla yükseldiği gözlemlenmiştir. Özellikle IL-6, inflamaging'in önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve kronik hastalıkların karakteristik bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir (205). Retinol, ekstraselüler matriks yenilenmesi ve inflamasyon süreçlerinde rol oynayan büyüme faktörleri ve sitokinlerin aktivitesini de düzenleyerek anti-inflammaging olarak kullanılmaktadır (203).

#### *4.6.1.2.1. Retinoik asit kullanımına bağlı inflamatuar değişiklikler*

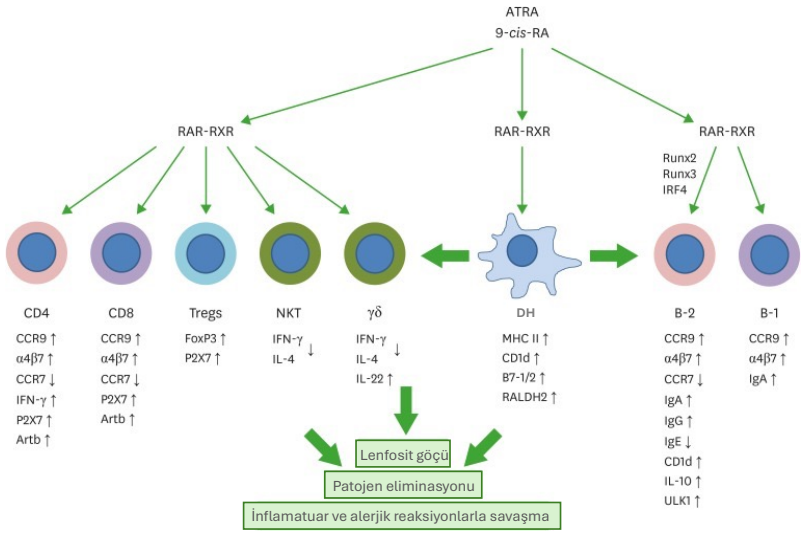
A vitamini, epitel bariyerinin bütünlüğünün korunmasında hayati bir öneme sahip olup, T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve NK hücreler gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinin olgunlaşması ve fonksiyonları üzerinde önemli etkiler göstermektedir (206,207).

Mikroorganizmalar epitel yüzeylere saldırdığında, sitokinler, β-defensinler ve antimikrobiyal peptitler (LL-37) ciltte belirgin bir şekilde indüklenmektedir (208). Enfeksiyonları kontrol altına almak amacıyla, retinoik asitler ciltteki β-defensin (hβD-1, -2, -3 ve -4) seviyelerini ve doğuştan gelen kimyasal savunma sistemini baskılamaktadır (209).

Ayrıca, retinoik asitler IFN-γ, IL-12 ve IL-23 gibi sitokinlerin gen ekspresyonunu aşağı-regüle etmekte; retinoik asit eksikliği ise IFN-γ üretiminde artışa ve IL-5 ile IL-10 sitokinlerinde azalmaya neden olmaktadır (210–212). Ek olarak, retinoik asitler TNF-α, IL-6, MCP-1 ve VEGF gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe etmektedir (213). Retinoik asitlerin santral sinir sistemi hücreleri üzerini etkisini değerlendiren bir in-vitro çalışmada retinoik asit uygulanan astrositlerin mRNA transkripsiyonlarının baskılandığı ve IL-1β, IL-6 ve TNF-α sitokinlerinin salınımının inhibe olduğu görülmüştür (214).

Retinoik asitler T hücrelerinin ($T_h$-17, $T_h$-1, $T_h$-2 ve $T_{reg}$) oluşumunu da dengede tutarak regüle etmektedirler (Şekil 4.4). Naif T hücreleri, bağırsak ilişkili lenfoid dokuda $T_{reg}$ hücrelerine dönüşebilmektedir. Bu dönüşümden, retinoik asit üreterek süreci yönlendiren bağırsak ilişkili dendritik hücreler sorumludur (215). Retinoik asitin $T_{reg}$ farklılaşması üzerindeki bu etkisinin, RARα aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (216). Bu önemli keşiften sonra yapılan çalışmalar, yüksek retinoik asit konsantrasyonlarının TGF-β ile birlikte kullanıldığında hem fare hem de insan $T_{reg}$ hücrelerinin *in vitro* ortamda çoğalmasını indüklediğini ortaya koymuştur (215,217,218) (murine), (219–222) (insan). Çok sayıda literatür, farmakolojik veya yüksek dozlarda retinoik asitin, fare modellerinde in vitro ortamda $T_h$17 hücre yanıtlarını baskılarken, $T_{reg}$ hücre oluşumunu indüklediğini göstermektedir (216,223,224). Ayrıca, yüksek dozda retinoik asit ilavesinin, insan $T_h$17 ve $T_h$1 hücre farklılaşmasını in vitro ortamda engellediği belirlenmiştir (225). Bu bulgu, farmakolojik dozlarda retinoik asitin, insan $CD4^+$ T hücrelerinde $T_h$1 ve $T_h$17 hücre farklılaşmasını inhibe edebileceğini düşündürmektedir. Deneysel periodontitis oluşturulan farelerle yapılan bir çalışmada oral retinoik asit tedavisinin *P. gingivalis* ile enfekte olmuş gingival dokularda $T_{reg}$ salınımını uyardığı, $T_h$17 hücrelerini inhibe ederek IL-17 salınımını azalttığı bulunmuştur (17). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, retinoik asitin çift yönlü bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmektedir. Buna göre, homeostatik durumda $T_{reg}$ hücreleri aracılığıyla $T_h$1 ve $T_h$17 yanıtlarını baskılarken, inflamasyon sırasında $T_h$1 ve Th17 hücre aracılı bağışıklık yanıtını destekleyebilmektedir. Bu bağlamda, retinoid ilaçlar farklı immünoregülatör mekanizmalar aracılığıyla hayati öneme sahip immünomodülatör roller

üstlenebilmektedir. Ancak retinoidlerin hangi hastalıkta tam olarak hangi kritik immün rolü üstlendiği henüz net açıklanamamıştır (226).




Şekil 4.4: T ve B hücrelerinin retinoik asit tarafından regülasyonu (195).

### *4.6.1.3. Retinoik asit ve periodonsiyum*

Retinoik asidin periodontal dokuların hücresel yanıtları üzerindeki rolü esas olarak in vitro çalışmalarla sınırlıdır. Periodontitis indüklenmiş farelerde retinoik asit uygulanması üzerine yapılan çalışmalar, retinoik asidin periodontal dokularda inflamatuar hücre göçünü baskılayarak ve IL-17A ekspresyonunu azaltıp IL-10'u artırarak alveolar kemik yıkımını azalttığını ortaya koymuştur (17). Yine farelerde yapılan bir çalışmada A vitamininden yoksun bir diyetle beslenen farelerde periodontal ligament yapısının bozuk olduğu, retinoik asidin dental dokuların gelişiminde de etkin rol oynadığı gösterilmiştir (227).

Retinoik asit tedavisi ile ilgili insan üzerinde yapılan birkaç çalışma, düzenli retinoik asit kullanımının, tükürükteki MMP-9 aktivitesini ve hβD-2 seviyesini baskılayarak gingival inflamasyondan bağımsız olarak anti-inflamatuar bir süreç başlattığını bildirmiştir (12,18). Retinoik asidin insan dişeti epitel bariyeri üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışmada retinoik asidin, sıkı bağlantı proteinlerinin (Tight

junction proteinleri) değiştirilmiş ekspresyonuyla, epitel bariyerine pozitif etki sağladığı gösterilmiştir (228). Bununla birlikte ilginç bir şekilde, son zamanlarda retinolün, retinol bazlı periodontal rejeneratif tedavilerde yeni bir yol açabilecek bir özellik olan nükleer bazların demetilasyonu ile hücresel epigenetiği etkileme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir (229).

İnsan morfogenezinde etkin rol oynayan retinoik asitlerin, periodontal sağlığın idamesinde ve periodontal enfeksiyondaki yeri yapılan çalışmalarla önem kazanmaktadır. Çalışma grubumuz tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada sistemik retinoik asit kullanımının hβD1, hβD2, hβD3 seviyelerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 34 sistemik asit kullanan ve 35 sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde totalde 69 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların periodontal indeksleri kaydedilmiştir. Hastalardan serum, tükürük ve dişeti dokusu alınarak serum ve tükürükte immunoassay kitler ve dişeti dokusunda ise immunohistolojik yöntemler kullanılarak hβD1, hβD2 ve hβD3 seviyeleri değerlendirilmiştir. Sistemik retinoik asit kullanan hastalarda sağlıklı gruba göre tükürük hβD2 seviyelerinin azaldığı, hβD1 ve hβD3 seviyelerinin değişmediği görülmüştür (12). Bu çalışma bilgimiz dahilinde isotretinoinin keratinositlerin metabolik aktivitesini etkilediğini gösteren tek çalışmadır.

Periodontal sağlık ve retinoik asit arasındaki etkileşimi gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu durumlar arasındaki mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde insan üzerinde uzunlamasına tasarlanmış çalışmaların azlığı, retinoik asit kullanımıyla ilgili müdahale çalışmalarını etik açıdan zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, retinoidler, akne vulgaris gibi durumların tedavisinde hem topikal hem de sistemik olarak yaygın bir şekilde reçetelenen ilaçlardır (24) ve bu durum uzun süreli retinoik asit kullanımının inflamatuar etkilerini incelemek için uygun bir model sunmaktadır.

Çalışmamızın amacı periodontal durum ve retinoik asit arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması ve retinoik asidin periodontal dokuların inflamatuar cevabındaki etkilerinin belirlenmesidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre retinoik asit/ilaç kullanım

süresi/tükürük akış hızı/periodonsiyum savunma mekanizması karmaşık sarmalının çözümleneceği öngörülmektedir. Çalışma sonucunda elde edilmesi beklenen bulgular ile, periodontal sağlık ve retinoik asit kullanımına bağlı inflamatuar mekanizmaları (sitokin ve kemokinler açısından) kapsayan retinoik asit ile ilişkili diğer sistemik hastalıklarda kullanılabilecek farklı önleyici ve/veya terapötik yaklaşımların geliştirilme potansiyeli mevcuttur. Buna ek olarak özellikle genç nüfusta yaygın olarak kullanılan ilacın etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek olası ağız içi durumlar açıklığa kavuşturulabilir ve bu grup hastalar için özel ağız /dişeti bakım protokollerinin oluşturulmasından bahsetmek mümkün olabilir. Böylece genç bir grup hastanın uzun dönem oral sağlığı bilimsel veriler dayandırılarak doğru zamanda doğru bir yönlendirme ile idame ettirilebilir.

Ayrıca bilgimiz dahilinde ilk defa yeterli sayıda katılımcının olduğu belirli zaman aralıklarında boylamsal olarak değerlendirilecek bir gruba ait detaylı dental durum tarama verileri sağlanabilecektir.

Çalışmamızın hipotezi sistemik oral retinoik asit kullanımının oral (tükürük) ve sistemik (serum) inflamatuar sitokin ve kemokin seviyelerini düşüreceğidir.

# 5. MATERYAL METOT

## 5.1. Hasta Seçimi ve Örneklem Büyüklüğü

Eylül 2023-Temmuz 2024 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi dermatoloji kliniklerine başvuran ve dahil etme kriterlerine uyan tüm hastalar davet edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın İstanbul Medipol Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'nun 22.12.2022 tarihli toplantısında alınan 1108 sayılı kararına göre etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiş ve bu karar 2000 yılında yeniden düzenlenen, 1975 Helsinki Bildirgesi ile uyum göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 17 yaşından büyük ve 30 yaşından küçük olmak,
- Akne vulgaris için retinoik asit (isotretinoin (13- cis-retinoik asit)) tedavisi endikasyonu konulmuş olmak,
- Hamile olmamak,
- Alkolizme sahip olmamak,
- Oto immün herhangi bir hastalığı bulunmamak,
- Kronik iltihabi bir hastalığı bulunmamak,
- Son 3 ay içinde anti-mikrobiyal ve/veya anti-inflamatuar ilaç kullanmamak,
- Herhangi bir ortodontik aparey kullanmamak,
- 3. molar dişler haricinde okluzyonda en az 20 daimi doğal dişi mevcut olmak,
- Periodontal olarak sağlıklı olmak,
- Son 6 ay içinde cerrahi olmayan periodontal tedavi görmemiş olmak,
- Son 1 yıl için cerrahi periodontal tedavi görmemiş olmak,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmektir.

Dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uyan tüm bireyler periodontal muayeneye davet edilmiştir. Davet edilen tüm katılımcılara çalışma protokolü hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onamları (Ek-1: Gönüllü Onam Formu) alınmıştır.

### 5.2. Klinik Periodontal Tanı

Klinik periodontal tanı 2017 Periodontal ve Peri-implant Hastalıkları ve Durumları Dünya Çalıştayında belirlenen sınıflamaya göre yapılmıştır (230).
Dahil edilme kriterlerine uygunluk gösteren bireylerin periodontal incelemeleri klinik ve radyografik kriterlere göre yapılmıştır. Çalışmaya retinoik asidin periodonsiyum üzerindeki inflamatuar etkisini diğer olası faktörlerin etkisi olmaksızın değerlendirebilmek amacıyla sadece periodontal olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

- *Periodontal olarak sağlıklı:* Sondalanabilen cep derinliğinin ≤ 3mm, radyografik kemik kaybının olmaması ve SKİ'nin %10'dan az olması durumudur.

#### 5.2.1. Klinik periodontal veriler

Katılımcıların sondlanan cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), sondlamada kanama indeksi (SKİ), plak indeksi (Pİ) ve dişeti çekilmesi (DÇ) değerlerini içeren klinik periodontal ölçümler tek bir araştırmacı (B.G) tarafından kaydedilmiştir. Ölçümler, William's işaretli periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) ile yapılmıştır. Ek-2'de periodontal ölçümleri kaydetmek amacıyla kullanılan periodontal indeks formu bulunmaktadır.

#### *5.2.1.1. Sondlanan cep derinliği (SCD)*

Çalışmaya katılan tüm bireylerden SCD ölçümleri, Williams periodontal sondası (Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) kullanılarak araştırmaya dahil edilen her diş için milimetre cinsinden kaydedilmiştir. Her hasta için ölçülen tüm yüzeylerin ortalaması hesaplanmıştır.

#### *5.2.1.2. Sondlamada kanama indeksi (SKİ)*

Cep tabanı ve cep epitelinin inflamatuar durumunu saptamak amacı ile dişlerin sondlama derinliği ölçümü yapıldıktan 30 saniye sonra kanama olup olmamasına göre kanama var ise pozitif (+) ve kanama yok ise negatif (-) olarak skorlama yapılmıştır. SKİ'nin yüzdelik değeri, her hastada aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

Kanayan yüzey sayısı / toplam diş yüzeyi sayısı x 100.

#### *5.2.1.3. Dişeti çekilmesi (DÇ)*

Mine-sement sınırı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe dişeti çekilmesi miktarını belirtmektedir. Bu çalışmada, tüm bireylerin ağzındaki dişlerin dişeti çekilmesi miktarı ölçülmüştür. Ölçümler Williams periodontal sondu kullanılarak yapılmış ve kaydedilmiştir.

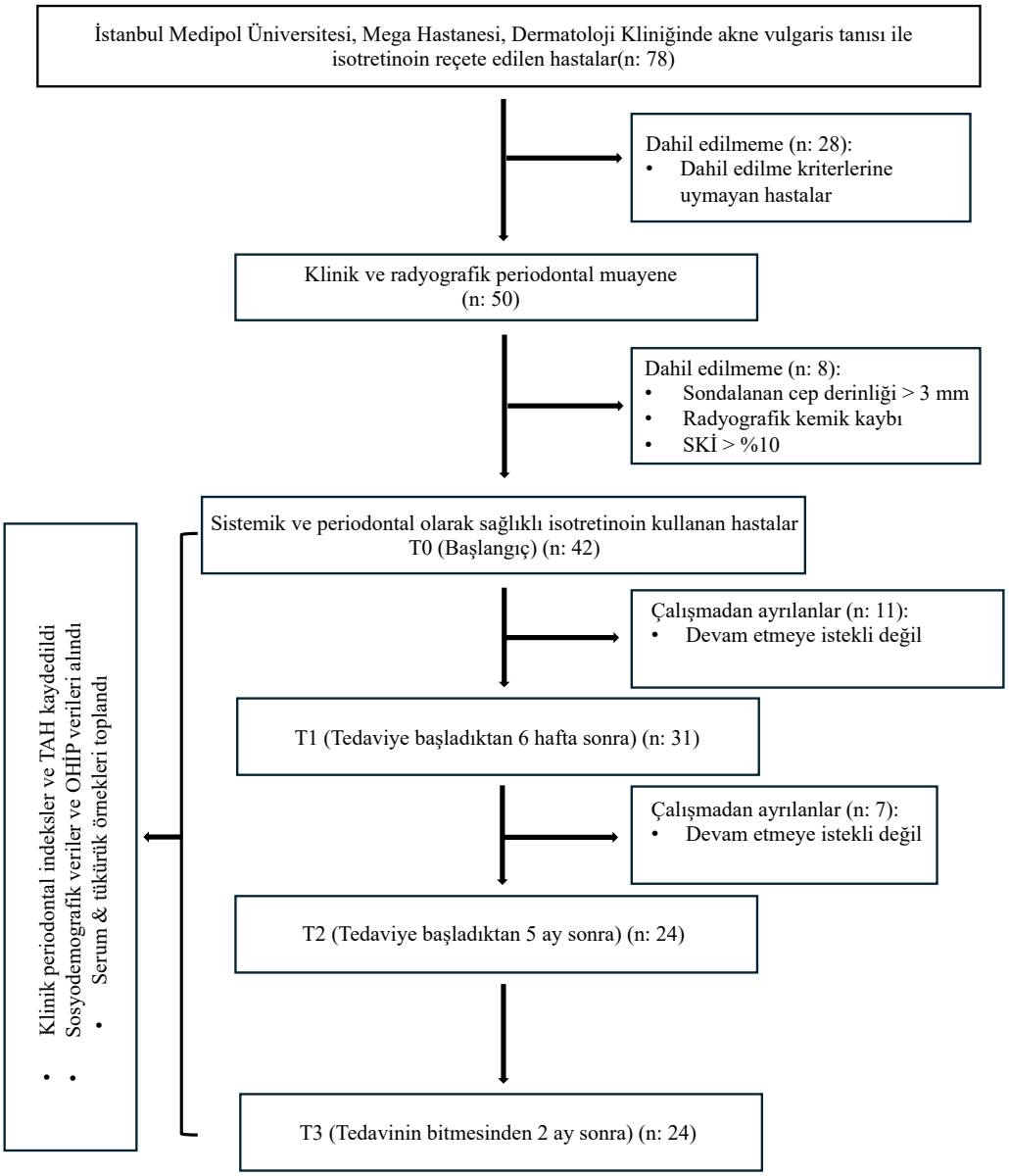
#### *5.2.1.4. Klinik ataçman seviyesi (KAS)*

Mine-sement sınırı ve dişeti oluğu tabanı arasındaki mesafe klinik ataçman seviyesini belirtmektedir. DÇ ve SD ölçümlerinin toplanması ile KAS değerleri elde edilmiştir. Her hasta için değerler; tüm bölgeler için ortalama olarak hesaplanmıştır.

#### *5.2.1.5. Plak indeksi (Pİ)*

Çalışmada dental plak varlığının değerlendirilmesinde O' Leary plak indeksi (Pİ) kullanılmıştır (231). Her dişte tespit edilen plak "+" olarak işaretlenerek toplam "+" bölge sayısına göre plak yüzdesi hesaplanmıştır.

Periodontal muayeneler sonrasında 42 sistemik ve periodontal olarak sağlıklı katılımcı çalışmaya alınmıştır. Tüm katılımcılar küresel akne derecelendirmesine göre (232) orta ve şiddetli akne vulgaris veya nodüler akne tedavisi için bir dermatolog kontrolünde 6 ay boyunca 0,5-1 mg/kg isotretinoin (13-cis-retinoik asit) tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır. Hastaların dermatoloji kliniğinde yapılan rutin kontrollerinde dermatolog (A.B.) tarafından tam kan sayımı, trigliserid, kolesterol ve Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST) seviyeleri de değerlendirilmiştir ve tüm değerlerin normal aralıklarda olduğundan emin olunmuştur. Çalışma süresinde totalde 16 katılımcı gönüllü olarak tedaviye devam etmekten vazgeçmiştir. Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı 24'tür. Çalışmaya uygun olan katılımcıların seçilmesine dair detaylı şema Şekil 5.1'de verilmiştir.




Şekil 5.1: Çalışmaya uygun katılımcıların seçilmesine dair akış tablosu

### 5.3. Sosyodemografik Verilerin Toplanması ve Anket Formu

Katılımcılardan alınan onam sonrası sosyodemografik veriler bir anket ile kaydedilmiştir (Ek-3: Sosyodemografik veri anketi). Hastaların yaş, cinsiyet, diş fırçalama sıklıkları, diş ipi ya da arayüz fırçası kullanımları ve sıklıkları, boyları, kiloları, eğitim düzeyi, gelir seviyesi ve tedavi süresince hissettikleri oral değişimlere dair cevapları (tükürük miktarı bildirimi, aft ve yanma) kaydedilmiştir.

### 5.4. OHIP14-TR ölçeğinin uygulanması

Çalışmaya katılan her hastaya OHIP14-TR ölçeği yüz yüze olacak şekilde uygulanmıştır. OHIP14 TR ölçeğinin değerlendirilmesinde Likert cevap sistemi kullanılmıştır.

Likert cevap sistemi:
0= hiçbir zaman
1=çok az
2=ara sıra
3=oldukça sık
4=sık sık

Değerlendirilme, katılımcının her bir maddeye verdiği cevapların toplam skoru olarak alınmıştır. Yani etkilerin sıklığı her bir sorunun cevabı toplanarak hesaplanmıştır. Toplam skor en az 0, en yüksek 56 olmuştur (233) (Ek-4: OHIP14-TR ölçeği).

## 5.5. Hasta Örneklerinin Toplanması

### 5.5.1. Tükürük örneklerinin toplanması

Araştırmaya katılan tüm bireylerden, uyarılmamış tükürük örnekleri herhangi bir tedavi veya klinik ölçüm yapılmadan önce ve sabah saatlerinde aç karnıyla toplanmıştır. Tükürme öncesinde hastaların ağzını distile su ile çalkalaması istenmiştir. Tükürük toplama sırasında hastalar buz verilerek ve kabı direkt el ile değil buza sararak tutmaları söylenmiştir. Gönüllülerin ortalama 10 dakika boyunca 50 mL falcon tüpe tükürmeleri istenmiştir. Toplanan örnekler 10 dk süreyle 2800 rpm'de santrifüj edilmiştir. Sonrasında 500 ul standart hacimde steril eppendorf tüplerinde deney dönemine kadar -80 °C'de saklanmıştır (12).

Her hasta için ayrı ayrı Tükürük akış hızı (TAH) hesaplanmış ve kaydedilmiştir.
TAH= 10 dk içinde hastanın tükürdüğü miktar mL / 10 dk

Tükürük örnekleri ve TAH kaydı her hasta için T0, T1, T2 ve T3 dönemlerinde tekrar toplanmış ve kaydedilmiştir.

### 5.5.2. Serum örneklerinin toplanması

Araştırmaya katılan tüm bireylerden alınan serum örnekleri herhangi bir tedavi veya klinik ölçüm yapılmadan önce ve sabah saatlerinde kırmızı kapaklı falcon tüpleri ile ortalama 5 mL toplanmıştır. Toplanan örnekler 10 dk süreyle 4000 rpm'de santrifüj edilerek kan ve serum ayrıştırılmıştır. Elde edilen serum örnekleri 500 ul standart hacimde steril eppendorf tüplerinde -80°C'de saklanmıştır (234).

Serum örnekleri her hasta için T0, T1, T2 ve T3 dönemlerinde tekrar toplanmıştır.

Katılımcılardan alınan tükürük ve serum örnekleri biyolojik materyal taşıma yönetmeliğine uygun olacak şekilde hazırlanmıştır. Tükürük ve serum örneklerinde denatürasyonu önlemek amacıyla – 80°C'yi muhafaza ederek, kuru buz ve strafor

kutuyla soğuk zincir sağlanarak Turku Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne transferi sağlanmıştır.

### 5.6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Değerlendirilme Zamanları

Retinoik asidin zaman bağlı etkilerini detaylı bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla bu çalışmaya dahil edilen hastaların belirli zaman aralıklarında izlenmesi planlanmıştır. (Şekil 5.2) Her değerlendirme zamanında demografik veriler, OHIP verileri, periodontal indeksler alınmış, TAH tespiti yapılmış ve tükürük ve serum örnekleri toplanmıştır. Olası değerlendirme zamanları aşağıda belirtildiği şekildedir:

- Başlangıç (T0): Retinoik asit tedavisine başlamadan hemen önce (başlama tarihinden en fazla 1 hafta önce)
- 1. Değerlendirme (T1): Retinoik asit kullanıma başladıktan 6 hafta sonra (201)
- 2. Değerlendirme (T2): Retinoik asit kullanımına başladıktan 5 ay sonra (200)
- Son değerlendirme (T3): Retinoik asit tedavisi bittikten 2 ay sonra (185)

### 5.7. Tükürük ve Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizleri

Turku Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Laboratuvarı'na aktarılan örneklerin analizleri için zaman planlaması yapılmıştır. Tükürük ve serum örneklerindeki IL-1β, IL-8 ve MCP-1 sitokin konsantrasyonlarının tespiti için Luminex® 200™ (R&D Systems, Minneapolis, ABD), Bio-Plex Pro™ (Bio-Rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) İnsan Kemokin Testi (IL-1β, IL-8 ve MCP-1) kullanılmıştır.

Her bir sitokin için tespit limiti (Limit of Detection-LOD) değerleri şu şekilde belirlenmiştir: IL-1β için 0.1 pg/ml, IL-8 için 0.04 pg/ml ve MCP-1 için 0.1 pg/ml.

### 5.7.1. Luminex yönteminin uygulanması

Bio-Plex Pro™ İnsan Sitokin Testleri, serum, plazma ve hücre kültürü süpernatantları gibi çeşitli örnek türlerinde birden fazla sitokin, kemokin ve büyüme faktörünü eşzamanlı olarak ölçmek için tasarlanmış çoklu manyetik boncuk tabanlı immünoassaylerdir.

#### *5.7.1.1. Başlangıç hazırlıkları*

Kuyu levhası diyagramları hazırlanıp, Luminex cihazı hazır hale getirilmiştir (Başlatma/ısıtma; en az 30 dk). Buzdolabındaki tüm serum ve tükürük örnekler oda sıcaklığına getirilmiştir. Örnekler çözüldükten sonra vortekslenerek karıştırılmıştır. Boncuklar sağlanan test tamponu kullanılarak gerekli konsantrasyona seyreltilmiştir.

#### *5.7.1.2. Test prosedürü*

1. Her kuyucuğa 50 µl hazırlanan 1x boncuk çözeltisi eklenmiştir.

2. Bağlanmamış bileşenleri gidermek için plakalar iki kez 100 µl yıkama tamponu ile yıkanmıştır.

3. Uygun kuyucuklara 50 µl standartlar, örnekler ve kontroller eklenmiştir.

4. Plakalar kapatma bandı ile kapatılmış ve oda sıcaklığında 850 ± 50 rpm'de bir çalkalayıcı üzerinde 30 dakika inkübe edilmiştir.

5. Plakalar yıkama tamponu ile üç kez yıkandıktan sonra, her kuyucuğa 25 µl hazırlanan 1x saptama antikoru çözeltisi eklenmiştir.

6. Plakalar kapatılmış ve oda sıcaklığında 850 ± 50 rpm'de bir çalkalayıcı üzerinde 30 dakika inkübe edilmiştir.

7. Başka bir yıkama adımından sonra, her kuyucuğa 50 µl hazırlanan 1x streptavidin-fikoeritrin (SA-PE) çözeltisi eklenmiştir.

8. Plakalar kapatılmış ve oda sıcaklığında 850 ± 50 rpm'de bir çalkalayıcı üzerinde 10 dakika inkübe edilmiştir.

9. Plakalar üç kez yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Boncuklar 125 µl test tamponunda süspanse edilmiş ve iyice karışmasını sağlamak için 850 ± 50 rpm'de 30 saniye çalkalanmıştır.

#### *5.7.1.3. Veri toplama*

Kapatma bandı çıkarılmış ve Bio-Plex® Sistemi kullanarak veriler toplanmıştır. Cihaz ayarlarının gerçekleştirilen spesifik teste uygun şekilde yapılandırıldığından emin olunmuştur.
Bu iş akışına uyularak, örneklerdeki birden fazla sitokinin doğru ve tekrarlanabilir ölçümü sağlanmıştır.

### 5.7.2. Tükürük örneklerinde protein tayini

Tükürük örneklerindeki protein konsantrasyonları, mikroplaka yöntemi kullanılarak Pierce BCA Protein Assay Kiti (Kat. No: 23225, Thermo Fisher Scientific, ABD) ile belirlenmiştir.

Tükürük örnekleri 3 µl tükürük örneği +57 µl distile su olacak şekilde 1:20 oranında dilüe edilmiştir. 25 µl'lik örnekler tabakadaki kuyucuklara yerleştirilmiştir. 200 µl WR (Working Reagent) kuyucuklara eklenerek 30 saniye boyunca plaka karıştırıcı üzerinde örnekler ile WR'ın karışması sağlanmıştır. Plaka 37$^{o}$C'de 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında plaka, 569 nm dalga boyunda plaka okuyucu (ThermoScientific Multiscan FC) tarafından okunup, protein miktarları bilgisayar programıyla (Skanit RE 4.1) hesaplanmıştır.

### 5.8. İstatistiksel Analizler

Bugüne kadar sistemik retinoik asit kullanıcılarının tükürük veya serum IL-1β, IL-8, MCP-1 seviyelerini araştıran bir longitudinal çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmanın başlangıcından önce örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmamıştır. Eylül 2023-Temmuz 2024 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi dermatoloji kliniklerine başvuran ve dahil etme kriterlerine uyan tüm hastalar davet edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Sitokin seviyelerindeki anlamlı farkları güvenilir şekilde tespit etmek için örneklem büyüklüğünün yeterliliğini değerlendirmek amacıyla, tekrar eden ölçümler için tek örneklemli bir çalışmanın post-hoc örneklem büyüklüğü R 4.4.1 (package pwr2, function pwr.1way) kullanılarak hesaplanmıştır. Etki büyüklüğü, Cohen's f=1.147, MCP-1 (pg/ml) için, 25,312 genel ortalama ve 21,545 standart sapma (SD) ile hesaplanmıştır. Pwr.1way fonksiyonu kullanılarak, toplam 24 örneklem büyüklüğü, 0,05 alfa seviyesi ve dört eşit büyüklükte bağımlı grup için güç %99 (beta = 0,01) olarak tahmin edilmiştir.

Tüm veriler bir yazılım programı (SPSS Statistic 29.0, IBM) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak test edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanılmıştır. Tüm parametreler için veri dağılımı normal olmadığından, takip ziyaretleri arasındaki ağız içi klinik parametreler ile tükürük ve serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeylerindeki değişiklikler Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. Çiftler arası karşılaştırmalarda, Bonferroni düzeltmelerinden sonra Dunn-Bonferroni post hoc testleri kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Cochran's Q testi kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# 6. BULGULAR

## 6.1. Sosyodemografik ve Periodontal Veriler

Çalışmamızda sistemik ve periodontal sağlıklı 24 retinoik asit kullanan katılımcı dahil edilmiştir.

Katılımcılar 13 kadın (%54,2) ve 11 erkekten (%45,8) oluşmaktadır. Katılımcıların yaş ortalamaları 22,79±3,62 yıldır. Vücut kitle indekleri 18.6 ile 25.7 kg/$m^2$ arasında değişmekte olup, ortalaması 21.64±2.00 kg/$m^2$ dir. %50'si lise, %50'si üniversite mezunudur. %41.7'sinin gelir düzeyi 15000 TL'den fazladır.

Katılımcıların sadece T0'da kaydedilen, değişmeyen yaş, cinsiyet, eğitim, gelir ve vücut kitle indeksi dağılımları tabloda belirtilmiştir. (Tablo 6.1)

| **Sosyodemografik veriler** | | | |
|---|---|---|---|
| **Cinsiyet (n, %)** | Kadın | 13 | 54,20 |
| | Erkek | 11 | 48,80 |
| **Yaş (min-max, ort±ss)** | | 18-30 | 22,79±3,62 |
| **VKİ (kg/$m^2$) (min-max, ort±ss)** | | 18,6-25,7 | 21,64±2,00 |
| **Eğitim (n, %)** | Lise | | 50,00 |
| | Üniversite | | 50,00 |
| **Gelir (n, %)** | 5000'den az | 6 | 25 |
| | 5000-10000 TL | 1 | 4,2 |
| | 10000-15000 TL | 7 | 29,2 |
| | 15000 TL den fazla | 10 | 41,7 |

Tablo 6.1: Katılımcıların sosyodemografik dağılımı

Katılımcıların T0,1,2,3 kontrol zamanlarında diş fırçalama sıklıkları (p>0.05), elektrikli diş fırçası kullanımları (p>0.05) ve diş ipi kullanımlarında (p>0.05) istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (Tablo 6.2).

| | | T0 | T1 | T2 | T3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | *p* |
| **Diş fırçalama sıklığı** | Düzensiz | 5 (%20,8) | 5 (%20,8) | 5 (%20,8) | 5 (%20,8) | 0,112 |
| | Bir kez | 4 (%16,7) | 4 (%16,7) | 2 (%8,3) | 2 (%8,3) | |
| | İki ve fazla | 15 (%62,5) | 15 (%62,5) | 17 (%70,8) | 17 (%70,8) | |
| **Elektrikli fırça kullanımı** | Hayır | 20 (%83,3) | 20 (%83,3) | 20 (%83,3) | 20 (%83,3) | 1,000 |
| | Evet | 4 (%16,7) | 4 (%16,7) | 4 (%16,7) | 4 (%16,7) | |
| **Diş ipi kullanımı** | Hayır | 17 (%70,8) | 17 (%70,8) | 17 (%70,8) | 17 (%70,8) | 1,000 |
| | Düzensiz | 6 (%25) | 6 (%25) | 6 (%25) | 6 (%25) | |
| | Bir kez | 1 (%4,2) | 1 (%4,2) | 1 (%4,2) | 1 (%4,2) | |

Tablo 6.2: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında diş fırçalama sıklığı, elektrikli diş fırçası kullanım ve diş ipi kullanımı sıklıklarına ilişkin değişimlerin değerlendirilmesi. Veriler Friedman testi ve Cochran’s Q testi ile karşılaştırılmıştır.

Katılımcıların T0,1,2,3 kontrol zamanlarında hasta tükürük miktarı bildiriminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p$=0.001). T1 zamanındaki tükürük miktarı bildirim oranı (%66.7), T0 (%8.3) ($p$=0.001), T2 (%16.7) ($p$=0.001) ve T3 (%0) ($p$=0.001) zamanlarından anlamlı şekilde yüksektir ($p$<0.05). Diğer zamanlardaki tükürük bildirim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p$>0.05) (Tablo 6.3)

Katılımcıların T0,1,2,3 kontrol zamanlarında yanma hissi bildiriminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($p$=0.007). T1 zamanındaki yanma hissi bildirim oranı (%16.7), T0 (%0) ($p$=0.028), T2 (%0) ($p$=0.028) ve T3 (%0) ($p$=0.028) zamanlarından anlamlı şekilde yüksektir ($p$<0.05). Diğer zamanlardaki yanma hissi bildirim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p$>0.05) (Tablo 6.3).

Katılımcıların T0,1,2,3 kontrol zamanlarında aft lezyonu görülme sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p$>0.05) (Tablo 6.3).

| | | T0 | T1 | T2 | T3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | *p* |
| **Hasta tükürük miktarı bildirimi** | Hayır | 22 (%91,7) | 8 (%33,3) | 20 (%83,3) | 24 (%100) | |
| | **Evet** | **2 (%8,3)** | **16 (%66,7)** | **4 (%16.7)** | **0 (%0)** | **0,001** |
| **Yanma Hissi** | Hayır | 24 (%100) | 20 (%83,3) | 24 (%100) | 24 (%100) | |
| | **Evet** | **0 (%0)** | **4 (%16,7)** | **0 (%0)** | **0 (%0)** | **0,007** |
| **Aft lezyonu** | Hayır | 19 (%79,2) | 18 (%75) | 19 (%79,2) | 21 (%87,5) | 0,096 |
| | Bazen | 5 (%20,8) | 6 (%25) | 5 (%20,8) | 3 (%12,5) | |

Tablo 6.3: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında hasta tükürük miktarı bildirimi, yanma hissi ve aft lezyonu varlığının değişimlerin değerlendirilmesi. Veriler Cochran's Q testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlı sonuçlar kalın harflerle gösterilmiştir. $p$<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinden ölçülüp kaydedilen periodontal verilerin (sondlanan cep derinliği (SCD), dişeti çekilmesi (DÇ), klinik ataçman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ), sondlamada kanama indeksi (SKİ)) ortalamaları hesaplanmıştır ve hastaların periodontal durumları sağlıklı ve gingivitis yüzdesi şeklinde kaydedilmiştir.

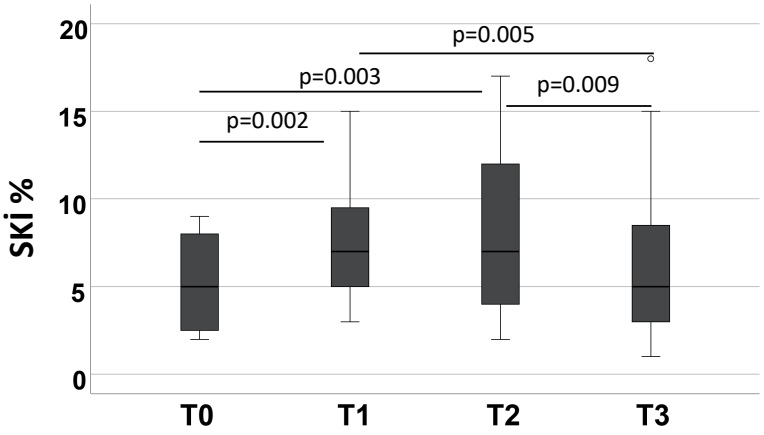
SCD değerleri ortalaması T0 için 1,41±0,33 mm, T1 için 1,42±0,33 mm, T2 için 1,45±0,35 mm ve T3 için 1,47±0,34 mm olarak bulunmuştur. DÇ ortalamaları T0, T1 ve T2 için 0,01±0,02 mm iken T3 için 0,01±0,03 mm olarak bulunmuştur. KAS ortalamaları T0, T1 ve T3 takip zamanlarında 0,40±0,75 mm iken T2 için 0,40±0,76 mm olarak bulunmuştur. Hesaplanan ortalama Pİ yüzdeleri T0 için 12,62±8,66, T1 için 12,20±8,33, T2 için 12,04±8,59 ve T3 için 11,62±8,20 olarak bulunmuştur. Hastaların periodontal tanılarında gingivitis görülme oranı T0'da %0, T1'de %16,7, T2'de %33,3 ve T3'te %16,7 olarak bulunmuştur (Tablo 6.4). SKİ yüzdeleri T0 için 5,21±2,71, T1 için 7,67±3,54, T2 için 8,58±6,15 ve T3 için 6,37±4,38 olarak bulunmuştur (Tablo 6.4 ve Şekil 6.1).

| **Tüm ağız periodontal parametreler** | | **T0** | **T1** | **T2** | **T3** | ***p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **SCD(mm) (ort±sd)** | | 1,41±0,33 | 1,42±0,33 | 1,45±0,35 | 1,47±0,34 | 0,219 |
| **DÇ(mm) (ort±sd)** | | 0,01±0,02 | 0,01±0,02 | 0,01±0,02 | 0,01±0,03 | 0,061 |
| **KAS(mm) (ort±sd)** | | 0,40±0,75 | 0,40±0,75 | 0,40±0,76 | 0,40±0,75 | 0,792 |
| **Pİ% (ort±sd)** | | 12,62±8,66 | 12,20±8,33 | 12,04±8,59 | 11,62±8,20 | 0,091 |
| **SKİ% (ort±sd)** | | **5,21±2,71** | **7,67±3,54** | **8,58±6,15** | **6,37±4,38** | **0,001** |
| **Periodontal tanı n (%)** | Sağlıklı | 24 (%100) | 20 (%83,3) | 16 (%66,7) | 20 (%83,3) | |
| | **Gingivitis** | **0 (%0)** | **4 (%16,7)** | **8 (%33,3)** | **4 (%16,7)** | **0,014** |

**SCD: Sondlanan cep derinliği, DÇ: Dişeti çekilmesi, KAS: Klinik ataçman seviyesi, Pİ: Plak indeksi, SKİ: Sondlamada kanama indeksi**

Tablo 6.4: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında tüm ağız periodontal parametreleri. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testleriyle belirlenmiştir. Tüm veriler Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. Çiftler arası karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeleri ile Dunn-Bonferroni post-hoc testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı sonuçlar kalın harflerle gösterilmiştir. $p<0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Ağızdaki tüm dişlerden alınan SCD, DÇ, KAS ve Pİ değerlerinde takipler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Periodontal tanıda görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p$=0.014). T2 zamanındaki gingivitis görülme oranı (%33.3), T0'dan (%0) anlamlı şekilde yüksektir (T2 ile T0 arasında $p$=0.007). Diğer zamanlardaki peridontal tanı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p$>0.05) (Tablo 6.4) SKİ retinoik asit tedavisi sırasında başlangıç değerine (T0) kıyasla artmıştır (T0 ve T1 arasında $p$=0,002, T0 ve T2 arasında $p$=0,003). Tedavi sonrasında ise azalma göstermiştir (T3 ve T1 arasında $p$=0,005, T3 ve T2 arasında $p$=0,09) (Tablo 6.4 ve Şekil 6.1).




Şekil 6.1: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ) değişimleri. SKİ(%)'deki değişiklikler Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. Çiftler arası karşılaştırmalarda, Bonferroni düzeltmelerinden sonra Dunn-Bonferroni post hoc testleri kullanılmıştır. $p$<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 6.2. OHIP-14TR Verileri

Uzun süreli retinoik asit kullanımının sebep olacağı öngörülen oral değişikliklerin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla T0,1,2,3 kontrol zamanlarında OHIP-14TR skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p$>0.05) (Tablo 6.5).

| | **T0** | **T1** | **T2** | **T3** | ***p*** |
|---|---|---|---|---|---|
| **OHIP (ort±ss)** | 2,42±4,06 | 2,21±3,86 | 2,21±3,93 | 2±3,76 | 0,060 |

Tablo 6.5: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında ağız için bulgularda görülen değişimlerin değerlendirilmesi. Değişiklikler Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. $p$<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

OHIP skorları ve klinik periodontal veriler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde T0 zamanında;

1. OHIP skoru ile Pİ düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%45.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.027) (Tablo 6.6).
2. OHIP skoru ile SKİ düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%42.4) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.039) (Tablo 6.6).
3. Pİ düzeyi ile SKİ düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%66.5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.001) (Tablo 6.6).
4. Pİ düzeyi ile CD düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%50.7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulunmuştur ($p$=0.011) (Tablo 6.6).
5. SKİ düzeyi ile CD düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%65.5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.001) (Tablo 6.6)
6. DÇ düzeyi ile KAS düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%98.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.001) (Tablo 6.6).

| **T0** | | **OHIPTR** | **TAH** | **Pİ** | **SKİ(%)** | **SCD** | **DÇ** | **KAS** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **OHIPTR** | r | 1,000 | | | | | | |
| | p | . | | | | | | |
| **TAH** | r | 0,010 | 1,000 | | | | | |
| | p | 0,962 | . | | | | | |
| **Pİ** | r | 0,451 | -0,221 | 1,000 | | | | |
| | p | **0,027** | 0,300 | . | | | | |
| **SKİ (%)** | r | 0,424 | -0,061 | 0,665 | 1,000 | | | |
| | p | **0,039** | 0,776 | **0,001** | . | | | |
| **SCD** | r | 0,041 | 0,101 | 0,507 | 0,655 | 1,000 | | |
| | p | 0,850 | 0,640 | **0,011** | **0,001** | . | | |
| **DÇ** | r | 0,113 | -0,082 | 0,159 | 0,201 | 0,222 | 1,000 | |
| | p | 0,599 | 0,702 | 0,457 | 0,346 | 0,297 | . | |
| **KAS** | r | 0,071 | -0,133 | 0,190 | 0,228 | 0,257 | 0,988 | 1,000 |
| | p | 0,742 | 0,534 | 0,373 | 0,283 | 0,226 | **0,001** | . |

Tablo 6.6: T0 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu. Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı sonuçlar kalın harflerle gösterilmiştir. $p$<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştr.

OHIP skorları ve klinik periodontal veriler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde T1 zamanında;

1. OHIP-14TR skoru ile Pİ düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%46.3) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.023) (Tablo 6.7).
2. OHIP-14TR skoru ile SKİ düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%54) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.006) (Tablo 6.7).
3. Pİ düzeyi ile SCD düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%49.3) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.014) (Tablo 6.7).
4. DÇ düzeyi ile KAS düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%99.3) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p=0.001) (Tablo 6.7).

| **T1** | | **OHIPTR** | **TAH** | **Pİ** | **SKİ(%)** | **SCD** | **DÇ** | **KAS** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **OHIPTR** | r | 1,000 | | | | | | |
| | p | . | | | | | | |
| **TAH** | r | 0,177 | 1,000 | | | | | |
| | p | 0,408 | . | | | | | |
| **Pİ** | r | 0,463 | 0,123 | 1,000 | | | | |
| | p | **0,023** | 0,567 | . | | | | |
| **SKİ (%)** | r | 0,540 | 0,125 | 0,313 | 1,000 | | | |
| | p | **0,006** | 0,559 | 0,137 | . | | | |
| **SCD** | r | 0,118 | 0,249 | 0,493 | 0,366 | 1,000 | | |
| | p | 0,584 | 0,240 | **0,014** | 0,079 | . | | |
| **DÇ** | r | 0,158 | 0,036 | 0,061 | 0,108 | 0,252 | 1,000 | |
| | p | 0,461 | 0,868 | 0,778 | 0,615 | 0,235 | . | |
| **KAS** | r | 0,133 | -0,008 | 0,097 | 0,098 | 0,282 | 0,993 | 1,000 |
| | p | 0,537 | 0,970 | 0,652 | 0,649 | 0,182 | **0,001** | . |

Tablo 6.7: T1 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu. Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı sonuçlar kalın harflerle gösterilmiştir. $p$<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştr.

OHIP skorları ve klinik periodontal veriler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde T2 zamanında;

1. OHIP skoru ile Pİ düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%42.9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.036) (Tablo 6.8).
2. OHIP skoru ile SKİ düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%55.7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.005) (Tablo 6.8).
3. Pİ düzeyi ile SKİ arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%68.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.001) (Tablo 6.8).
4. Pİ düzeyi ile SCD düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%59.9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.002) (Tablo 6.8).
5. DÇ düzeyi ile KAS düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%99.3) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p$=0.001) (Tablo 6.8).

| **T2** | | **OHIPTR** | **TAH** | **Pİ** | **SKİ(%)** | **SCD** | **DÇ** | **KAS** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **OHIPTR** | r | 1,000 | | | | | | |
| | p | . | | | | | | |
| **TAH** | r | 0,086 | 1,000 | | | | | |
| | p | 0,690 | . | | | | | |
| **Pİ** | r | 0,429 | -0,037 | 1,000 | | | | |
| | p | **0,036** | 0,863 | . | | | | |
| **SKİ(%)** | r | 0,557 | 0,049 | 0,688 | 1,000 | | | |
| | p | **0,005** | 0,821 | **0,001** | . | | | |
| **SCD** | r | 0,133 | -0,091 | 0,599 | 0,645 | 1,000 | | |
| | p | 0,534 | 0,672 | **0,002** | **0,001** | . | | |
| **DÇ** | r | 0,127 | -0,221 | 0,105 | 0,063 | 0,296 | 1,000 | |
| | p | 0,554 | 0,298 | 0,627 | 0,769 | 0,160 | . | |
| **KAS** | r | 0,112 | -0,230 | 0,136 | 0,073 | 0,312 | 0,993 | 1,000 |
| | p | 0,601 | 0,281 | 0,526 | 0,734 | 0,137 | **0,001** | . |

Tablo 6.8: T2 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu. Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı sonuçlar kalın harflerle gösterilmiştir. $p$<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştr.

OHIP skorları ve klinik periodontal veriler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde T3 zamanında;

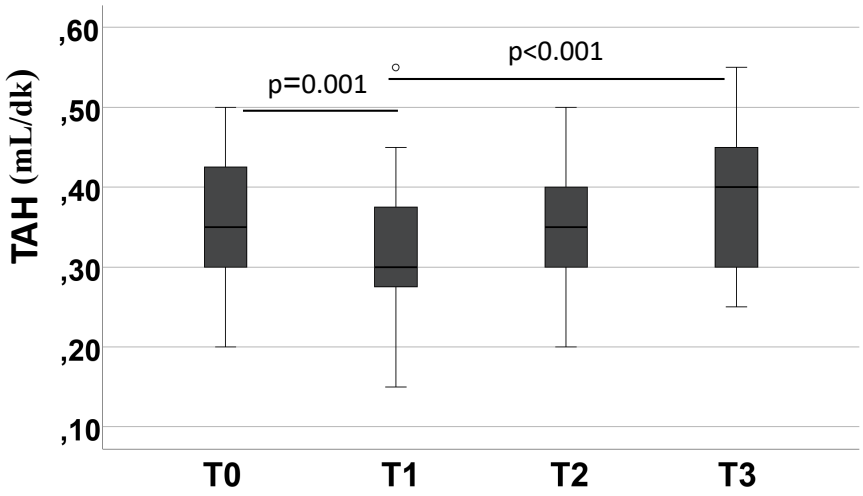
1. OHIP skoru ile TAH, Pİ, SKİ, SCD, DÇ ve KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 6.9).
2. Pİ düzeyi ile SKİ düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%53.9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (*p*=0.007) (Tablo 6.9).
3. Pİ düzeyi ile SCD düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%50.5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (*p*=0.012) (Tablo 6.9).
4. SKİ düzeyi ile SCD arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%66.5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (*p*=0.001) (Tablo 6.9).
5. DÇ düzeyi ile KAS düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%99.4) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (*p*=0.001) (Tablo 6.9).

| **T3** | | **OHIPTR** | **TAH** | **Pİ** | **SKİ(%)** | **SCD** | **DÇ** | **KAS** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **OHIPTR** | r | 1,000 | | | | | | |
| | p | . | | | | | | |
| **TAH** | r | 0,162 | 1,000 | | | | | |
| | p | 0,451 | . | | | | | |
| **Pİ** | r | 0,403 | -0,032 | 1,000 | | | | |
| | p | 0,051 | 0,881 | . | | | | |
| **SKİ (%)** | r | 0,325 | -0,076 | 0,539 | 1,000 | | | |
| | p | 0,122 | 0,724 | **0,007** | . | | | |
| **SCD** | r | 0,054 | 0,139 | 0,505 | 0,665 | 1,000 | | |
| | p | 0,803 | 0,518 | **0,012** | **0,001** | . | | |
| **DÇ** | r | 0,215 | 0,044 | 0,077 | -0,124 | 0,151 | 1,000 | |
| | p | 0,313 | 0,840 | 0,722 | 0,564 | 0,480 | . | |
| **KAS** | r | 0,190 | 0,004 | 0,104 | -0,097 | 0,169 | 0,994 | 1,000 |
| | p | 0,373 | 0,987 | 0,629 | 0,653 | 0,430 | 0,001 | . |

Tablo 6.9: T3 zamanında OHIP-14TR ve periodontal parametrelerin korelasyonu. Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı sonuçlar kalın harflerle gösterilmiştir. *p*<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştr.

### 6.3. Tükürük Akış Hızındaki Değişiklikler

TAH ortalama değerleri T0 için 0,37±0,08 mL/dk, T1 için 0,32±0,09 mL/dk, T2 için 0,36±0,08 mL/dk ve T3 için 0,39±0,09 mL/dk olarak bulunmuştur. Tükürük akış hızı, isotretinoin tedavisinin ilk ayında istatistiksel olarak azalmıştır (T0 ve T1 arasında $p$=0,001) ve tedavinin tamamlanmasından sonra tekrar artmıştır (T1 ve T3 arasında $p$<0,001) (Şekil 6.2)



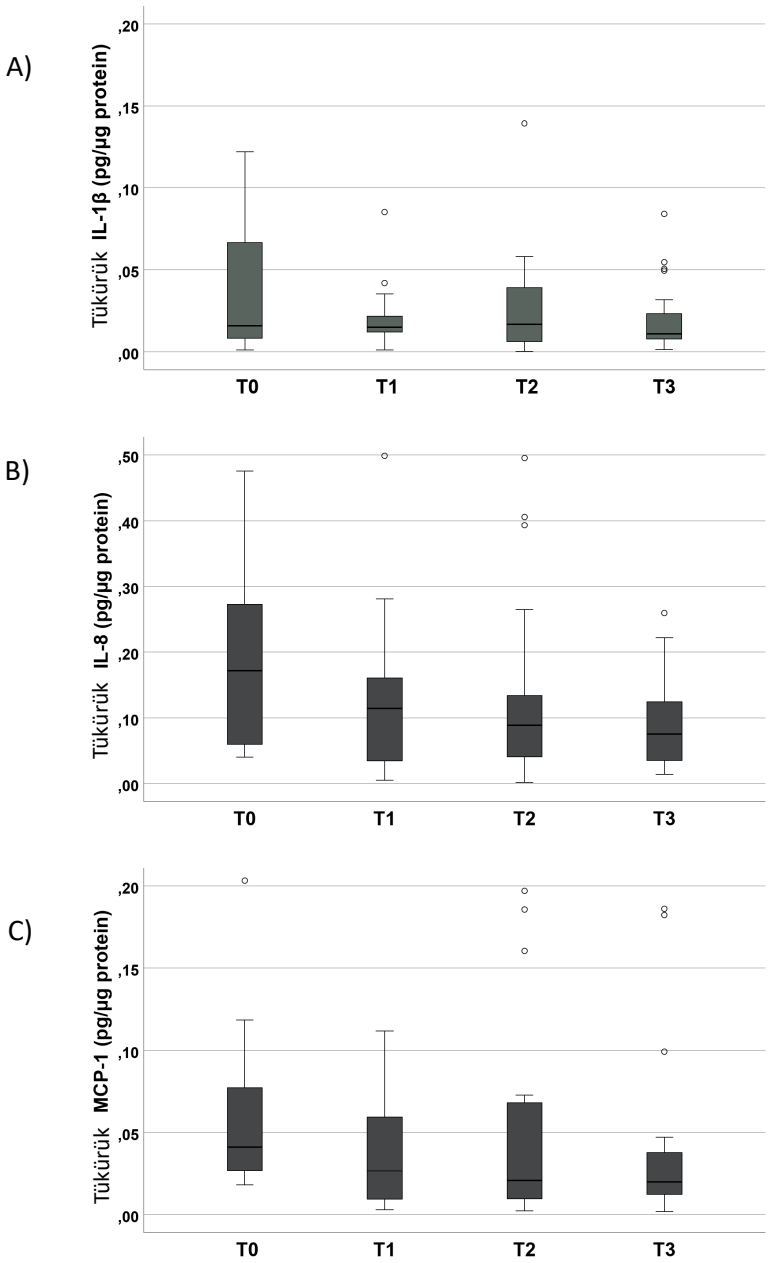

Şekil 6.2: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında Tükürük Akış Hızı (TAH) değişimleri. TAH'daki değişiklikler Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. Çiftler arası karşılaştırmalarda, Bonferroni düzeltmelerinden sonra Dunn-Bonferroni post hoc testleri kullanılmıştır. $p$<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 6.4. Tükürük IL-1β, IL-8 ve MCP-1 Seviyeleri

Tükürükteki IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeyleri, toplam tükürük proteini seviyelerine göre normalize edilerek pg/µg protein birimiyle sunulmuştur (Tablo 6.10). Takip zamanları arasında tükürükteki IL-1β, IL-8 ve MCP-1 seviyeleri açısından herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. (Şekil 6.3 A-C)

| | T0 | T1 | T2 | T3 |
|---|---|---|---|---|
| **Tükürük IL-1β (pg/µg) (ort±ss)** | 0,036±0,038 | 0,019±0,017 | 0,026±0,029 | 0,019±0,020 |
| **Tükürük IL-8 (pg/µg) (ort±ss)** | 0,182±0,123 | 0,135±0,139 | 0,124±0,131 | 0,116±0,149 |
| **Tükürük MCP-1 (pg/µg) (ort±ss)** | 0,061±0,054 | 0,038±0,035 | 0,052±0,066 | 0,047±0,071 |

Tablo 6.10: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında tükürük IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeyleri. Veriler pg/µg birimi ile, ortalama±standart sapma değerleri şeklinde sunulmuştur.



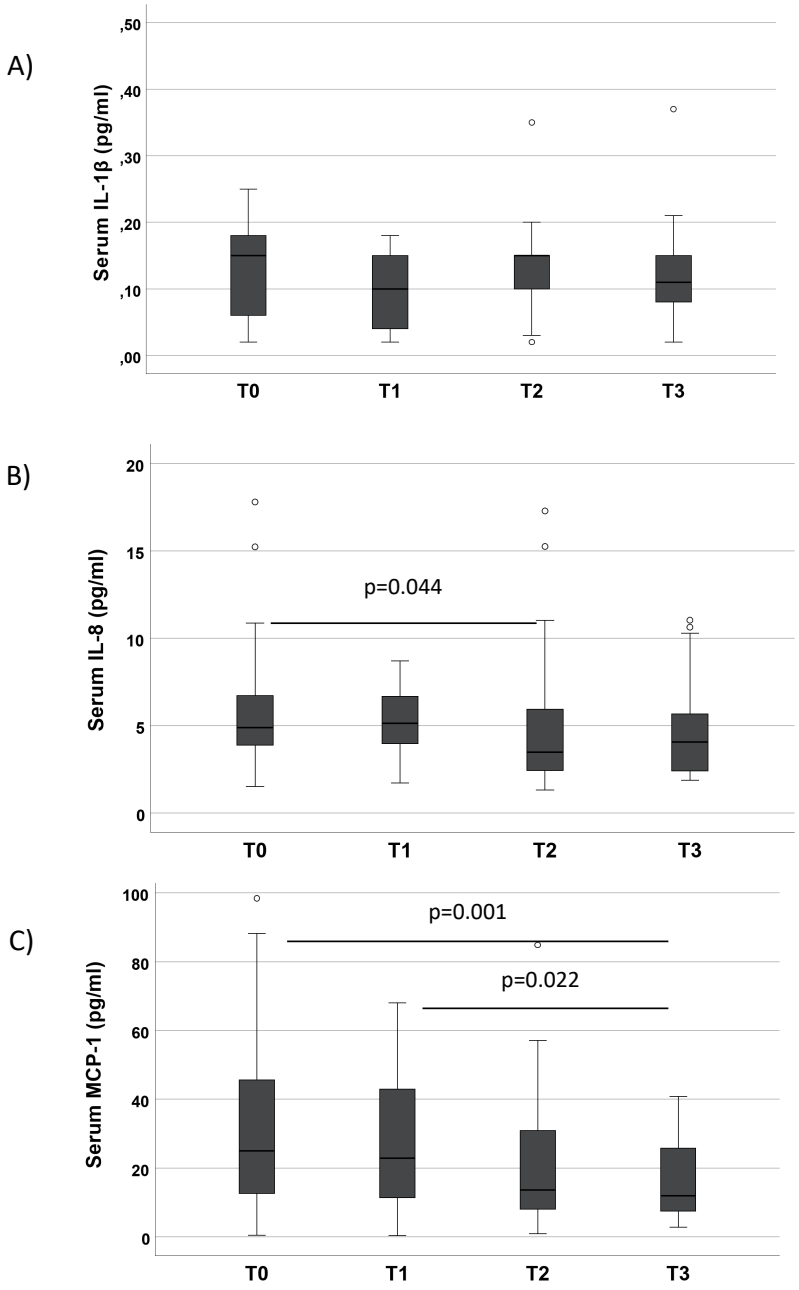

Şekil 6.3: T0,1,2,3, kontrol zamanlarında A: Tükürük IL-1β (pg/µg) seviyeleri, B: Tükürük IL-8 (pg/µg) seviyeleri, C: Tükürük MCP-1 (pg/µg) seviyeleri. Kontrol zamanları arasındaki değişiklikler Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. Çiftler arası karşılaştırmalarda, Bonferroni düzeltmelerinden sonra Dunn-Bonferroni post hoc testleri kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 6.5. Serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 Seviyeleri

Serumdaki IL-1β, IL-8 ve MCP-1 seviyeleri pg/ml olarak sunulmuştur (Tablo 6.11). Serum IL-8 seviyeleri, retinoik asit tedavisi sırasında T2 zaman noktasında başlangıca (T0) kıyasla azalmıştır ($p$=0,044). Serum MCP-1 seviyeleri tedavi süresi boyunca azalma göstermiş ve retinoik asit tedavisinin tamamlanmasından sonra en düşük seviyesine ulaşmıştır (T0 ve T3 arasında $p$=0,001; T1 ve T3 arasında $p$=0,022). Serum IL-1β seviyeleri ise ziyaretler arasında farklılık göstermemiştir. (Şekil 6.4 A-C)

| | T0 | T1 | T2 | T3 |
|---|---|---|---|---|
| **Serum IL-1β (pg/ml) (ort±ss)** | 0,123±0,066 | 0,097±0,050 | 0,215±0,434 | 0,120±0,077 |
| **Serum IL-8 (pg/ml) (ort±ss)** | 6,096±3,793 | 5,203±1,957 | 6,457±8,272 | 4,748±2,920 |
| **Serum MCP-1 (pg/ml) (ort±ss)** | 33,349±27,696 | 28,406±20,954 | 22,600±20,590 | 16,891±11,316 |

Tablo 6.11: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 düzeyleri. Veriler pg/ml birimi ile, ortalama±standart sapma değerleri şeklinde sunulmuştur.




Şekil 6.4: T0,1,2,3 kontrol zamanlarında A: Serum IL-1β (pg/ml) seviyeleri, B: Serum IL-8 (pg/ml) seviyeleri, C: Serum MCP-1 (pg/ml) seviyeleri. Kontrol zamanları arasındaki değişiklikler Friedman testi ile karşılaştırılmıştır. Çiftler arası karşılaştırmalarda, Bonferroni düzeltmelerinden sonra Dunn-Bonferroni post hoc testleri kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# 7. TARTIŞMA

Oral sistemik retinoik kullanan hastaları tedavi öncesinde, tedavi sırasında ikinci ve beşinci aylarda ve tedavi sonrası ikinci ayda sistemik ve periodontal olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre, uzun süreli sistemik retinoik asit kullanımı serum IL-8 ve MCP-1 seviyelerini baskılamış ve tükürük akışında azalma ile SKİ'nde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bilgimiz dahilinde, bu çalışma sistemik retinoik asit kullanımını uzun dönem takip ederek, hem tükürük hem de serum IL-1β, IL-8 ve MCP-1 seviyelerini, tükürük akış hızı ve ağız içi inflamatuar değişikliklerle birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışma, OHIP-14 ölçeği kullanılarak sistemik isotretinoin kullanımının ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla da tasarlanmıştır. Bu yönüyle, hasta refahının daha önce yeterince araştırılmamış ancak klinik açıdan önemli bir boyutunu ele almaktadır. Elde edilen bulgulara göre, uzun süreli isotretinoin kullanımı; periodontal parametrelerdeki değişiklikler, tükürük akış hızında azalma ve hastaların bildirdiği oral semptomlar gibi oral doku sağlığında birtakım değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Bu değişikliklerin birlikte, bireylerin yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Periodontitis, periodontal destek dokularının yıkımı ile karakterize edilen bir hastalıktır (235). İnsanlarda en yaygın görülen kronik, inflamatuar ve bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında yer almakta ve engelliliğe yol açan en yaygın 100 hastalık içinde 77. sırada bulunmaktadır (236). Periodontitisin gelişimi ve ilerlemesi, oral biyofilmdeki disbiyotik değişimlerin yanı sıra çevresel, davranışsal ve biyolojik faktörler tarafından modifiye edilen yetersiz konak yanıtına bağlıdır. Periodontitis, oral fonksiyonları, estetik algıyı ve sosyal iyilik halini olumsuz yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilmektedir (237). Tedavi edilmemiş şiddetli periodontitis veya yetersiz tedavi, yetişkinlerde önemli düzeyde diş kaybına neden olabilir ve bunun sonucunda yaşam kalitesini, beslenmeyi ve sistemik sağlığı olumsuz etkileyerek multimorbid hastalarda tıbbi harcamaların artmasına yol açabilir (238). Sistematik derlemeler, periodontal hastalığı olan bireylerde ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesinin daha olumsuz algılandığını göstermiştir (239). OHIP-14 ölçeğini kullanan 10 çalışmayı içeren güncel bir meta-analiz de, periodontitisin OHRQoL üzerinde

olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (240). Bu sistematik derlemelerde bildirilen etkiler, oral ağrı, diş kaybı ve duygusal iyilik halindeki bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Periodontitisli bireyler, yemek yeme ve konuşma gibi temel günlük yaşam aktivitelerinde zorluk yaşayabilmektedir. Ayrıca, gingival/periodontal kanama, halitozis ve diş mobilitesi varlığında, periodontitisin OHRQoL üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (237). Bilgimiz dahilinde çalışmamız, uzun süreli sistemik retinoik asit kullanımının sebep olacağı oral ve periodontal değişikliklerin hastaların yaşam kalitesine üzerine etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu amaçla hastalardan isotretinoin tedavisinin öncesinde, ikinci ve beşinci aylarında ve sonrasında yapılan OHIP-14TR anketinin sonuçlarına göre kontrol zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda, hastaların diş fırçalama sıklığı, elektrikli diş fırçası kullanımı ve arayüz temizliği gibi ağız hijyeni alışkanlıklarının çalışma süresi boyunca sabit kaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, sistemik isotretinoin tedavisinin, ilacın bilinen mukokutanöz yan etkilerine rağmen, günlük ağız bakımına uyumu olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Ağız hijyeninin bu süre zarfında korunmuş olması, periodontal sağlığın devamlılığına katkıda bulunmuş ve tedaviye bağlı rahatsızlıkların en aza indirilmesinde koruyucu bir rol oynamış olabilir. Bu gözlem, düzenli ağız bakımının ağız sağlığını korumadaki önemini vurgulayan önceki literatürle de uyumludur. Örneğin, Lyons ve arkadaşları, ağız hijyeni alışkanlıklarının düzenli olmasının, üniversite öğrencileri arasında daha iyi ağız sağlığı bildirimleri ile ilişkili olduğunu raporlamıştır (241). Benzer şekilde, Çin'de yapılan kesitsel bir çalışmada da, düzenli ağız hijyeni davranışlarının ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (242). Farklı bir popülasyon üzerinde çalışan Tefera ve arkadaşları ise, özel gereksinimli bireylerde kötü ağız hijyeninin OHRQoL üzerinde güçlü bir belirleyici olduğunu belirtmiştir (243). Bu çalışmaların ortak vurgusu, düzenli ağız bakımının sürdürülmesinin önemine dikkat çekmekte olup, bu durum isotretinoin tedavisi gören hasta grubumuzda OHRQoL'nin istikrarını koruyan etkenlerden biri olarak değerlendirilebilir.

İsotretinoinin mukozada yarattığı etkileri hasta sözlü raporlarına göre subjektif olarak da değerlendirdiğimiz bu çalışmada, objektif ve subjektif tükürük akışı, yanma hissi

ve OHIP skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oysa literatürde, ağız kuruluğunun OHRQoL üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Örneğin, Ramírez ve arkadaşları, polifarmasiye maruz kalan yaşlı bireylerde ağız kuruluğunun OHRQoL'yi düşürdüğünü göstermiş, ancak bu etkinin altta yatan nedene göre değişkenlik gösterdiğini belirtmiştir (244). Enoki ve arkadaşları ise özellikle konuşmayı etkileyen ağız kuruluğu semptomlarının OHRQoL üzerinde daha fazla olumsuz etki oluşturduğunu vurgulamıştır (245). Bu çalışmalar, kserostominin hem objektif hem de subjektif yönlerinin değerlendirilmesinin önemine dikkat çekmektedir; çünkü klinik ve fonksiyonel etkileri birbirinden farklılık gösterebilir. Buna karşılık, aftöz lezyonların görülme sıklığı çalışma boyunca sabit kalmış, zaman noktaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, mukoza kuruluğu ve yanma hissinin geçici olarak artsa da, genellikle açık ülseratif lezyonlara dönüşmediğini düşündürmektedir. Genel olarak bu sonuçlar, isotretinoin kaynaklı oral semptomların çoğunlukla subjektif rahatsızlıklarla sınırlı kaldığını ve çoğu vakada klinik olarak belirgin mukozal lezyonlara yol açmadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda tedavinin erken dönemlerinde geçici bir tükürük akış azalması ve subjektif ağız kuruluğunda artış gözlemlenmiş olsa da, genel OHIP skorları düşük düzeyde kalmıştır. Bu durum, ilaca bağlı kserostominin geçici doğasının hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini sınırlı tuttuğunu düşündürmektedir. Benzer bir duruma Benn ve ark. tarafından Yeni Zelanda yetişkin popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada da rastlanmıştır; bu çalışmada da ilaç kaynaklı kserostomisi olan bireylerin OHIP-14 skorlarının ortalama olarak düşük olduğu bildirilmiştir (246). Kserostomi ve yanma sendromu olan bireylerle yapılan başka bir çalışmada ise, Choi ve arkadaşları, uyarılmış veya uyarılmamış tükürük akış hızı ile OHRQoL (OHIP-14) arasında anlamlı bir korelasyon saptamamıştır (247). Bu durum, ilaç kaynaklı ağız kuruluğunun daha az şiddetli ve geri dönüşümlü doğasına bağlanabilir. Bu görüşü destekleyen çalışmalar arasında, Sjögren sendromlu bireylerde OHRQoL'nin belirgin şekilde daha olumsuz etkilendiğini gösteren çalışmalar da yer almaktadır (248,249). Bu karşılaştırmalar, kserostominin altında yatan nedenlere göre klinik ve psikososyal sonuçlarının farklılaştığını ortaya koymaktadır.

Mevcut çalışmada, isotretinoin tedavisi süresince sondlanan cep derinliği (SCD), dişeti çekilmesi (DÇ), klinik ataçman seviyesi (KAS) ve plak indeksi (Pİ%) açısından anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, tedavi süresince özellikle T1 ve T2 zaman noktalarında başlangıca kıyasla sondalamada kanama indekslerinde (SKİ%) anlamlı bir artış kaydedilmiş, tedavi sonrası dönemde ise bu oranlarda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular, tedavi sırasında gözlenen inflamatuar yanıtın geçici olabileceğini ve sistemik retinoidlerin mukozal etkilerine bağlı gelişebileceğini düşündürmektedir. İkinci takip ziyaretinde (T2) gingivitis prevalansının %33.3'e kadar artması, bu görüşü destekleyen ek bir bulgudur. Bu geçici periodontal inflamasyonun, ilerleyici periodontal doku yıkımından ziyade lokalize mukozal hassasiyet ile ilişkili olduğu değerlendirilmektedir.

AlJasser ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, isotretinoin kullanımının gingivitis ve periodontitisli bireylerde sondlamada kanama indeksi oranlarını azalttığı bildirilmiş; ayrıca MMP-8 ve MMP-9 gibi matriks metalloproteinazların tükürük düzeylerinde düşüş gözlenmiş, bu da isotretinoinin periodontal dokular üzerinde anti-inflamatuar bir etki oluşturabileceğini göstermiştir (10). Bu anti-inflamatuar özellik, çalışmamızda tedavi sırasında gözlenen geçici gingival inflamasyonun tedavi tamamlandıktan sonra başlangıç düzeyine dönmesini açıklayabilir. Ek olarak, Ustaoğlu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka çalışmada, isotretinoinin periodontal dokular ve tükürük oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisi incelenmiş; klinik periodontal parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş ancak 6 aylık tedavi sürecinin ardından tükürükteki toplam antioksidan kapasitenin azaldığı rapor edilmiştir (250). Bu azalma, geçici inflamatuar süreci oksidatif stres mekanizmaları ile açıklayabilecek önemli bir bulgudur.

Çalışmamızda yapılan korelasyon analizleri, periodontal durum ile ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi (OHRQoL) arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı olarak ortaya koymuştur. T0, T1 ve T2 zaman noktalarında OHIP-14 skorları ile Pİ% ve SKİ% arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuş; bu durum, artmış plak birikimi ve gingival inflamasyonun hastaların OHRQoL düzeyini olumsuz etkilediğini göstermektedir. Nitekim Gerzile ve arkadaşları tarafından yapılan son çalışmalarda da, derin periodontal cepler olmasa dahi, gingival inflamasyonun hastaların ağız sağlığı

algısını ve günlük yaşam fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir (251). Buna karşın, OHIP skorları ile SCD, DÇ, KAS gibi ataçman düzeyleri ya da tükürük akış hızı (TAH) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu, hastaların oral rahatsızlık algılarının, daha çok yumuşak doku inflamasyonu ile ilişkili olduğunu, periodontal destek dokulardaki yapısal yıkım ya da tükürük miktarı ile doğrudan ilişki göstermediğini düşündürmektedir.

Her ne kadar tedavi süresince dört farklı zaman noktasında OHIP-14 skorlarında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiş olsa da, Pİ% ve SKİ% ile OHIP skorları arasında orta düzeyde pozitif korelasyonlar düzenli olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, periodontitisli bireylerin yaşam kalitelerinin özellikle dişeti kanaması, halitozis ve diş mobilitesi gibi semptomlar varlığında azaldığını ortaya koyan literatürle uyumludur (237,239,240). Ayrıca, çalışmamızda sadece sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin dahil edilmiş olması nedeniyle, başlangıç OHIP skorlarının oldukça düşük olduğu ve bu nedenle "zemin etkisi" (floor effect) nedeniyle daha fazla iyileşmenin gözlemlenmesinin zorlaştığı düşünülmektedir (252).

Zaman noktaları boyunca Pİ% ile SKİ% ve Pİ% ile SCD arasında güçlü korelasyonlar düzenli olarak gözlenmiş olsa da, SKİ% ile DÇ ya da KAS arasında ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde TAH ile hiçbir periodontal parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, isotretinoinin periodontal dokular üzerindeki etkisinin uzun süreli yapısal bozulmalardan ziyade geçici inflamatuar değişiklikler şeklinde seyrettiği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, tükürük akış hızındaki azalmanın tek başına sağlıklı periodontal dokularda anlamlı klinik bozulmalara yol açmayabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, sistemik retinoik asit kullanımı sırasında meydana gelen hafif periodontal değişikliklerin bile bireylerin OHRQoL üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği, ancak bu etkinin yumuşak doku inflamasyonu ile sınırlı olduğu, yapısal yıkım ya da tükürük azlığı gibi faktörlerle doğrudan ilişkili olmadığı gözlemlenmiştir. Literatürde ilk kez bu konuya odaklanan çalışmamız, uzun süreli isotretinoin tedavisinin OHRQoL üzerindeki etkilerini periodontal ve oral yumuşak doku değişiklikleri üzerinden değerlendiren öncü bir çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Retinoik asit kullanımının sistemik ve periodontal inflamasyona etkisini değerlendirmek istediğimiz bu çalışmamıza sadece periodontal olarak sağlıklı hastalar dahil edilmiştir. Çünkü periodontal enfeksiyon ve inflamasyonun, oral ve sistemik sitokin ve kemokin ekspresyonları üzerinde doğrudan etkileri bulunmaktadır. Bu durum çalışmamızın güçlü olmasına olanak sağlarken aynı zamanda çalışmamız için bir limitasyon da oluşturmuştur. Periodontal ve sistemik olarak sağlıklı hastalarda serum ve tükürük IL-1β, IL-8 ve MCP-1 seviyeleri halihazırda düşüktür, bu sebeple inflamasyonu baskılayan bir tedavide değişen sitokin ve kemokin düzeyleri anlamlı sonuç vermeyebilir. Hatta hastaların sağlıklı olması sebebiyle, bazı serum örneklerinde IL-1β seviyeleri tespit limiti (LOD) altında bulunmuştur.

Biyobelirteçler, farklı alanlardaki biyolojik değerlendirmelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamalarda, tıbbi testler biyobelirteçleri tanı koyma (örneğin, gebelik diyabeti için kan glukoz düzeyi) ve risk sınıflandırması (örneğin, genetik hastalıklar için yaş ve koryonik villus örneklemesi) amacıyla kullanmaktadır. Biyobelirteçler ayrıca, epidemiyolojik araştırmalarda ve popülasyon bazlı çalışmalarda da sürveyans amacıyla giderek daha fazla kullanılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, biyobelirteçlerin maruziyet veya sağlık sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirmek için laboratuvar testlerinden yararlanmakta ve bireysel düzeyde elde edilen verileri ortalama, varyans, medyan ve aralık gibi özet istatistikler veya tahmini olasılık ya da risk oranları (odds ratio, hazard ratio gibi regresyon parametreleri) hesaplamak için bir araya getirmektedir (253). Ancak, biyobelirteç ölçümlerinin belirli bir eşik değerin altındaki seviyelerde saptanabilirlik sınırına takılması, parametre tahminlerinde yanlılık oluşmasını önlemek adına karar alınmasını gerektirmektedir. Bu tür düşük biyobelirteç seviyeleri, kronik düşük düzeyde maruziyetlerin sağlık etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda veya biyobelirteç seviyelerinin doğal olarak düşük olduğu bebekler ve çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda sıkça karşılaşılmaktadır. Bunun yanı sıra, test edilen biyolojik örnek türüne bağlı olarakda bu zorluk ortaya çıkabilmektedir. Örneğin, lipofilik ksenobiyotiklerin serum seviyelerinin, aynı bireylerden alınan yağ dokusu örneklerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (254)

Düşük biyobelirteç seviyelerinin doğru şekilde ölçülememesinin olası nedenleri arasında, belirli bir eşiğin altındaki seviyelerin saptanamaması nedeniyle oluşan "yanlış negatif sonuçlar" yer almaktadır. Alternatif olarak, biyobelirteç sinyalinin "gürültü (noise)" ile ayırt edilememesi sonucu yanlış pozitif sinyallerin ölçüm sonuçlarını gölgelemesi de bir sorun oluşturabilir. Günümüzde, laboratuvar uygulamalarında belirli bir "saptama sınırı" (limit of detection, LOD) deneysel olarak belirlenmekte ve bu değerin altındaki ölçümler, sayısal veri yerine "tespit edilemedi" şeklinde raporlanmaktadır (253).

Saptama sınırı (LOD) veya miktar belirleme sınırı (limit of quantification, LOQ) gibi eşik değerler, ölçüm sürecinde ortaya çıkan hata veya gürültü seviyesine bağlı olarak belirlenmektedir. Genellikle, bilinen biyobelirteç seviyelerine sahip (genellikle 0 veya boş örnekler) numuneler seri halinde analiz edilerek ölçümler yapılmaktadır. Bu ölçümlerden elde edilen veriler doğrultusunda, cihazın gürültü varyansı ($\sigma\varepsilon$) tahmin edilmektedir. Önemli bir nokta, varyasyonun yalnızca gerçek bir sinyalin bulunmadığı sıfır değerli boş örneklerde ortaya çıkmadığıdır. Bazı durumlarda, $\sigma\varepsilon$'nin tahmin edilmesi için çalışma örneklerinde beklenen aralıkta bilinen bir biyobelirteç seviyesi eklenmiş (spike edilmiş) numuneler de kullanılmaktadır. Bu durum, hata seviyesinin yalnızca biyobelirtecin en düşük değerleriyle sınırlı olmadığını göstermektedir (255).

Araştırmacılar, saptama sınırına takılan ölçüm verilerini ele almak için çeşitli stratejiler uygulamaktadır. Bu stratejiler arasında, LOD'nın altındaki ölçüm değerlerinin belirli bir sabit değerle değiştirilmesi yer almaktadır. Yaygın olarak kullanılan yaklaşımlar, bu değerleri doğrudan LOD, LOD/2 veya LOD/$\sqrt{2}$ olarak atamaktır (256,257). Daha nadiren, LOD altındaki ölçümler sıfır olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu ölçümler gerçek sıfır maruziyeti göstermediği sürece, bu strateji sonuçları ciddi şekilde çarpıtmakta ve bu nedenle bu makalede dikkate alınmamaktadır. Ölçüm verilerinin dağılımı biliniyorsa—örneğin, ölçümlerin log-normal dağılım gösterdiği durumlarda—alternatif bir strateji, LOD altındaki değerleri, LOD'ndan küçük olma koşuluyla beklenen ölçüm değerleri ile değiştirmektir (258). Bu çalışmada LOD altında kalan değerler LOD/2 denklemiyle hesaplanmış ve IL-1β için 0.1 pg/ml, IL-8 için 0.04 pg/ml ve MCP-1 için 0.1 pg/ml olarak değiştirilmiştir.

Retinoik asit kullanımının tükürük akışında meydana getirdiği değişikliklerin tespitinde standardizasyon sağlayabilmek adına için her katılımcıdan 10 dakika boyunca bir kaba tükürmesi istenmiş, toplanan miktarlar her hasta için standart 10 dk ile hesaplanmıştır. Ayrıca tespit edilen sitokin konsantrasyonları daha doğru sonuçlar alabilmek adına toplam tükürük protein seviyeleri ile normalize edilmiştir. Sonuçlarımız, tükürük protein seviyelerine göre normalize edilmiş konsantrasyonlar olarak sunulmuştur.

Sistemik retinoik asit kullanımının periodontal inflamasyona etkisini inceleyebilmek için değerlendirdiğimiz periodontal indeks kayıtlarına göre, retinoik asit tedavisi sırasında tükürük akış hızı azalmış ve sondlamada kanama indeksinde artış gözlemlenmiştir, ancak dişeti çekilmesi, klinik ataçman seviyeleri, sondlamada cep derinliği ve plak indeksinde değişiklik gözlenmemiştir. Sondlamada kanama indeksi %10 un üzerinde olan hastalar gingivitis olarak değerlendirilmiş ve başlangıçta tamamı periodontal olarak sağlıklı katılımcılardan oluşan çalışma grubumuzda retinoik asit kullanımı süresince gingivitis oluşumu gözlenenler olmuştur. Tükürük akış hızı ve sondlamada kanama değerleri tedavi sonrasında ise başlangıç seviyelerine dönmüştür. Diğer bir deyişle uzun süreli retinoik asit kullanımının plak seviyelerini değiştirmeden dişeti kanamasına duyarlılığı artırdığı ve tedavi sonrasında diş eti kanamasında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum, retinoik asit tedavisinin dişeti kanamaları üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Vitamin A takviyesine odaklanan epidemiyolojik çalışmalar, retinoik asit kullanımı ile periodontitis arasındaki ilişki konusunda çelişkili bulgular ortaya koymuştur (259). Çalışmaların çoğu Vitamin A'nın periodontitis üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak, katılımcıların demografik özellikleri, takviye dozajı ve kullanım şekli ile çalışma tasarımlarındaki farklılıklar, kesin sonuçlar çıkarılmasını sınırlamaktadır

2023 senesinde gerçekleştirilen bir epidemiyolojik kesitsel çalışmada, 2009–2014 Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi (NHANES) verileri (n = 9081) kullanılmıştır (260). Retinolün diyetle alımı, gıda ve içeceklerden gelen toplam besin alımını içeren besin ögesi veritabanından elde edilmiştir. Tüm katılımcılar, iki ayrı 24

saatlik diyet hatırlama kaydı sağlamış olup, bu iki kayıttan elde edilen ortalama retinol alımı analizlerde kullanılmıştır. Katılımcıların periodontitis sınıflandırması, klinik periodontal parametrelere göre Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) kriterlerine göre belirlenmiştir. Retinol alımı ile periodontitis riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, ABD yetişkin popülasyonunda (sadece 30 yaş üstü bireyler dahil edilmiştir) diyetle retinol alımının orta ve şiddetli periodontitis ile ters yönlü bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, bu ilişki 60 yaşın altındaki bireylerde, Hispanik olmayan siyahi bireylerde, Pİ ≤1.3 ve 1.3 < Pİ ≤3.5 olan gruplarda, sigara içmeyenlerde, obez bireylerde ve diyabeti olmayan veya hipertansiyonu bulunan bireylerde anlamlılığını korumuştur. Bu çalışma A vitamini takviyesinin periodontal hastalık ile ilişkisini ortaya koyması açısından değerlidir. Ancak hastaların metabolizma hızları, alınan takviyenin formu ve dozajı, katılımcıların sadece 24 saatlik aralıklarla değerlendirilmesi gibi faktörler "A vitamini-periodontitis" arasındaki sebep sonuç ilişkisini kurmayı güçleştirmektedir.

2022 senesinde yapılan kör değerlendiricili bir vaka kontrol çalışmasında, farklı periodontal hastalık evrelerinde oral isotretinoin kullanan bireylerin tükürük akış hızı ile farklı periodontal hastalık evrelerindeki (sağlıklı, gingivitis, periodontitis) isotretinoin kullanmayan kontrol grubuna ait bireylerin tükürük akış hızı karşılaştırılmıştır. İsotretinoin gruplarında tükürük akış hızının her periodontal hastalık evresinde kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. İstatistiksel olarak en anlamlı fark ise isotretinoin kullanan ve kullanmayan periodontitis hastaları arasında görülmüştür. Tükürük akış hızı değerlendirmesi yalnızca bir kez ve isotretinoin kullanımının 3. ayından sonra yapılmış olsa da bu çalışma retinoik asit kullanımının farklı periodontal hastalık evrelerinde tükürük akışı üzerindeki etkisi hakkında ipuçları vermektedir (10,11).

2017 senesinde Erdemir ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, oral sistemik isotretinoin tedavisi gören hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda uyarılmış tükürük akışı, isotretinoin tedavisinin başlangıcında ve 6. ayda karşılaştırılmıştır (11). Sonuçlar, isotretinoin grubunda tükürük akışının 6. ayda başlangıca kıyasla azaldığını

göstermiştir. Tükürük akış hızını tedavi öncesi, tedavinin ikinci ve beşinci aylarında ve tedavi sonrası ikinci ayda değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçlarına göre, tükürük akışındaki en belirgin azalma tedavinin ilk iki ayında meydana gelmiştir. Bununla birlikte, tükürük akış hızındaki bu azalma tedavi sonuna doğru kademeli olarak normale dönmüştür. Bulgularımız, yukarıda bahsedilen çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu değildir. Bu farklılık, çalışmamızda uyarılmamış tükürük örnekleri toplamamızdan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, katılımcıların tedaviye yanıtında oluşabilecek bireysel farklılıklar da dikkate alınmalıdır.

Örsal ve arkadaşları tarafından 2015 senesinde yapılan başka bir çalışmada, uzun süreli isotretinoin tedavisine bağlı tükürük bezlerinde meydana gelen kuruluk ve tükürük fonksiyon bozukluklarının derecesini değerlendirmek amacıyla isotretinoin tedavisinin öncesinde, tedavinin üçüncü ve altıncı aylarında radyoaktif görüntüleme yapılmıştır (261). Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre, hem parotis hem de submandibular tükürük bezleri isotretinoin tedavisinden etkilenmiş ve ölçülen parametrelerde 3. ve 6. aylarda başlangıca kıyasla anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Günümüze kadar yapılmış, retinoik asitlerin tükürük akışını azalttığını gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen, bu etkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, bu etkinin retinoik asidin salgı bezlerinin aktivitesini ve boyutunu azaltmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (262).

İstanbul Medipol Üniversitesi Periodontoloji Departmanı çalışma grubumuz tarafından 2022 senesinde yürütülen bir kesitsel çalışmada, sistemik retinoik asit kullanan hastaların 4. aylarında isotretinoin kullanmayan sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sondlamada kanama indeksinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Aynı çalışmada, sistemik isotretinoin kullanan hastaların tükürük hβD-2 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve retinoik asidin insan diş eti epitelinde oluşan hücresel yanıtları düzenlemede rol oynadığı bildirilmiştir. Mahajan ve arkadaşları tarafından 2011 senesinde sunulan bir olgu raporunda, retinoik asit kullanımına bağlı olduğu düşünülen plak kaynaklı olmayan bir diş eti iltihabı vakası rapor edilmiştir (13). Hastada, altı ay önce ortaya çıkan ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye rağmen iyileşmeyen şiddetli diş eti iltihabı gözlenmiştir. Hastada görülen minimal plak birikimi, peridontal şikayetleri ile uyumsuzdur. Hastadan alınan

anamnezde şikayetlerin sistemik retinoik asit tedavisiyle birlikte başladığı görülmüştür. Hastanın devam eden retinoik asit tedavisinin kesilmesinden sadece bir hafta sonra diş eti iltihabının azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma literatürde 'plaktan bağımsız retinoik asit ilişkili gingivitis' tanımını ortaya koyan ilk çalışma olmasıyla önem kazanmaktadır. Retinoik asit tedavisinin uzun dönem takibini yaptığımız çalışmamızda elde edilen sonuçlar, bu tanımı desteklemeye yaklaşmış olabileceğimizi göstermektedir.

Vitamin A, doğum öncesi ve sonrası vasküler gelişim için hayati öneme sahiptir. Ayrıca, anjiyogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (263). Sınırlı sayıda yapılmış in vitro çalışma, vitamin A ve türevlerinin damar endotelyal hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimini artırdığını ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sinyalizasyonunun artması nedeniyle kapiller benzeri tüp oluşumunu uyardığını bildirmiştir (264). A vitamini ve türevlerinin anti-trombin etkisi de yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır ve bu etkisi sayesinde iskemik kalp rahatsızlıkları gibi hastalıkların tedavisinde kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (265,266). Artan anjiyogenez, azalmış trombin oluşumu ve epitel turn-overındaki değişiklikler, uzun süreli retinoik asit kullanımına bağlı diş eti kanamasının altında yatan potansiyel mekanizmalar olabilir; ancak bu hipotezin doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Uzun dönem sistemik retinoik asit kullanımının tükürük inflamatuar belirteçleri üzerine etkilerini inceleyen çalışmamızın sonuçlarına göre tükürükteki IL-1β, IL-8 ve MCP-1 değerleri değişiklik göstermemiştir. Sistemik inflamasyonun baskılandığı ve gingival inflamasyonun arttığını gösteren çalışmamızda tükürükteki inflamatuar belirteçlerin artmaması, retinoik asit kullanımının yükselmesi gereken tükürük inflamatuar belirteçlerini de anti-inflamatuar etkisi ile baskıladığını düşündürmektedir. Ancak elimizde bu hipotezimizi kanıtlayacak insan üzerinde yapılmış çalışmalardan sağlanan yeterli veri yoktur. 2014 senesinde yapılan bir hayvan çalışmasında *P. gingivalis* ile deneysel periodontitis oluşturulan farelerde Tamibaroten(Am80)'in immun yanıtlar üzerindeki düzenleyici etkisi değerlendirilmiştir (267). Tamibaroten retinoik asit reseptörü için sentetik bir agonist olup, özellikle RARα ve RARβ'ye yüksek özgüllük göstermektedir. Retinoik asit

agonistlerinin, inflamatuar hastalıklar sırasında Th17 hücre polarizasyonunu inhibe ettiği ve forkhead box P3 (Foxp3) ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir (268). Çalışmanın bulgularına göre, tamibarotenin *P. gingivalis* tarafından tetiklenen alveoler kemik rezorpsiyonunu etkili bir şekilde baskıladığı ve osteoklast sayısını azalttığı görülmektedir. Bu etkilerin, gingival dokular, servikal lenf nodları ve dalakta CD4 retinoid ilişkili yetim reseptör (retinoid-related orphan receptor, ROR)$\gamma t^+$ hücre yüzdesinde azalma ve CD4 Foxp3 hücre yüzdesinde artış ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, *P. gingivalis* ile enfekte edilen farelerde, tamibarotenin IL-17A, RANKL, MCP-1, IL-6 ve IL-1β mRNA ekspresyon seviyelerini azalttığı belirlenmiştir. Aynı zamanda, gingival dokular ve servikal lenf nodlarında IL-10 ve TGF-β1 ekspresyon seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir (267). Bu bulgular, retinoik asit agonistlerinin ve dolayısıyla retinoik asitlerin periodontal kemik rezorpsiyonuna karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini ve oral mikroçevrede immün yanıtları modüle ederek periodontitisin önlenmesine yönelik yeni bir klinik strateji olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Uzun dönem sistemik retinoik asit kullanımının sistemik etkilerini inceleyen çalışmamızın sonuçlarına göre, serum IL-8 seviyeleri başlangıca göre tedavinin 5. ayında, serum MCP-1 seviyeleri tüm tedavi boyunca azalmış ancak serum IL-1β seviyeleri değişmemiştir. Ek olarak, MCP-1 seviyeleri tedavi sonrasında da azalmaya devam etmiştir. Literatürde MCP-1 ile retinoik asit ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, retinoik asit takviyesi alan çocuklarda fekal MCP-1 konsantrasyonlarının azaldığını ve diyare belirtilerinin hafiflediğini gösteren bir çalışma, retinoik asitin anti-inflamatuar etkisini öne çıkarmaktadır (14). Ancak bilgimiz dahilinde uzun dönem ve terapötik dozlarda retinoik asit kullanımının sistemik (serum) MCP-1 seviyeleri üzerine etkisi daha önce değerlendirilmemiştir. Çalışmamız retinoik asitin MCP-1 üzerindeki baskılayıcı etkisinin tedavi sonrası da devam ettiğini, IL-8 üzerindeki etkisinin ise geçici olduğunu göstermektedir. IL-8 periodontal hastalık patogenezinde geçici yanıttan sorumlu bir kemokindir ve retinoik asit kullanımına bağlı geçici olarak baskılanması beklediğimiz bir sonuçtur. Ancak MCP-1 ekspresyonunun tedavi sonrasında azalmaya devam etmesi, retinoik asitin MCP-1 üzerindeki etkisinin sadece anti-inflamatuar bir etkiden daha komplike olduğunu düşündürmektedir. Bunun altında yatan mekanizmalar retinoidlerin,

biyolojik işlevlerini nükleer reseptörleri aktive ederek gerçekleştirmesi, fagositik hücre oluşumunu etkilemesi, kemotaksisi uyarması veya azaltması olabilir.

Çalışmamıza yalnızca retinoik asit kullanan katılımcılar dahil edilmiştir. Retinoik asit kullanımı olmayan sağlıklı bir kontrol grubu aynı zaman aralıklarında değerlendirilmemiştir. Eğer çalışmamız böyle bir kontrol grubunu içeriyor olsaydı, 6 aylık ilaç kullanımı ve sonrasındaki 2 aylık son kontrol için bekleme süresi düşünüldüğünde totalde 8 aylık bir süreçte, kontrol grubunda çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu periodontal veriler elde edip edemeyeceğimizi henüz bilmiyoruz. Tüm kriterlerin sağlandığı bir kontrol grubuyla birlikte değerlendirmek, retinoik asitin periodonsiyumda, oral ve sistemik inflamatuar belirteçlerde zamana bağlı oluşturduğu değişiklikleri daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, retinoik asidin inflamatuar süreçlerde ve hücre proliferasyonu üzerinde etkileri üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Buna zıt etkilere sebep olabilecek mekanizmalar, farklı nükleer reseptörlerin alternatif transkripsiyonel aktivasyonu ile açıklanabilir. Sistemik retinoik asit kullanımını uzun dönem takip ettiğimiz ve bu takiplerde hastaların sosyodemografik verileri ve hayat kalitelerini değerlendirdiğimiz, periodontal indeksleri, tükürük akış hızını ve serum ve tükürükteki sitokin seviyelerini kaydettiğimiz bu çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki bir çok boşluğu dolduracağını ve gelecekte retinoik asitin periodontal sağlık üzerine etkilerini araştırmak üzere yapılacak diğer çalışmalara zemin hazırlacağını düşünmekteyiz.

# 8. SONUÇ

Elde ettiğimiz sonuçlara göre;

-Uzun dönem retinoik asit kullanımı plaktan bağımsız olarak dişetinde kanamayı artırmaktadır ve bu etki geçicidir.

-Bu çalışma ile retinoik asidin azalmış tükürük akış hızı ile pozitif ilişkisi bir kez daha kanıtlanmış olup, tedavi sonrasında tükürük akışının normal seviyelerine gelmesi bu etkinin geçici olduğunu göstermektedir.

-Retinoik asit kullanımı serumda azalmış IL-8 ve MCP-1 seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür.

-OHIP-14TR skorlarında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiş ancak periodontal parametrelerle korelasyonunda anlamlı değişiklikler bulunmuştur.

# 9. KAYNAKLAR


1. Moise AR, Rios RM, Noy N, Alvarez S, DeLuca LM, von Lintig J. Specificity of zebrafish retinol saturase: formation of all-trans-13,14-dihydroretinol and all-trans-7,8-dihydroretinol. Biochemistry. 2007;46(6):1811–20.
2. Harrison EH. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. Biochim Biophys Acta. 2012 Jan;1821(1):70–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388198111000849
3. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P, et al. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. Science. 2007;315(5813):820–5.
4. Theodosiou M, Laudet V, Schubert M. From carrot to clinic: An overview of the retinoic acid signaling pathway. Cell Mol Life Sci. 2010;67(9):1423–45.
5. Cassani B, Villablanca EJ, De Calisto J, Wang S, Mora JR. Vitamin A and immune regulation: Role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. Mol Aspects Med. 2012;33(1):63–76.
6. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008 Sep;8(9):685–98.
7. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. J Neurobiol. 2006;66(7):606–30.
8. Chen W, Zhao S, Zhu W, Wu L, Chen X. Retinoids as an immunity-modulator in dermatology disorders. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2019;67(5):355–65.
9. Cruz S, Vecerek N, Elbuluk N. Targeting inflammation in acne: Current treatments and future prospects. Am J Clin Dermatol. 2023 Sep;24(5):681–94.
10. AlJasser R, AlAqeely R, AlKenani M, AlQahtani S, AlZahrani A, Lambarte R. The effect of systemic isotretinoin on salivary tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 and salivary flow rate in periodontal disease. Saudi J Biol Sci. 2022 Jan;29(1):148–53.
11. Erdemir U, Okan G, Gungor S, Tekin B, Yildiz S, Yildiz E. The oral adverse effects of isotretinoin treatment in acne vulgaris patients: A prospective, case-control study. Niger J Clin Pract. 2017 Jul;20(7):860–6.

12. Atalay N, Balci N, Toygar HU, Yardimci G, Gürsoy UK. Serum, saliva, and gingival tissue human β-defensin levels in relation to retinoic acid use. J Periodontol. 2023 May;94(5):597–605.
13. Mahajan A, Bharadwaj A, Mahajan P. Non-plaque-induced gingivitis associated with isotretinoin: A case report. Clin Adv Periodontics. 2011 Nov;1(3):205–9.
14. Long KZ, Santos JI, Garcia TE, Haas M, Firestone M, Bhagwat J, et al. Vitamin A supplementation reduces the monocyte chemoattractant protein-1 intestinal immune response of Mexican children. J Nutr. 2006;136(10):2600–5.
15. Guo L, Zhang Y, Liu H, Cheng Q, Yang S, Yang D. All-trans retinoic acid inhibits the osteogenesis of periodontal ligament stem cells by promoting IL-1β production via NF-κB signaling. Int Immunopharmacol. 2022 Jul;108:108757.
16. Sakaki H, Imaizumi T, Matsumiya T, Kusumi A, Nakagawa H, Kubota K, et al. Retinoic acid-inducible gene-I is induced by interleukin-1β in cultured human gingival fibroblasts. Oral Microbiol Immunol. 2005;20(1):47–50.
17. Wang L, Wang J, Jin Y, Gao H, Lin X. Oral administration of all-trans retinoic acid suppresses experimental periodontitis by modulating the Th17/Treg imbalance. J Periodontol. 2014 May;85(5):740–50.
18. Oikarinen K, Salo T, Kylmäniemi M, Palatsi R, Karhunen T, Oikarinen A. Systemic oral isotretinoin therapy and flow rate, pH, and matrix metalloproteinase-9 activity of stimulated saliva. Acta Odontol Scand. 1995;53(6):369–71.
19. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. J Periodontol. 2003;74(1):103–10.
20. Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. Periodontol 2000. 2004;35(1):42–52.
21. Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. Infect Immun. 1994;62(9):4005–14.
22. Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. J Dent Res. 2007;86(4):306–19.
23. Nisha KJ, Suresh A, Anilkumar A, Padmanabhan S. MIP-1α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease. Saudi Dent J. 2018;30(4):292–8.

24. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? Australas J Dermatol. 2013;54(3):157–62.
25. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 13th ed. St. Louis: Saunders; 2019.
26. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. J Periodontal Res. 2017;52(6):965–74.
27. Foster BL. On the discovery of cementum. J Periodontal Res. 2017;52:666–85.
28. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(S20).
29. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Periodontol. 2018;89(S1).
30. Amano A. Disruption of epithelial barrier and impairment of cellular function by Porphyromonas gingivalis. Front Biosci. 2007;12:3965–74.
31. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. Periodontol 2000. 2000;24(1):28–55.
32. Daltaban Ö, Saygun I, Bal B, Baloş K, Serdar M. Gingival Crevicular Fluid Alkaline Phosphatase Levels in Postmenopausal Women: Effects of Phase I Periodontal Treatment. J Periodontol. 2006;77(1):67–72.
33. Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. Periodontol 2000. 2007;43(1):41–55.
34. Hajishengallis G, Lambris JD. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. Nat Rev Immunol. 2011;11(3):187–200.
35. McCormick TS, Weinberg A. Epithelial cell-derived antimicrobial peptides are multifunctional agents that bridge innate and adaptive immunity. Periodontol 2000. 2010;54(1):195–206.
36. Groeger SE, Meyle J. Epithelial barrier and oral bacterial infection. Periodontol 2000. 2015;69(1):46–67.
37. Uehara A, Takada H. Functional TLRs and NODs in Human Gingival Fibroblasts. J Dent Res. 2007;86(3):249–54.

38. Naruishi K, Takashiba S, Chou H, Arai H, Nishimura F, Murayama Y. Role of soluble interleukin-6 receptor in inflamed gingiva for binding of interleukin-6 to gingival fibroblasts. J Periodontal Res. 1999;34(6):296–300.
39. Li M, Zhang C, Yang Y. Effects of mechanical forces on osteogenesis and osteoclastogenesis in human periodontal ligament fibroblasts. Bone Joint Res. 2019;8(1):19–31.
40. Birkedal-Hansen H. Role of Matrix Metalloproteinases in Human Periodontal Diseases. J Periodontol. 1993;64(5S):474–84.
41. Naruishi K. Biological Roles of Fibroblasts in Periodontal Diseases. Cells. 2022;11(21).
42. Saito MM, Onuma K, Yamakoshi Y. Cementum is key to periodontal tissue regeneration: A review on apatite microstructures for creation of novel cementum-based dental implants. Genesis. 2023;61(3–4).
43. Novince CM, Kirkwood KL. Alveolar Bone Homeostasis in Health and Disease. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Wiley; 2018. p. 933–40.
44. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. Periodontol 2000. 2006;40(1):11–28.
45. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000. 2015;69(1):7–17.
46. Walsh LJ. Mast cells and oral inflammation. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(3):188–98.
47. Huang S, Lu F, Chen Y, Huang B, Liu M. Mast Cell Degranulation in Human Periodontitis. J Periodontol. 2013;84(2):248–55.
48. Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. J Periodontol. 1998;69(10):1139–47.
49. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. J Periodontal Res. 1975;10(2):51–64.
50. Lu Q, Samaranayake LP, Darveau RP, Jin L. Expression of human β-defensin-3 in gingival epithelia. J Periodontal Res. 2005;40(6):474–81.

51. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int J Oral Sci. 2019;11(3):30.
52. Balaji S, Cholan PK, Victor DJ. An emphasis of T-cell subsets as regulators of periodontal health and disease. J Clin Transl Res. 2021;7(5):648–56.
53. Campbell L, Millhouse E, Malcolm J, Culshaw S. T cells, teeth and tissue destruction – what do T cells do in periodontal disease? Mol Oral Microbiol. 2016;31(6):445–56.
54. Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. Mucosal Immunol. 2016;9(5):1163–72.
55. Cardoso EM, Arosa FA. CD8+ T cells in chronic periodontitis: Roles and rules. Front Immunol. 2017;8:21.
56. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: Homeostasis and autoimmunity. Periodontol 2000. 2007;43(1):14–40.
57. Jiang Q, Huang X, Yu W, Huang R, Zhao X, Chen C. mTOR signaling in the regulation of CD4+ T cell subsets in periodontal diseases. Front Immunol. 2022;13:835292.
58. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(2):S460–75.
59. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. Cytokine Growth Factor Rev. 2002;13(4–5):413–21.
60. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9(3):248–66.
61. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016;70(1):164–83.
62. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Anesthesiol Clin. 2007;25(4):823–37.
63. Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. Immunol Today. 1989;10(9):299–304.
64. Gemmell E, Carter CL, Seymour GJ. Chemokines in human periodontal disease tissues. Clin Exp Immunol. 2001;125(1):134–41.

65. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. Acta Odontol Scand. 2001;59(3):154–60.
66. Neurath N, Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: From pathogenesis to therapeutic targets. Front Immunol. 2024;15:1197259.
67. Marchesan JT. Inflammasomes as contributors to periodontal disease. J Periodontol. 2020;91(S1):S6–11.
68. Huang SJ, Li R, Xu S, Liu Y, Li SH, Duan SZ. Assessment of bidirectional relationships between circulating cytokines and periodontitis: Insights from a mendelian randomization analysis. Front Genet. 2023;14:1127895.
69. Zhang Y, Jia R, Zhang Y, Sun X, Mei Y, Zou R, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on cytokines/adipocytokines levels among periodontitis patients with or without obesity: A systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2023;23(1):717.
70. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. Immunity. 2019;50(4):778–95.
71. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol. 2009;27:519–50.
72. Jain A, Pasare C. Innate control of adaptive immunity: Beyond the three-signal paradigm. J Immunol. 2017 May 15;198(10):3791–800.
73. Liu YCG, Lerner UH, Teng YTA. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. Periodontol 2000. 2010 Feb;52(1):163–206.
74. Copray J, Mantingh I, Brouwer N, Biber K, Kust B, Liem R. Expression of interleukin-1 beta in rat dorsal root ganglia. J Neuroimmunol. 2001 Aug 30;118(2):203–11.
75. Bent R, Moll L, Grabbe S, Bros M. Interleukin-1 beta—A friend or foe in malignancies? Int J Mol Sci. 2018 Jul 24;19(8):2155.
76. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. Trends Biochem Sci. 2016 Dec;41(12):1012–21.
77. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2016 Jan 10;12(1):14–24.

78. Kusano K, Miyaura C, Inada M, Tamura T, Ito A, Nagase H, et al. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: Association of MMP induction with bone resorption. Endocrinology. 1998 Mar 1;139(3):1338–45.
79. Murayama R, Kobayashi M, Takeshita A, Yasui T, Yamamoto M. MAPKs, activator protein-1 and nuclear factor-κB mediate production of interleukin-1β-stimulated cytokines, prostaglandin E2 and MMP-1 in human periodontal ligament cells. J Periodontal Res. 2011 May.
80. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL–OPG system in clinical periodontology. J Clin Periodontol. 2012 Mar 24;39(3):239–48.
81. Huynh NCN, Everts V, Pavasant P, Ampornaramveth RS. Interleukin-1β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. Int J Oral Sci. 2017 Dec 13;9(12):e5.
82. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, interleukin-1β and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. Chin J Dent Res. 2017;20(1):43–51.
83. Hönig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, Erard F. Increased interleukin-1 beta (IL-1β) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. J Periodontal Res. 1989 Nov 30;24(6):362–7.
84. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation. Eur J Immunol. 2011 May 26;41(5):1203–17.
85. Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K. Salivary interleukin-1β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: A case-control study. J Periodontol. 2011 Sep;82(9):1353–9.
86. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontol 2000. 2000 Jun 23;23(1):19–49.
87. Koide M, Suda S, Saitoh S, Ofuji Y, Suzuki T, Yoshie H, et al. In vivo administration of IL-1β accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats. J Oral Pathol Med. 1995 Oct 28;24(9):420–34.
88. Shimizu N, Goseki T, Yamaguchi M, Iwasawa T, Takiguchi H, Abiko Y. In vitro cellular aging stimulates interleukin-1β production in stretched human periodontal-ligament-derived cells. J Dent Res. 1997 Jul 1;76(7):1367–75.

89. Zhu H, Lin X, Zheng P, Chen H. Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Aug 2;2214–20.
90. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1β is a potential therapeutic target for periodontitis: A narrative review. Int J Oral Sci. 2020 Jan 2;12(1):2.
91. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. J Clin Periodontol. 2003 Feb 5;30(2):145–53.
92. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1β, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. J Periodontol. 2000 Oct;71(10):1535–45.
93. Baggiolini M. Chemokines in pathology and medicine. J Intern Med. 2001 Aug 19;250(2):91–104.
94. Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: Chemoattractant with a role beyond immunity: A review. Clin Chim Acta. 2010 Nov;411(21–22):1570–9.
95. Lukacs NW. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. Nat Rev Immunol. 2001 Nov;1(2):108–16.
96. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview. J Interferon Cytokine Res. 2009 Jun;29(6):313–26.
97. 97. Rot A, von Andrian UH. Chemokines in Innate and Adaptive Host Defense: Basic Chemokinese Grammar for Immune Cells. Annu Rev Immunol. 2004 Apr 1;22(1):891–928.
98. Callewaere C, Banisadr G, Rostène W, Parsadaniantz SM. Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. J Mol Endocrinol. 2007 Mar;38(3):355–63.
99. Colditz IG, Schneider MA, Pruenster M, Rot A. Chemokines at large: in-vivo mechanisms of their transport, presentation and clearance. Thromb Haemost. 2007 May;97(5):688–93.
100. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. Nat Immunol. 2001 Feb;2(2):108–15.

101. Ying Xia, Nikolaos G. Frangogiannis. MCP-1/CCL2 as a Therapeutic Target in Myocardial Infarction and Ischemic Cardiomyopathy. Inflammation & Allergy-Drug Targets. 2007 Jun 1;6(2):101–7.

102. Van Coillie E, Van Damme J, Opdenakker G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. Cytokine Growth Factor Rev. 1999 Mar;10(1):61–86.

103. Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. FEBS Lett. 1992 Jul 27;307(1):97–103.

104. Jin LJ, Leung WK, Corbet EF, Söder B. Relationship of changes in interleukin-8 levels and granulocyte elastase activity in gingival crevicular fluid to subgingival periodontopathogens followingnon-surgical periodontal therapy in subjects with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2002 Jul 26;29(7):604–14.

105. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. J Periodontol. 1993 May;64(5 Suppl):456–60.

106. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. Journal of Clinical Investigation. 1989 Oct 1;84(4):1045–9.

107. Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Neutrophil Migration Into the Gingival Sulcus Is Associated With Transepithelial Gradients of Interleukin-8 and ICAM-1. J Periodontol. 1998 Oct;69(10):1139–47.

108. Tonetti MS. Molecular factors associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration. J Periodontal Res. 1997 Jan 30;32(1):104–9.

109. Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick DL, Lapierre LA, Fiers W, Gimbrone MA. Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. J Immunol. 1986 Mar 1;136(5):1680–7.

110. Schröder JM, Persoon NL, Christophers E. Lipopolysaccharide-stimulated human monocytes secrete, apart from neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8, a second neutrophil-activating protein. NH2-terminal amino acid sequence identity with melanoma growth stimulatory activity. J Exp Med. 1990 Apr 1;171(4):1091–100.

111. Takashiba S, Takigawa M, Takahashi K, Myokai F, Nishimura F, Chihara T, et al. Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor derived from cultured human gingival fibroblasts stimulated with interleukin-1 beta or tumor necrosis factor alpha. Infect Immun. 1992 Dec;60(12):5253–8.

112. Takigawa M, Takashiba S, Myokai F, Takahashi K, Arai H, Kurihara H, et al. Cytokine-Dependent Synergistic Regulation of Interleukin-8 Production From Human Gingival Fibroblasts. J Periodontol. 1994 Nov;65(11):1002–7.

113. O'Hayre M, Salanga CL, Handel TM, Allen SJ. Chemokines and cancer: migration, intracellular signalling and intercellular communication in the microenvironment. Biochemical Journal. 2008 Feb 1;409(3):635–49.

114. Conti P, DiGioacchino M. MCP-1 and RANTES Are Mediators of Acute and Chronic Inflammation. Allergy Asthma Proc. 2001 May 1;22(3):133–7.

115. Shin WS, Szuba A, Rockson SG. The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights. Atherosclerosis. 2002 Jan;160(1):91–102.

116. Taylor PC, Peters AM, Paleolog E, Chapman PT, Elliott MJ, McCloskey R, et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor α blockade in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000 Jan;43(1):38–47.

117. Melgarejo E, Medina MÁ, Sánchez-Jiménez F, Urdiales JL. Monocyte chemoattractant protein-1: A key mediator in inflammatory processes. Int J Biochem Cell Biol. 2009 May;41(5):998–1001.

118. Handel TM, Domaille PJ. Heteronuclear (1H, 13C, 15N) NMR assignments and solution structure of the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) dimer. Biochemistry. 1996 Jan 1;35(21):6569–84.

119. Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. Nat Immunol. 2001 Feb;2(2):102–7.

120. Gu L, Tseng S, Horner RM, Tam C, Loda M, Rollins BJ. Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. Nature. 2000 Mar;404(6776):407–11.

121. Kurihara T, Warr G, Loy J, Bravo R. Defects in Macrophage Recruitment and Host Defense in Mice Lacking the CCR2 Chemokine Receptor. J Exp Med. 1997 Nov 17;186(10):1757–62.

122. Kuziel WA, Morgan SJ, Dawson TC, Griffin S, Smithies O, Ley K, et al. Severe reduction in leukocyte adhesion and monocyte extravasation in mice deficient in CC chemokine receptor 2. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Oct 28;94(22):12053–8.

123. Boring L, Gosling J, Chensue SW, Kunkel SL, Farese RV, Broxmeyer HE, et al. Impaired monocyte migration and reduced type 1 (Th1) cytokine responses in C-C chemokine receptor 2 knockout mice. J Clin Invest. 1997 Nov 15;100(10):2552–61.

124. Traynor TR, Herring AC, Dorf ME, Kuziel WA, Toews GB, Huffnagle GB. Differential Roles of CC Chemokine Ligand 2/Monocyte Chemotactic Protein-1 and CCR2 in the Development of T1 Immunity. J Immunol. 2002 May 1;168(9):4659–66.

125. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. Nature. 1999 Apr;398(6729):718–23.

126. Weber KSC, von Hundelshausen P, Clark-Lewis I, Weber PC, Weber C. Differential immobilization and hierarchical involvement of chemokines in monocyte arrest and transmigration on inflamed endothelium in shear flow. Eur J Immunol. 1999 Feb;29(2):700–12.

127. Navratilova Z. Polymorphisms in CCL2 and CCL5 chemokines/chemokine receptors genes and their association with diseases. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2006 Dec 1;150(2):191–204.

128. Lee E, Ho Y, Ho K, Tsai C, Yang Y. Potential Role of Vascular Endothelial Growth Factor, Interleukin-8 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Periodontal Diseases.

129. Kaohsiung J Med Sci. 2003 Aug 20;19(8):406–14. Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, et al. Gingival Crevicular Fluid Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Tumor

Necrosis Factor-Alpha in Patients With Chronic and Aggressive Periodontitis. J Periodontol. 2005 Nov;76(11):1849–55.

130. Pradeep AR, Daisy H, Hadge P. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 in periodontal health and disease. Arch Oral Biol. 2009 May;54(5):503–9.

131. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, et al. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. J Periodontal Res. 2010 Feb;45(1):148–52.

132. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2011 Mar;38(3):219–28.

133. Gupta M, Chaturvedi R, Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. Cytokine. 2013 Mar;61(3):892–7.

134. Yu X, Antoniades HN, Graves DT. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human inflamed gingival tissues. Infect Immun. 1993 Nov;61(11):4622–8.

135. Yu X, Graves DT. Fibroblasts, mononuclear phagocytes, and endothelial cells express monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in inflamed human gingiva. J Periodontol. 1995 Jan;66(1):80–8.

136. Garlet GP, Martins W, Ferreira BR, Milanezi CM, Silva JS. Patterns of chemokines and chemokine receptors expression in different forms of human periodontal disease. J Periodontal Res. 2003 Apr 28;38(2):210–7.

137. Pradeep AR, Daisy H, Hadge P. Serum levels of monocyte chemoattractant protein-1 in periodontal health and disease. Cytokine. 2009 Aug;47(2):77–81.

138. Anil S, Preethanath RS, Alasqah M, Mokeem SA, Anand PS. Increased levels of serum and gingival crevicular fluid monocyte chemoattractant protein-1 in smokers with periodontitis. J Periodontol. 2013 Sep;84(9).

139. Silva N, Dutzan N, Hernandez M, Dezerega A, Rivera O, Aguillon JC, et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13,

periodontal pathogens and inflammatory cells. J Clin Periodontol. 2008 Mar 4;35(3):206–14.

140. Hernández M, Dutzan N, García-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N, et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. J Dent Res. 2011 Oct 6;90(10):1164–70.

141. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. Periodontol 2000. 2006 Oct 23;42(1):80–7.

142. Van Winkelhoff AJ, Loos BG, Van Der Reijden WA, Van Der Velden U. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. J Clin Periodontol. 2002 Nov 11;29(11):1023–8.

143. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):1–6.

144. Gupta G. Probiotics and periodontal health. J Med Life. 2011 Nov 14;4(4):387–94.

145. Gismondo MR, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. Int J Antimicrob Agents. 1999 Aug;12(4):287–92.

146. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. In 2008. p. 1–66.

147. Çaglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. Clin Oral Investig. 2007 Nov 15;11(4):425–9.

148. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. J Gastroenterol. 2009 Jan 22;44(1):26–46.

149. Arunachalam K, Gill H, Chandra R. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019). Eur J Clin Nutr. 2000 Mar 1;54(3):263–7.

150. McDonough FE, Hitchins AD, Wong NP, Wells P, Bodwell CE. Modification of sweet acidophilus milk to improve utilization by lactose-intolerant persons. Am J Clin Nutr. 1987 Mar;45(3):570–4.

151. Hatakka K. Effect of long-term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised. BMJ. 2001 Jun 2;322(7298):1327.

152. Allen PF. Assessment of oral health related quality of life. Health Qual Life Outcomes. 2003 Sep 8;1:40.

153. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Health. 1994 Mar;11(1):3–11.

154. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol. 1997 Aug 29;25(4):284–90.

155. Yıldırım G, Erol F, Güven Çelik M, Yeni Yüzyıl Üniversitesi İ, Hekimliği Fakültesi D, Diş P. Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi ve kullanılan ölçekler. 2017.

156. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. Community Dent Health. 1988 Mar;5(1):3–18.

157. Wong MCM, Lo ECM, McMillan AS. Validation of a Chinese version of the Oral Health Impact Profile (OHIP). Community Dent Oral Epidemiol. 2002 Dec 9;30(6):423–30.

158. Caglayan F, Altun O, Miloglu O, Kaya MD, Yilmaz AB. Correlation between oral health-related quality of life (OHQoL) and oral disorders in a Turkish patient population. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009; e573–8.

159. Geckili O, Bilhan H, Bilgin T. Impact of mandibular two-implant retained overdentures on life quality in a group of elderly Turkish edentulous patients. Arch Gerontol Geriatr. 2011 Sep;53(2):233–6.

160. Cakir O, Kazancioglu HO, Celik G, Deger S, Ak G. Evaluation of the efficacy of mandibular conventional and implant prostheses in a group of Turkish patients: A quality of life study. J Prosthodont. 2014 Jul 13;23(5):390–6.

161. Balci N, Alkan N, Gurgan C. Psychometric properties of a Turkish version of the oral health impact profile-14. Niger J Clin Pract. 2017;20(1):19.

162. Schenkels LCPM, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. Crit Rev Oral Biol Med. 1995 Apr 1;6(2):161–75.

163. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. Int J Oral Sci. 2016 Sep 2;8(3):133–7.

164. Saxén L, Tenovuo J, Vilja P. Salivary defense mechanisms in juvenile periodontitis. Acta Odontol Scand. 1990 Jan 2;48(6):399–407.

165. Mandel ID. The functions of saliva. J Dent Res. 1987 Feb 1;66(2 Suppl):623–7.

166. van Nieuw Amerongen A, Veerman EC. [Role of saliva during mastication]. Ned Tijdschr Tandheelkd. 1995 Nov;102(11):441–2.

167. Greabu M, Battino M, Mohora M, Totan A, Didilescu A, Spinu T, et al. Saliva--a diagnostic window to the body, both in health and in disease. J Med Life. 2009;2(2):124–32.

168. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. International Journal of Infectious Diseases. 2010 Mar;14(3):e184–8.

169. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic Potential of Saliva: Current State and Future Applications. Clin Chem. 2011 May 1;57(5):675–87.

170. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. J Clin Periodontol. 2000 Jul 24;27(7):453–65.

171. Giannobile WV, McDevitt JT, Niedbala RS, Malamud D. Translational and Clinical Applications of Salivary Diagnostics. Adv Dent Res. 2011 Oct 14;23(4):375–80.

172. Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas M V. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. J Am Dent Assoc. 2006 Mar;137(3):322–9.

173. Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016 Feb 10;70(1):26–37.

174. Griffith A, Chande C, Kulkarni S, Morel J, Cheng YH, Shimizu E, et al. Point-of-care diagnostic devices for periodontitis – current trends and urgent need. Sensors & Diagnostics. 2024;3(7):1119–34.

175. Umeizudike KA, Lähteenmäki H, Räisänen IT, Taylor JJ, Preshaw PM, Bissett SM, et al. Ability of matrix metalloproteinase-8 biosensor, IFMA, and ELISA

immunoassays to differentiate between periodontal health, gingivitis, and periodontitis. J Periodontal Res. 2022 Jun 19;57(3):558–67.

176. Muthu K, Narayanan M. Role of Saliva in Point of Care Technology [Internet]. 2023 Jan. Available from: https://www.ompj.org/archives

177. Giannobile W V., Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. Periodontol 2000. 2009 Jun 8;50(1):52–64.

178. Kono N, Arai H. Intracellular Transport of Fat-Soluble Vitamins A and E. Vol. 16, Traffic. Blackwell Munksgaard; 2015. p. 19–34.

179. Lykstad J, Sharma S. Biochemistry, Water Soluble Vitamins. 2025.

180. Hennekens CH, Mayrent SL, Willett W. Vitamin A, carotenoids, and retinoids. Cancer. 1986 Oct 15;58(8 Suppl):1837–41.

181. Sommer A. Xerophthalmia and vitamin a status. Prog Retin Eye Res. 1998 Jan;17(1):9–31.

182. Dawson M. The Importance of Vitamin A in Nutrition. Curr Pharm Des. 2000 Feb 1;6(3):311–25.

183. Collins MD, Mao GE. Teratology of Retinoids. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999 Apr;39(1):399–430.

184. Melhus H. Excessive Dietary Intake of Vitamin A Is Associated with Reduced Bone Mineral Density and Increased Risk for Hip Fracture. Ann Intern Med. 1998 Nov 15;129(10):770.

185. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne–an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. Vol. 13, Expert Review of Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 885–97.

186. Dong D, Ruuska SE, Levinthal DJ, Noy N. Distinct Roles for Cellular Retinoic Acid-binding Proteins I and II in Regulating Signaling by Retinoic Acid. Journal of Biological Chemistry. 1999 Aug;274(34):23695–8.

187. Raverdeau M, Mills KHG. Modulation of T Cell and Innate Immune Responses by Retinoic Acid. The Journal of Immunology. 2014 Apr 1;192(7):2953–8.

188. Sirisinha S. The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity. Asian Pac J Allergy Immunol. 2015 Jun;33(2):71–89.

189. Thacher SM, Vasudevan J, Chandraratna RAS. Therapeutic Applications for Ligands of Retinoid Receptors. Vol. 6, Current Pharmaceutical Design. 2000.
190. Balmer JE, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. J Lipid Res. 2002 Nov;43(11):1773–808.
191. McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. Cell. 1992 Jan;68(2):283–302.
192. Kessel M. Respecification of vertebral identities by retinoic acid. Development. 1992 Jun 1;115(2):487–501.
193. Marlétaz F, Holland LZ, Laudet V, Schubert M. Retinoic acid signaling and the evolution of chordates. Int J Biol Sci. 2006;38–47.
194. Hua S, Kittler R, White KP. Genomic Antagonism between Retinoic Acid and Estrogen Signaling in Breast Cancer. Cell. 2009 Jun;137(7):1259–74.
195. Kim CH. Control of innate and adaptive lymphocytes by the RAR-retinoic acid axis. Vol. 18, Immune Network. Korean Association of Immunologists; 2018.
196. Wu H, Zhao J, Fu B, Yin S, Song C, Zhang J, et al. Retinoic acid-induced upregulation of miR-219 promotes the differentiation of embryonic stem cells into neural cells. Cell Death Dis. 2017 Jul 27;8(7):e2953–e2953.
197. Baeuerle PA, Baltimore D. NF-κB: Ten Years After. Cell. 1996 Oct;87(1):13–20.
198. Austenaa LMI, Carlsen H, Ertesvag A, Alexander G, Blomhoff HK, Blomhoff R. Vitamin A status significantly alters nuclear factor-κ B activity assessed by in vivo imaging. The FASEB Journal. 2004 Aug 4;18(11):1255–7.
199. Simpson N. Effect of isotretinoin on the quality of life of patients with acne. PharmacoEconomics, 6(2), 108–113. https://doi.org/10.2165/00019053-199406020-00003. PharmacoEconomics. 1994.
200. Layton A. The use of isotretinoin in acne. Dermatoendocrinol. 2009 May;1(3):162–9.
201. Khabour OF, Alzoubi KH, Firoz AS, Al-Awad RMM. Association between leptin gene rs7799039 polymorphism and lipid profile changes induced by isotretinoin treatment in acne patients. Ther Clin Risk Manag. 2018 May 23;14:949–54.

202. Quan T. Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol. Biomolecules. 2023 Nov 4;13(11).

203. Quan T. Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. J Dermatol Sci. 2023 Nov;112(2):48–53.

204. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun 1;69(Suppl 1):S4–9.

205. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. The Journals of Gerontology: Series A. 2006 Jun 1;61(6):575–84.

206. Czarnewski P, Das S, Parigi SM, Villablanca EJ. Retinoic Acid and Its Role in Modulating Intestinal Innate Immunity. Nutrients. 2017 Jan 13;9(1).

207. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng S. Role of Vitamin A in the Immune System. J Clin Med. 2018 Sep 6;7(9):258.

208. Handfield C, Kwock J, MacLeod AS. Innate Antiviral Immunity in the Skin. Trends Immunol. 2018 Apr;39(4):328–40.

209. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schröder JM. Differential Gene Induction of Human β-Defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in Keratinocytes Is Inhibited by Retinoic Acid. Journal of Investigative Dermatology. 2004 Sep;123(3):522–9.

210. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Sowell AL, Buchanan I, Larned J, et al. Vitamin A Levels and Immunity in Humans. Clinical and Vaccine Immunology. 2002 May;9(3):616–21.

211. Patel S, Vajdy M. Induction of cellular and molecular immunomodulatory pathways by vitamin A and flavonoids. Expert Opin Biol Ther. 2015;15(10):1411–28.

212. Tang MM, Spanou Z, Tang H, Schibler F, Pelivani N, Yawalkar N. Rapid Downregulation of Innate Immune Cells, Interleukin-12 and Interleukin-23 in Generalized Pustular Psoriasis with Infliximab in Combination with Acitretin. Dermatology. 2012.

213. Wojtal KA, Wolfram L, Frey-Wagner I, Lang S, Scharl M, Vavricka SR, et al. The effects of vitamin A on cells of innate immunity in vitro. Toxicology in Vitro. 2013 Aug;27(5):1525–32.

214. van Neerven S, Nemes A, Imholz P, Regen T, Denecke B, Johann S, et al. Inflammatory cytokine release of astrocytes in vitro is reduced by all-trans retinoic acid. J Neuroimmunol. 2010 Dec 15;229(1–2):169–79.

215. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. J Exp Med. 2007 Aug 6;204(8):1775–85.

216. Schambach F, Schupp M, Lazar MA, Reiner SL. Activation of retinoic acid receptor-α favours regulatory T cell induction at the expense of IL-17-secreting T helper cell differentiation. Eur J Immunol. 2007 Sep 27;37(9):2396–9.

217. Coombes JL, Siddiqui KRR, Arancibia-Cárcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-β– and retinoic acid–dependent mechanism. J Exp Med. 2007 Aug 6;204(8):1757–64.

218. Mucida D, Pino-Lagos K, Kim G, Nowak E, Benson MJ, Kronenberg M, et al. Retinoic Acid Can Directly Promote TGF-β-Mediated Foxp3+ Treg Cell Conversion of Naive T Cells. Immunity. 2009 Apr;30(4):471–2.

219. Wang J, Huizinga TWJ, Toes REM. De Novo Generation and Enhanced Suppression of Human CD4+CD25+ Regulatory T Cells by Retinoic Acid. The Journal of Immunology. 2009 Sep 15;183(6):4119–26.

220. Golovina TN, Mikheeva T, Brusko TM, Blazar BR, Bluestone JA, Riley JL. Retinoic Acid and Rapamycin Differentially Affect and Synergistically Promote the Ex Vivo Expansion of Natural Human T Regulatory Cells. PLoS One. 2011 Jan 6;6(1):e15868.

221. Kang SG, Park J, Cho JY, Ulrich B, Kim CH. Complementary roles of retinoic acid and TGF-β1 in coordinated expression of mucosal integrins by T cells. Mucosal Immunol. 2011 Jan;4(1):66–82.

222. Lu L, Zhou X, Wang J, Zheng SG, Horwitz DA. Characterization of Protective Human CD4+CD25+ FOXP3+ Regulatory T Cells Generated with IL-2, TGF-β and Retinoic Acid. PLoS One. 2010 Dec 17;5(12):e15150.

223. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, et al. Reciprocal TH17 and Regulatory T Cell Differentiation Mediated by Retinoic Acid. Science. 2007 Jul 13;317(5835):256–60.

224. Xiao S, Jin H, Korn T, Liu SM, Oukka M, Lim B, et al. Retinoic Acid Increases Foxp3+ Regulatory T Cells and Inhibits Development of Th17 Cells by Enhancing TGF-β-Driven Smad3 Signaling and Inhibiting IL-6 and IL-23 Receptor Expression. The Journal of Immunology. 2008 Aug 15;181(4):2277–84.

225. Rampal R, Awasthi A, Ahuja V. Retinoic acid-primed human dendritic cells inhibit Th9 cells and induce Th1/Th17 cell differentiation. J Leukoc Biol. 2016 Jul 1;100(1):111–20.

226. Barrat FJ, Elkon KB, Fitzgerald KA. Importance of Nucleic Acid Recognition in Inflammation and Autoimmunity. Annu Rev Med. 2016 Jan 14;67(1):323–36.

227. Shibuya N, NE, KS, KR, & SH. Retinoic acid is a potential negative regulator for differentiation of human periodontal ligament cells. Journal of Periodontal Research, 40(6), 432–440. https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00811.x.

228. Groeger S, Jarzina F, Windhorst A, Meyle J. Influence of retinoic acid on human gingival epithelial barriers. J Periodontal Res. 2016 Dec;51(6):748–57.

229. Hore TA. Modulating Epigenetic Memory through Vitamins and TET: Implications for Regenerative Medicine and Cancer Treatment. Epigenomics. 2017 Jun 30;9(6):863–71.

230. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):S162–70.

231. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The Plaque Control Record. J Periodontol. 1972 Jan;43(1):38–38.

232. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol. 1997;36(6):416–8.

233. Balci N, Alkan N, Gurgan C. Psychometric properties of a Turkish version of the oral health impact profile-14. Niger J Clin Pract. 2017;20(1):19.

234. Yilmaz M, Bal İ, Hanli S, Turkmen E, Balci N, Toygar HU. Annexin levels in GCF determine the imbalance of periodontal inflammatory regulation. Sci Rep. 2024 Dec 1;14(1).

235. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018 Jun 21;89(S1).

236. Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM, Wen YF. Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990–2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. J Clin Periodontol. 2021 Sep 7;48(9):1165–88.

237. Graziani F, Tsakos G. Patient-based outcomes and quality of life. Periodontol 2000. 2020 Jun 8;83(1):277–94.

238. Sato M, Iwasaki M, Yoshihara A, Miyazaki H. Association between periodontitis and medical expenditure in older adults: A 33-month follow-up study. Geriatr Gerontol Int. 2016 Jul 14;16(7):856–64.

239. Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. J Clin Periodontol. 2016 Apr 29;43(4):333–44.

240. Paśnik-Chwalik B, Konopka T. Impact of periodontitis on the Oral Health Impact Profile: A systematic review and meta-analysis. Dent Med Probl. 2020 Dec 2;57(4):423–31.

241. Lyons D, Zarzeczny A, Kahar P. Examining Oral Hygiene Behaviors, Oral Health-Related Quality of Life, and Attitudes Toward Oral Health Among Minority Students. Cureus. 2024 May 13.

242. An R, Li S, Li Q, Luo Y, Wu Z, Liu M, et al. Oral Health Behaviors and Oral Health-Related Quality of Life Among Dental Patients in China: A Cross-Sectional Study. Patient Prefer Adherence. 2022;16:3045–58.

243. Tefera AT, Girma B, Adane A, Muche A, Ayele TA, Getahun KA, et al. Oral health-related quality of life and oral hygiene status among special need school students in Amhara region, Ethiopia. Health Qual Life Outcomes. 2023 Mar 20;21(1):26.

244. Ramírez L, Sánchez I, González-Serrano J, Muñoz M, Martínez-Acitores ML, Garrido E, et al. Factors influencing xerostomia and oral health-related quality of life in polymedicated patients. Gerodontology. 2024 Sep 9;41(3):424–32.

245. Enoki K, Matsuda K ich, Ikebe K, Murai S, Yoshida M, Maeda Y, et al. Influence of xerostomia on oral health–related quality of life in the elderly: a 5-year longitudinal study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Jun;117(6):716–21.

246. Benn A, Broadbent J, Thomson W. Occurrence and impact of xerostomia among dentate adult New Zealanders: findings from a national survey. Aust Dent J. 2015 Sep 24;60(3):362–7.

247. Choi J, Kim M, Kho H. Oral health-related quality of life and associated factors in patients with xerostomia. Int J Dent Hyg. 2021 Aug 15;19(3):313–22.

248. Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, López J, et al. Usefulness of implementing the OHIP-14 questionnaire to assess the impact of xerostomia and hyposalivation on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. J Oral Pathol Med. 2022 Oct 30;51(9):810–7.

249. Stewart CM, Berg KM, Cha S, Reeves WH. Salivary Dysfunction and Quality of Life in Sjögren Syndrome. J Am Dent Assoc. 2008 Mar;139(3):291–9.

250. Ustaoğlu G, Güler Ş, Polat M. Effect of isotretinoin on periodontal tissues and oxidative stress markers in the saliva. TURKDERM. 2020 Dec 30;54(4):132–7.

251. Gerzile A, Naziker Y, Özer E, Ertugrul AS. Impact of Surgical and Non-Surgical Periodontal Therapy on Quality of Life in Case of Periodontitis. Oral Dis. 2025 Mar 19.

252. Bajwa A, Watts TLP, Newton JT. Health control beliefs and quality of life considerations before and during periodontal treatment. Oral Health Prev Dent. 2007;5(2):101–4.

253. Whitcomb BW, Schisterman EF. Assays with lower detection limits: implications for epidemiological investigations. Paediatr Perinat Epidemiol. 2008 Nov;22(6):597–602.

254. Whitcomb BW, Schisterman EF, Buck GM, Weiner JM, Greizerstein H, Kostyniak PJ. Relative concentrations of organochlorines in adipose tissue and

serum among reproductive age women. Environ Toxicol Pharmacol. 2005 Feb;19(2):203–13.

255. Harter T. Nondetects and Data Analysis: Statistics for Censored Environmental Data. Vadose Zone Journal. 2006 Jan;5(1):508–9.

256. Helsel DR, Hirsch RM, Ryberg KR, Archfield SA, Gilroy EJ. Statistical methods in water resources. 2020.

257. Hornung RW, Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. Appl Occup Environ Hyg. 1990 Jan;5(1):46–51.

258. Garland M, Morris JS, Rosner BA, Stampfer MJ, Spate VL, Baskett CJ, et al. Toenail trace element levels as biomarkers: reproducibility over a 6-year period. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993;2(5):493–7.

259. Chapple ILC, Milward MR, Dietrich T. The Prevalence of Inflammatory Periodontitis Is Negatively Associated with Serum Antioxidant Concentrations. J Nutr. 2007 Mar;137(3):657–64.

260. Zhou S, Chen J, Cao R. Association between retinol intake and periodontal health in US adults. BMC Oral Health. 2023 Feb 1;23(1):61.

261. Örsal E, Seven B, Erdem MT, Varoğlu E, Farimaz H, Ayan AK. Evaluation of the effect of isotretinoin on salivary gland function by Tc-99m pertechnetate imaging in acne vulgaris patients. Turk J Med Sci. 2015;45(3):674–7.

262. Rodrigues MTV, Albuquerque DF, Capelozza ALA, Faria FAC, Santos CF. Oral side effects of isotretinoin chronic intake. N Y State Dent J. 2008;74(4):36–9.

263. Pawlikowski B, Wragge J, Siegenthaler JA. Retinoic acid signaling in vascular development. Genesis. 2019;57(11):e23320.

264. Saito A, Sugawara A, Uruno A, Kudo M, Kagechika H, Sato Y, et al. All-trans Retinoic Acid Induces in Vitro Angiogenesis via Retinoic Acid Receptor: Possible Involvement of Paracrine Effects of Endogenous Vascular Endothelial Growth Factor Signaling. Endocrinology. 2007 Mar;148(3):1412–23.

265. Luo Q, Wei G, Wang X, Xu X, Ju W, Li Z, et al. All-Trans Retinoic Acid Impairs Platelet Function and Thrombus Formation and Inhibits Protein Kinase CßI/δ Phosphorylation. Thromb Haemost. 2019 Oct;119(10):1655–64.

266. Kinjo K, Miyakawa Y, Uchida H, Kitajima S, Ikeda Y, Kizaki M. All-trans retinoic acid directly up-regulates thrombopoietin transcription in human bone marrow stromal cells. Exp Hematol. 2004 Jan;32(1):45–51.

267. Jin Y, Wang L, Liu D, Lin X. Tamibarotene modulates the local immune response in experimental periodontitis. Int Immunopharmacol. 2014 Dec;23(2):537–45.

268. Kobayashi R, Kono T, Bolerjack BA, Fukuyama Y, Gilbert RS, Fujihashi K, et al. Induction of IL-10-producing CD4+ T-cells in Chronic Periodontitis. J Dent Res. 2011 May 18;90(5):653–8.

# 10. EKLER

## EK-1. Gönüllü Onam Formu

**Çalışmanın Adı:** *Sistemik Retinoik Asit Kullanımın dişeti ile ilişkili T Hücre Farklılaşması üzerine etkisi*

**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.

Ağız boşluğu, sert dokuların dışarıya açıldığı, hem yararlı hem de patojenik bakterileri içeren karmaşık bir ortamdır. Bu ortamda diş eti epiteli, hücreler arasındaki sıkı bağlantıları ile sert fiziksel bir bariyer olmasının yanı sıra içindeki hücrelerden sentezlenen antimikrobiyal peptitlerin salgılanması ile kimyasal bir koruyucu bariyer görevi görmektedir. Diş kaybıyla seyreden dişeti hastalığının 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. Vitaminler beslenmenin temel bileşenleridir ve sağlıklı bir yaşamın süreçlerin sürdürülmesi için gereklidir. A vitamini, aktif metaboliti olan retinoik asit (RA) aracılığıyla, embriyonik gelişim, hormon işlevi, bağışıklık cevabının düzenlenmesi, deri ve mukozanın homeostazı gibi çeşitli biyolojik etkilere sahiptir. Araştırmalar, A vitamini eksikliği ile kronik dişeti hastalığı mevcudiyeti arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Dişeti hastalıklarının tedavisinde ağız bakımı eğitimi ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemlerini içeren cerrahisiz dişeti hastalığı tedavisi çoğu hastada uzun dönemde klinik olarak başarılı olmaktadır. Ancak dişetinin önemli bir savunma mekanizmasını oluşturan dişeti sağlığının immunitesi, hastalıktan sağlığa geçiş ve yara iyileşmesindeki bariyerinin güçlendirilmesinde etkili olabilecek faktörlerin önemini açığa kavuşturmak, hastalıkların tedavisi ve ilerleyiş süreci açısından büyük bir önem taşımaktadır. Çalışmamızda dişetinin all-trans retinoik asitlere (ATRA-isotroretinoin) karşı gösterdiği tepki ve bu tepkinin dişeti iltihabında ve dokunun savunmasındaki farklı profilaktik ve terapötik yaklaşımların araştırılması hedeflenmektedir.

Önce tükürük ve kan örnekleri alınacaktır. Sonra diş ve dişeti arasındaki aralıktan (dişeti oluğundan) salgılanan diş çevresindeki dişeti hastalığını değerlendirilmesinde kullanılan dişeti oluğu sıvısı örnekleri alınacaktır. Bu örneklemede steril kağıt şeritler aralığa yerleştirilerek 30 saniye boyunca salgılanan sıvıyı emmesi beklenecektir Örneklemelerin ardından klinik ölçümler yapılacaktır. Örnekler dermatoloji tedaviniz süresince 5. Hafta, 5. Ay ve 9 ayda tekrar alınacaktır.

Araştırmanın toplam süresi 1 yıldır. Fakat sizin araştırmaya dahil olma süreniz retinoik asit tedavisine başlamdan ve sonrasında belirlenen dermatolojik olarak değerlendirme süreçlerine denk gelen zaman aralıklarında sona ermektedir. Araştırmamıza, sistemik sağlıklı olarak dermatolojik amaçlar ile retinoik asit preperatları kullanan bireyler 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, tükürük, ve dişeti oluğu sıvısı tedaviye olumlu veya olumsuz hiçbir etkisi olmamakla birlikte kullandığınız dermatolojik ilacın dişeti sağlığı açısından değerlendirilmesi 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 Dr Bestegül Günay ve Dr. Nur Balcı ile irtibat kurabilirsiniz.
Tel: Dr. Günay ve Balcı: 0212 453 4800.

**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 araştırıcıya 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.

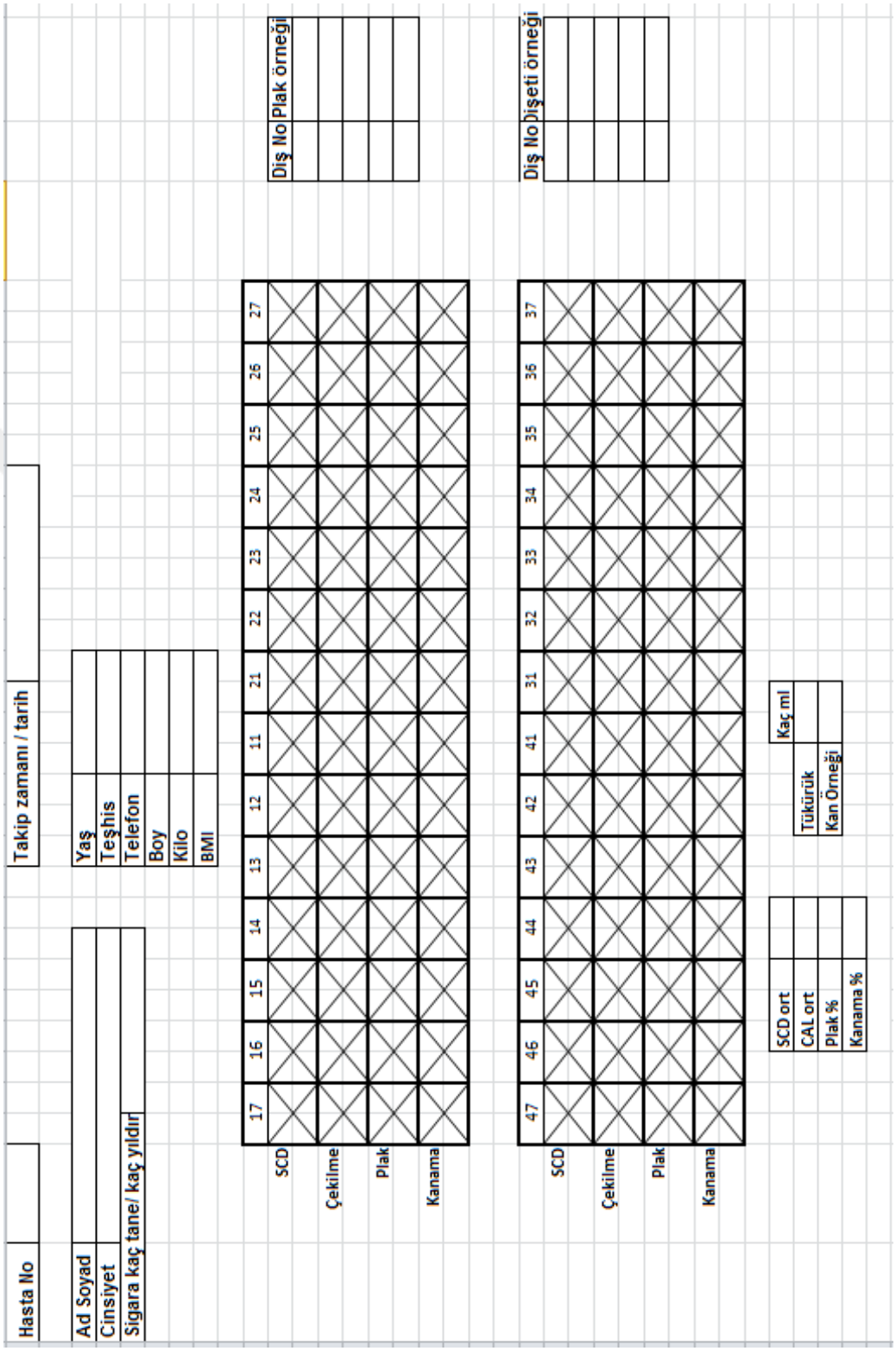
| **GÖNÜLLÜNÜN** | | **İMZASI** |
|---|---|---|
| **ADI & SOYADI** | | |
| **ADRESİ** | | |
| **TEL. & FAKS** | | |
| **TARİH** | | |

| **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** | | |

**EK-2. Periodontal indeks formu**



## EK-3. Sosyodemografik veri anketi

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ ANKETİ

1.Hasta No: ..... Tarih: .....

2.Ad/Soyad: .....

3.Yaş: .....

4.Uyruk: .....

5.Cinsiyet: Kadın: ☐ Erkek: ☐

6.Eğitim durumu:

Eğitimsiz ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐

Yüksek Lisans ☐ Doktora ☐

7. Aylık gelir düzeyi:

5000 TL'den az ☐ 5000-10.000 TL ☐ 10.000-15.000 TL ☐ 15.000 TL'den fazla ☐

8.Boy: ..... Kilo: .....

9.Dişlerinizi fırçalıyor musunuz?

Hayır: ☐

Evet ise günde: Düzensiz ☐ 1 kez ☐ 2 veya daha fazla ☐

10.Elektrikli diş fırçası kullanıyor musunuz?

Hayır: ☐ Evet ☐

11.Diş ipi/arayüz fırçası kullanıyor musunuz?

Hayır: ☐

Evet ise günde: Düzensiz ☐ 1 kez ☐ 2 veya daha fazla ☐

12. Tükürük miktarınızın azaldığını, ağzınızın kuruduğunu hissediyor musunuz?

Hayır ☐ Evet ☐

13. Ağzınızda yanma hissi hissediyor musunuz?

Hayır ☐ Evet ☐

14. Ağzınızda aft lezyonları çıkar mı?

Hayır ☐ Evet ise: Bazen ☐ Çok sık ☐

## EK-4. OHIP14-TR ölçeği

| | OHIP-TR | SIK SIK | OLDUKÇA SIK | ARA SIRA | ÇOK AZ | HİÇBİR ZAMAN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle herhangi bir kelimeyi telaffuzunda sıkıntı yaşadınız mı? | | | | | |
| 2 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle tat alma duyunuzun daha kötüye gittiğini hissetiniz mi? | | | | | |
| 3 | Ağzınızda ağrılı bir durum yaşadınız mı? | | | | | |
| 4 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle yemek yemeyi rahatsız edici buldunuz mu? | | | | | |
| 5 | Dişleriniz ağzınız ve protezleriniz nedeniyle utandınız mı? | | | | | |
| 6 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle kendinizi sinirli hissetiniz mi? | | | | | |
| 7 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle diyetinizin tatmin etmediği oldu mu? | | | | | |
| 8 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle yemeğinizi yarıda bıraktınız mı? | | | | | |
| 9 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle rahatlamada zorlandınız mı? | | | | | |
| 10 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle biraz mahçup oldunuz mu? | | | | | |
| 11 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle diğer insanlara az da olsa sinirli davrandınız mı? | | | | | |
| 12 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle günlük işlerinizi yapmada zorluk yaşadınız mı? | | | | | |
| 13 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle hayatınızın genelde daha az tatmin edici olduğunu hissetiniz mi? | | | | | |
| 14 | Dişleriniz ağzınız ve protezlerinizdeki problemler nedeniyle tüm işlevlerinizi yapamadığınız oldu mu? | | | | | |

# 11. ETİK KURUL ONAYI

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

Sayı : E-10840098-772.02-7714 23/12/2022

Konu: Etik Kurulu Kararı

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **BAŞVURU BİLGİLERİ** | **ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI** | Sistemik Retinoik Asit Kullanımın Dişeti ile İlişkili T Hücre Farklılaşması Üzerine Etkisi | | | |
| | **KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI** | İPEK BAL | | | |
| | **KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI** | Dt. | | | |
| | **KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ** | İstanbul | | | |
| | **DESTEKLEYİCİ** | - | | | |
| | **ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER** | TEK MERKEZ ☐ | ÇOK MERKEZLİ ☒ | ULUSAL ☒ | ULUSLARARASI ☐ |

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 1604B8FCXA kodu ile dogrulayabilirsiniz.

Sa

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| Değerlendirilen Belgeler | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| Karar Bilgileri | **Karar No: 1108** | **Tarih: 22/12/2022** | | |
| | 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 **"oybirliği"** ile karar verilmiştir. | | | |

| İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---|---|
| **BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI** | Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | 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 |
| Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR | Elektrik ve Elektronik | İstanbul Medipol Üniversitesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | E imzalıdır |
| Doç. 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

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 1604B8FCXA kodu ile dogrulayabilirsiniz.

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

Sayı: E-10840098-772.02-7113 08/11/2023

Konu: Değişiklik

**Sayın İpek BAL**

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **22.12.2022** tarihli 1108 Karar sayısı ile onay verilen "Sistemik Retinoik Asit Kullanımının Dişeti ile İlişkili T Hücre Farklılaşması Üzerine Etkisi" isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Çalışmanın Bestegül Günay'a devredilmesi.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 8A9F1EB1XC kodu ile dogrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinciler 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**: Esra KAN
**Tel**: 5461 **E-Posta**: etik.kurul@medipol.edu.tr