



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE İNFLAMAZOM GEN
POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

NURBANU SAKA
UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. HAFİZE ÖZTÜRK ÖZENER

İSTANBUL- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE İNFLAMAZOM GEN
POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

NURBANU SAKA
UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. HAFİZE ÖZTÜRK ÖZENER

İSTANBUL- 2025

BEYAN

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

Nurbanu Saka

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini içtenlikle paylaşan, akademik yolculuğumun her aşamasında sabırla yanımda olan, desteğiyle yalnızca bir danışman değil; aynı zamanda ilham verici bir rehber olan çok kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Hafize ÖZTÜRK ÖZENER'e,

Mesleki titizliği ve yapıcı desteğiyle her zaman yolumu aydınlatan, engin bilgisiyle katkısını esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Leyla KURU'ya,

Her zaman örnek aldığım duruşu, akademik birikimi ve samimi desteğiyle beni her zaman cesaretlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Başak DOĞAN'a,

Eğitim sürecimde teorik ve pratik olarak yolumu açan, akademik gelişimime katkı sunan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Ömer Birkan AĞRALI'ya, Doç. Dr. Hatice Selin GÜNGÖRMEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Kemal Naci KÖSE'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Nimet Gül GÖRGÜLÜ'ye,

Çalışmamın gerçekleşmesinde emeği ve desteği büyük olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Beste Tacal ASLAN'a ve doktora öğrencisi Özlem Özge YILMAZ'a,

Yol arkadaşlığını dostlukla, dostluğu güvenle pekiştirdiğimiz; birlikte öğrendiğimiz, birlikte geliştirdiğimiz ve her zaman yanımda hissettiğim sevgili arkadaşlarım Aleyna YAKUT, Berke KARADENİZ ve Çağdaş GÖKÇEN'e, ilk günden beri samimi desteğiyle yanımda olan, içtenliğiyle bu süreci benim için daha kolay ve güzel hale getiren Bensu ÖZEN'e,

Zaman zaman zorlu, zaman zaman keyifli geçen bu yolculukta güler yüzleri, yardımseverlikleri ve özverili çalışmalarlarıyla beni destekleyen Periodontoloji Anabilim Dalı personeline,

Hayatım boyunca sevgileriyle beni güçlendiren, fedakârlıkları, inançları ve yol göstericilikleriyle her zaman yanımda olan; değerlerimden, hedeflerimden ve inancımın için bana ilham ve güç veren canım annem Hilal SAKA ve sevgili babam Şerafettin SAKA'ya

Hayatın her döneminde desteğini ve güvenini arkamda hissettiğim, varlığıyla bana daima güç veren sevgili abim Mesut Buğra SAKA'ya ve değerli eşi Şeyma ÖZTÜRK SAKA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDH-2024-11209 protokol numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ	v
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Periodonsiyum	5
4.2. Periodontal Sağlık.....	5
4.3. Periodontal Hastalıklar	6
4.4. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	6
4.5. Periodontal Hastalık Patogenezi	12
4.6. Periodontal Hastalığın Risk Faktörleri	14
4.7. Genetik ve Periodontal Hastalık	15
4.8. İnflamazomlar.....	18
4.8.1. NLRP3	19
4.8.2. AIM2.....	21
4.8.3. IFI16	23
4.8.4. Periodontal hastalık inflamazom ilişkisi.....	24
4.9. İnflamazom Gen Polimorfizmleri ve Periodontal Hastalık İlişkisi	27
5. GEREÇ VE YÖNTEM	31
5.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Gücünün Hesaplanması	31
5.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	31
5.3. Çalışma Planı	32
5.4. Klinik ve Radyografik Değerlendirme	32
5.4.1. Plak indeks.....	33
5.4.2. Gingival İndeks.....	33
5.4.3. Sondalama Derinliği	33
5.4.4. Klinik Ataşman Seviyesi	34
5.4.5. Sondalamada Kanama	34
5.5. Kan Örneklerinin Toplanması	34
5.6. Genetik Analiz.....	34
5.6.1. DNA izolasyonu	34

5.6.2. DNA Miktarının Belirlenmesi	35
5.6.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR)	37
5.7. İstatistiksel Değerlendirme	38
6. BULGULAR.....	40
6.1. Demografik Veriler.....	40
6.2. Klinik Veriler.....	40
6.3. NLRP3 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları.....	42
6.4. AIM2 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları	44
6.5. IFI16 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları	45
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
8. KAYNAKLAR.....	56
10. BİLİMSEL FAALİYETLER.....	68
11. EKLER	69

KISALTMALAR LİSTESİ

A	:	Adenin
AIM2	:	Melanomda bulunmayan protein 2 (Absent in melanoma 2)
ASC	:	Apoptoz ile ilişkili benek benzeri protein (Apoptosis- related speck like protein containing a CARD [caspase activation and recruitment domain])
C	:	Sitozin
DAMP	:	Hasar ilişkili moleküler patern
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
Gİ	:	Gingival indeks
G	:	Guanin
HbA1c	:	Glikolize hemoglobin
HIN	:	Hematopoetik interferon indüklenebilir nükleer protein (Hematopoietic interferon-inducible nuclear protein)
IFI16	:	İnterferon gamma indüklenebilir protein 16 (interferon gamma inducible protein 16)
IFN	:	İnterferon
IL	:	İnterlökin
KAK	:	Klinik ataşman kaybı
KAS	:	Klinik ataşman seviyesi
LPS	:	Lipopolisakkarit
LRR	:	Lösin bakımından zengin tekrar (Leucine rich repeat)
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
NF-κB	:	Nükleer faktör kappa B
NLRP	:	NOD benzeri reseptör pirin alanı içeren protein (NOD-like receptor pyrin domain-containing protein)
NOD	:	Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı
OPG	:	Osteoprotegerin
PAMP	:	Patojen ilişkili moleküler patern
Pİ	:	Plak indeksi
PRR	:	Patern tanıma reseptörü
RANKL	:	Nükleer faktör kappa B'nin reseptör aktivatör ligandı
ROS	:	Reaktif oksijen türleri

RT-PCR	:	Gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu
SD	:	Sondalama derinliği
SK	:	Sondalamada kanama
SNP	:	Tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism)
T	:	Timin
TNF	:	Tümör nekrozis faktör



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Periodontal hastalığın patogenezi (Zhao ve ark., 2022'den değiştirilerek kullanıldı.)	14
Şekil 2. Kromozom, DNA, gen yapısı.....	16
Şekil 3. Tek nükleotid değişiminin protein yapısına etkisi (Camp ve Trujillo, 2014'ten değiştirilerek kullanıldı.)	18
Şekil 5. NLRP3 inflamazomunun iki aşamalı aktivasyonu (Zhao ve ark., 2022'den değiştirilerek kullanıldı.)	21
Şekil 6. AIM2 inflamazom oluşumu ve aktivasyonu (Dai ve ark., 2023'ten değiştirilerek kullanıldı.).....	22
Şekil 7. Çalışma Planı	32
Şekil 8. Gönüllü katılımcılardan kan örneklerinin toplanması.....	34
Şekil 9. DNA izolasyon kiti	35
Şekil 10. a) Eppendorf tüpüne kan örneğinin alınması b) Bağlanma tamponunun eklenmesi c) Vorteksleme d) Proteinaz K ve RNAaz eklenmesi e) İnkübasyon işlemi.....	35
Şekil 11. a) Karışımın filtreli tüpe alınması b) Santrifüj işlemi c) 1. yıkama tamponunun eklenmesi d) 2. yıkama tamponunun eklenmesi e) Elüsyon tamponu eklenmesi f) Saf DNA	35
Şekil 12. a, b, c) Qubit çalışma solüyonunun hazırlanması d, e) Invitrogen Qubit 4 Florometre cihazı ve DNA miktarının belirlenmesi.....	36
Şekil 13. a) Genotipleme testi, Master Mix, nükleaz içermeyen steril su b) Eppendorf tüpünde hazırlanan karışım c) Karışıma eklenecek olan 1 µl DNA d) Karışım ve DNA örneklerinin kuyucuklara paylaştırılması.....	38
Şekil 14. a) Örneklerin ve kontrollerin bulunduğu plakanın StepOnePlus RT-PCR cihazına yerleştirilmesi b) RT-PCR döngüsü	38
Şekil 15. S grubuna ait bir hastanın (a) ağız içi klinik görüntüsü, (b) panoramik radyografisi	40
Şekil 16. PB grubuna ait bir hastanın (a) ağız içi klinik görüntüsü, (b) panoramik radyografisi.....	41
Şekil 17. PC grubuna ait bir hastanın (a) ağız içi klinik görüntüsü, (b) panoramik radyografisi.....	41
Şekil 18. NLRP3 polimorfizmine ait CC genotipinin RT-PCR görüntüsü.	42
Şekil 19. NLRP3 polimorfizmine ait CT genotipinin RT-PCR görüntüsü.	42
Şekil 20. NLRP3 polimorfizmine ait TT genotipinin RT-PCR görüntüsü.....	43
Şekil 21. AIM2 polimorfizmine ait GG genotipinin RT-PCR görüntüsü.....	44
Şekil 22. AIM2 polimorfizmine ait GT genotipinin RT-PCR görüntüsü.....	44
Şekil 23. AIM2 polimorfizmine ait TT genotipinin RT-PCR görüntüsü.....	45

Şekil 24. IFI16 polimorfizmine ait GG genotipinin RT-PCR görüntüsü	46
Şekil 25. IFI16 polimorfizmine ait AG genotipinin RT-PCR görüntüsü	46
Şekil 26. IFI16 polimorfizmine ait AA genotipinin RT-PCR görüntüsü	46



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Periodontitis evreleri (Tonetti ve ark., 2018'den yararlanıldı.)	9
Tablo 2. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018'den yararlanıldı.)	11
Tablo 3. DNA konsantrasyonu ölçüm protokolü	36
Tablo 4. NLRP3, AIM2 ve IFI16 polimorfizmlerinin genotiplemesinde kullanılan TaqMan probunun sekansları	37
Tablo 5. Çalışma gruplarına ait demografik veriler	40
Tablo 6. Çalışma gruplarına ait klinik periodontal veriler	41
Tablo 7. NLRP3 polimorfizminin çalışma gruplarında genotip dağılımları	43
Tablo 8. NLRP3 polimorfizminin çalışma gruplarında allel dağılımları	43
Tablo 9. AIM2 polimorfizminin çalışma gruplarında genotip dağılımları	45
Tablo 10. AIM2 polimorfizminin çalışma gruplarında allel dağılımları	45
Tablo 11. IFI16 polimorfizminin çalışma gruplarında genotip dağılımları	47
Tablo 11. IFI16 polimorfizminin çalışma gruplarında allel dağılımları	47

1. ÖZET

Periodontitisli Bireylerde İnflamazom Gen Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı: Nurbanu Saka

Danışmanın Adı: Doç. Dr. Hafize Öztürk Özener

Anabilim Dalı: Periodontoloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada, evre III derece B ve C periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerde NLRP3, AIM2 ve IFI16 polimorfizmlerinin dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 80 periodontal sağlıklı (Grup S), 80 evre III derece B (Grup PB) ve 80 evre III derece C periodontitisli (Grup PC) olmak üzere toplam 240 birey dahil edildi. Tüm periodontal klinik parametreler ve demografik veriler kaydedildi. Genomik deoksiribonükleik asit (DNA) molekülü periferik kandan elde edildi. NLRP3 rs4612666, AIM2 rs2793845 ve IFI16 rs75985579 inflamazom polimorfizmlerine ait genotipler allel spesifik problr kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi.

Bulgular: NLRP3 rs4612666, AIM2 rs2793845 ve IFI16 rs75985579 polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, NLRP3 rs4612666, AIM2 rs2793845 ve IFI16 rs75985579 polimorfizmleri ile periodontitis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamazom, periodontitis, polimorfizm

2. SUMMARY

Evaluation of Inflammasome Gene Polymorphisms in Periodontitis Patients

Student: Nurbanu Saka

Supervisor: Associate Professor Hafize Öztürk Özener

Department: Periodontology

Objective: This study aims to evaluate the distribution of NLRP3, AIM2 and IFI16 polymorphisms in individuals with stage III grade B and C periodontitis and periodontally healthy individuals.

Materials and Methods: A total of 240 individuals were included, comprising 80 periodontally healthy (Group S), 80 with stage III grade B periodontitis (Group PB) and 80 with stage III grade C periodontitis (Group PC). All periodontal parameters and demographic data were recorded. Genomic deoxyribonucleic acid (DNA) molecules were obtained from peripheral blood. Genotypes of NLRP3 rs4612666, AIM2 rs2793845 and IFI16 rs75985579 polymorphisms were determined using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) with allele-specific probes.

Results: The genotype and allele distributions of NLRP3 rs4612666, AIM2 rs2793845 and IFI16 rs75985579 polymorphisms were similar among the groups ($p>0.05$).

Conclusion: The results of this study suggest a lack of statistically significant associations between NLRP3 rs4612666, AIM2 rs2793845 and IFI16 rs75985579 polymorphisms and periodontitis.

Keywords: Inflammasome, periodontitis, polymorphism

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis dişleri destekleyen dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterize, disbiyotik dental plak biyofilmleri ile ilişkili, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın temel özellikleri arasında klinik ataşman kaybı (KAK) ve radyografik olarak değerlendirilen alveoler kemik kaybı şeklinde ortaya çıkan periodontal doku desteğinin kaybı, periodontal cep oluşumu ve gingival kanama yer alır (Papapanou ve ark., 2018). Periodontal hastalıklar 2017 yılında yeniden sınıflandırılmış ve periodontitis; nekrotizan periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis ve periodontitis olmak üzere üç başlıkta toplanmıştır. Periodontitis tanısı konması için öncelikle aranan kriter, komşu olmayan en az iki dişte klinik ataşman kaybı saptanmasıdır. Periodontitis tanısının ardından her vakanın ayrıntılı değerlendirilmesi evreleme ve derecelendirme sistemi aracılığıyla gerçekleştirilir. Evre hastalığın şiddeti ve gereken tedavinin karmaşıklığına göre belirlenirken değerlendirilen ek biyolojik özellikler, ilerleme hızı, beklenen prognoz ve risk faktörlerinin varlığına göre ise derecelendirme yapılır. Periodontitis evrelerine göre I, II, III ve IV; derecelerine göre ise A, B ve C olarak sınıflandırılmaktadır (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitis patogeneğinde bakterilerin rolünün önemli olmasının yanında mikrobiyal tehdide karşı gelişen konak enflamatuvar yanıtı periodontal dokularda yıkım paternini belirleyen temel etkidir. Enflamatuvar bağışıklık yanıtında inflamazom aktivasyonu kilit rol oynar. İlk olarak Martinon ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanan inflamozomlar, enfeksiyon veya hücrel stres durumunda hücre sitoplazmasında bir araya gelen çok bileşenli protein kompleksleridir (Martinon ve ark., 2002). Sensör olarak patern tanıma reseptörü (PRR), adaptör ASC (bir CARD içeren apoptoz ilişkili benek benzeri protein) ve efektör protein olan kaspaz-1'in aktif formu inflamazomu oluşturan üç temel bileşendir. İnflamozomlar içerdikleri sensör proteinine göre adlandırılırlar. Pirin alanı içeren NOD benzeri reseptör protein 3 (NLRP3), AIM2 (Absent in Melanoma 2), IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) gibi farklı inflamazom türleri tanımlanmıştır. Bu inflamazom kompleksleri, zararlı mikroorganizmaları, hücrel hasarı ya da tehlike sinyallerini algılayarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin başlamasında kritik bir rol üstlenir. Kompleksin bir araya gelmesi kaspaz-1 enziminin aktivasyonunu sağlar ve kaspaz-1, pro-enflamatuvar sitokinler olan interlökin (IL)-1 β ve IL-18'i biyolojik olarak aktif formlarına dönüştürür. Bunun yanında inflamazom aktivasyonu enflamatuvar programlı hücre ölümü olan piropitozu da indükler (Marchesan ve ark., 2020). Pro-enflamatuvar sitokinlerin artışı enflamasyon şiddetini artırarak periodontal doku yıkımını tetikler (Cekici ve ark., 2014). Düzensiz inflamazom aktivitesinin; otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, bakteri, mantar ve virüs enfeksiyonları, kanser ile nörolojik

hastalıklar gibi birçok multifaktöriyel hastalıkta rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. (Man, 2018; Strowig ve ark., 2012). İnflamazomların periodontal hastalıklarla ilişkisi ilk kez 2009 yılında ortaya konmuş ve periodontitisli bireylerin gingival doku örneklerinde NLRP3 ekspresyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla arttığı gösterilmiştir (Bostanci ve ark., 2009). Başka bir çalışmada, kronik ve agresif periodontitisli bireylerin tükürük NLRP3 ve IL-1 β seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür (Isaza-Guzmán ve ark., 2017). Periodontitisli bireylerde AIM2, IFI16 ve IL-18 düzeylerinin sağlıklı gruba kıyasla artmış olduğu ve bu artışın periodontal parametrelerle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Arunachalam ve ark., 2024). Periodontitise karşı direnç ya da yatkınlık; genetik, epigenetik ve sigara, stres, diyet gibi çevresel faktörler, yaşlanma ve diyabet gibi sistemik hastalıklar da dahil olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler konak yanıtını koruyucu ya da yıkıcı yönde değiştirebilir. Genetik faktörlerin periodontitise etkisi üzerine çok sayıda bilimsel çalışma yayımlanmıştır. Genetik polimorfizmler, kodlanan proteinin yapısını veya ifadesini değiştirebilir; bu da doğuştan gelen ya da kazanılmış bağışıklıkta değişimlere yol açarak hastalık sonucunu etkileyebilir. Bununla birlikte, bazı genetik polimorfizmler hastalığa karşı koruyucu etki de gösterebilir (Laine ve ark., 2012). Tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism-SNP) insan genomunda en sık görülen polimorfizm tipidir. SNP'ler, DNA diziliminde her 1000 baz çiftinde bir görülür ve tek bir nükleotidin, başka bir nükleotid ile yer değiştirmesi sonucu oluşur (Collins ve Jukes, 1994). Bağışıklık yanıtında görev alan proteinleri kodlayan genlerdeki değişimlerin, konak mikrobiyotasını etkilediği ve periodontal hastalığın klinik parametrelerini artırdığı gösterilmiştir (Marchesan ve ark., 2017).

NLRP3'ü kodlayan gen 1. kromozomun uzun kolunda (1q44) yer alır ve protein kodlayan bir genidir. NLRP3 geni 12 ekzon (protein kodlayan bölge) içerir. AIM2 ve IFI16 proteinlerini kodlayan genler ise 1. kromozomun uzun kolunda (1q23) yer alır. Her iki gen bölgesi 14 ekzon içerir. NLRP3 rs4612666 polimorfizmi romatoid artrit (Li ve ark., 2023), tip 2 diabetes mellitus (T2DM) (Ozbayer ve ark., 2022), büyük arter aterosklerozu kaynaklı iskemik inme (Cheng ve ark., 2018), rekürent aftöz stomatit (Slezáková ve ark., 2018) ve periodontitisle (de Alencar ve ark., 2020) ilişkili bulunmuştur. AIM2 rs2793845 polimorfizmi koroner kalp hastalığı ve periodontitisle (Ali Daily ve ark., 2023); IFI16 rs75985579 polimorfizmi periodontitisle (Barrientos ve ark., 2023) ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu polimorfizmlerin periodontitis gelişimindeki rolünü inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu doğrultuda çalışmamızda NLRP3 rs4612666, AIM2 rs2793845 ve IFI16 rs75985579 polimorfizmlerinin periodontal sağlıklı, evre III derece B ve evre III derece C periodontitisli bireylerde genotip ve allel dağılımını belirleyerek, bu polimorfizmlerin periodontitis ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodonsiyum

Dişleri destekleyen ve fonksiyonunu sağlayan periodonsiyum; diş eti, periodontal ligament, alveolar kemik ve sement olmak üzere dört temel bileşenden oluşur (Bartold ve ark., 2000). Diş eti alveolar kemiği ve diş kökünü sararak mine-sement birleşiminin hemen koronalinde sonlanır ve anatomik olarak marjinal, yapışık ve interdental diş eti olmak üzere üçe ayrılır. Diş eti, çok katmanlı epiteli ve keratinize yüzeyi sayesinde fiziksel bir koruma sağlarken, altında bulunan bağ dokusu ise bağışıklık sistemiyle ilişkili hücreler barındırarak lokal savunma mekanizmasına katkıda bulunur (Ainamo ve Talari, 1976). Diş kökleri ile çevreleyen alveolar kemik arasını dolduran yumuşak bağ dokusu periodontal ligament, mekanik stabilite sağlar, çigneme ile ilişkili yoğun kuvveti absorbe ederek dişleri ve alveol kemiğini korur. Bunun yanında, diş eti ile birlikte oral kavitede bulunan mevcut patojenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturur (De Jong ve ark., 2017). Sement, kök yüzeyini saran avasküler, mineralize bağ dokusudur ve periodontal ligamentin kolajen liflerinin kök yüzeyine tutunmasını sağlar. Bunun yanı sıra, önemli adaptif ve onarıcı işlevleri vardır (Bosshardt ve Selvig, 1997).

4.2. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlığın temelini; klinik değerlendirme sonucunda gingivitis, periodontitis veya diğer periodontal durumlara ilişkin herhangi bir hastalık belirtisinin saptanmaması oluşturur. Bununla birlikte periodontal hastalık geçmişi olan ancak başarılı bir tedavi sonrasında dişlerini koruyabilen ve klinik olarak gingival enflamasyon belirtisi göstermeyen bireyler de periodontal sağlıklı olarak kabul edilir. Klinik periodontal sağlık, homeostaz ile uyumlu biyolojik ve enflamatuvar belirteç düzeylerini içeren fizyolojik bağışıklık mekanizmalarını da kapsamaktadır (Chapple ve ark., 2018). Mutlak periodontal sağlık, 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'na dayanan yeni periodontal hastalık sınıflamasına göre KAK, sondalamada kanama (SK), kızarıklık, klinik ödem veya püy çıkışının olmaması ve sondalama derinliğinin (SD) tüm bölgelerde 3 mm'nin altında olması durumudur. Enflamasyon varlığına dair hiçbir histolojik bulgunun olmaması çoğunlukla olağan dışıdır. Bu nedenle sağlıklı ya da desteği azalmış bir periodonsiyumda, klinik periodontal enflamasyonun yokluğu ya da hafif düzeyde varlığını belirtecek şekilde "klinik olarak sağlıklı" terimi kullanılır (Lang ve Bartold, 2018). Sağlıklı bir periodonsiyum ile desteği azalmış stabil bir periodonsiyum için tüm bölgelerde $SD \leq 3$ mm ve $SK < \%10$ olmalıdır (Ramseier ve ark., 2015; Trombelli ve ark., 2018).

Periodonsiyumun değerlendirilmesinde radyografik analiz, klinik muayenenin tamamlayıcı ve kritik bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Sürekliliği bozulmayan bir lamina dura, furkasyon

bölgelerinde kemik kaybı olmaması, alveolar kemik kretinin en koronal noktasından mine-sement birleşimine kadar olan mesafenin ortalama 2 mm olması anatomik bütünlüğü korunmuş sağlıklı bir periodonsiyuma işaret eder (Lang ve Bartold, 2018).

4.3. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen ve destekleyen diş eti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemiği etkileyen, dental plak içerisinde bulunan patojen mikroorganizmaların neden olduğu kronik enflamatuvar durumları kapsayan geniş bir hastalık grubudur. Gingivitis, dişler ve diş etleri üzerinde oluşan mikrobiyal bir biyofilm olan dental plakta bulunan bakteriler tarafından başlatılan, diş etlerinin lokalize enflamasyonudur (Kinane ve ark., 2017). Gingivitis tedavi edilmediğinde ortaya çıkan periodontitis ise enflamasyonun daha derin dokulara yayılmasıyla karakterizedir ve destekleyici bağ dokusu ile alveoler kemikte kayıplara yol açar. Periodontal cep oluşumu söz konusudur. Periodontitisin ilerlemesi, dişlerde sallanma, çığneme fonksiyonunun bozulması, ağrı ve rahatsızlık gibi semptomlara yol açabilir ve sonuç olarak diş kaybına neden olabilir (Pihlstrom ve ark., 2005).

Periodontal hastalığın oluşmasında bakteriler temel etken olsa da, hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde konak savunmasının duyarlılığı büyük önem taşır. Mikrobiyal dental plak varlığına karşı konakta gelişen immün-enflamatuvar yanıt, periodonsiyumun yapısal elemanlarında yıkıma neden olarak periodontitisin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlar (Pihlstrom ve ark., 2005). Bu bağlamda, bireyin periodontal hastalık açısından taşıdığı risk, plak birikimine karşı oluşan gingival enflamasyon ile yakından ilişkilidir. Konak yanıtı temelde koruyucu bir mekanizma olsa da, aşırı veya yetersiz tepkiler, doku yıkımını artırarak hastalığın ilerlemesine de neden olabilmektedir (Preshaw ve ark., 2004).

4.4. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar için bir sınıflandırma sistemi, klinisyenlerin hastalığı doğru şekilde teşhis ve tedavi etmesi, bilim insanlarının hastalıkların etiyolojisini, patogenezi, prognozunu ve tedavisini araştırması açısından gereklidir. Son 30 yılda, ortaya çıkan bilimsel kanıtlarla uyumlu hale getirilmek amacıyla periodontal hastalıkların sınıflandırma sistemlerinde değişiklikler yapılmıştır (Caton ve ark., 2018).

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında gerçekleştirilen uluslararası çalışmada periodontal hastalık ve durumlar sınıflandırılmıştır ve bu sınıflama 19 yıl boyunca kullanılmıştır. Bu sınıflamada gingival hastalıklar; plağa bağlı gingival hastalıklar ve plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar olmak üzere iki başlık altında incelenmiştir. Geçmiş sınıflamada yer alan, periodontitis için yaşa bağlı olan veya hastalığın ilerleme hızını öngörmeyi gerektiren sınıflandırma terminolojileri çıkarılmış ve erişkin periodontitis yerine

“kronik periodontitis” ve erken başlayan periodontitis yerine “agresif periodontitis” tanımının kullanılması uygun bulunmuştur. Refraktör periodontitis kategorisi sınıflamadan çıkarılmış, sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis kategorisi açıklığa kavuşturulmuştur. Apse, endodontik-periodontal lezyon, gelişimsel ve edinsel deformiteler gibi yeni kategoriler ilave edilmiştir. Agresif periodontitis için majör ve minör tanı kriterleri tanımlanmış; yıkımın dağılımına göre lokalize (özellikle molar-kesici bölgesi) ve generalize formlar arasında ayırım yapılmasına olanak tanıyacak tanı ölçütleri önerilmiştir (NP, 1999). Bu tanı kriterlerini karşılamayan periodontitis olguları ise kronik periodontitis sınıfına dâhil edilmiştir. Kronik formun, uygun tedavi ve düzenli bakım ile yönetiminin görece daha kolay olduğu ve fonksiyonel dentisyonun uzun vadede korunmasının genellikle mümkün olduğu varsayılmıştır (Lindhe ve ark., 1999). Kronik ve agresif periodontitis ayrımının yapılmasındaki temel gerekçe, daha erken yaşlarda ortaya çıkan, daha şiddetli seyir gösteren, ilerleme riski yüksek olan ve özel tedavi yaklaşımları gerektiren olguların belirlenmesi ve bu vakalara özel olarak odaklanılması gerekliliğidir. Bununla birlikte periodontitisin patofizyolojisine ilişkin mevcut kanıtlar, agresif ve kronik periodontitis vakalarını ayırt edecek spesifik farklılıklar ortaya koyamamaktadır. Bu durum, tedavi yaklaşımlarının da farklılaştırılmasına yönelik yeterli bilimsel dayanak bulunmadığını göstermektedir. Ayrıca söz konusu kriterlerin günlük klinik uygulamalarda tutarlılıkla kullanılabilmesi zordur, agresif ve kronik periodontitis arasında belirgin bir örtüşmenin bulunması sınıflandırmanın pratikteki etkinliğini sınırlamıştır. Bunun yanında agresif periodontitis tanısında kullanılan birçok kriterin bilimsel geçerliliği, metodolojik açıdan güçlü çalışmalarla yeterince desteklenememiştir (Tonetti ve ark., 2018). Son yirmi yıl boyunca bu belirsizlikler, klinisyenler, araştırmacılar ve epidemiyologlar tarafından sıklıkla dile getirilmiş ve agresif ile kronik formun doğru biçimde ayırt edilememesi, yeni bir sınıflandırma sistemine duyulan ihtiyacın en temel gerekçelerinden biri hâline gelmiştir (Periodontitis, 2015).

Avrupa Periodontoloji Federasyonu ve Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 2017 yılında ortak bir dünya çalışmayı düzenlenerek periodontal hastalıklar yeniden sınıflandırılmıştır. Yeni sınıflamada kronik ve agresif periodontitis ayrımı ortadan kaldırılmış ve aşağıda da belirtildiği gibi periodontitis patofizyolojisine göre üç ana başlık altında toplanmıştır;

- Nekrotizan periodontitis,
- Sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis ve
- Periodontitis.

Nekrotizan periodontitisin, kendine özgü patofizyolojisi, belirgin klinik semptomları, yumuşak ve sert dokularda hızlı doku yıkımı ve antimikrobiyal tedaviye hızlı yanıt gibi özellikleri

nedeniyle ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Konak immun cevabını etkileyen sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis ise sistemik durumun periodontal yansıması olarak kabul edilmiştir. Bunların dışında kalan tüm klinik periodontitis vakaları “periodontitis” olarak sınıflandırılmıştır. Vakanın periodontitis olarak tanımlanabilmesi için komşu olmayan en az 2 dişte interdental KAK varlığı veya bukkal ya da oral yüzde en az iki dişte en az 3 mm KAK ve en az 3 mm SD olmalıdır. KAK'nın travma kaynaklı diş eti çekilmesi, dişin servikal bölgesinde uzanan diş çürüğü, ikinci moların distalinde üçüncü moların malpozisyonu veya çekimi ile ilişkili KAK varlığı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik bir lezyon ve vertikal bir kök kırığının oluşması gibi periodontal olmayan sebeplerle olması durumunda vaka periodontitis olarak tanımlanmaz (Papapanou ve ark., 2018).

Periodontitisin tanısının ardından, hastalığın spesifik değerlendirilmesini sağlamak amacıyla evreleme ve derecelendirme süreci uygulanmaktadır. Evreleme, büyük ölçüde hastalığın şiddetine ve tedavi sürecinin beklenen karmaşıklığına dayalıdır; ayrıca, hastalığın dentisyondaki yayılımı ve dağılımına ilişkin bir tanımı da içerir. Derecelendirme ise, hastalığın biyolojik özelliklerine dair ek bilgiler sunar. Bu kapsamda; periodontitisin ilerleme hızına dair hasta öyküsüne dayalı analiz, ilerleme riskinin değerlendirilmesi, tedaviye yönelik olumsuz sonuçların olasılığı ve hastalığın ya da tedavisinin genel sağlığı olumsuz etkileme riski gibi unsurlar dikkate alınır. Tonetti ve ark. (2018), periodontitisi evre I, II, III ve IV olacak şekilde dörde ayırmıştır (Tablo 1). KAK, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, SD, açılı kemik defektlerinin ve furkasyon tutulumunun varlığı ve yaygınlığı, diş mobilitesi ile periodontitise bağlı diş kaybı gibi faktörler değerlendirilerek evreleme gerçekleştirilir (Caton ve ark., 2018). Evre I periodontitis, gingivitisten periodontitise geçişi ve ataşman kaybının erken evresini ifade eder. Hastalığın erken dönemde teşhisi diş hekimleri için zorlayıcıdır. Bu aşamadaki hastalar, gingival enflamasyonun ve biyofilm disbiyozisinin devam etmesi sonucu periodontitis geliştirmişlerdir. İnterdental KAK 1-2 mm arasında, maksimum $SD \leq 4$ mm ve kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir. Radyografik olarak kemik kaybı koronal 1/3'lüyü (<%15) geçmez. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı yoktur. Konvansiyonel mekanik biyofilm temizliği ve oral hijyen modifikasyonları ile etkili tedavi sonuçları alınabilir (Tonetti ve ark., 2018). Evre II, diş destek dokularında periodontitisin neden olduğu karakteristik yıkımın dikkatli bir periodontal muayene ile saptandığı yerleşik periodontitis aşamasını ifade eder. İnterdental KAK 3-4 mm arasındadır. Radyografik kemik yıkımı koronal 1/3'lüyü geçmez (%15-33) ve genelde yatay yıkım gözlenir. Bu hastalık evresinde, çoğu vaka için yönetim görece basittir; düzenli kişisel ve profesyonel plak kontrolü ile takibi içeren standart tedavi prensiplerinin uygulanması, hastalığın ilerleyişini durdurmak için genellikle yeterli olmaktadır. Bununla birlikte, evre II hastalarının standart tedaviye verdikleri yanıtın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

Tablo 1. Periodontitis evreleri (Tonetti ve ark., 2018'den yararlanıldı.)

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	Kemik kaybının maksimum olduğu bölgedeki interdental klinik ataşman kaybı	1-2 mm	2-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı miktarı	Koronal üçlüde (<%15)	Koronal üçlüde (%15-33)	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanır	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanır
	Diş Kaybı	Periodontal olarak diş kaybı yok		≤ 4	≥ 5
Karmaşıklık	Lokal	Maksimum SD ≤ 4 mm Genellikle horizontal yıkım	Maksimum SD ≤ 5 mm Genellikle horizontal yıkım	Evre II'ye ek olarak: SD ≥ 6 mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm Sınıf II veya III furkasyon tutulumu Orta seviyede alveolar kemik kaybı	Evre III'ye ek olarak: Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (diş mobilitesi ≥2 mm) Şiddetli alveolar kemik kaybı Okluzal boyutun çökmesi, dişlerin yer değiştirmesi Kalan diş sayısı < 20 (Karşılıklı 10 çift)
Yaygınlık ve dağılım	Evreye tanımlayıcı ekle	Her bir evre için yaygınlığı lokalize (etkilenen diş oranı <%30), generalize veya molar/kescici paterni olarak tanımla			

Evre III periodontitiste, ciddi düzeyde periodontal doku hasarı mevcut olup, ileri tedavi yöntemleri uygulanmadığı takdirde diş kaybı (≤ 4 diş) meydana gelebilir. İnterdental KAK ≥ 5 mm'dir. Bu evre, kökün orta kısmına kadar ilerlemiş derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir. Derin kemik içi defektlerin, furkasyon tutulumlarının, periodontal kaynaklı diş kaybı/eksfolyasyon öyküsünün ve implant uygulamasını zorlaştıran lokalize alveolar kret defektlerinin bulunması, tedavi sürecini karmaşık hale getirmektedir. Her ne kadar diş kaybı riski bulunsa da çiğneme fonksiyonu korunmuş olup periodontitis tedavisi karmaşık bir fonksiyonel rehabilitasyonu gerektirmemektedir.

Evre IV'te, periodontitis periodontal desteğin ciddi düzeyde hasar görmesine ve belirgin diş kaybına neden olarak çiğneme fonksiyonunun kaybına yol açabilir. Hastalığın yeterli düzeyde kontrol altına alınmadığı ve uygun rehabilitasyonun sağlanmadığı durumlarda, dişlerin tamamen kaybedilme riski ortaya çıkar. Bu evre kökün apikaline kadar uzanan kemik kayıpları ve/veya çoklu diş kaybı (≥ 5 diş) öyküsünün varlığıyla tanımlanır. Ayrıca sekonder oklüzal travmaya bağlı gelişen dişlerde ciddi düzeyde mobilite artışı ile diş kaybının sonuçları olan posterior kapamışın çökmesi ve dişlerde yer değiştirme gibi komplikasyonlarla sıkça karşılaşılır. Bu dönemde vaka yönetimi genellikle çiğneme fonksiyonunun stabilize edilmesini ve/veya yeniden sağlanmasını gerektirir. Güncel sınıflandırma sisteminde, periodontal yıkım görülen dişlerin sayısı ve ağız içindeki dağılımı önemli bir yer tutmaktadır. Hastalıktan etkilenen dişlerin oranı $< \%30$ olması durumunda lokalize, $> \%30$ olması durumunda generalize periodontitis olarak adlandırılır. Ayrıca önceki sınıflamada lokalize agresif periodontitiste görülen yıkım paterni molar/kesici paterni olarak sınıflamada yer almıştır (Tonetti ve ark., 2018).

Hastalığın evresinden bağımsız olarak, periodontitis bireyler arasında farklı ilerleme hızlarına sahip olabilir, bazı hastalar tedaviye öngörülemez yanıtlar verebilir ve hastalığın genel sağlık ya da sistemik hastalıklar üzerindeki etkisi değişkenlik gösterebilir. Güncel sınıflamada yer alan periodontitis derecelendirmesi (Tablo 2), periodontal hastalık değerlendirmesine bir boyut daha ekleyerek hastalığın ilerleme hızının dikkate alınmasına imkân tanır. Doğrudan ya da dolaylı kanıtlara dayanarak derecelendirme gerçekleştirilir. Doğrudan kanıtlar, hastalığın zaman içindeki seyrini gösteren, geçmişte çekilmiş tanısal kalitedeki radyografilerle elde edilir. Dolaylı kanıtlar ise, en fazla etkilenen dişteki kemik kaybının hastanın yaşıyla oranlanması (radyografik kemik kaybının kök uzunluğuna oranının yaşa bölünmesi) ile elde edilir. Derece A yavaş seyreden ve diş kaybı riski düşük olan durumları ifade eder ve doğrudan kanıt olarak son 5 yıl içinde KAK veya radyografik kemik kaybı görülmez. Dolaylı kanıt olarak ise kemik kaybı/yaş oranı $< 0,25$ olmalıdır (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 2. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018'den yararlanıldı.)

Periodontitis Dereceleri			Derece A	Derece B	Derece C
Primer kriter	İlerlemenin direkt göstergesi	Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı veya KAK)	Son 5 yılda kemik kaybı yok	Son 5 yılda kemik kaybı <2 mm	Son 5 yılda kemik kaybı yok \geq 2 mm
	İlerlemenin indirekt göstergesi	% kemik kaybı/yaş	<0,25	0,25-1	>1
		Vaka fenotipi	Yoğun biyofilm birikimi ile birlikte az seviyede yıkım	Biyofilm birikimi ile uyumlu yıkım	Biyofilm birikim miktarından fazla yıkım; hızlı ilerleme periyodunu ve/veya hastalığın erken başladığını düşündüren spesifik klinik bulgular (Örneğin molar/kesici paterni; standart bakteri kontrol tedavisine beklenen yanıtın eksikliği)
Modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen	Günde <10 sigara içen	Günde \geq 10 sigara içen
		Diyabet	Normoglisemik/ Diyabet teşhisi yok	HbA1c<%7	HbA1c \geq %7
Sistemik etki riski	Enflamatuvar yük	Yüksek hassasiyetli CRP	<1 mg/l	1-3 mg/l	\geq 3 mg/l
Biyobelirteçler	KAK/kemik kaybı indikatörleri	Tükürük, diş eti oluğu sıvısı, serum	?	?	?

Derece B hastalığın orta hızda ilerlediği ve riskin orta düzeyde olduğu vakaları tanımlar ve doğrudan kanıt olarak son 5 yıl içinde görülen KAK veya radyografik kemik kaybı < 2 mm'dir. Dolaylı kanıt olarak kemik kaybı/yaş 0,25–1,00 arasındadır. Hastalığın hızlı ilerlediği ve ciddi olumsuz sonuç görülme riskinin yüksek olduğu vakalara işaret eden derece C' de, son 5 yıl içinde görülen KAK veya radyografik kemik kaybı > 2 mm'dir ve kemik kaybı/yaş oranı > 1,0'dir.

Derecelendirme yalnızca periodontitisin ilerleme hızına ilişkin unsurları değil, aynı zamanda bireyin genel sağlık durumunu ve sigara kullanımı ya da diyabet kontrol düzeyi gibi çeşitli risk faktörlerini de kapsar. Sigara kullanımı ve kontrolsüz diyabet (HbA1c ≥ %7) gibi bilinen risk faktörleri hastalığın ilerleme hızını etkileyerek bir sonraki dereceye geçmesine sebep olabilir. Derecelendirmenin temel amacı, elde mevcut olan tüm verileri kullanarak, hastalığın toplum geneline kıyasla daha hızlı ilerleme ya da standart tedavilere daha az öngörülebilir yanıt verme olasılığını belirlemektir. Klinik yaklaşımda, başlangıçta hastalığın orta hızda ilerlemesi (derece B) esas alınmalı, ardından hastanın geçmişteki progresyonuna ilişkin doğrudan ya da dolaylı kanıtlar araştırılarak bireysel prognoz daha doğru bir şekilde oluşturulmalıdır. Ayrıca, daha hızlı hastalık progresyonu veya tedaviye daha düşük yanıtla ilişkili risk faktörleri mevcutsa, bunlar da değerlendirmeye dahil edilmelidir (Tonetti ve ark., 2018).

4.5. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalıkların gelişmesinde, dental biyofilmde yer alan bakterilere karşı gelişen enflamatuvar yanıt temel rol oynamaktadır (Seymour, 1991). Sağlıklı koşullarda ağız mikrobiyomu yüzeylerde biyofilm şeklinde bulunur ve yerleşik türler arasındaki işbirliği ya da rekabet ile ekolojik denge sağlanır (Mark Welch ve ark., 2016). Ancak çeşitli etkenlerle ağız ekosisteminin dengesinin bozulması durumunda mikrobiyal kayma (disbiyoz) gerçekleşir ve hastalık süreci başlar (Rosier ve ark., 2018). Patojen mikroorganizmaların hastalığın ilerleme göstermediği bireylerde de saptanması bakteri varlığının hastalık gelişmesinde tek başına yeterli olmadığını, konağın immun-enflamatuvar yanıtının esas belirleyici olduğunu gösterir (Uitto ve ark., 2003).

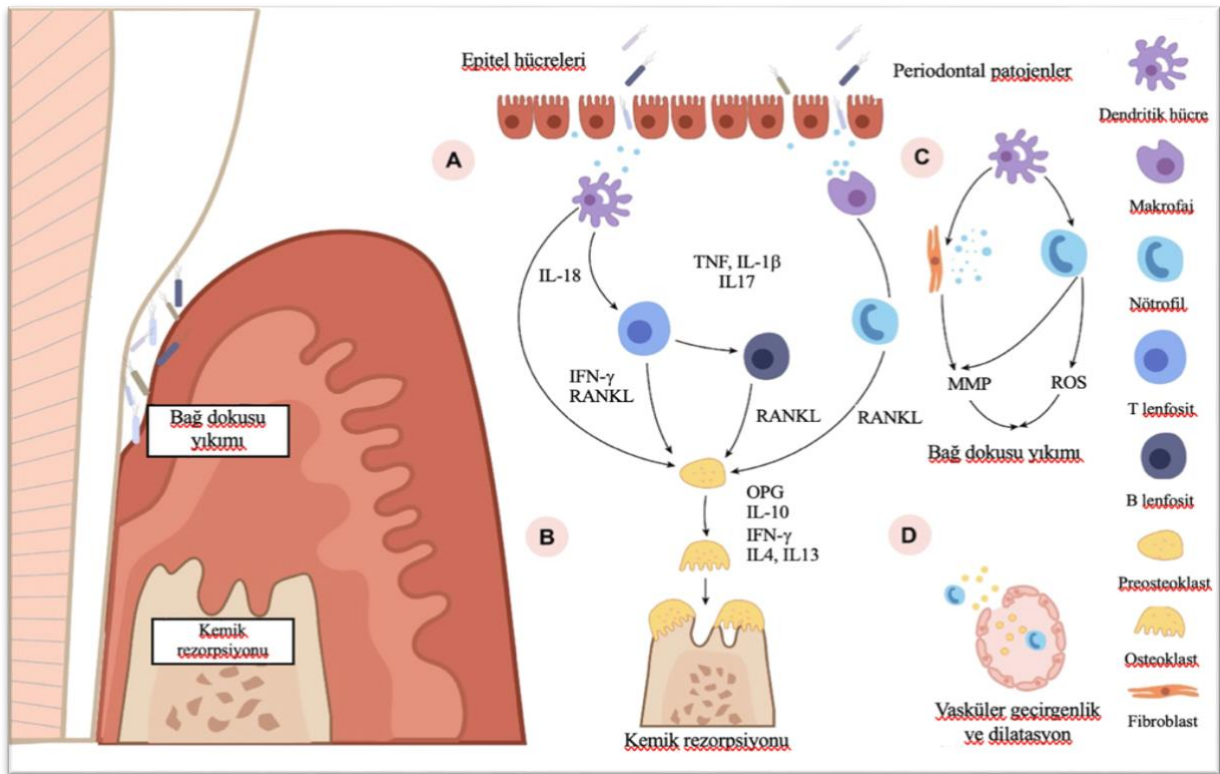
Periodontal hastalık gelişiminde rol oynayan en önemli bakteriler gram negatif, fakültatif ve zorunlu anaerobik bakterilerdir (Socransky ve Haffajee, 2005). Kırmızı kompleks bakterilerinden *P. gingivalis* periodontitis için önemli bir risk faktörüdür, kilit patojen olarak davranır ve simbiyotik topluluğun disbiyotik topluluğa dönüşümü tetikler, bu durum yıkıcı enflamasyon cevabıyla sonuçlanır (Hajishengallis ve ark., 2012).

Polimorfonükleer nötrofiller enflamatuvar alana ilk gelen hücre grubudur ve doğal bağışıklığın ilk savunma hattını oluşturur (Kusumoto ve ark., 2004). Mikrobiyal dental plakta bulunan

periodontopatojen bakterilere ait enzimler, toksinler, metabolitler ve bakteriyel hücre duvarı yapısında yer alan lipopolisakkaritler (LPS), öncelikle diş eti epitel hücrelerini ve nötrofilleri uyarır (Şekil 1). Nötrofillerden sonra alana gelen monositler, burada makrofajlara farklılaşarak patojenlerin fagositozu, fagosit sonrası oluşan hücre kalıntılarının apoptozu ve lenfositlere antijen sunumu gibi çeşitli temel işlevleri yerine getirirler (O'Mahony ve ark., 2006). Mast hücreleri, bazofiller, dentritik hücreler, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler, diş eti fibroblastları doğal bağışıklıkta görev alan diğer hücrelerdir (Liu ve ark., 2013). Doğal bağışıklık hücrelerinin antijen sunumu sonrasında lenfosit aktivasyonu ile kazanılmış bağışıklık yanıtı tetiklenir. Kazanılmış bağışıklıkta antijene özgü B ve T lenfositler görev alır ve bu hücreler doğal öldürücü hücrelerin aktive olmasını sağlar (Seymour ve Gemmell, 2001).

İmmun-enflamatuvar süreç başladığında, dokulardaki lökositler, fibroblastlar ve diğer yapısal hücreler tarafından çeşitli enflamatuvar moleküller (proteazlar, sitokinler, prostaglandinler ve enzimler gibi) salgılanır (Gemmell ve ark., 1997; Kornman ve ark., 1997). Sitokinler, hücreler arası iletişim ve etkileşimi düzenleyen çözünür yapıda küçük protein molekülleridir. Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtında görev alan hücreler tarafından sentezlenirler. Etkilerine göre pro-enflamatuvar ve/veya anti-enflamatuvar özellik gösteren sitokinler, hücre göçü ve aktivasyonunda, antijen sunumunda, bağışıklık yanıtının oluşmasında rol alırlar (Borish ve Steinke, 2003). Enflamasyonun erken dönemlerinde salgılanan IL-8, nötrofillerin enflamasyon alanına göçünü ve aktivasyonunu destekleyerek doku hasarına katkıda bulunmaktadır (Dinarello, 2000). Periodontitisli bireylerde artış gösteren IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α ise yalnızca enflamasyonun başlangıcında doku yıkımını tetiklemekle kalmayıp ilerleyen evrelerde de periodontal doku kaybının derinleşmesiyle ilişkilendirilmektedir (McCauley ve Nohutcu, 2002). Buna karşılık, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler, IL-1, TNF ve kemokinlerin üretimini baskılayarak anti-enflamatuvar bir etki gösterir. Ancak bu sitokinler aynı zamanda B lenfositlerini aktive edebilme kapasiteleri nedeniyle pro-enflamatuvar etkiler de sergileyebilmektedirler (Dinarello, 2000). Proteazlar, doku içerisindeki kolajen yapısını parçalayarak boşluk oluşturur ve daha fazla lökositin alana gelmesini kolaylaştırır (Reynolds ve Meikle, 1997). Bu süreçte periodontal dokular dişle olan sıkı bağlarını kaybeder; dokular ödematöz ve enflame hale gelir. Periodontitis gelişiminde, bağ dokusu yıkımı arttıkça, epitel hücreleri kök yüzeyi boyunca aşağıya doğru ilerler ve periodontal cep daha da derinleşir. Cep derinliği arttıkça enflamatuvar hücre yükü de artar; ortamda anaerobik bakteriler baskın hale gelir ve bağışıklık sistemi yanıtı daha yıkıcı ve kronik bir özellik kazanır. Sonuçta, periodontitis ilerleyerek diş kaybıyla sonuçlanır (Schwartz ve ark., 1997). TNF, IL-1 β , IL-17 ve IL-18 nötrofillerin ve osteoblastların aktive olmasını sağlar. Bu hücreler RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) adı verilen molekülü üretir ve bu süreç osteoklastların

olgunlaşmasına zemin hazırlar. Buna karşılık, OPG (Osteoprotegerin), RANKL'ın etkisini baskılayan bir çözünür reseptör gibi davranır ve enflamatuvar ortamda osteoklast oluşumunu engeller. RANKL ile OPG arasındaki dengenin bozulması, doğrudan osteoklast aktivitesini artırarak kemik yıkımını tetikler. Bununla birlikte IL-10, interferon (IFN)- γ , IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler, osteoklast oluşumunu baskılayarak osteoporoz gelişimini engeller. İltihabi süreçte bağışıklık hücreleri, periodontal dokularda yer alan ekstraselüler matriksi parçalamak için matriks metalloproteinazları (MMP) ve reaktif oksijen türlerini (ROS) üretir (Zhao ve ark., 2022).



Şekil 1. Periodontal hastalığın patogenezi (Zhao ve ark., 2022'den değiştirilerek kullanıldı.)

4.6. Periodontal Hastalığın Risk Faktörleri

Periodontal hastalıklar, etiolojisinde çok sayıda faktörün rol oynadığı kompleks enflamatuvar hastalıklardır. Enflamatuvar yanıtın gelişerek hastalık sürecinin başlamasında dental biyofilm kaynaklı mikroorganizmaların varlığı temel etken olsa da tek başına yeterli değildir. Güncel bulgular, periodontal yıkımın yalnızca mikrobiyal ajanların değil, aynı zamanda konağın immün yanıtı, genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve yaşam tarzı gibi birçok değişkenin etkileşimi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bu bağlamda, hastalık progresyonunda konağa özgü risk faktörleri belirleyici rol oynamaktadır (Kinane, 2001).

Risk faktörü kavramı, bireyin yaşam tarzı, davranışları, çevresel etkileşimleri ya da genetik özellikleri gibi, sağlıkla ilişkili bir duruma katkı sağladığı epidemiyolojik verilerle kanıtlanmış

unsurları tanımlar. Bu faktörler, doğrudan hastalığın gelişim zincirine dahil olabildiği gibi bireyin hastalığa yakalanma olasılığını da artırabilir. Risk faktörünün varlığı, hastalığın ortaya çıkma ihtimalinde anlamlı bir artışa işaret eder (Beck, 1994).

1960'lı yıllara kadar tüm bireylerin periodontal hastalığa eşit duyarlılık gösterdiği düşünülmekle birlikte günümüzde bu anlayış yerini bireysel ve çevresel risk faktörlerinin hastalık gelişimi üzerindeki belirleyici etkisine bırakmıştır. Dolayısıyla periodontal hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde sadece mikrobiyal kontrol değil, bireyin sistemik sağlık durumu ve yaşam tarzı gibi çok boyutlu etkenlerin dikkate alınması gerekmektedir (Genco ve Borgnakke, 2013)

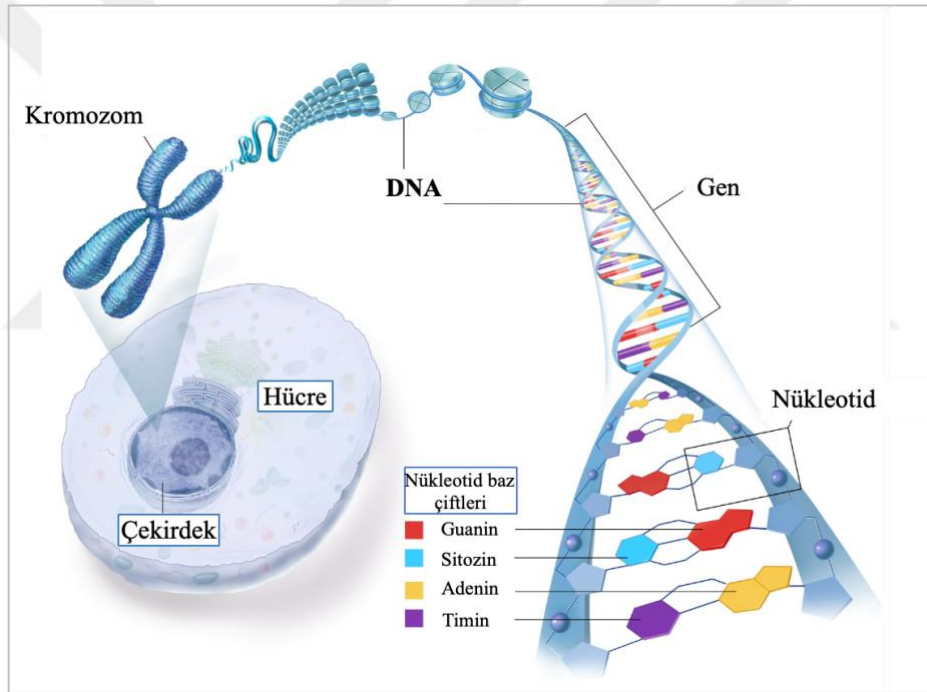
Periodontal hastalıklar, dental biyofilm kaynaklı enfeksiyonlar olmasının yanı sıra, bireyler arasında hastalığın başlangıcı, ilerlemesi ve şiddeti bakımından farklılık gösteren çok sayıda sistemik ve çevresel risk faktörüyle ilişkilidir. Periodontal hastalığa duyarlılığı artıran başlıca risk faktörleri arasında sigara kullanımı, diyabet, genetik, erkek cinsiyet, yaşlanma ve düşük sosyoekonomik düzey gibi değişkenler öne çıkmaktadır. Ayrıca stres, obezite ve osteoporoz gibi faktörlerin de periodontal hastalık riskini artırabileceği bildirilmiştir (Albandar, 2002). Sigara, hem periodontal mikrobiyotayı değiştirerek hem de bağışıklık yanıtını baskılayarak hastalığın patogeneğinde merkezi bir rol oynar (Leite ve ark., 2018). Diyabet ise periodontal hastalıkla çift yönlü bir ilişkiye sahiptir; kontrolsüz hiperglisemi periodontal yıkımı artırırken, periodontal tedavi glisemik kontrolü iyileştirebilir (Grossi ve Genco, 1998). Sigara kullanımı ve diyabet, periodontal hastalıkların seyrini olumsuz yönde etkileyerek daha genç yaşlarda artmış ataşman kaybına, periodontal tedavilere yetersiz yanıt alınmasına ve idame döneminde diş kaybı riskinin artmasına neden olmaktadır (Kinane ve Chestnutt, 2000; Mealey ve Oates, 2006). Araştırmalar genetiğin periodontal hastalık gelişim riskini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. İkizler ve aileleri içeren çalışmalar, genetik faktörlerin periodontitis duyarlılığındaki değişkenliğin yaklaşık %30-50'sini oluşturduğunu göstermiştir (Michalowicz ve ark., 2000). Ailesinde periodontal hastalık öyküsü olan bireylerin, sigara içme ve ağız hijyeni gibi diğer risk faktörleri kontrol altına alınmasına rağmen hastalık geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Genco ve Borgnakke, 2013).

4.7. Genetik ve Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıkların gelişimi mikrobiyal biyofilm, çevresel faktörler ve konak cevabı arasındaki çok faktörlü etkileşimden kaynaklanmaktadır. Konak faktörleri arasında genetik, periodontal hastalıklara yatkınlığın belirlenmesinde önemli bir rol oynar ve hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebilir (Laine ve ark., 2014). Yapılan insan çalışmalarında periodontitis ilerleme hızındaki bireye özgü farklılıkların yaklaşık üçte birinin genetik

faktörlere bağlı olduğu ve şiddetli yıkımla seyreden periodontitis tiplerinde önemli oranda herediter geçiş izlendiği bildirilmiştir (Nibali ve ark., 2019). Agresif periodontitisin ailesel geçiş göstermesi, hastalığın siyahi ırkta yüksek prevalansı genetik yatkınlığın periodontal hastalıkların gelişiminde önemli bir etken olabileceğini göstermektedir. (Shaddox ve ark., 2021).

Canlıların genetik bilgisini içeren ve kalıtımı sağlayan temel yapı molekülü DNA'dır (Watson ve Crick, 1953). İnsan genomu 3×10^9 baz çiftinden oluşan, 22 otozom ile 2 cinsiyet kromozomu arasında dağılmış bir DNA molekülü içerir ve toplam gen sayısının yaklaşık 20.000 olduğu düşünülmektedir. Gen, DNA molekülü üzerinde bulunan ve belirli bir proteinin sentezi için gerekli bilgiyi içeren nükleotid dizisidir (Şekil 2). Genin veya DNA dizinin kromozom üzerinde yerleştiği yere lokus adı verilir (Lodish, 2008). Genler homolog kromozomlarda alleller şeklinde bulunur (Reece ve ark., 2013).



Şekil 2. Kromozom, DNA, gen yapısı (Winslow, 2015'den değiştirilerek kullanıldı.)

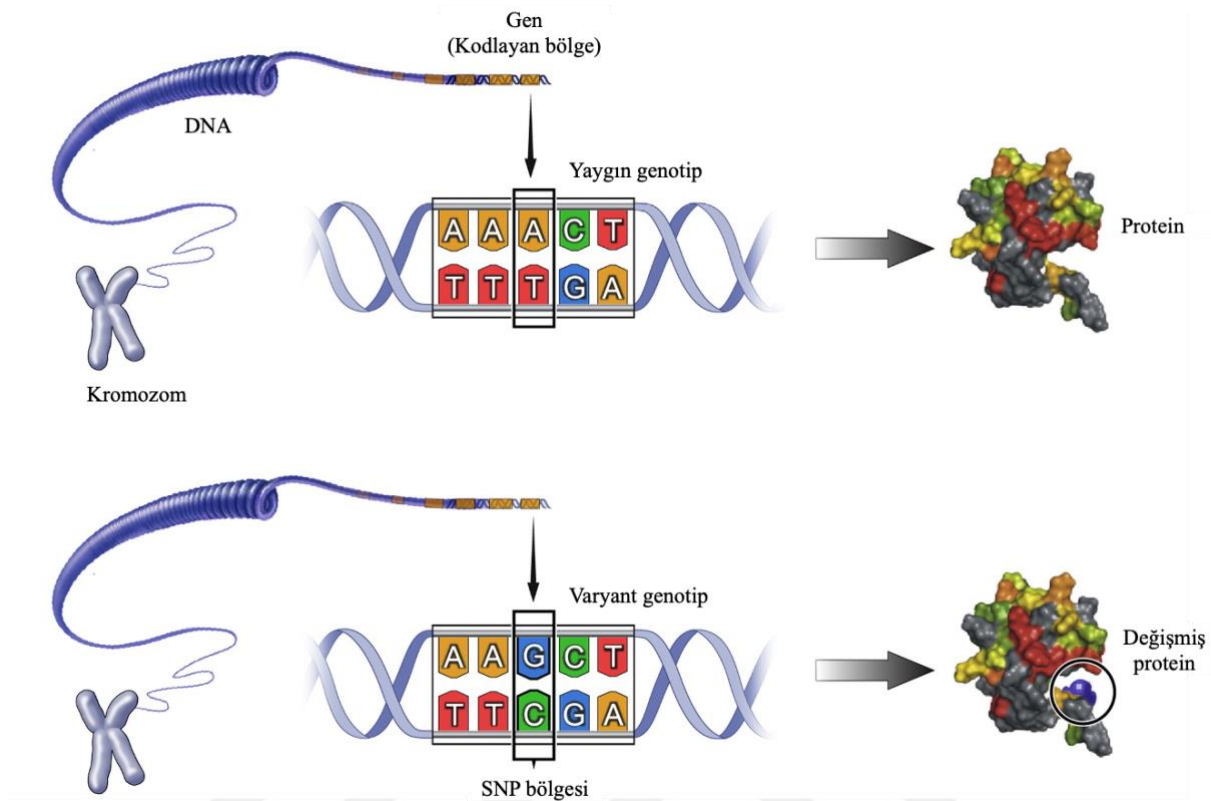
DNA molekülü iki uzun nükleotid zincirinden oluşan çift sarmal yapıya sahiptir. Her bir nükleotid, bir şeker, bir fosfat grubu ve adenin (A) timin (T), sitozin (C) veya guanin (G) adlı azotlu bazlardan birini içerir. DNA'da A karşısına T, G karşısına C gelecek şekilde tamamlayıcı eşleşme gerçekleşir ve dizilimdeki farklılık genetik bilgiyi şekillendirir. DNA dizilimi bireyler arasında %99,9 oranında özdeştir, farklılıklar geriye kalan çok küçük bir orana dayanır (McCarthy ve ark., 2013).

Grekçe "poly" ve "morphos" kelimelerinin birleşiminden oluşan ve çok biçimlilik anlamını taşıyan polimorfizm, bir popülasyonda %1'den daha yüksek sıklıkla görülen genetik

varyasyonları tanımlar. Bu farklılıklar, tür içinde genetik çeşitliliğin oluşmasına katkı sağlar. Polimorfizmi mutasyondan ayıran temel unsur, görülme sıklığıdır; mutasyonlar, polimorfizmlere kıyasla çok daha seyrek meydana gelir. Ayrıca, polimorfizmlerin sıklığı farklı popülasyonlarda değişkenlik gösterebilir. DNA polimorfizmi bireyin sahip olduğu fenotipik farklılıkları, biyokimyasal değişiklikleri, kromozom morfoloji değişikliklerini ve en sıklıkla DNA nükleotid değişikliklerini kapsar (Nussbaum, 2001). Polimorfizmler SNP, delesyon veya insersiyonla oluşur. DNA dizisinden nükleotid silinmesi delesyon, diziye nükleotid eklenmesi insersiyon olarak adlandırılır. DNA diziliminde her 1000 baz çiftinde bir görülen SNP'ler transisyon ve transversiyon yoluyla meydana gelir. Bir pürin bazının (A ve G) diğer bir pürin bazına dönüşmesi ya da bir pirimidin bazının (T ve C) diğer pirimidin bazına dönüşmesi transisyon; pürin bazının pirimidin bazına ya da pirimidin bazının pürin bazına dönüşmesi transversiyon olarak isimlendirilir (Collins ve Jukes, 1994). İnsan genomunda en sık görülen polimorfizm tipi SNP'dir. Farklı tipteki SNP'ler, bir proteinin fonksiyon ve yapısında değişikliğe yol açabilir (Şekil 3). SNP'ler sıklıkla genomun kodlanmayan bölgelerinde meydana gelir ve işlevsel değildir. Protein fonksiyonunu etkileyen SNP'ler ise kodlanan bölgelerde yer alır. Kodlanan bölgede meydana gelen SNP amino asit dizisinde farklılığa sebep olmuyorsa sessiz/sinonim (eş anlamlı); amino asit dizisinde değişikliğe sebep oluyorsa non-sinonim (eş anlamlı olmayan) SNP olarak adlandırılır. Dizilimde meydana gelen bir SNP'nin "Dur" kodonu (TAA, TAG, TGA) oluşumuna yol açması proteinin fonksiyonel olmayan bir formda üretilmesiyle sonuçlanır. SNP'nin gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde kontrol noktası olarak rol alan promotor bölgede meydana gelmesi gen ekspresyonunun değişmesine neden olabilir. SNP'ler, genetik çeşitliliğin başlıca kaynaklarından biri olmalarının yanı sıra hastalıklara yatkınlık, ilaçlara verilen bireysel yanıtlar ve kompleks hastalıkların genetik temellerinin anlaşılmasında kritik rol oynamaktadır (Lodish, 2008).

Genetik polimorfizmler genellikle bir hastalıkla doğrudan ilişkili değildir, hastalığın gelişiminde etkili olan faktörler arasında yer alır. Periodontitis birden fazla genin hastalık seyrini etkilediği poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Laine ve ark., 2012). Popülasyona ve hastalık tipine göre değişkenlik gösterse de mevcut literatürde en az 65 gen periodontitisle ilişkilendirilmiştir (Loos ve Van Dyke, 2020). Genetik polimorfizmlere bağlı protein ekspresyonlarında oluşan farklılıklar hem doğal hem de edinsel bağışıklık yanıtını dolayısıyla periodontal hastalığın seyrini belirler (Laine ve ark., 2012). Periodontitis ile ilişkili genetik faktörler arasında özellikle *Toll* benzeri reseptör (TLR), IL, kristalize edilebilir fragman bölgesi (Fc)-gamma reseptörleri (FcγR), MMP, insan lökosit antijenleri, D vitamini reseptörü, katepsin C ve IFN düzenleyici faktör gibi proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin

periodontitis gelişiminde rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Shaddox ve ark., 2021).



Şekil 3. Tek nükleotid değişiminin protein yapısına etkisi (Camp ve Trujillo, 2014'ten değiştirilerek kullanıldı.)

4.8. İnflamazomlar

Enflamasyon; patojenler, hasar görmüş hücreler ve iritatan maddeler gibi zararlı uyarılara karşı vücudun ilk savunma hattı olarak görev alan temel biyolojik bir süreçtir (Alur, 2023). Bağışıklık hücreleri, kan damarları, moleküler ve hüresel mediyatörleri içeren bir dizi fizyolojik cevap ile karakterizedir. Hücreler, dış veya iç uyarılar nedeniyle zarar gördüğünde, pro-enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve diğer sinyal iletici moleküllerin salgılanmasını içeren enflamatuvar yanıt başlatılır. Bağışıklık sisteminin bu yanıtı, yaralanmanın etkenini ortadan kaldırmayı, hasar görmüş hücreleri temizlemeyi ve onarım sürecini başlatmayı amaçlar (Pahwa ve ark., 2023). Doğal bağışıklık sisteminin patojenleri tanınması, bağışıklık hücrelerinin membranında veya sitozolünde bulunan, kalıtsal olarak kodlanmış PRR'ler aracılığıyla gerçekleşir (Marchesan ve ark., 2020). TLR, NLR, C-tipi lektin reseptörleri (C-type lectin-like receptors, CLR), retinoik asit-indüklenebilir gen benzeri reseptörler (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors receptors, RLR), AIM2 benzeri reseptörler (AIM-2 like receptors, ALR) tanımlanmış 5 reseptör ailesidir. TLR ve CLR hücre membranında yer alırken; NLR, RLR ve ALR hücre içi ortamda bulunur ve hücre içi tehlike sinyalleri varlığında aktive olur (Amin ve

ark., 2017; Kigerl ve ark., 2014). PRR'ler bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi patojen ilişkili moleküler paternleri (pathogen-associated molecular pattern-PAMP) ve hasar ilişkili moleküler paternleri (damage associated molecular pattern, DAMP) tanır. Bakteriyel flagellin, LPS, letal toksin, bakteriyel RNA ve DNA, PAMP'lara örnek sayılırken; DAMP'lar eksojen veya endojen kaynaklı olabilir. ATP, ürik asit kristalleri, β -amiloid, kolesterol kristalleri endojen DAMP'lara; UV radyasyonu, silika, asbest eksojen DAMP'lara örnektir (Davis ve ark., 2011; de Rivero Vaccari ve ark., 2014; Y. K. Kim ve ark., 2016).

İlk olarak 2002 yılında Martinon ve ark. (2002) tarafından tanımlanan inflamazomlar; hücre sitozolünde bulunan, PAMP ve DAMP gibi uyarılara cevap olarak üretilen protein kompleksleridir. İnflamazomlar, sensör olarak PRR, adaptör ASC ve bir proteaz olan efektör protein olmak üzere üç temel yapıdan oluşur ve içerdikleri sensör proteine göre adlandırılırlar (He ve ark., 2016) (Şekil 4).



Şekil 4. Farklı inflamazom yapılarının şematik gösterimi (Sharma ve de Alba, 2021'den değiştirilerek kullanıldı.)

İnflamazom aktivasyonu, pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve IL-18'in kaspaz-1 tarafından proteolitik olarak kesilerek matür ve aktif formlarına dönüşmesini indükler. Aktif IL-1 β ve IL-18 nötrofil ve diğer doğal bağışıklık hücrelerinin enflamasyon bölgesine toplanması, B hücrelerinin aktivasyonu ve antikor üretimi, T hücrelerinin farklılaşması gibi süreçlerde rol oynar. Buna ek olarak, inflamazom aktivasyonu immün hücrelerde enflamatuvar programlı hücre ölümü olan piroptoza yol açar. Piroptoz, sitoplazmik protein olan gasdermin D'nin kaspaz-1 tarafından parçalanmasıyla gerçekleşir. Bu işlem, N-terminal gasdermin D fragmanının oligomerize olmasına ve plazma zarına gömülerek porlar oluşturmasına yol açar. Por oluşumu, hücrenin lizisine ve hücre içi bileşenlerin dış ortama salınmasına neden olarak enflamasyonu devam ettirir (Marchesan ve ark., 2020).

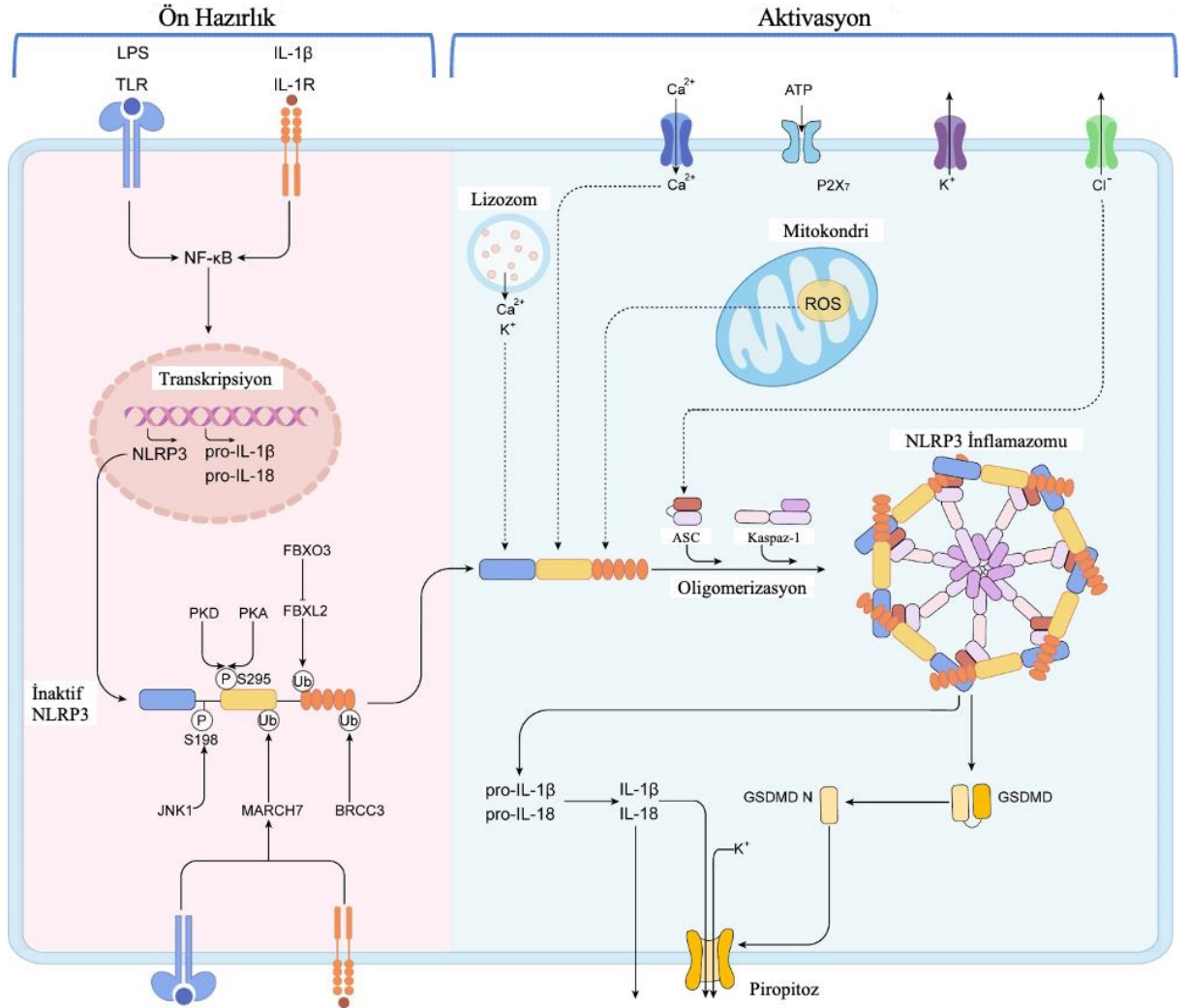
İnflamazomların monosit, makrofaj, dendritik hücre ve nötrofil gibi miyeloid hücrelerde; ayrıca keratinositler, gingival ve dermal fibroblastlar ile mukozal epitel hücrelerinde de aktive olabileceği gösterilmiştir (Delaleu ve Bickel, 2004).

4.8.1. NLRP3

NLRP3; nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, epitel hücreleri, osteoblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde eksprese edilen sitozolik bir PRR proteindir (Blevins ve ark., 2022). İnflamazom sensör molekülü olan NLRP3, NLR ailesinin üçlü bir proteindir ve bir amino terminal pirin (PYD) alanı, oligomerizasyona aracılık eden merkezi bir ATPaz içeren NACHT alanı ve bir karboksi terminal lösin açısından zengin tekrar (LRR) alanı içerir. NLRP3 diğer inflamazomlar gibi bir sensör (NLRP3 proteini), bir adaptör (ASC) ve bir efektörden (kaspaz-1) oluşur (Kelley ve ark., 2019). Hücre içinde, normal koşullarda NLRP3 ve ASC arasındaki etkileşim inhibe edilir ve inflamazom oluşumunun önüne geçilir. İmmun aktivatörler varlığında NLRP3 ve ASC'deki pirin alanları etkileşir. Sonrasında ASC'deki kaspaz alım alanı (CARD), pro-kaspaz-1'deki CARD alanına bağlanır ve inflamazom oluşur (Shao ve ark., 2015). NLRP3 inflamazom aktivasyonu, kanonik ve kanonik olmayan olmak üzere iki ana yolak üzerinden gerçekleşir. Kanonik yol, NLRP3, kaspaz-1 ve pro-IL-1 β 'nin ekspresyonunun indüklenmesiyle başlar ve ardından NLRP3, ASC ve pro-kaspaz-1'ten oluşan kompleksin oluşumuna yol açar (Yao ve ark., 2024). Kanonik olmayan yol, kaspaz-4, kaspaz-5 ve kaspaz-11 gibi "non-kanonik" kaspazların aktivasyonunu içerir. Bu yol doğrudan sitozolik uyarılarla aktive edilir ve özellikle enflamatuvar hastalıklardaki rolüyle dikkat çeker. Gram-negatif bakteri enfeksiyonları, non-kanonik yolu uyararak hücre hasara ve piropitoz yoluyla hücre ölümüne neden olur (Kayagaki ve ark., 2015; Kayagaki ve ark., 2011).

NLRP3 inflamazom yapısının oluşarak fonksiyonel hale gelmesi ön hazırlık ve aktivasyon olmak üzere iki aşamayı gerektirir (Şekil 5). Ön hazırlık aşamasının iki önemli işlevi vardır. İlk işlev inflamazom bileşenleri NLRP3, kaspaz 1 ve pro-IL-1 β 'nin ekspresyonunu artırmasıdır. Çeşitli PAMP ve DAMP'ların TLR, NOD2 gibi PRR'ler tarafından tanınması, IL-1 β ve TNF gibi sitokinler transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa β (NF- κ B)'nin aktivasyonu aracılığıyla NLRP3, kaspaz 1 ve pro-IL-1 β 'nin yukarı regülasyonunu sağlar. İkinci işlevi ise NLRP3'ü otomatik olarak bastırılmış inaktif, ancak sinyal yetkin bir durumda stabilize eden post-translasyonel modifikasyonlarını indüklemesidir. NLRP3 için ubiquitilasyon, fosforilasyon ve sumolaşma dahil olmak üzere farklı post-translasyonel modifikasyonlar tanımlanmıştır (Liu ve ark., 2017). Ön hazırlama sonrası ikincil bir uyarı, aktif inflamazom kompleksinin oluşumu için aktivasyon adımını başlatır. NLRP3 partikül madde (silika, asbest, ürik asit kristalleri gibi), hücre dışı ATP ve toksinlerin yanı sıra bakteriyel, viral, fungal ve protozoan patojenler gibi çok sayıda uyarı tarafından aktive edilmesiyle diğer PRR'lerden ayrılır (Jo ve ark., 2016; Latz ve ark., 2013). Bu aktivatörlerin varlığında hücre stres indüklenir; hücre stres daha sonra NLRP3 tarafından algılanır. NLRP3'ün hücre stresini nasıl algıladığı günümüzde hala açıklığa kavuşturulamamıştır. NLRP3 aktivasyonunun, K⁺ veya Cl⁻ akışı, Ca²⁺ akışı, lizozomal

bozulma, mitokondriyal disfonksiyon, metabolik değişiklikler ve trans-golgi parçalanması dahil olmak üzere, çoklu yukarı regülasyon sinyallerini içerdiği düşünülmektedir (Swanson ve ark., 2019).

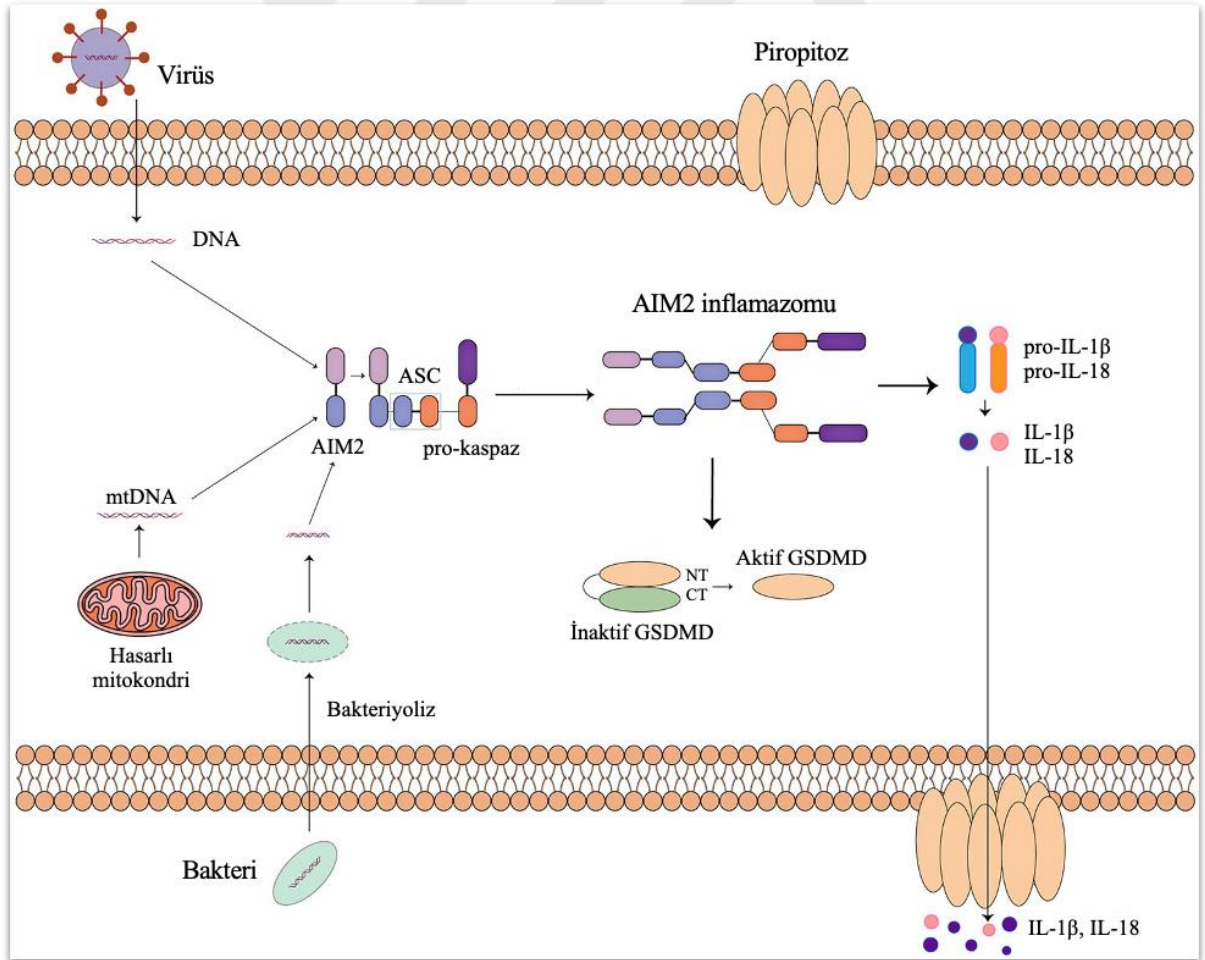


Şekil 5. NLRP3 inflamazomunun iki aşamalı aktivasyonu (Zhao ve ark., 2022'den değiştirilerek kullanıldı.)

4.8.2. AIM2

ALR, pirin alanı ve HIN (hematopoietic interferon-inducible nuclear protein-HIN200) alanı içeren bir protein ailesidir. Bu protein ailesi, yapısal özelliklerine dayanarak PYHIN (PYD ve HIN200 alanlarını içeren) ailesi olarak da adlandırılır. ALR'ler, HIN bölgesi aracılığıyla DNA'ya bağlanarak aktive olurlar. İnsanlardaki tanımlanan dört ALR proteininden yalnızca AIM2 ve IFI16 enflamatuvar yanıtta görevli protein kompleksleri olan inflamazom yapısını oluşturur (Marchesan ve ark., 2020). Sitoplazmik bir DNA sensörü olarak görev alan AIM2 inflamazomu, N-terminalinde ASC ile etkileşen bir PYD ve C-terminalinde bakteri ve virüslere ait çift sarmallı DNA'nın tanınmasından sorumlu olan bir adet HIN alanı içermektedir. HIN200 alanı, NLR inflamazomlardan farklı olarak AIM2 ve IFI16'nın ligandı olan sitozolojik DNA'ya

direkt bağlanmasını sağlar. AIM2 inflamazomu üzerine yapılan araştırmalar, bu yapının çoğunlukla bakteriyel veya viral enfeksiyonlar sırasında koruyucu bir mekanizma olarak işlev gördüğünü vurgulamaktadır (Rathinam ve Fitzgerald, 2016). Ökaryotlarda, DNA homeostaz sırasında çekirdek ve mitokondri içinde tutulur; ancak DNA'nın sitozolde ortaya çıkması genellikle ya aktif bir enfeksiyonu (patojen DNA'sı) ya da DNA hasarını işaret eder (Wang ve ark., 2020). AIM2 normalde inaktif durumda bulunur; burada HIN200 bölgesi, pirin bölgesi üzerine katlanarak onun istemsiz aktivasyonunu engeller. Bakteriyel, viral veya konağa ait hasarlı çift zincirli sitoplazmik DNA, AIM2'nin HIN200 bölgesine bağlanarak HIN200-pirin bölgesi arasındaki ilişkiyi bozar. Birden fazla AIM2 proteini tek bir çift sarmallı DNA'ya bağlanarak AIM2'nin oligomerizasyonuna yol açar. Bu DNA kaynaklı oligomerleşme, pirin bölgelerinin kümelenmesini sağlar; bu da kendi aralarında pirin-pirin etkileşimleri aracılığıyla stabil bir yapı oluşturarak ASC'nin oligomerleşmesine ve tıpkı diğer inflamazomlarda olduğu gibi kaspaz-1 aktivasyonuna neden olur. Kaspaz-1 enziminin proteolitik aktivitesiyle IL-1 β ve IL-18 ve gasdermin D matür formlarına dönüşerek enflamatuvar yanıtı başlatır (Marchesan ve ark., 2020) (Şekil 6).



Şekil 6. AIM2 inflamazom oluşumu ve aktivasyonu (Dai ve ark., 2023'ten değiştirilerek kullanıldı.)

Biyokimyasal çalışmalar, AIM2'nin doğrudan DNA'ya bağlanabildiğini göstermiştir ve AIM2 DNA etkileşiminin üç temel özelliği vardır. (1) Bu etkileşim, DNA'ya yüksek afinite ile bağlanan iki oligonükleotid/oligosakkarit bağlayıcı katlanma bölgesine sahip HIN alanına bağlıdır; (2) DNA dizisine, GC içeriğine veya kökenine bağlı değildir, ancak DNA uzunluğunun en az 80 baz çifti olması gerekir; (3) Çift sarmallı DNA'ya karşı bir tercih gösterir (Wang ve Yin, 2017).

AIM2 inflamazom aktivasyonu kanonik ve kanonik olmayan yol olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. DNA virüsü ile enfekte olma durumunda, sitoplazmada açığa çıkan çift sarmallı DNA doğrudan AIM2 tarafından tanınır ve bu durum inflamazom oluşumunu başlatır. Bu süreç “kanonik” aktivasyon olarak tanımlanır; hızlıdır ve tip I IFN aktivitesine ihtiyaç duymaz. Fare sitomegalovirüs, vaccinia virüsü ve insan papilloma virüsü gibi birçok DNA virüsü, AIM2 inflamazomunu bu şekilde aktive eder (Ma ve ark., 2018). Kanonik olmayan” aktivasyon ise tip I IFN aktivitesine ihtiyaç duyar ve çoğu bakteriyel enfeksiyon sırasında meydana gelir (Hayward ve ark., 2018). Bugüne kadar *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Staphylococcus aureus* dahil olmak üzere çeşitli bakteri türlerinin AIM2 inflamazomunu aktive ettiği bulunmuştur (Man ve ark., 2016). Bunun yanında cilt hastalıkları, ateroskleroz, sinir sistemi hastalıkları, kanser ve diyabette AIM2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Sharma ve ark., 2019).

4.8.3. IFI16

İnflamazomların büyük bir kısmı sitozolde oluşur; IFI16, çekirdek içerisinde de inflamazom oluşturduğu bildirilen tek sensör proteindir. Nükleer IFI16, epizomal viral DNA genomlarına bağlanarak *Listeria monocytogenes*, herpesvirüs ve lentivirüs gibi viral enfeksiyonlara karşı inflamazom yanıtını indükler (Dell’Oste ve ark., 2015). IFI16 yapısal olarak bir N-terminal PYD alanı, HINa ve HINb olmak üzere iki C-terminal HIN200 alanı içerir. İki HIN alanı, bir bağlayıcı bölge aracılığıyla birbirine bağlanmıştır. IFI16, çift sarmallı DNA’ya bağlanabilmenin yanı sıra, HINa alanı aracılığıyla tek sarmallı DNA’ya da bağlanabilmekte ve birçok viral genomda ve GC açısından zengin DNA’larda bulunan dörtlü DNA yapılarına yüksek afinite göstermektedir. IFI16 esas olarak çekirdekte lokalize olsa da, çekirdek ve sitoplazma arasında taşınım yeteneğine sahiptir ve sitoplazmada da çeşitli işlevler üstlenmektedir (Dutta ve ark., 2015). IFI16, çeşitli hedef proteinlere bağlanabilme yeteneği sayesinde çok işlevli bir proteindir. Hücre döngüsünün düzenlenmesi, piropitoz, DNA hasar yanıtları ve enflamasyon dâhil olmak üzere çok sayıda hücrel işlevin modülasyonuna olanak tanır (Aglipay ve ark., 2003). Epitel hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar, T hücreleri ve hematopoetik kökenli hücrelerde IFI16 proteininin ekspresyonu gösterilmiştir

(Kis-Toth ve ark., 2011). DNA'ya bağlandıktan sonra IFI16, oligomerleşmesini kolaylaştıran konformasyonel değişikliklere uğrar. Bu şekilde bir araya gelen IFI16 kompleksleri daha sonra adaptor protein ASC ile etkileşime girerek inflamazom kompleksini oluşumuna oluşturur (Ansari ve ark., 2015). Bu durum, kaspaz-1'in aktivasyonu ve IL-1 β ile IL-18 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı ve piropitoz dahil olmak üzere bir dizi bağışıklık yanıtını tetikler (Choubey ve Panchanathan, 2016). IFI16'nın antiviral savunma mekanizmalarında rol aldığı da gösterilmiştir. Viral enfeksiyonlar sırasında IFI16, viral DNA'yı tanıyarak tip I IFN ekspresyonunu indükler. Bu IFN'ler, komşu hücreleri viral tehdide karşı uyararak antiviral bir durumun başlatılmasında kritik rol oynar.

IFI16'in inflamazomlara antagonist etkisinin bulunduğu de gösterilmiştir. Ön hazırlama evresinde AIM2 ekspresyonunu artırarak inflamazom oluşumunu teşvik eder ve pro-enflamatuvar etki gösterir ancak, AIM2'yi antagonize ederek anti-enflamatuvar bir rol de üstlenebilir (Unterholzner ve ark., 2010). Mevcut araştırmalar, IFI16 geninin mukozal savunmalarda ve enflamatuvar bağırsak hastalığı, sedef hastalığı (psoriasis), Behçet hastalığı ve mukozal enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (Swanson ve ark., 2022). Enflamatuvar bağırsak hastalığında bağırsak mukozasında artmış AIM2 ve IFI16 ekspresyonu bildirilmiştir (Vanhove ve ark., 2015).

4.8.4. Periodontal hastalık inflamazom ilişkisi

İnflamazom aktivasyonu, pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve IL-18 kaspaz-1 enzimi tarafından parçalanarak matür formlarının oluşumunu sağlar (Marchesan ve ark., 2020). IL-1 β makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler olmak üzere, polimorfonükleer lökositler, gingival ve periodontal ligament fibroblastları, epitel ve endotel hücreleri ile osteoblastlar tarafından üretilen, IL-1 ailesine ait önemli bir pro-enflamatuvar sitokindir (Graves ve Cochran, 2003). İnaktif bir prekürsör olarak sentezlenen IL-1 β 'nin aktivasyonu hücre içi sistein proteaz olan kaspaz-1 aracılığıyla sağlanır (Winkler ve Rösen-Wolff, 2015). Mevcut literatürde yapılan uzun vadeli araştırmalar, IL-1 β 'nin periodontal dokularda meydana gelen yıkım süreçlerinde çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. IL-1 β ; kemokinlerin ekspresyonunda, adezyon moleküllerinin aktivasyonunda ve prostaglandin E2 gibi enflamatuvar mediyatörlerin sentezinde rol oynamaktadır. Osteoklast formasyonunda ve aktivasyonunda görev alarak kemik yıkım metabolizmasını etkiler. MMP'lerin artan ekspresyonunu teşvik ederek bağ dokusunun bozulmasına neden olur. Ayrıca matriks sentezleyen hücrelerde apoptoz sürecini uyararak periodonsiyum dokusunun onarım kapasitesini kısıtlar (Graves ve Cochran, 2003). IL-1 sitokin süper ailesinin pro-enflamatuvar bir üyesi olan IL-18, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, T ve B lenfositleri, doğal

öldürücü hücreler ve nötrofiller tarafından üretilir (Ihim ve ark., 2022). Kemotaktik, pro-enflamatuvar ve anjiyojenik özelliklerinden dolayı enflamasyonun ilerlemesinde önemli rol oynar. Nötrofil göçünü/aktivasyonunu ve osteoklastik aktiviteyi uyarabilir ve hücre içi patojenlerin ve virüslerin uzaklaştırılmasında önemlidir. Hem pro-enflamatuvar hem de dokuda yıkım etkilerine sahip olan MMP-9 ve IL-1 β salınımını indükler (Orozco ve ark., 2007).

NLRP3'ün, ateroskleroz, diyabet mellitus, obezite, romatoid artrit gibi çeşitli enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir. Veriler, hastalıklarda enflamasyon yanıtının bozulduğunu ve bu bozulmanın kısmen NLRP3 tarafından yönlendirildiğini ortaya koymaktadır (Guo ve ark., 2015). Fare modeli üzerinde yapılan deneysel periodontitis çalışmalarında NLRP3'ün osteoklastik aktivasyonu indükleyerek alveoler kemik kaybını regüle ettiği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2021; Yamaguchi ve ark., 2017). İnflamasyonun periodontal hastalıklarla ilişkisi ilk kez 2009 yılında ortaya konmuş ve periodontal hastalığı olan bireylerin diş eti dokularında sağlıklı bireylere kıyasla artmış NLRP3 ekspresyonu gösterilmiştir. Çalışmada, ASC ekspresyonunda anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca, bu dokularda eksprese edilen NLRP3 ile IL-1 β ve IL-18 seviyelerinde pozitif korelasyon gözlenmiştir (Bostanci ve ark., 2009). Başka bir çalışmada insan diş eti dokusu örnekleri analiz edilmiş ve kronik periodontitis vakalarında NLRP3 mRNA ekspresyonunun sağlıklı diş eti örneklerine kıyasla dört ila beş kat arttığını, agresif periodontitis vakalarında ise yaklaşık yedi kat arttığı gösterilmiştir (Bostanci ve ark., 2009; Xue ve ark., 2015). Periodontal olarak sağlıklı, gingivitis, kronik ve agresif periodontitisli bireylerden toplanan diş eti dokusu örneklerinin RT-PCR yöntemi ile incelendiği başka bir çalışmada, IL-1 β , IL-18, NLRP3, ASC ve kaspaz-1'in mRNA ekspresyon seviyeleri analiz edilmiştir. NLRP3 ve IL-1 β 'nin kontrol grubuna kıyasla periodontal hastalık gruplarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (Aral ve ark., 2020). Isaza-Guzmán ve ark. (2017) yaptığı çalışmada kronik ve agresif periodontitisli toplam 95 hastanın tükürük örnekleri, 69 sağlıklı bireyle karşılaştırıldığında NLRP3, ASC ve IL-1 β seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür. Ancak kaspaz-1 seviyelerinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Agresif periodontitis hastalarında, kronik periodontitis hastalarına kıyasla tükürükteki NLRP3 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca; tükürükte NLRP3, ASC ve IL-1 β konsantrasyonları ile klinik parametreler arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. Bu bağlamda NLRP3'ün periodontitisin subklinik dönemde teşhisi için bağımsız bir risk belirteci olabileceği sonucuna varılmıştır. Periodontitis ve T2DM arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada serum ve tükürük NLRP3 konsantrasyonları analiz edilmiştir. Sonuç olarak sadece periodontitis ve periodontitis + T2DM gruplarında sağlıklı ve sadece T2DM gruplarına kıyasla serum ve tükürükte NLRP3 konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (Isola ve ark., 2022).

Başka bir çalışmada, sistemik sağlıklı, sigara içmeyen 40 periodontitisli, 40 periodontal sağlıklı bireyden tükürük örnekleri toplanmış ve *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile NLRP3 seviyeleri hesaplanmıştır. Kronik periodontitisli hastalarda NLRP3 seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla artış görülmüştür. NLRP3'ün ayrıca Pİ, Gİ, SD ve KAK ile pozitif korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir (Mitra ve ark., 2022). Başka bir çalışmada Evre III, derece C periodontitisli hastalarda, tükürük ve serum IL-1 β ve NLRP3 seviyeleri, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş; cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası azalma göstermiştir (Kabacaoğlu ve Özener, 2024).

Periodontal hastalığı olan bireylerin gingival dokusunda NLRP3 inflamazomunun artmış ekspresyonu ve NLRP3 inhibitörlerinin aşağı regülasyonu gözlenmiştir (Aral ve ark., 2020; García-Hernández ve ark., 2019; Xue ve ark., 2015). NLRP3'ün artmış ekspresyonu, PAMP'lerin ve DAMP'lerin PRR'ler tarafından tanınmasıyla indüklenen sinyaller tarafından tetiklenebilir. Bu doğrultuda, in vitro çalışmalar, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *F. nucleatum* gibi periodontal patojen bakterilerin NLRP3 ekspresyonunun artmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu patojenler tarafından NLRP3 ekspresyonunun artırılması, IL-1 β ve IL-18 (Belibasakis ve Johansson, 2012; Bostanci ve ark., 2009) gibi enflamatuvar sitokinlerin maturasyonu ve salınımına ve ayrıca pirototik hücre ölümüne yol açarak periodontal dokuda şiddetli enflamasyona neden olmaktadır (Park ve ark., 2014).

Periodontal hastalık patogenezinde IFI16 ve AIM2'nin rolünü inceleyen çalışmalar giderek artış göstermektedir. *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans*'ın monositik hücre kültürlerinde AIM2 oluşumunu aktive ettiği gösterilmiştir (S. Kim ve ark., 2016; Park ve ark., 2014). Periodontal olarak sağlıklı, kronik ve agresif periodontitisli bireylerden toplanan diş eti dokusu örneklerinin RT-PCR yöntemi ile incelendiği bir çalışmada, AIM2 ekspresyonu, kronik periodontitis grubunda diğer gruplara kıyasla yüksek bulunmuştur (Xue ve ark., 2015). In vitro çalışmalar, kültüre edilmiş gingival fibroblastlarda artmış AIM2 ekspresyonunu ortaya koymuştur (Bostanci ve ark., 2009). Bununla birlikte Aral ve ark. (2020), periodontal olarak sağlıklı, gingivitis, kronik ve agresif periodontitisli bireylerden toplanan diş eti örneklerinde AIM2 ekspresyon seviyelerini analiz etmiş ve periodontal hastalıklı gruplarda AIM2 ekspresyonunda bir artış gözlenmemiştir. Ayrıca, kronik periodontitis hastalarında AIM2 ekspresyonunun, agresif periodontitis ve gingivitis gruplarına kıyasla azaldığı belirlenmiştir. Başka bir çalışmada insan gingival fibroblast kültüründe supragingival ve subgingival biyofilmlere yanıt olarak inflamazom kompleksine ait bileşenlerin gen ekspresyonları RT-PCR ile değerlendirilmiştir. Supragingival biyofilme yanıt olarak, kaspaz-1, adaptör protein ASC, AIM2, IL-1 β ve IL-18 ekspresyonu artmış; ancak NLRP3 ekspresyonunda değişiklik gözlenmemiştir. Subgingival biyofilm uyarımı ise düşük konsantrasyonlarda kaspaz-1, ASC,

AIM2, IL-1 β ve IL-18 gen ekspresyonunu artırmış, yüksek konsantrasyonlarda ise bu genlerin ve NLRP3'ün ekspresyonunda bir azalma gözlenmiştir (Bostanci ve ark., 2011). Bazı araştırmacılar ise *A. actinomycetemcomitans* enfeksiyonu (Belibasakis ve Johansson, 2012) ve subgingival biyofilmlere karşı AIM2 düzeylerinde herhangi bir değişiklik tespit etmemiştir (Belibasakis ve ark., 2013).

Periodontitisli, diyabetli ve sağlıklı bireylerde tükürük AIM2, IFI16 ve IL-18 seviyelerinin analiz edildiği başka bir çalışmada periodontitis ve diyabet hastalarında, AIM2 ve IFI16 ve IL-18 düzeylerinin artmış olduğu ve bu artışın periodontal parametrelerle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Arunachalam ve ark., 2024). Sağlıklı ve periodontal hastalığı olan kişilerin gingival dokuların analizi, IFI16 ve AIM2'nin epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri dâhil olmak üzere periodontal dokulardaki çeşitli hücrelerde bulunduğunu ortaya koymuştur (Marchesan ve ark., 2017). Ayrıca, periodontal hastalığı olan bireylerin gingival dokularında epitel tabakada IFI16 ve AIM2 ekspresyonu gösteren göç eden nötrofillerin gözlemlenmesi, bu proteinlerin periodontitis patogenezindeki potansiyel rolünü desteklemektedir (Xue ve ark., 2015). Deneysel periodontitis oluşturulan farelerin gingival dokularında AIM2, IFI204 (IFI16'nın fare homologu), NLRP3 ve IL-1 β ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Marchesan ve ark., 2018; Marchesan, 2020). Aynı çalışmada inflamazom oluşumunu engellemek amacıyla, periodontitis modelindeki farelere oral kaspaz-1 inhibitörü uygulanmış alveolar kemik kaybında yaklaşık %50 azalma görülmüştür. Bu sonuç enflamasyona bağlı kemik kaybında inflamazom oluşumunun önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (Marchesan, 2020).

4.9. İnflamazom Gen Polimorfizmleri ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Periodontal homeostazı bozan ve hastalığa neden olan genetik varyantlar, yalnızca konak bağışıklık yanıtlarını etkilemekle kalmayıp; aynı zamanda nöronal sinyal yollarını değiştirebilir, gingival bariyer işlevini bozabilir veya mikrobiyal plak bileşimini değiştirebilir. Bu durum hastalık gelişimini ve ilerlemesini etkiler (Offenbacher ve ark., 2016).

NLRP3'ü kodlayan gen 1. kromozomun uzun kolunda (1q44) yer alır ve protein kodlayan bir genidir. NLRP3 geni 12 ekzon (protein kodlayan bölge) içerir. NLRP3 rs4612666 için mutant C alleli, 7. intron bölgesinde bulunan bir varyanttır (National Institute of Mental Health, 2024) ve daha önce, yabancı tip T alleleline kıyasla NLRP3 geninin daha yüksek transkripsiyonel aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir NLRP3 rs4612666 ve rs10754558 varyantları, besine bağlı gelişen anafilaksiye yatkınlık ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Hitomi ve ark., 2009). Bununla birlikte, NLRP3 genine ait rs4612666 varyantının; Crohn hastalığı, psöriatik juvenil idiyopatik artrit, Behçet sendromu ve romatoid artrit gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Isaza-Guzmán ve ark., 2016). NLRP3 geninin daha

yüksek transkripsiyonel aktivasyonu ile ilişkili polimorfizmler periodontal hastalığın patogeneğinde bir risk faktörü olarak yer alabilir (de Alencar ve ark., 2020; Isaza-Guzmán ve ark., 2016; Mahmood ve Abbas, 2023; Miskiewicz ve ark., 2015).

Iraklı Arap popülasyonunda NLRP3 genine ait dört farklı SNP (rs10925024, rs4612666, rs34777555 ve rs10754557) değerlendirilmiştir. NLRP3 rs10925024 polimorfizminin periodontitis ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. rs10925024-CT genotipi periodontitisli bireylerde anlamlı düzeyde daha yüksek frekansta görülürken, CC genotipi sağlıklı kontrol grubunda baskın bulunmuştur. Ayrıca NLRP3 rs10925024 polimorfizminin artmış KAK ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun yanında rs4612666, rs34777555 ve rs10754557 SNP'leri ile periodontitis arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Mahmood ve Abbas, 2023).

NLRP3 genine ait üç farklı polimorfizmin (rs4612666, rs10754558, rs3806265) T2DM ve kronik periodontitisli bireylerde değerlendirildiği başka bir çalışmada, NLRP3 rs10754558 ve rs3806265 SNP'leri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, rs4612666-TT genotipi kronik periodontitis yatkınlığıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca haplotip analizinde TGC haplotipi (rs4612666/rs10754558/rs3806265) kronik periodontitis için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (Bořilová Linhartová ve ark., 2018). de Alencar ve ark. (2020), NLRP3 rs4612666 polimorfizmini Güney Brezilya'da yaşayan bireylerde değerlendirilmiş ve NLRP3 rs4612666 T/C genotipi, sigara kullanımından bağımsız olarak periodontitis riskiyle ilişkilendirilmiştir. Miskiewicz ve ark. (2015), NLRP3 rs35829419 polimorfizminin, pankreas kanseri (n=18), kronik pankreatit (n=39) hastalarında ve sağlıklı kontrol (n=115) grubunda kronik periodontitis ile ilişkisini Polonyalı bireylerde değerlendirmiştir. 20-80 yaş aralığında, sigara içmeyen hastaların dahil edildiği çalışmada rs35829419 polimorfizmi ile periodontitis teşhisi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Bunun yanında NLRP3 geni için heterozigot genotipi CA ile sondalamada kanama yüzdesi ve klinik ataşman seviyesi arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. Kolombiya kökenli bireylerde NLRP3 rs4612666 gen polimorfizminin periodontitis ile ilişkisi değerlendirilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yazarlar yaşlanma ve/veya sigara kullanımının NLRP3 rs4612666 genetik varyantının etkisini güçlendireceğini belirtmiş bu genetik varyant tek başına belirleyici olmasa da, yaşlılık veya sigara gibi faktörlerle bir araya geldiğinde hastalığa yatkınlığı artırabileceği sonucuna varmıştır (Isaza-Guzmán ve ark., 2016).

AIM2 ve IFI16 proteinlerini kodlayan genler 1. kromozomun uzun kolunda (1q23) yer alır. Her iki gen bölgesi 14 ekzon içerir. AIM2 rs2793845 tek nükleotid polimorfizmi genin intron bölgesinde konumlanmıştır bu SNP için tanımlanan mevcut varyasyonlar, yabancı tip G'nin A, C veya T ile yer değiştirmesi şeklindedir. IFI16 rs75985579 tek nükleotid polimorfizmi ise

intron bölgesinde yer alır ve yabanıl tip G'nin A'ya dönüşümüyle karakterizedir (National Institute of Mental Health, 2024)

AIM2 ve ASC gen polimorfizmleri ile periodontitis ilişkisi sağlıklı ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde incelenmiştir. Ayrıca tükürük IL-18 ve gasdermin D seviyeleri ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. AIM2 rs2793845 polimorfizmine ait T alleli, GT ve TT genotipleri, sağlıklı ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde periodontitisle ilişkilendirilmiş, periodontitisli bireylerde tükürük IL-18 ve gasdermin D düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Yazarlar bu polimorfizmin, tükürükteki IL-18 ve gasdermin D düzeyleri ile periodontal parametrelerle anlamlı korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (Ali Daily ve ark., 2023).

Barrientos ve ark. (2023), IFI16 rs75985579 ve AIM2 rs76457189 genlerindeki varyantların periodontitis ile olan ilişkisini Afrika kökenli Amerikalı bireylerde değerlendirmiştir. Elde edilen sonuçlar, IFI16 ve AIM2 genlerindeki varyantların periodontitis ile ilişkili olduğunu göstermektedir. IFI16 rs75985579 varyantında en az bir A alleleline sahip bireylerin periodontitis görülme olasılığı iki kattan fazla artarken, AIM2 rs76457189 varyantında G alleleline sahip bireylerde periodontitis tanısı alma olasılığı daha düşük bulunmuş ve bu allelin periodontitis ile negatif yönde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Literatürde, allellerin birlikte kalıtıldığında haplotip oluşturabilecekleri ve bunun beklenmedik korelasyonlara yol açabileceği belirtilmiştir (Barrett ve ark., 2005). Bu bağlamda gerçekleştirilen gen-gen etkileşimi analizinde, IFI16 ve AIM2 genlerinin polimorfik allellerinin birlikte taşındığı bireylerde periodontitis gelişme olasılığının dört katın üzerinde arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular, söz konusu genetik varyantların hem bireysel hem de etkileşimli düzeyde periodontitis riskini önemli ölçüde etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Aynı çalışmada IFI16 rs6940, rs1057028 ve AIM2 rs2814770 varyantları ile periodontitis arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Periodontitis ile ilişkili risk genlerinin belirlenmesi amacıyla genom çapında ilişkilendirme çalışması ve ifade niceliksel özellik lokusu (eQTL) verileri değerlendirilerek hastalıkla ilişkili genlerin ifadesini etkileyen SNP'ler analiz edilmiştir. AIM2 rs2814770 varyantının AIM2 ekspresyonunu arttırdığı ve hastalıkla ilişkili olduğu gözlenmiştir. rs2814770 polimorfizmi için CC genotipine sahip bireylerin, TT taşıyıcılarına kıyasla daha yüksek AIM2 ekspresyonuna sahip olduğu gözlemlenmiş ve C alleli hastalık gelişiminde risk alleli olarak kabul edilmiştir. Periodontitis vakalarında, AIM2 gen ekspresyonunun periodontal ligament dokusunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmış olması; özellikle agresif periodontitisli hastalarda en yüksek, sağlıklı bireylerde ise en düşük düzeyde bulunması, AIM2'nin periodontitis patogenezinde önemli ve muhtemelen kilit bir rol oynayabileceğini göstermiştir (Li ve ark., 2020). Marchesan ve ark. (2017) tarafından 4910 Avrupa kökenli Amerikalı birey üzerinde yürütülen bir genom çapında ilişkilendirme taramasında, IFI16/AIM2 SNP varyantları

subgingival plakta artan mikroorganizma düzeyleri, dişeti oluğu sıvısında yükselmiş IL-1 β seviyeleri, kötüleşmiş periodontal klinik parametreler ve şiddetli hastalık prevalansındaki artışla ilişkilendirilmiş ve IFI16 ve AIM2'nin periodontal hastalık patogenezindeki rolü desteklenmiştir.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Gücünün Hesaplanması

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.12.2023 tarihinde 09.2023.1700 numaralı protokol kodu ile onaylanmış olup (Ek 1) clinicaltrials.gov'da NCT06465095 protokol numarasıyla kayıtlıdır. Çalışmada örneklem sayısının belirlenmesinde NLRP3 gen polimorfizminin periodontitis yatkınlığına etkisini inceleyen de Alencar ve ark.'nın (de Alencar ve ark., 2020) çalışması baz alınarak rs4612666 grubunda 0,05 α değeri ve %80'lik güç ile her grupta bulunması gereken katılımcı sayısı 80 olarak belirlendi.

5.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya; Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 80 birey (Grup S), sistemik sağlıklı evre III derece B periodontitis teşhisi konmuş 80 birey (Grup PB), evre III derece C periodontitis teşhisi konmuş 80 birey (Grup PC) olmak üzere toplamda 240 birey dahil edildi. Dahil edilen bireylerde aşağıda belirtilen kriterler arandı:

- Araştırmaya katılmak için gönüllü olması
- Sistemik olarak sağlıklı olması
- 18-65 yaş aralığında olması
- Son 3 ayda antibiyotik kullanmamış olması
- Sigara kullanmaması veya en az 5 yıl önce sigarayı bırakmış olması
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmemiş olması
- En az 20 diş sahip olması (3. molar dişler hariç)
- Hamilelik ve laktasyon döneminde olmaması
- Düzenli steroid, immünsupresif veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımı olmaması
- Kalsiyum kanal blokleri, fenitoin veya siklosporin gibi dişeti büyümesine neden olabilen ilaçların kullanılmaması
- Periodontal olarak sağlıklı grupta; periodontitis hikayesi olmaması, ölçülebilen klinik ataşman ve radyografik kemik kaybı olmaksızın $SK < \%10$ ve $SD \leq 3$ mm olması (Lang ve Bartold, 2018)
- Evre III periodontitis grubunda; en çok etkilenmiş dişin $KAK \geq 5$ mm, $SD \geq 6$ mm, radyografik kemik kaybının kökün orta 1/3'lüsüne kadar ilerlemiş olması, derece B için

% kemik kaybı/yaş oranı 0.25-1 arasında olması; derece C için % kemik kaybı/yaş oranı >1 olması (Tonetti ve ark., 2018)

5.3. Çalışma Planı

Çalışma planı Şekil 7' de gösterilmiştir. Dahil edilme kriterlerine sahip olan bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü bilgilendirme formları (Ek 2) okutuldu. Araştırmaya katılmayı kabul eden bireylere gönüllü onam formları (Ek 3) imzalatıldı. Sistemik ve dental anamnezleri kaydedildi (Ek 4), ağız içi fotoğrafları çekildi. Pİ (Silness ve Løe, 1964), Gİ (Løe ve Silness, 1963), SK, SD ve KAS'ı içeren periodontal parametre ölçümleri yapıldı (Ek 5). Kan örnekleri toplandı. Periodontitis teşhisi konulmuş tüm hastaların rutin periodontal tedavileri çalışma kapsamı dışında yapıldı.



Şekil 7. Çalışma Planı

5.4. Klinik ve Radyografik Değerlendirme

Çalışmada değerlendirilen ölçümlerin birbirlerini olumsuz etkilememesi için klinik ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Ölçümler 8 no'lu dişler hariç ağızdaki tüm dişlerin 6 noktasından (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) yapıldı ve özel hazırlanmış veri kayıt formlarına kaydedildi. Bu işlemler sırasında muayene sondu ve 0.5 mm çapında ve 15 mm uzunluğunda periodontal sond (University of North Carolina, PCPUNC15, Hu-Friedy Ins Co, ABD) kullanıldı. Hastaların kategorizasyonu klinik ölçümler, periapikal ve panoramik röntgenler baz alınarak gerçekleştirildi.

5.4.1. Plak indeksi

Mikrobiyal dental plak miktarı dişler kurulandıktan sonra çıplak göz ve periodontal sond ile, Silness ve Loe tarafından 1964 yılında geliştirilen plak indeks (Pİ) sistemi (Silness ve Loe, 1964) ile belirlendi. Bu indeks sistemi şu şekilde tanımlanmıştır:

- 0: Diş yüzeyinde ve diş etinde plak yokluğu
- 1: Diş eti kenarında sadece periodontal sond yardımı ile belirlenebilen ince bir plak film tabakası varlığı
- 2: Diş eti kenarında göz ile belirlenebilir düzeyde, orta derecede bir plak film tabakası varlığı
- 3: Diş yüzeyinde, diş eti kenarında ve interdental alanda gözle görülen oldukça fazla plak film tabakası varlığı

Tüm ağız Pİ toplamı, ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek ağızın ortalama Pİ değeri hesaplandı.

5.4.2. Gingival indeks

Diş etindeki enflamasyonun değerlendirilmesi için, Loe ve ark. tarafından geliştirilen gingival indeks (Gİ) sistemi (Loe ve Silness, 1963) kullanıldı. Bu indeks sistemine göre numaralandırma şu şekildedir:

- 0: Sağlıklı diş eti.
- 1: Hafif iltihap – Diş etinde hafif renk değişikliği ve hafif ödem; diş eti oluğu boyunca yapılan sondalamada kanama yokluğu.
- 2: Orta derecede iltihap – Diş etinde kızarıklık, ödem ve parlaklık; diş eti oluğu boyunca yapılan sondalamada kanama varlığı.
- 3: Şiddetli iltihap – Diş etinde belirgin kızarıklık, ödem, parlaklık ve ülserasyonlar; diş eti oluğu boyunca yapılan sondalamada kanama ve/veya spontan kanamaya eğilim.

Tüm ağız Gİ toplamı, ölçümlerin uygulandığı toplam bölge sayısına bölünerek ağızın ortalama Gİ değeri hesaplandı.

5.4.3. Sondalama derinliği

Periodontal sond periodontal cep tabanına yerleştirilerek cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü ve kaydedildi. Tüm ağız SD toplamı, ölçüm yapılan toplam bölge sayısına bölünerek tüm ağız ortalama SD hesaplandı.

5.4.4. Klinik ataşman seviyesi

Mine sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe periodontal sond ile ölçülerek belirlendi. Tüm ağız KAS toplamı, ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek ağızın ortalama KAS hesaplandı.

5.4.5. Sondalamada kanama

SD ölçümleri yapıldıktan 25-30 saniye sonra diş etinde kanama görülüyor ise (+), görülüyor ise (-) değer verilmektedir (Lang ve ark., 1986). Kanamanın var olduğu bölgelerin sayısı tüm ağızdaki bölge sayısına oranlanarak SK yüzdesi hesaplandı.

5.5. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan bireylerin antekübital bölgelerden uygun olanı seçilip, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere (BD Vacutainer, ABD) venöz kan örnekleri alındı. Tüpler, üretici firmanın talimatları doğrultusunda uygun kan/katkı maddesi oranı sağlanacak şekilde dolduruldu (Şekil 8). Kan alımının ardından üretici firmanın önerilerine uygun biçimde tüpler 8-10 kez nazikçe alt üst edilerek katkı maddesinin kan ile homojen olarak karışması sağlandı.



Şekil 8. Gönüllü katılımcılardan kan örneklerinin toplanması

5.6. Genetik Analiz

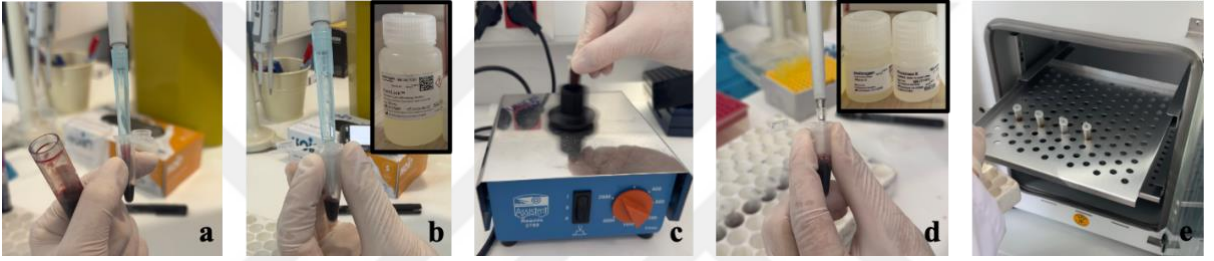
5.6.1. DNA izolasyonu

Toplanan kan örneklerinden DNA izolasyonu, PureLink (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, ABD) izolasyon kiti kullanılarak önerilen protokole uygun şekilde gerçekleştirildi (Şekil 9). DNA izolasyonunda vorteks (Assistent Reamix, Almanya), inkübatör (Elektro-Mag, Türkiye) ve santrifüj (Mikrosantrifüj Elektro-Mag, Türkiye) cihazı kullanıldı.



Şekil 9. DNA izolasyon kiti

Boş bir Eppendorf tüpüne 200 µl kan örneği aktarıldı (Şekil 10a). DNA izolasyonu için gerekli olan 200 µl bağlanma tamponu (genomic lysis/binding buffer) eklendi (Şekil 10b) ve vorteksleme (Şekil 10c) işlemi gerçekleştirildi. 20 µl Proteinaz K ve 5 µl RNAaz eklenip (Şekil 10d) enzim aktivasyonu için 56°C’de 15 dakika inkübatör cihazında bekletildi (Şekil 10e).



Şekil 10. a) Eppendorf tüpüne kan örneğinin alınması b) Bağlanma tamponunun eklenmesi c) Vorteksleme d) Proteinaz K ve RNAaz eklenmesi e) İnkübasyon işlemi

İnkübasyon sonrası 200 µl etanol eklenip karıştırıldı ve karışım filtreli tüpe (genomic spin column) alınarak 10000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi (Şekil 11a ve 11b). Santrifüj sonucunda üstte kalan kısım (süpernatant) atıldı ve filtreli tüp steril bir toplama tüpüne yerleştirilerek içine 500 µl birinci yıkama tamponu (genomic wash buffer-1) eklendi (Şekil 11c). Toplama tüpü 10000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısım atılarak filtreli tüp yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi. Tüpün içerisine 500 µl 2. yıkama tamponu (genomic wash buffer-2) eklendi (Şekil 11d) ve 10000 rpm’de 2 dakika santrifüj işlemi tekrar edildi. Süpernatant kısmının atılmasını takiben filtreli tüp, Eppendorf tüpüne aktarıldı ve 100 µl elüsyon tamponu (genomic elution buffer) eklendi (Şekil 11e).



Şekil 11. a) Karışımın filtreli tüpe alınması b) Santrifüj işlemi c) 1. yıkama tamponunun eklenmesi d) 2. yıkama tamponunun eklenmesi e) Elüsyon tamponu eklenmesi f) Saf DNA

Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildikten sonra 14000 rpm’de 1 dakika santrifüj edildi ve saf DNA’nın Eppendorf tüpüne çökmesi sağlandı (Şekil 11f). Elde edilen DNA’lar -20°C’de muhafaza edildi.

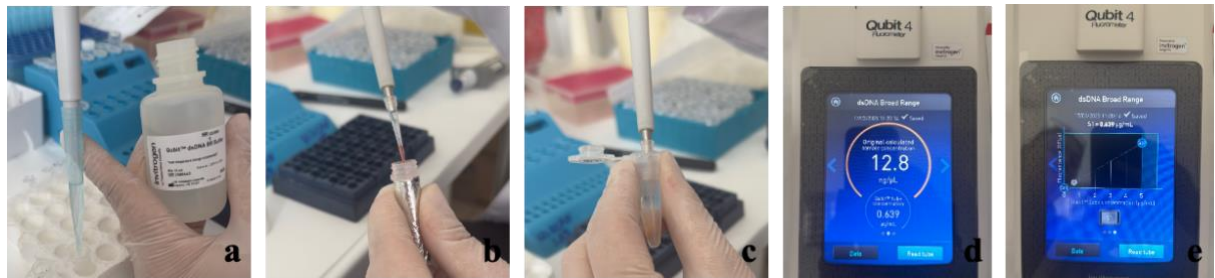
5.6.2. DNA miktarının belirlenmesi

Kan örneklerinden izole edilen DNA’ların gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real Time Polymerase Chain Reaction/ RT-PCR) için eşit ve uygun miktarlarda tüpe eklenmesini sağlamak amacıyla “Invitrogen Qubit 4 Florometre” (Thermo Fisher Scientific, Inc, CA, ABD) cihazı kullanıldı. Qubit 4 Florometre cihazında analiz için numunedeki hedef moleküllere (DNA) seçici olarak bağlanan floresan boyalar kullanıldı. Bağlanmamış halde minimum floresansa sahip bu boyalar spesifik hedeflerine bağlandıklarında floresansta önemli bir artış sergilerler. Standartlar için iki mikrosantrifüj tüpü ve her örnek için bir mikrosantrifüj tüpü ayarlandı. Qubit™ reaktifini (floresan boyayı içeren) Qubit™ tamponunda 1:200 oranında seyrelterek Qubit™ çalışma solüsyonu hazırlandı (Şekil 12a, 12b, 12c). Her bir standart ve örnek için 200 µL çalışma solüsyonu hazırlandı. Test tüpleri aşağıda verilen tabloya göre hazırlandı (Tablo 3).

Tablo 3. DNA konsantrasyonu ölçüm protokolü

	Standart deney tüpleri	DNA örnekleri deney tüpleri
Çalışma solüsyonu	190 ul	199 ul
Standartlar (kitten)	10 ul	-
DNA örneği	-	1 ul
Her bir tüpün total hacmi	200 ul	200 ul

Tüpler 2-3 saniye vorteksleme sonrasında 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve Qubit 4 florometre cihazına yerleştirilerek okutuldu (Şekil 12d, 12e). Farklı dilüsyonlarda hazırlanan DNA miktarlarının Qubit florometre cihazı ile ölçülmesinden sonra 1 ul’de minimum 20 ng DNA konsantrasyonu olacak şekilde hesaplamalar yapıldı.



Şekil 12. a, b, c) Qubit çalışma solüsyonunun hazırlanması d, e) Invitrogen Qubit 4 Florometre cihazı ve DNA miktarının belirlenmesi

Cihazın çalışma prensibi şu şekildedir: Florometre, bağlı floresan boyayı uyarmak için 525 nm dalga boyunda ışık yayan yerleşik ışık kaynaklarına sahiptir. Yayılan floresansın yoğunluğu, örnekteki hedef molekülün konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Qubit 4 Florometre, dahili bir kalibrasyon eğrisi kullanır veya kullanıcının hedef molekülün bilinen konsantrasyonlarını kullanarak standart bir eğri oluşturmasına olanak tanır. Örnekteki floresans yoğunluğunu standart eğriyle karşılaştırarak numunedeki hedef molekülün konsantrasyonunu hesaplar. Sonuçlar ekranda görüntülenir ve nükleik asit veya protein konsantrasyonunun doğrudan okunması sağlanır.

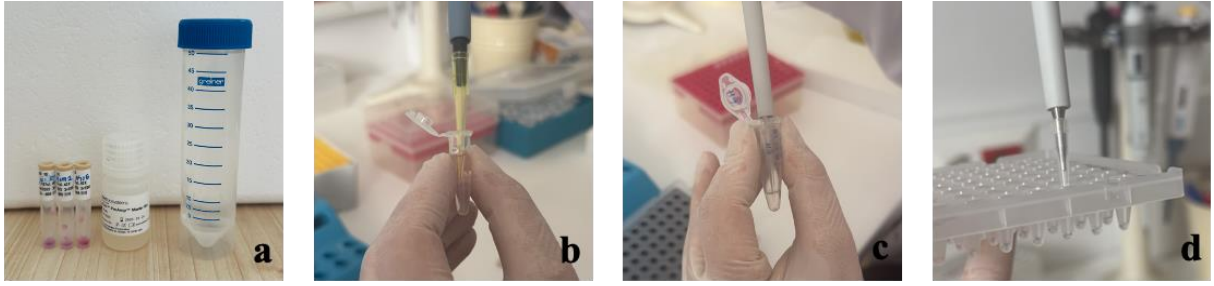
5.6.3. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time PCR)

NLRP3 rs4612666, *AIM2* rs2793845 ve *IFI16* rs75985579 polimorfizmlerinin genotiplemesi, StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, Inc, CA, ABD) cihazında RT-PCR ve üreticilerin protokollerine göre (kat. no. 4351379, Thermo Fisher Scientific, Inc.) Taqman SNP Genotipleme kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Toplam 10 µl reaksiyon hacmi için, 5 µl Genotyping Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA), 3,5 µl nükleaz içermeyen H₂O (Thermo Fisher, ABD), 0,5 µl genotipleme testi (Applied Biosystems) ve 1 µl DNA kullanıldı. Genotiplemede kullanılan TaqMan probunun sekansları Tablo 4’de belirtilmiştir. *NLRP3* rs4612666, *AIM2* rs2793845 ve *IFI16* rs75985579 polimorfizmlerinin allelleri VIC ve FAM primerleri kullanılarak tanımlandı.

Tablo 4. NLRP3, AIM2 ve IFI16 polimorfizmlerinin genotiplemesinde kullanılan TaqMan probunun sekansları.

		DNA dizisi (5'→3')
NLRP3 rs4612666	VIC/FAM	AGCTGAATGTAGGGAGCTGGGAAGA[C/T]GTAGTATT GGTGGGAGCTTGGAGA
AIM2 rs2793845	VIC/FAM	TGAGACAAGGGATTGACAACTAAA[G/T]GAGATAGT GGGACTGTAATGAATGA
IFI16 rs75985579	VIC/FAM	AAGAAATGGAACAATTGGGAAATAC[A/G]AATTTGGA TGATACTTGGAAAATCA

Master Mix, steril su ve genotipleme testi (Şekil 13a) içeren karışım Eppendorf tüpünde hazırlandı (Şekil 13b). Karışım vorteksleme işlemini takiben 2000 rpm’de 10 saniye santrifüj edildi ve plakadaki kuyucuklara paylaştırıldı. Aynı gen bölgesi için her iki alleli de bulduran DNA örnekleri (Şekil 13c) pozitif kontrol olarak iki ayrı kuyucuğa eklendi. Ayrı iki kuyucuğa 1 µl DNA yerine 1 µl distile su eklendi ve negatif kontrol olarak kullanıldı. Kalan kuyucuklara, her bir kan örneğinden izole edilen 1 µl DNA eklendi (Şekil 13d).



Şekil 13. a) Genotipleme testi, Master Mix, nükleaz içermeyen steril su **b)** Eppendorf tüpünde hazırlanan karışım **c)** Karışıma eklenecek olan 1 µl DNA **d)** Karışım ve DNA örneklerinin kuyucuklara paylaşılması

Tüm örneklerin ve kontrollerin bulunduğu plaka, StepOnePlus RT-PCR cihazı (Thermo Fisher Scientific, Inc., CA, ABD) içerisine yerleştirildi (Şekil 14a) ve genotipleme amacıyla belirlenen protokol doğrultusunda döngüler gerçekleştirildi. RT-PCR döngü programı 4 evrede gerçekleştirildi (Şekil 14b):

- 60°C’de enzim aktivasyonu
- 95°C’de 10 dakika süreyle başlangıç denatürasyonu ve enzim aktivasyonu
- 95°C’de 15 saniye süreyle 40 döngü şeklinde denatürasyon
- 60°C’de 1 dakika süreyle 40 döngü şeklinde bağlanma (*annealing*) işlemi



Şekil 14. a) Örneklerin ve kontrollerin bulunduğu plakanın StepOnePlus RT-PCR cihazına yerleştirilmesi **b)** RT-PCR döngüsü

5.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Demografik ve klinik verilerin sunulmasında ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik veriler için frekans ve yüzdeler kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin çoklu grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi, anlamlılık tespit edilen

parametrelerin ikili karşılaştırmasında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası cinsiyet, NLRP3, AIM2 ve IFI16 polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarını karşılaştırmak için Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Çalışma popülasyonundaki genotip frekanslarının Hardy-Weinberg denge yasasına uygunluğu Ki-kare testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.



6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Çalışmaya yaşları 21 ile 61 arasında değişen, %58,75'i kadın, %41,25'i erkek olmak üzere toplam 240 birey dahil edildi. Bireylerin demografik verileri Tablo 5' te gösterilmektedir. Bireylerin yaş ortalaması S grubunda 29,07±4,48, PB grubunda 44,09±8,20, PC grubunda 37,71±7,84 olarak hesaplandı. Gruplar arası yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; S grubunun yaş ortalaması periodontitisli gruplara kıyasla ve PC grubunun yaş ortalaması PB grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,0001$). S grubuna dahil olan bireylerin %62,50'si kadın %37,50'si erkek, PB grubuna dahil olan bireylerin %65'i kadın %35'i erkek, PC grubuna dahil olan bireylerin %48,75'i kadın %51,25'i erkekti. Cinsiyet dağılımları gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 5. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

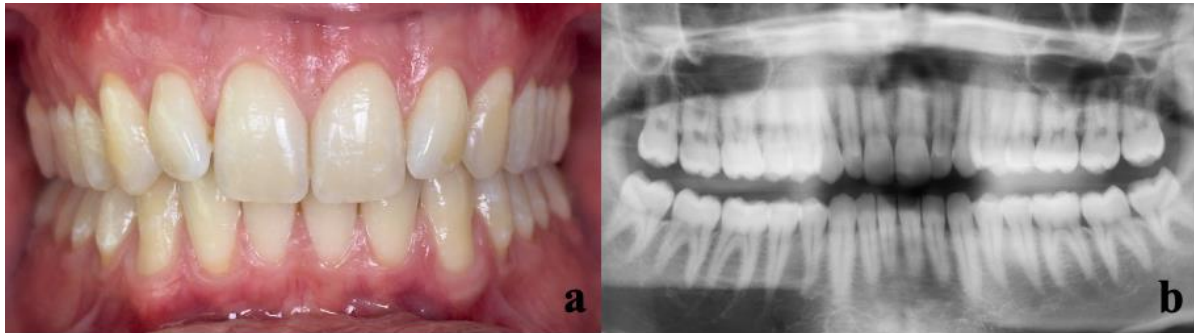
Demografik Veriler	S ^a N=80	PB ^b N=80	PC ^c N=80	<i>p</i>	<i>p</i> ^(a-b)	<i>p</i> ^(a-c)	<i>p</i> ^(b-c)
Yaş (Ort±SS)	29,07±4,48	44,09±8,20	37,71±7,84	<0,0001*	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**
Cinsiyet N (%)							
Kadın	50 (62,50)	52 (65,00)	39 (48,75)	0,080*			
Erkek	30 (37,50)	28 (35,00)	41 (51,25)				

*Kruskal Wallis testi, **Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi, †Ki-kare testi, $p<0,05$.

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis.

6.2. Klinik Veriler

Çalışma gruplarına ait temsili birer ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi Şekil 15, 16 ve 17' de gösterilmektedir.



Şekil 15. S grubuna ait bir hastanın (a) ağız içi klinik görüntüsü, (b) panoramik radyografisi



Şekil 16. PB grubuna ait bir hastanın (a) ağız içi klinik görüntüsü, (b) panoramik radyografisi



Şekil 17. PC grubuna ait bir hastanın (a) ağız içi klinik görüntüsü, (b) panoramik radyografisi

Çalışmaya dahil edilen bireylere ait klinik periodontal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 6' da gösterilmektedir.

Tablo 6. Çalışma gruplarına ait klinik periodontal veriler

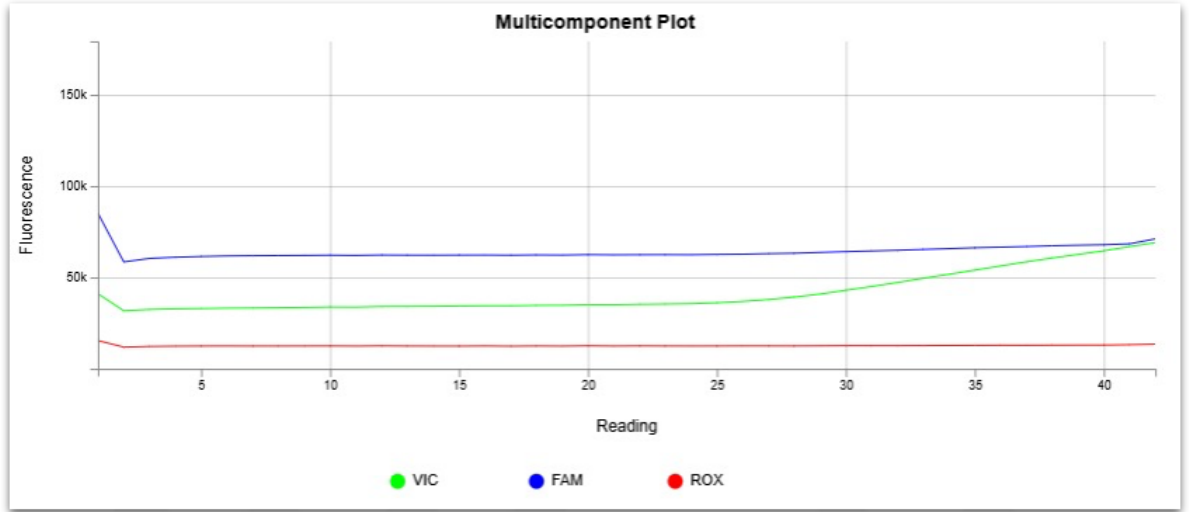
Klinik Parametreler	S ^a N=80 Ort±SS	PB ^b N=80 Ort±SS	PC ^c N=80 Ort±SS	<i>p</i> [*]	<i>p</i> ^{(a-b)**}	<i>p</i> ^{(a-c)**}	<i>p</i> ^{(b-c)**}
Pİ	0,43±0,26	2,13±0,26	2,11±0,49	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,165
Gİ	0,31±0,24	1,95±0,30	1,96±0,43	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,627
SK (%)	7,21±2,85	69,26±13,35	71,96±14,82	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,125
SD (mm)	1,83±0,35	3,49±0,49	3,67±0,71	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,327
KAS (mm)	1,84±0,35	3,75±0,59	4,20±1,10	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,104

*Kruskal Wallis testi, **Bonferroni düzeltilmiş Mann Whitney U testi, *p*<0,05. Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SK: Sondalamada kanama, SD: Sondalama derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi, S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

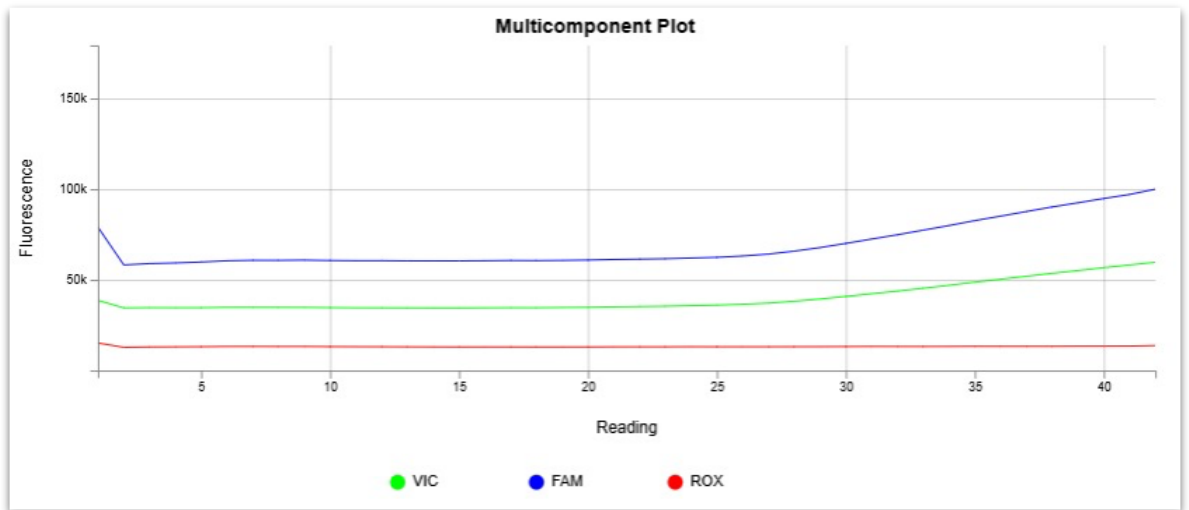
Gruplar arası çoklu karşılaştırmada Pİ, Gİ, SK yüzdesi, SD ve KAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,0001$). İkili karşılaştırmalar incelendiğinde tüm periodontal parametreler, S grubunda periodontitis gruplarına kıyasla daha düşüktü ($p < 0,0001$). Ayrıca bu değerler iki periodontitis grubu arasında benzerdi ($p > 0,05$).

6.3. NLRP3 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

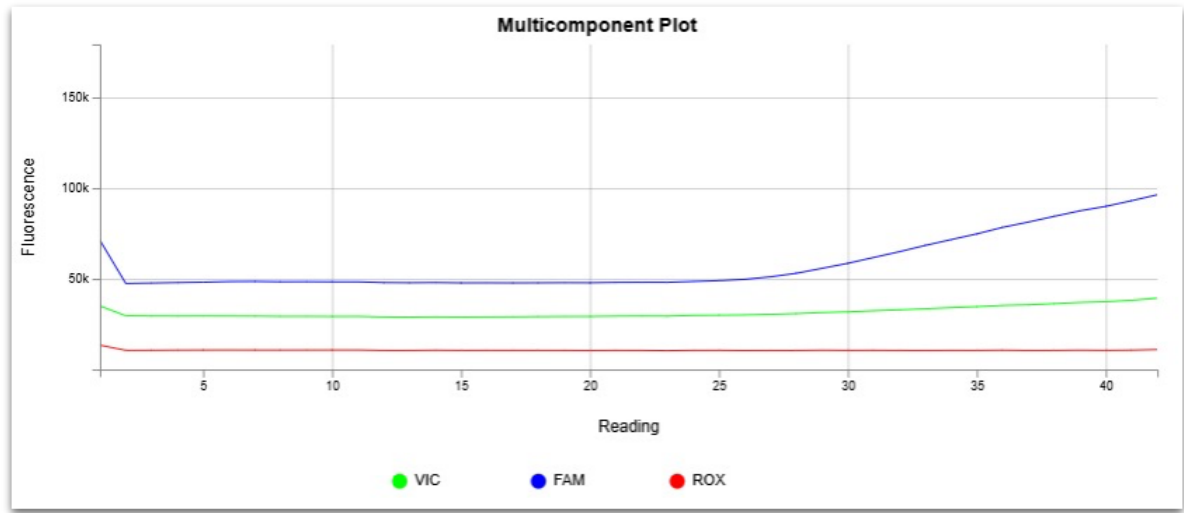
NLRP3 rs4612666 polimorfizminin analizi sonucu CC, CT ve TT genotiplerine ait RT-PCR görüntüleri sırasıyla Şekil 18, 19 ve 20'de gösterilmiştir. VIC (yeşil eğri) C allelini gösterirken FAM (mavi eğri) T allelini göstermektedir.



Şekil 18. NLRP3 polimorfizmine ait CC genotipinin RT-PCR görüntüsü



Şekil 19. NLRP3 polimorfizmine ait CT genotipinin RT-PCR görüntüsü



Şekil 20. NLRP3 polimorfizmine ait TT genotipinin RT-PCR görüntüsü

RT-PCR sonucu NLRP3 polimorfizmine ait çalışma gruplarındaki genotip ve allel dağılımları Tablo 7 ve 8’de sırasıyla gösterilmektedir. Tüm gruplarda beklenen ve gözlenen genotip dağılımlarının benzer olması sebebiyle genotip frekansları Hardy-Weinberg dengesi ile uyumluluk gösterdi ($p>0,05$). NLRP3 polimorfizminin genotip ve allel dağılımları için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. NLRP3 polimorfizminin çalışma gruplarında genotip dağılımları

Gen (SNP numarası)	Genotip	S N=80 N (%)	PB N=80 N (%)	PC N=80 N (%)	χ^2 p değeri	Fisher’s exact p değeri
NLRP3 (rs4612666)	CC	45 (56,25)	36 (45,00)	38 (47,50)	0,263	0,291
	CT	32 (40,00)	39 (48,75)	33 (41,25)		
	TT	3 (3,75)	5 (6,25)	9 (11,25)		
	HWE	0,649	0,421	0,905		

HWE: Hardy-Weinberg dengesi, $p<0,05$. S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis.

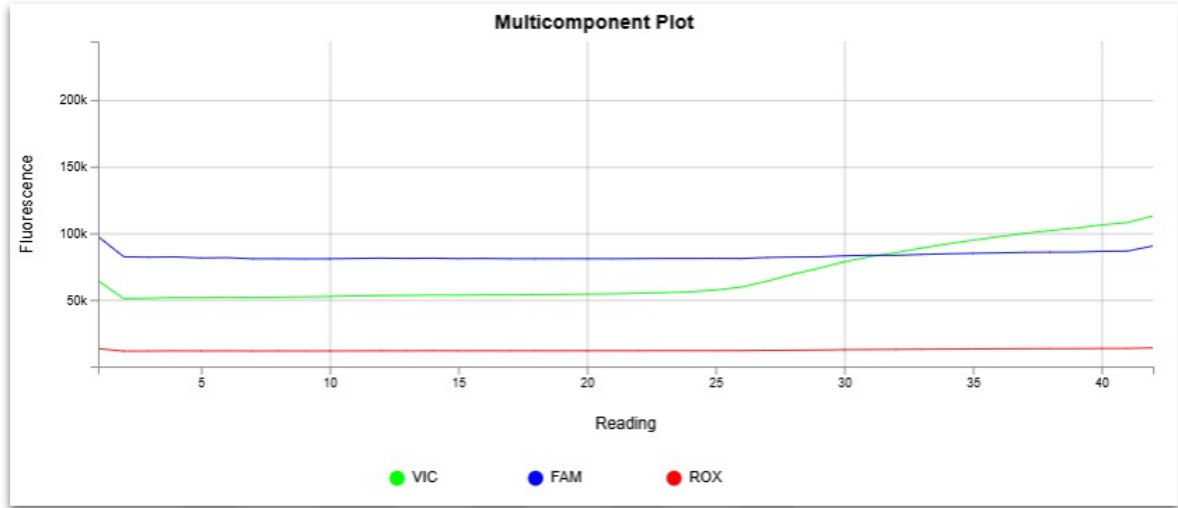
Tablo 8. NLRP3 polimorfizminin çalışma gruplarında allel dağılımları

Gen (SNP numarası)	Allel	S N=80 N (%)	PB N=80 N (%)	PC N=80 N (%)	χ^2 p değeri	Fisher’s exact p değeri
NLRP3 (rs4612666)	C	122 (76,25)	111 (69,38)	109 (68,13)	0,224	0,220
	T	38 (23,75)	49 (30,62)	51 (31,87)		

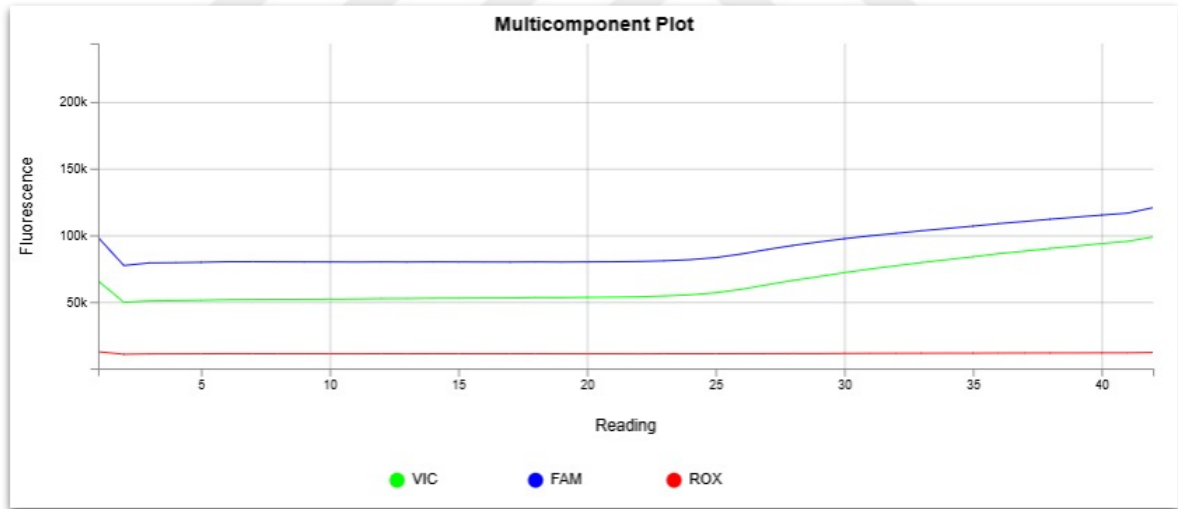
$p<0,05$. S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis.

6.4. AIM2 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

AIM2 rs2793845 polimorfizminin analizi sonucu GG, GT ve TT genotiplerine ait RT-PCR görüntüleri sırasıyla Şekil 21, 22 ve 23'te gösterilmiştir. VIC (yeşil eğri) G allelini gösterirken FAM (mavi eğri) T allelini göstermektedir.

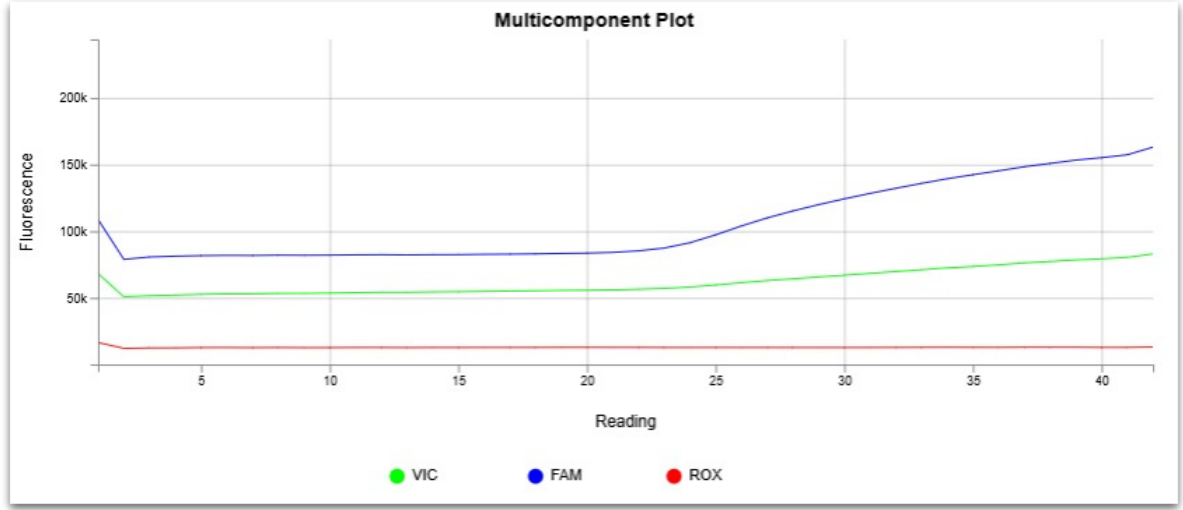


Şekil 21. AIM2 polimorfizmine ait GG genotipinin RT-PCR görüntüsü



Şekil 22. AIM2 polimorfizmine ait GT genotipinin RT-PCR görüntüsü

RT-PCR sonucu AIM2 polimorfizmine ait çalışma gruplarındaki genotip ve allel dağılımları Tablo 9 ve 10'da gösterilmektedir. Tüm grupların genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengesi ile uyumluluk gösterdi ($p>0,05$). S, PB ve PC grupları arasında AIM2 polimorfizminin genotip ve allel dağılımları açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 23. AIM2 polimorfizmine ait TT genotipinin RT-PCR görüntüsü

Tablo 9. AIM2 polimorfizminin çalışma gruplarında genotip dağılımları

Gen (SNP numarası)	Genotip	S N=80 N (%)	PB N=80 N (%)	PC N=80 N (%)	χ^2 p değeri	Fisher's exact p değeri
AIM2 (rs2793845)	TT	61 (76,25)	68 (85,00)	64 (80,00)	0,724	0,679
	GT	18 (22,50)	11 (13,75)	15 (18,75)		
	GG	1 (1,25)	1 (1,25)	1 (1,25)		
	HWE	1,000	0,961	1,000		

HWE: Hardy-Weinberg dengesi, $p < 0,05$. S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis.

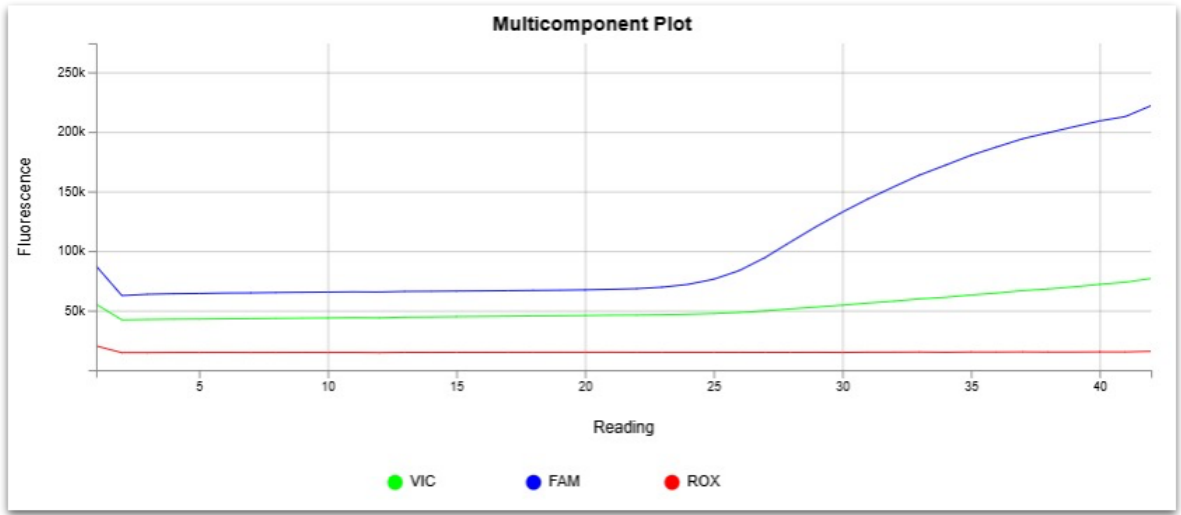
Tablo 10. AIM2 polimorfizminin çalışma gruplarında allel dağılımları

Gen (SNP numarası)	Allel	S N=80 N (%)	PB N=80 N (%)	PC N=80 N (%)	χ^2 p değeri	Fisher's exact p değeri
AIM2 (rs2793845)	T	140 (87,50)	147 (91,87)	143 (89,37)	0,438	0,463
	G	20 (12,50)	13 (8,13)	17 (10,63)		

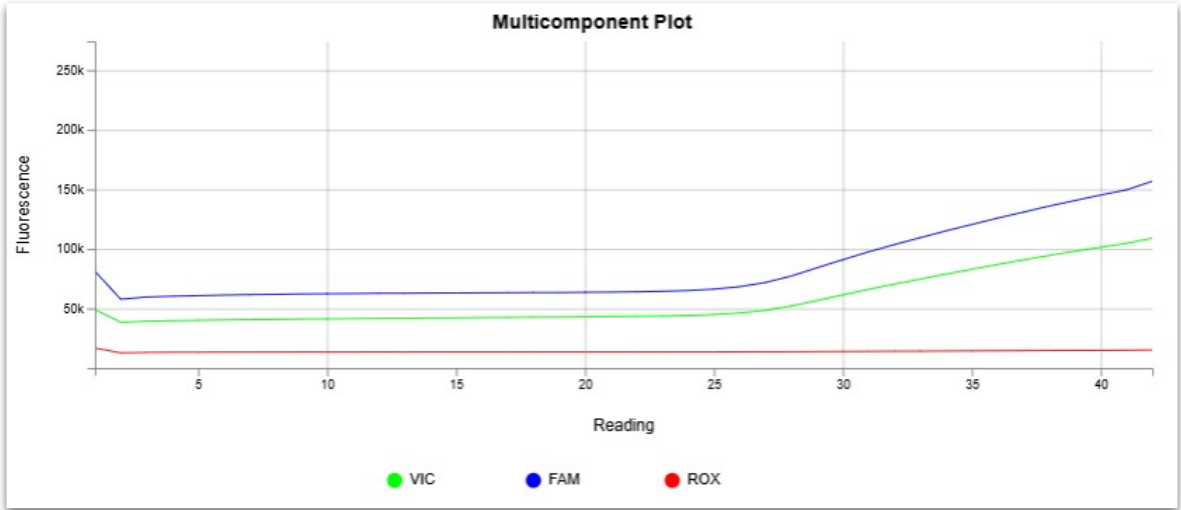
$p < 0,05$. S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis.

6.5. IFI16 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

IFI16 (rs75985579) polimorfizminin analizi sonucu GG, AG ve AA genotiplerine ait RT-PCR görüntüleri sırasıyla Şekil 24, 25, 26'da gösterilmiştir. VIC (yeşil eğri) A allelini gösterirken FAM (mavi eğri) G allelini göstermektedir.



Şekil 24. IFI16 polimorfizmine ait GG genotipinin RT-PCR görüntüsü



Şekil 25. IFI16 polimorfizmine ait AG genotipinin RT-PCR görüntüsü



Şekil 26. IFI16 polimorfizmine ait AA genotipinin RT-PCR görüntüsü

RT-PCR sonucu IFI16 polimorfizmine ait çalışma gruplarındaki genotip ve allel dağılımları Tablo 11 ve 12’de sırasıyla gösterilmektedir.

Tablo 11. IFI16 polimorfizminin çalışma gruplarında genotip dağılımları

Gen (SNP numarası)	Genotip	S N=80 N (%)	PB N=80 N (%)	PC N=80 N (%)	χ^2 p değeri	Fisher’s exact p değeri
IFI16 (rs75985579)	GG	60 (75,00)	63 (78,75)	52 (65,00)	0,056	0,054
	AG	20 (25,00)	15 (18,75)	28 (35,00)		
	AA	0 (0)	2 (2,50)	0 (0)		
	HWE	-	0,691	-		

HWE: Hardy-Weinberg dengesi, $p < 0,05$. S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis.

Tablo 12. IFI16 polimorfizminin çalışma gruplarında allel dağılımları

Gen (SNP numarası)	Allel	S N=80 N (%)	PB N=80 N (%)	PC N=80 N (%)	χ^2 (p değeri)	Fisher’s exact p değeri
IFI16 (rs75985579)	G	140 (87,50)	141 (88,12)	132 (82,50)	0,282	0,302
	A	20 (12,50)	19 (11,88)	28 (17,50)		

$p < 0,05$. S: Sağlıklı, PB: Derece B periodontitis, PC: Derece C periodontitis.

PB grubunun genotip frekansı Hardy-Weinberg dengesi ile uyumluluk gösterdi ($p > 0,05$). Tüm gruplarda IFI16 polimorfizminin genotip ve allel dağılımlarının benzer olduğu saptandı ($p > 0,05$).

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontitis, patojen bakterilerle konağın etkileşimi sonucu ortaya çıkan enflamatuvar bir hastalıktır. Dişleri destekleyen periodontal dokularda yıkıma yol açan periodontitis, tedavi edilmediği takdirde diş kaybıyla sonuçlanabilir. Hastalık gelişiminde spesifik patojen bakterilerin varlığı gösterilmiş olsa da konağın bu bakterilere cevabının hastalıkta belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Periodontitis gelişimi ve ilerleme hızı bireyler arasında farklılık göstermekte ve çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Genetik polimorfizmler konağın immun yanıtında değişikliğe sebep olarak hastalık seyrini değiştirebilmektedir. (Shaddox ve ark., 2021). Çalışmamızda, NLRP3 rs4612666, AIM2 2793845 ve IFI16 75985579 polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarını belirlenmesi, periodontitisle ilişkisinin değerlendirilmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlandı.

Periodontal hastalık süreci mikrobiyal biyofilmin diş yüzeyinde birikmesiyle başlar (Bartold ve Van Dyke, 2013; Cekici ve ark., 2014). Patojenik bakteriler konakta immun yanıtın oluşmasına sebep olur ve enflamatuvar bir kaskadı tetikler. Bu enflamatuvar süreç sitokinler, kemokinler ve prostaglandinler gibi çeşitli sinyal moleküllerinin salınmasını içerir. Nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık hücreleri enflamatuvar sinyallere yanıt olarak periodontal dokulardaki enfeksiyon bölgesine göç eder. Kronik enflamasyon, bağışıklık hücreleri tarafından MMP'ler gibi enzimlerin salınmasına, bağ dokusunda yıkıma ve alveoler kemikte rezorbsiyona neden olur (Page ve Kornman, 1997). Vücudun patojenlere karşı ilk savunması doğal bağışıklık yanıtıyla sağlanır ve bu yanıtın önemli fonksiyonlarından biri inflamazom aktivasyonudur. İnflamazom, vücutta enflamatuvar yanıtı aktive etmekten sorumlu farklı hücre içi moleküllerin birleşmesi ile oluşan bir komplekstir. Çeşitli enflamasyon tetikleyici uyaranları tespit edebilen inflamazomlar, IL-1 β ve IL-18 gibi önemli pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenler (Marchesan ve ark., 2020). Literatürde, periodontitisli bireylerin tükürük ve gingival doku örneklerinde, inflamazomların ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar inflamazomların periodontal hastalıkların patogenezinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. İnflamazom aktivasyonu hastalığa karşı gelişen enflamatuvar yanıtın temel mediatörleri olan IL-1 β gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler ancak inflamazom disregülasyonu kontrolsüz sitokin üretime neden olarak periodontal doku yıkımını tetikleyebilir (Aral ve ark., 2020).

Periodontal hastalıkların güncel sınıflamasında periodontitis; KAK, radyolojik kemik kaybı veya periodontal diş kaybı baz alınarak şiddetine göre I, II, III, IV olarak dört evreye ayrılmıştır (Tonetti ve ark., 2018). İlerleme hızına göre ise derece A, B, C olarak kategorize edilmiştir (Caton ve ark., 2018). Periodontitisli bireylerde inflamazom gen polimorfizmlerinin

değerlendirildiği çalışmamıza periodontitisli grup olarak yıkım şiddetinin ileri seviyede olduğu evre III periodontitis hastalar dahil edildi. Hızlı ilerleme gösteren periodontitis tiplerinde genetik faktörlerin rol oynadığına dair yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak hastalığın orta hızla ilerlediği derece B ve hızlı ilerleme gösteren derece C periodontitis hastalar periodontitis gruplarını oluşturdu (Nibali ve ark., 2019).

Periodontitis yalnızca oral dokuları etkilemekle kalmayıp düşük düzeyde sistemik enflamasyona yol açabilir ve ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve romatoid artrit gibi çeşitli kronik sistemik hastalıkların şiddetlenmesine neden olabilir (Holmstrup ve ark., 2017). Bununla birlikte sistemik hastalıklar da konak dokularının yapısını ve fizyolojik işleyişini değiştirerek bağışıklık yanıtını zayıflatabilir. Bu durum periodontal patojenlere karşı savunmayı zorlaştırır ve hastalık gelişimi için uygun bir ortam oluşturabilir (Hajishengallis ve Hajishengallis, 2014) Bu bağlamda çalışmamıza sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Ayrıca son 6 ayda periodontal tedavi görmüş olan, son 3 ayda antibiyotik kullanmış olan, steroid, immünsupresif, non-steroid anti-enflamatuvar, kalsiyum kanal blokeri, fenitoin veya siklosporin gibi konak yanıtında değişikliğe sebep olabilen ilaçları kullanan bireyler çalışma dışında tutuldu.

Sigara, periodontitis gelişiminde rol oynayan önemli bir risk faktörüdür. Konak bağışıklık yanıtında değişikliğe sebep olarak hastalığın gelişimini, ilerleme hızını ve tedaviye verilen cevabı etkiler (Luzzi ve ark., 2007). Sigara içen bireylerde periodontal hastalık görülme sıklığı, yayılımı ve şiddetinin sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu kesitsel çalışmalarla ortaya konmuştur (Albandar, 2002). Bu sebeple çalışmamıza sigara içmeyen bireyler dahil edildi.

Hamilelik süreci, kadınlarda belirgin hormonal ve fizyolojik değişimlerin yaşandığı özel bir dönemdir. Artan östrojen ve progesteron seviyelerinin periodontal enflamasyonu modüle edebileceği gösterilmiştir (Laine, 2002). Bu nedenle çalışmamıza hamile ve laktasyon döneminde olan kadınlar dahil edilmedi.

Genetik araştırmalarda DNA izolasyonu için kullanılan biyolojik örnekler arasında kan, tükürük ve bukkal (yanak içi) epitelyal hücreler yer almaktadır. Farklı örnek türlerinden izole edilen DNA miktarının ve saflığının karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, çoğaltılabilir insan DNA'sının saflık derecesinin kan örneklerinde yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık tükürük veya bukkal epitelyal hücre örneklerinde çoğaltılabilir insan DNA'sının yanı sıra bakteriler, elektrolitler ve çeşitli enzimlerin de bulunduğu tespit edilmiştir (Hu ve ark., 2012). Bu sebeple çalışmamızda kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

RT-PCR, DNA'nın çoğaltılma sürecini eş zamanlı olarak izlemeye olanak tanıyan, hızlı ve yüksek hassasiyete sahip bir moleküler biyoloji tekniğidir. Klasik PCR'dan farklı olarak, DNA

amplifikasyonu yalnızca döngü sonunda değil, her döngü sırasında floresan sinyaller aracılığıyla anlık olarak takip edilebilir ve hedef DNA miktarı kantitatif olarak belirlenebilir (Klein, 2002). Bu sebeple inflamazom polimorfizmlerine ait genotip ve allellerin belirlenmesinde hedef diziyi tanıyan allel spesifik prob yardımıyla RT-PCR yöntemi kullanıldı. Periodontal hastalık prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir (Eke ve ark., 2016). Bu artış periodonsiyumun mikrobiyal saldırıya uzun süre maruz kalmasının kümülatif etkisi ve yaşlanmaya bağlı immun yanıtlardaki yetersizlikle ilişkilendirilebilir (KARACA ve ark., 2022). Çalışmamızda bireylerin yaş ortalaması S grubunda $29,07 \pm 4,48$, PB grubunda $44,09 \pm 8,20$ ve PC grubunda $37,71 \pm 7,84$ olarak saptanmış olup yaş ortalamasının S grubunda periodontitis gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın bulguları literatürdeki mevcut bulgularla örtüşmektedir (Alamri ve ark., 2023; Altındal ve ark., 2022; Ceylan ve ark., 2022; Isaza-Guzmán ve ark., 2016; Relvas ve ark., 2023). Periodontitis hastalarının yaş ortalamalarının sağlıklı bireylerden yüksek olmasının yaş ilerledikçe sistemik ve periodontal hastalıkların görülme sıklığının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda PB grubunun yaş ortalaması PC grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durum güncel hastalık sınıflamasında derecelendirme için baz alınan kemik kaybı/yaş oranı mantığını doğrulamaktadır. Aynı miktarda kemik kaybının daha ileri yaşta görülmesi hastalık progresyon hızının daha düşük (derece B) olduğuna işaret eder. Literatürdeki bazı çalışmalar bu bulgumuzu desteklemektedir. (Afacan ve ark., 2023; Görgülü ve Doğan, 2022).

Çalışmamızda bireylerin periodontal durumunun değerlendirilmesi, hastalığın evre ve derecesinin tespit edilmesi için Pİ, Gİ, SK, SD, KAS değerleri her bir dişin 6 bölgesinden ölçüldü ve ortalamaları hesaplandı. Diş yüzeylerindeki plak birikimi ve ağız hijyeninin değerlendirilmesi Pİ ölçümüyle sağlandı (Silness ve Loe, 1964). Diş etinin rengi, kıvamı ve kanama açısından değerlendirilmesi ve enflamasyonun tespit edilmesi için Gİ ölçüldü. (Loe ve Silness, 1963). SK, diş eti oluşu veya periodontal cep içerisinde aktif enflamasyonun göstergesidir ve diş eti kanama yüzdesi olarak hesaplanır (Lang ve ark., 1986). Periodontal hastalığın evre ve derecesinin belirlenmesinde KAS temel alınır. KAS, ataşman seviyesidir ve SD ve diş eti çekilmesinin toplamıdır. SD ve KAS'ın birlikte değerlendirilmesi periodontal durum hakkında detaylı bilgi edinilmesini sağlar (Eke ve ark., 2012). Çalışmamızda tüm periodontal klinik parametrelerin S grubunda, PB ve PC gruplarına kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Mikrobiyal dental plak periodontal hastalıkların gelişmesinde primer etiyolojik faktördür (Bakdash, 1994). Bu bağlamda Pİ'nin periodontitisli gruplarda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olması beklenen bir bulgudur. Gİ, diş etinin enflamatuvar durumunu belirlemede kullanılan bir parametredir (Loe ve Silness, 1963). Enflamasyonun objektif

göstergesi olan SK ise hastalığı sağlıktan ayırmada kullanılır (Caton ve ark., 2018; Lang ve ark., 1986). Bu sebeple periodontal hastalıklı gruplarda Gİ ve SK yüzdesinin yüksek bulunması normaldir. SD ve KAS değerlerinin alveolar kemik kaybı ve ataşman kaybı olan periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre yüksek bulunması beklenen bir durumdur. Bu sonuçlar literatürde sağlıklı ve periodontitisli grupların karşılaştırıldığı diğer çalışmalarla uyum göstermektedir (Ali Daily ve ark., 2023; Aral ve ark., 2020; Arunachalam ve ark., 2024; Güney ve ark., 2023; Mahmood ve Abbas, 2023). Klinik periodontal parametreler, periodontitis grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bu bulgu da literatürdeki limitli çalışma olmasına rağmen benzer sonuçları destekler niteliktedir (Afacan ve ark., 2023; Görgülü ve Doğan, 2022; İyigün ve ark., 2025). Mevcut sonuçların her iki hasta grubuna da evre III periodontitis hastaların dahil edilmesinden kaynaklandığı düşünölmektedir. SNP'ler, DNA diziliminde her 1000 baz çiftinde bir görölür ve tek bir nükleotidin, başka bir nükleotid ile yer değiştirmesiyle karakterizedir. Özellikle protein kodlayan gen bölgelerinde bulunan SNP'ler, ilgili genin ekspresyonunu veya protein sentezini etkileyerek periodontal dokuların yapısal bileşenlerini ya da konağın mikrobiyal saldırıya karşı bağışıklık yanıtını değer değiştirebilir. Polimorfizmler, çeşitli sitokinlerin üretimini indükleyebilir veya baskılayabilir. (Benakanakere ve ark., 2019; Nibali ve ark., 2017). İnflamazom genlerinde meydana gelen SNP'ler, ilgili genin ifadesini ya da protein fonksiyonunu etkileyerek enflamatuvar yanıtı modüle edebilir ve bu durum periodontitise yatkınlığı arttırabilir. Çalışmamız, NLRP3 geni rs4612666 varyantı, AIM2 geni rs2793845 varyantı ve IFI16 geni rs75985579 varyantının evre 3 derece B ve evre 3 derece C periodontitisli bireylerde araştırıldığı ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bilgimiz dahilindeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

NLRP3 inflamazomu, konak savunmasında kritik bir rol üstlenen ve çeşitli patojenler ile hücrenel stres sinyallerine yanıt olarak aktive olan çok bileşenli bir protein kompleksidir. Yapılan çalışmalar, periodontitis patogeneğinde konak enflamatuvar yanıtının düzenlenmesinde NLRP3 inflamazomunun önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Literatürde, NLRP3 rs4612666 polimorfizminin çeşitli sistemik durumlar ve hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Büyük arter ateroskleroza kaynaklı iskemik inme en yaygın inme alt tipidir ve genetik yatkınlık hastalık gelişiminde önemli rol oynar. NLRP3 rs4612666 polimorfizminin hastalıkla ilişkisi Çin popölasyonunda araştırılmıştır. TT genotipi ve T allel frekansı, hastalıklı grupta kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş ve T alleli hastalığa yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (Cheng ve ark., 2018). NLRP3 rs4612666 polimorfizminin romatoid artrit ile ilişkisi Tayvan'da yaşayan bireylerde değerlendirilmiş ve rs4612666 polimorfizmi için T allelinin romatoid artrit yatkınlığı arttırdığı belirtilmiştir (Li ve ark., 2023). Sonuç olarak çalışmada, NLRP3 inflamazom

aktivasyonunun, sitokinlerin uyarılmasına yol açtığı ve otoimmün hastalıkların patogenezi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Çinli bireylerde yapılan başka bir çalışmada ise C allelinin hastalık riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (Cheng ve ark., 2021). Türkiye’de gerçekleştirilen bir çalışmada, NLRP3 gen varyasyonları ile T2DM arasındaki ilişki incelenmiş ve rs4612666 varyantı yalnızca heterozigot modelde anlamlı bulunmuş ve CC genotipinin hastalık riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Ozbayer ve ark., 2022). Çek popülasyonunda inflamazom gen polimorfizmi ve rekürent aftöz stomatit ilişkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada NLRP3 rs4612666 varyantı için TT genotipi taşıyıcılarının rekürent aftöz stomatit geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur (Slezáková ve ark., 2018). Periodontitisli ve sağlıklı bireylerde NLRP3 rs4612666 polimorfizminin genotip ve allel dağılımlarını değerlendiren çalışmamızda tüm gruplar arasında dağılımlar açısından fark tespit edilmedi. Türkiye’de yapılmış, NLRP3 gen polimorfizminin periodontitis ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bilgimiz dahilinde bulunmamaktadır. Iraklı Arap bireyler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Çalışmaya 30–55 yaş aralığında, 62 periodontitisli ve 32 periodontal sağlıklı birey dahil edilmiş ve venöz kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Çalışma sigara içmeyen, sistemik sağlıklı bireyler üzerinde yürütülmüş ve 2017 periodontal hastalık ve durumlar sınıflamasına göre periodontitis teşhisi alan bireyler periodontitisli grubu oluşturmuştur. NLRP3 rs4612666 polimorfizmi ile periodontitis arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Mahmood ve Abbas, 2023). Kolombiya kökenli, 124 kronik periodontitisli ve 81 periodontal olarak sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada NLRP3 rs4612666 gen polimorfizminin periodontitis etyopatogenezindeki potansiyel rolü araştırılmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak, NLRP3 rs4612666 polimorfizmi ile kronik periodontitis arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun yanında NLRP3 geninin CT/CC genotipleri ile 48 yaş üzerindeki bireyler arasında, ayrıca CC genotipi ile sigara kullanımı arasında anlamlı düzeyde etkileşim etkisi tespit edilmiştir. Bu bulgular, rs4612666 varyantının etkisinin tek başına değil; yaşlanma ve sigara gibi çevresel faktörlerle etkileşerek anlam kazandığını düşündürmüştür. Yaşlanma, diş eti epitelinin incilmesi ve keratinizasyonun azalması da dahil olmak üzere, ağız dokularında histolojik ve klinik değişikliklere sebep olabilir. Diş eti dokularındaki bu yapısal ve işlevsel değişiklikler; bağışıklık yanıtındaki yetersizlik ve bireysel genetik yatkınlıkla birlikte, yaşlı bireylerde mikrobiyal enfeksiyonlara karşı artmış bir duyarlılığa yol açabilir (Ianni ve ark., 2013). Bunun yanında sigaranın eksojen reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklediği öne sürülmektedir. Bu durum duyarlı konakta NLRP3 inflamazomunun ekspresyonunu artırabilir (Simard ve ark., 2013). Bu bilgiler ışığında araştırmacılar NLRP3 rs4612666 CT/CC genotiplerinin yaş ve/veya sigara kullanımı ile sinerjik etkileşiminin, periodontal hastalığın

gelişiminde belirleyici olabileceği sonucuna varmıştır (Isaza-Guzmán ve ark., 2016). Çalışmamızın bulgularından farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur. Güney Brezilya'da yaşayan melez popülasyonda NLRP3 rs4612666 polimorfizmi incelenmiştir. Çalışmaya 30 yaş üstü, evre II ve III, derece B periodontitisli 186 birey ile lokalize gingivitisli veya sağlıklı 208 kontrol dahil edilmiş ve periferal kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. NLRP3 rs4612666 T/C genotipi, sigara kullanımından bağımsız olarak periodontal hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu polimorfizme sahip erkeklerin periodontal hastalık geliştirme riski kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (de Alencar ve ark., 2020). Çekyalı 486 bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada T2DM ve kronik periodontitisli bireylerde NLRP3 rs4612666 polimorfizmi değerlendirilmiştir. Çalışma grubunu 85 T2DM+kronik periodontitis hastası, 210 kronik periodontitis hastası ve 191 periodontitis olmayan kontrol grubu oluşturmuştur. rs4612666 genotipi TT olan bireylerin, CT+CC genotipli bireylere kıyasla, hem sistemik olarak sağlıklı bireylerde hem de T2DM hastalarında KP gelişimi açısından daha yüksek risk taşıdığı gözlenmiştir (Bořilová Linhartová ve ark., 2018). Literatürdeki farklı bulgular göz önünde bulundurulduğunda, NLRP3 geni rs4612666 polimorfizminin periodontitis ile olası ilişkisinin daha ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi için ileri düzey araştırmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

AIM2 ve IFI16 inflamozomları, hücre içi mikrobiyal ya da endojen DNA'yı tanıyarak doğuştan gelen bağışıklık yanıtının başlatılmasında görev alır. Pro-enflamatuvar sitokin salınımını tetikleyerek immun cevabı düzenleyen AIM2 ve IFI16 inflamozomları periodontitis gibi pek çok enflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Literatürde AIM2 ve IFI16 inflamozom gen polimorfizmleri ile periodontitis yatkınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı sayıda olup Türkiye'de yapılmış bir çalışma bilginiz dahilinde bulunmamaktadır. AIM2 rs2793845 gen polimorfizminin sağlıklı ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde periodontitis gelişimine olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 35-75 yaş aralığında 120 Iraklı birey dahil edilmiş ve katılımcılar her grupta 30 kişi olacak şekilde; sağlıklı kontrol, generalize periodontitis, klinik olarak sağlıklı periodonsiyuma sahip aterosklerotik koroner kalp hastalığı ve generalize periodontitisli aterosklerotik koroner kalp hastalığı grubu olacak şekilde dörde ayrılmıştır. Periodontitis grubunu 2017 hastalık sınıflamasına göre evre III ve IV, derece B ve C, generalize periodontitis tanısı almış bireyler oluşturmuştur. AIM2 rs2793845 polimorfizmine ait T alleli ile GT ve TT genotipleri koroner kalp hastalığından bağımsız olarak artmış periodontitis yatkınlığıyla ilişkilendirilmiştir (Ali Daily ve ark., 2023). Barrientos ve ark. (2023), AIM2 rs76457189 ve IFI16 rs75985579 varyantının periodontitis ile ilişkisini Afrika kökenli Amerikalı bireylerde değerlendirmiştir. Çalışma, periodontitis tanısı konmuş 117 birey ile periodontitisli olmayan 389 bireyi içermektedir. IFI16 rs75985579 polimorfizmi periodontitis

ile ilişkili bulunmuş; rs75985579 varyantında en az bir A alleleline sahip bireylerin periodontitis görülme olasılığının iki kattan fazla arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada AIM2 rs76457189 polimorfizmi değerlendirilmiş G alleleline sahip bireylerin hastalık riskinin düşük olduğu belirtilerek negatif yönde ilişki saptanmıştır. Ancak gen etkileşimi analiz edildiğinde iki SNP'nin haplotip oluşturduğu belirtilerek iki allelin birlikte taşınması durumunda periodontitis riskinin 4 katın üzerinde arttığı ifade edilmiştir. Ayrıca IFI16 rs6940, rs1057028 ve AIM2 rs2814770 polimorfizmleri ile periodontitis arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. IFI16 ve AIM2 genlerine ait farklı SNP'lerle periodontitis ilişkisi başka çalışmalarda değerlendirilmiştir. Periodontitisle gelişiminde farklı SNP'lerin analiz edildiği bir çalışmada AIM2 rs2814770 CC varyantının TT varyantına kıyasla AIM2 ekspresyonunu artırdığı belirtilmiş ve C alleli periodontitisle ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2020). 4910 Avrupa kökenli Amerikalı bireyin dahil edildiği bir genom çapında ilişkilendirme çalışmasında IFI16 geninde rs6940 ve rs1057028 haplotipleri seçilmiş ve bu varyantların periodontitisin klinik parametrelerindeki artış ve artmış mikroorganizma düzeyleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada AIM2 rs2814770 varyantı hastaların periodontal dokularında artan gen ekspresyonu ile periodontitis ile ilişkilendirilmiştir (Marchesan ve ark., 2017). IFI16 genine ait, çalışmamızdan farklı bir SNP'nin incelendiği Offenbacher ve ark. (2016)'nın çalışmasında genetik varyasyonların, oral florada disbiyotik değişiklikleri ve her bireyde farklılaşan enflamatuvar yanıtları etkilediği hipotezini öne sürülmüştür. 975 Avrupa kökenli Amerikalı yetişkin bireyin dahil edildiği genom çapında ilişkilendirme çalışmasında IFI16 rs1633266 polimorfizminin periodontal kompleks özellik 1 ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Periodontal kompleks özellikler sekiz periodontal patojenin düzeyleri, diş eti oluk sıvısındaki IL-1 β miktarı ve klinik periodontitis sınıflamasının temel bileşen analizi ile birleştirilmesiyle oluşturulan biyolojik ve klinik bileşenlerdir. Bu sonuçlar IFI16'daki genetik farklılıkların ile ilişkili periodontal patojenlerin hücre içi işlenmesini ve dolayısıyla bağışıklık yanıtını etkileyebileceğini göstermektedir. Mevcut çalışmalarda AIM2 geni rs2793845 varyantı ve IFI16 geni rs75985579 varyantları ile periodontitis ilişkisinin ortaya konduğu sınırlı sayıda çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda bu polimorfizmlerin genotip ve allel dağılımlarının S, PB ve PC grupları arasında benzer olduğu saptandı. Bu farklılığın çalışmaların farklı popülasyonlarda gerçekleştirilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki, NLRP3 rs4612666, AIM2 2793845 ve IFI16 75985579 polimorfizmlerinin periodontitisle ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Çalışma tasarımı, örneklem büyüklüğü, çalışma popülasyonunun etnik köken farklılıkları veya popülasyon heterojenitesinin bu farklılıklara sebep olduğunu düşünmekteyiz. Literatürdeki

bulguların birbirinden farklılık göstermesi, net bir görüş birliğine varılamadığını ve ileri çalışmalara olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşılsa da çalışma popülasyonumuzu Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran Türk bireyler oluşturmuş bu sebeple Türk popülasyonunun geneli temsil edilememiştir. Güncel hastalık sınıflamasına göre periodontitis tüm evre ve derecelerinin dahil edilememesi, NLRP3, AIM2 ve IFI16 inflamazom genlerinde tek bir SNP'nin periodontitisle ilişkisinin analiz edilmesi, diğer olası varyantların analiz dışında bırakılması çalışmamızın limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak çalışmamızın sınırları dahilinde, NLRP3 rs4612666, AIM2 2793845 ve IFI16 75985579 polimorfizmleri periodontal olarak sağlıklı, evre III derece B ve evre III derece C periodontitisli bireylerde analiz edilmiş ve periodontitisle ilişki saptanmamıştır. Periodontitis patogenezinde rol oynayan inflamazomlara ait gen polimorfizmlerinin hastalıkla ilişkisini daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli ve ileri düzey çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir. Periodontitise yatkınlıkla ilişkili genetik belirteçlerin keşfi, yüksek risk grubundaki bireylerin erken dönemde tespit edilmesini sağlayacak ve nihayetinde kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

8. KAYNAKLAR

- Afacan, B., Ilhan, H. A., Köse, T., & Emingil, G. (2023). Gingival crevicular fluid galectin-3 and interleukin-1 beta levels in stage 3 periodontitis with grade B and C. *Clinical Oral Investigations*, 27(7), 3749-3758. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04991-7>
- Aglipay, J. A., Lee, S. W., Okada, S., Fujiuchi, N., Ohtsuka, T., Kwak, J. C., Wang, Y., Johnstone, R. W., Deng, C., & Qin, J. (2003). A member of the Pyrin family, IFI16, is a novel BRCA1-associated protein involved in the p53-mediated apoptosis pathway. *Oncogene*, 22(55), 8931-8938. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207057>
- Ainamo, J., & Talari, A. (1976). The increase with age of the width of attached gingiva. *Journal of Periodontal research*, 11(4), 182-188. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1976.tb00069.x>
- Alamri, M. M., Williams, B., Le Guennec, A., Mainas, G., Santamaria, P., Moyes, D. L., & Nibali, L. (2023). Metabolomics analysis in saliva from periodontally healthy, gingivitis and periodontitis patients. *Journal of Periodontal research*, 58(6), 1272-1280. <https://doi.org/10.1111/jre.13183>
- Albandar, J. M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 29(1). <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x>
- Ali Daily, Z., Al-Ghurabi, B. H., Al-Qarakhli, A. M. A., & Hussein, H. M. (2023). Association between AIM2 and pycard genes polymorphisms and susceptibility to periodontitis with coronary heart disease. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 307-320. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S440577>
- Altındal, D., Aydınıyurt, H. Ş., Eskin, K., Alkhatib, M., & Yalçın, D. K. (2022). Periodontoloji Kliniğine Başvuran Hastalarının Mevcut Periodontal Durumlarının Risk Faktörleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Van Diş Hekimliği Dergisi*, 3(1), 1-11. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/vdj/issue/78851/1321536>
- Alur, İ. (2023). Low-grade inflammation: A familiar factor in cardiovascular diseases. *JACC: Basic to Translational Science*, 8(11), 1475. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2023.09.010>
- Amin, J., Boche, D., & Rakic, S. (2017). What do we know about the inflammasome in humans? *Brain Pathology*, 27(2), 192-204. <https://doi.org/10.1111/bpa.12479>
- Ansari, M. A., Dutta, S., Veetil, M. V., Dutta, D., Iqbal, J., Kumar, B., Roy, A., Chikoti, L., Singh, V. V., & Chandran, B. (2015). Herpesvirus genome recognition induced acetylation of nuclear IFI16 is essential for its cytoplasmic translocation, inflammasome and IFN- β responses. *PLoS pathogens*, 11(7), e1005019. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005019>
- Aral, K., Berdeli, E., Cooper, P. R., Milward, M. R., Kapila, Y., Karadede Ünal, B., Aral, C. A., & Berdeli, A. (2020). Differential expression of inflammasome regulatory transcripts in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 91(5), 606-616. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0222>
- Arunachalam, L. T., Suresh, S., Lavu, V., Vedamanickam, S., Viswanathan, S., & Thirumalai Nathan, R. D. (2024). Association of salivary levels of DNA sensing inflammasomes AIM2, IFI16, and cytokine IL18 with periodontitis and diabetes. *Journal of Periodontology*, 95(2), 114-124. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0184>
- Bakdash, B. (1994). Oral hygiene and compliance as risk factors in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 65, 539-544. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.5s.539>
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, 21(2), 263-265. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>
- Barrientos, M. O., Cruz, Á. A., Teixeira, H. M., dos Santos Silva, H., Gomes-Filho, I. S., Trindade, S. C., Soledade, K. R., Fernandes, J. S., Santana, C. V. N., & Pinheiro, G. P.

- (2023). Variants in interferon gamma inducible protein 16 (IFI16) and absent in melanoma 2 (AIM2) genes that modulate inflammatory response are associated with periodontitis. *Archives of oral biology*, 147, 105640. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105640>
- Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 203-217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>
- Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1). <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240103.x>
- Beck, J. D. (1994). Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *Journal of Periodontology*, 65, 468-478. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.5s.468>
- Belibasakis, G. N., Guggenheim, B., & Bostanci, N. (2013). Down-regulation of NLRP3 inflammasome in gingival fibroblasts by subgingival biofilms: involvement of *Porphyromonas gingivalis*. *Innate immunity*, 19(1), 3-9. <https://doi.org/10.1177/1753425912444767>
- Belibasakis, G. N., & Johansson, A. (2012). Aggregatibacter actinomycetemcomitans targets NLRP3 and NLRP6 inflammasome expression in human mononuclear leukocytes. *Cytokine*, 59(1), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.03.016>
- Benakanakere, M. R., Finoti, L., Palioto, D. B., Teixeira, H. S., & Kinane, D. F. (2019). Epigenetics, inflammation, and periodontal disease. *Current Oral Health Reports*, 6, 37-46. <https://doi.org/10.1007/s40496-019-0208-4>
- Blevins, H. M., Xu, Y., Biby, S., & Zhang, S. (2022). The NLRP3 inflammasome pathway: a review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 879021. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.879021>
- Bořilová Linhartová, P., Masopustová, L., Poskerová, H., & Izakovičová Hollá, L. (2018). Association of NOD-like receptor (NLRP3) gene variability with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus.
- Borish, L. C., & Steinke, J. W. (2003). 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*, 111(2 Suppl), S460-475. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.108>
- Bosshardt, D. D., & Selvig, K. A. (1997). Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol 2000*, 13, 41-75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00095.x>
- Bostanci, N., Emingil, G., Saygan, B., Turkoglu, O., Atilla, G., Curtis, M., & Belibasakis, G. (2009). Expression and regulation of the NALP3 inflammasome complex in periodontal diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 157(3), 415-422. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03972.x>
- Bostanci, N., Meier, A., Guggenheim, B., & Belibasakis, G. N. (2011). Regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasome gene expression levels in gingival fibroblasts by oral biofilms. *Cellular immunology*, 270(1), 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.04.002>
- Camp, K. M., & Trujillo, E. (2014). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(2), 299-312. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.12.001>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), S1-S8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>

- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
- Ceylan, M., Erbak Yilmaz, H., Narin, F., Tatakis, D. N., & Saglam, M. (2022). Gingival crevicular fluid lipocalin-2 and semaphorin3A in stage III periodontitis: non-surgical periodontal treatment effects. *Journal of Periodontal research*, 57(4), 724-732. <https://doi.org/10.1111/jre.12995>
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). 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 Periodontol*, 89 Suppl 1, S74-s84. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0719>
- Chen, Y., Yang, Q., Lv, C., Chen, Y., Zhao, W., Li, W., Chen, H., Wang, H., Sun, W., & Yuan, H. (2021). NLRP3 regulates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis by promoting osteoclastic differentiation. *Cell Proliferation*, 54(2), e12973. <https://doi.org/10.1111/cpr.12973>
- Cheng, L., Liang, X., Qian, L., Luo, C., & Li, D. (2021). NLRP3 gene polymorphisms and expression in rheumatoid arthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(4), 1110. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10544>
- Cheng, L., Yin, R., Yang, S., Pan, X., & Ma, A. (2018). Rs4612666 polymorphism of the NLRP3 gene is associated with the occurrence of large artery atherosclerotic ischemic strokes and microembolic signals. *BioMed research international*, 2018(1), 6345805. <https://doi.org/10.1155/2018/6345805>
- Choubey, D., & Panchanathan, R. (2016). IFI16, an amplifier of DNA-damage response: Role in cellular senescence and aging-associated inflammatory diseases. *Ageing research reviews*, 28, 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.04.002>
- Collins, D. W., & Jukes, T. H. (1994). Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics*, 20(3), 386-396. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1192>
- Dai, Y., Zhou, J., & Shi, C. (2023). Inflammasome: structure, biological functions, and therapeutic targets. *MedComm*, 4(5), e391. <https://doi.org/10.1002/mco2.391>
- Davis, B. K., Wen, H., & Ting, J. P.-Y. (2011). The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annual review of immunology*, 29(1), 707-735. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101405>
- de Alencar, J. B., Zacarias, J. M. V., Tsuneto, P. Y., Souza, V. H. d., Silva, C. d. O. e., Visentainer, J. E. L., & Sell, A. M. (2020). Influence of inflammasome NLRP3, and IL1B and IL2 gene polymorphisms in periodontitis susceptibility. *PloS one*, 15(1), e0227905.
- De Jong, T., Bakker, A., Everts, V., & Smit, T. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of Periodontal research*, 52(6), 965-974. <https://doi.org/10.1111/jre.12477>
- de Rivero Vaccari, J. P., Dietrich, W. D., & Keane, R. W. (2014). Activation and regulation of cellular inflammasomes: gaps in our knowledge for central nervous system injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(3), 369-375. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.227>
- Delaleu, N., & Bickel, M. (2004). Interleukin-1b and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000*, 35, 42a52. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6713.2004.003569.x>

- Dell'Oste, V., Gatti, D., Giorgio, A. G., Gariglio, M., Landolfo, S., & De Andrea, M. (2015). The interferon-inducible DNA-sensor protein IFI16: a key player in the antiviral response. *New Microbiol*, 38(1), 5-20.
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>
- Dutta, D., Dutta, S., Veetil, M. V., Roy, A., Ansari, M. A., Iqbal, J., Chikoti, L., Kumar, B., Johnson, K. E., & Chandran, B. (2015). BRCA1 regulates IFI16 mediated nuclear innate sensing of herpes viral DNA and subsequent induction of the innate inflammasome and interferon- β responses. *PLoS pathogens*, 11(6), e1005030. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005030>
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83(12), 1449-1454. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>
- Eke, P. I., Wei, L., Borgnakke, W. S., Thornton-Evans, G., Zhang, X., Lu, H., McGuire, L. C., & Genco, R. J. (2016). Periodontitis prevalence in adults \geq 65 years of age, in the USA. *Periodontology 2000*, 72(1), 76-95. <https://doi.org/10.1111/prd.12145>
- García-Hernández, A. L., Muñoz-Saavedra, Á. E., González-Alva, P., Moreno-Fierros, L., Llamosas-Hernández, F. E., Cifuentes-Mendiola, S. E., & Rubio-Infante, N. (2019). Upregulation of proteins of the NLRP3 inflammasome in patients with periodontitis and uncontrolled type 2 diabetes. *Oral diseases*, 25(2), 596-608. <https://doi.org/10.1111/odi.13003>
- Gemmell, E., Marshall, R. I., & Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 14(1), 112-143. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00194.x>
- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59-94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>
- Görgülü, N. G., & Doğan, B. (2022). Effect of non-surgical periodontal treatment on salivary and serum biomarkers in stage III grade B and C periodontitis. *Journal of Periodontology*, 93(8), 1191-1205. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0536>
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 74(3), 391-401. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.391>
- Grossi, S. G., & Genco, R. J. (1998). Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Annals of periodontology*, 3(1), 51-61. <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.51>
- Guo, H., Callaway, J. B., & Ting, J. P. (2015). Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature medicine*, 21(7), 677-687. <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
- Güney, Z., Kurgan, Ş., Önder, C., Tayman, M. A., Günhan, Ö., Kantarci, A., Serdar, M. A., & Günhan, M. (2023). Wnt signaling in periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 27(11), 6801-6812. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05294-7>
- Hajishengallis, E., & Hajishengallis, G. (2014). Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *Journal of dental research*, 93(3), 231-237. <https://doi.org/10.1177/0022034513507956>
- Hajishengallis, G., Darveau, R. P., & Curtis, M. A. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nature reviews microbiology*, 10(10), 717-725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
- Hayward, J. A., Mathur, A., Ngo, C., & Man, S. M. (2018). Cytosolic recognition of microbes and pathogens: inflammasomes in action. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 82(4), 10.1128/mubr.00015-00018. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00015-18>

- He, Y., Hara, H., & Núñez, G. (2016). Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends in biochemical sciences*, 41(12), 1012-1021. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.002>
- Hitomi, Y., Ebisawa, M., Tomikawa, M., Imai, T., Komata, T., Hirota, T., Harada, M., Sakashita, M., Suzuki, Y., & Shimojo, N. (2009). Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(4), 779-785. e776. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.044>
- Holmstrup, P., Damgaard, C., Olsen, I., Klinge, B., Flyvbjerg, A., Nielsen, C. H., & Hansen, P. R. (2017). Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *Journal of oral microbiology*, 9(1), 1332710. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1332710>
- Hu, Y., Ehli, E. A., Nelson, K., Bohlen, K., Lynch, C., Huizenga, P., Kittlelsrud, J., Soundy, T. J., & Davies, G. E. (2012). Genotyping performance between saliva and blood-derived genomic DNAs on the DMET array: a comparison. *PloS one*, 7(3), e33968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033968>
- Ianni, M., Bruzzesi, G., Pugliese, D., Porcellini, E., Carbone, I., Schiavone, A., & Licastro, F. (2013). Variations in inflammatory genes are associated with periodontitis. *Immunity & Ageing*, 10, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-39>
- Ihim, S. A., Abubakar, S. D., Zian, Z., Sasaki, T., Saffarioun, M., Maleknia, S., & Azizi, G. (2022). Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*, 13, 919973. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.919973>
- Information, N. C. f. B. (2024, September 3). *rs4612666 (Reference SNP Report)*. National Library of Medicine.
- Isaza-Guzmán, D. M., Hernández-Viana, M., Bonilla-León, D. M., Hurtado-Cadavid, M. C., & Tobón-Arroyave, S. I. (2016). Determination of NLRP3 (rs4612666) and IL-1B (rs1143634) genetic polymorphisms in periodontally diseased and healthy subjects. *Archives of oral biology*, 65, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.01.013>
- Isaza-Guzmán, D. M., Medina-Piedrahíta, V. M., Gutiérrez-Henao, C., & Tobón-Arroyave, S. I. (2017). Salivary Levels of NLRP3 Inflammasome-Related Proteins as Potential Biomarkers of Periodontal Clinical Status. *J Periodontol*, 88(12), 1329-1338. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170244>
- Isola, G., Polizzi, A., Santonocito, S., Alibrandi, A., & Williams, R. C. (2022). Periodontitis activates the NLRP3 inflammasome in serum and saliva. *J Periodontol*, 93(1), 135-145. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0049>
- İyigün, S., Görgülü, N. G., & Doğan, B. (2025). Changes in MMP-9, T-SOD and SIRT-1 levels after non-surgical periodontal treatment. *BMC Oral Health*, 25(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05610-5>
- Jo, E.-K., Kim, J. K., Shin, D.-M., & Sasakawa, C. (2016). Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & molecular immunology*, 13(2), 148-159. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.95>
- Kabacaoğlu, B., & Özener, H. Ö. (2024). Evaluation of inflammasomes as biomarker following non-surgical periodontal treatment. *Archives of oral biology*, 164, 105987. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2024.105987>
- KARACA, E. Ö., TUNAR, O. L., & GÜRSOY, H. (2022). Yaşlanma ile Görülen İnflamatuvar ve İmmün Değişikliklerin Periodontal Hastalık Patogenezine Etkisi. *Turkiye Klinikleri Periodontology-Special Topics*, 8(3), 35-40.
- Kayagaki, N., Stowe, I. B., Lee, B. L., O'Rourke, K., Anderson, K., Warming, S., Cuellar, T., Haley, B., Roose-Girma, M., & Phung, Q. T. (2015). Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, 526(7575), 666-671. <https://doi.org/10.1038/nature15541>

- Kayagaki, N., Warming, S., Lamkanfi, M., Walle, L. V., Louie, S., Dong, J., Newton, K., Qu, Y., Liu, J., & Heldens, S. (2011). Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 479(7371), 117-121. <https://doi.org/10.1038/nature10558>
- Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y., & He, Y. (2019). The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
- Kigerl, K. A., de Rivero Vaccari, J. P., Dietrich, W. D., Popovich, P. G., & Keane, R. W. (2014). Pattern recognition receptors and central nervous system repair. *Experimental neurology*, 258, 5-16. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.001>
- Kim, S., Park, M. H., Song, Y. R., Na, H. S., & Chung, J. (2016). Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced AIM2 inflammasome activation is suppressed by xylitol in differentiated THP-1 macrophages. *Journal of Periodontology*, 87(6), e116-e126. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150477>
- Kim, Y. K., Shin, J.-S., & Nahm, M. H. (2016). NOD-like receptors in infection, immunity, and diseases. *Yonsei medical journal*, 57(1), 5-14. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.5>
- Kinane, D., & Chestnutt, I. (2000). Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(3), 356-365. <https://doi.org/10.1177/10454411000110030501>
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25(1), 8-20. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papananou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Kis-Toth, K., Szanto, A., Thai, T.-H., & Tsokos, G. C. (2011). Cytosolic DNA-activated human dendritic cells are potent activators of the adaptive immune response. *The Journal of Immunology*, 187(3), 1222-1234. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100469>
- Klein, D. (2002). Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. *Trends in molecular medicine*, 8(6), 257-260. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(02\)02355-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(02)02355-9)
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14(1), 33-53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00191.x>
- Kusumoto, Y., Hirano, H., Saitoh, K., Yamada, S., Takedachi, M., Nozaki, T., Ozawa, Y., Nakahira, Y., Saho, T., & Ogo, H. (2004). Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with Porphyromonas gingivalis via toll-like receptor 2. *Journal of Periodontology*, 75(3), 370-379. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.3.370>
- Laine, M. A. (2002). Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontologica Scandinavica*, 60(5), 257-264. <https://doi.org/10.1080/00016350260248210>
- Laine, M. L., Crielaard, W., & Loos, B. G. (2012). Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology 2000*, 58(1), 37-68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x>
- Laine, M. L., Jepsen, S., & Loos, B. G. (2014). Progress in the identification of genetic factors in periodontitis. *Current Oral Health Reports*, 1, 272-278.
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89(S1), S9-S16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>
- Lang, N. P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F. A., & Siegrist, B. E. (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*, 13(6), 590-596. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb00852.x>
- Latz, E., Xiao, T. S., & Stutz, A. (2013). Activation and regulation of the inflammasomes. *Nature Reviews Immunology*, 13(6), 397-411. <https://doi.org/10.1038/nri3452>
- Leite, F. R., Nascimento, G. G., Scheutz, F., & Lopez, R. (2018). Effect of smoking on periodontitis: a systematic review and meta-regression. *American journal of preventive medicine*, 54(6), 831-841. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.02.014>

- Li, R.-N., Ou, T.-T., Lin, C.-H., Lin, Y.-Z., Fang, T.-J., Chen, Y.-J., Tseng, C.-C., Sung, W.-Y., Wu, C.-C., & Yen, J.-H. (2023). NLRP3 gene polymorphisms in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome patients. *Diagnostics*, 13(2), 206. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020206>
- Li, W., Zheng, Q., Meng, H., & Chen, D. (2020). Integration of genome-wide association study and expression quantitative trait loci data identifies AIM2 as a risk gene of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(5), 583-593. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13268>
- Lindhe, J., Ranney, R., Lamster, I., Charles, A., Chung, C. P., Flemmig, T., Kinane, D., Listgarten, M., Löe, H., & Schoor, R. (1999). Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of periodontology*, 4(1), 38-38.
- Liu, J., Du, X., Chen, J., Hu, L., & Chen, L. (2013). The induction expression of human β -defensins in gingival epithelial cells and fibroblasts. *Arch Oral Biol*, 58(10), 1415-1421. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.04.013>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S.-C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Lodish, H. F. (2008). *Molecular cell biology*. Macmillan. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26-39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533-551. <https://doi.org/10.3109/00016356309011240>
- Luzzi, L. I. T., Greggi, S. L. A., Passanezi, E., Sant'Ana, A. C. P., Lauris, J. R. P., & Cestari, T. M. (2007). Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *Journal of Applied Oral Science*, 15, 512-517. <https://doi.org/10.1590/s1678-77572007000600011>
- Ma, Z., Ni, G., & Damania, B. (2018). Innate sensing of DNA virus genomes. *Annual review of virology*, 5(1), 341-362. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043244>
- Mahmood, A. A., & Abbas, R. F. (2023). Assessment of NLRP3 gene polymorphisms with periodontitis as compared with healthy periodontium in Iraqi Arabs patients. *European Journal of Dentistry*, 17(04), 1338-1348. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1761185>
- Man, S. M. (2018). Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 15(12), 721-737. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0054-1>
- Man, S. M., Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2016). AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: Role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity. *European journal of immunology*, 46(2), 269-280. <https://doi.org/10.1002/eji.201545839>
- Marchesan, J., Girnary, M. S., Jing, L., Miao, M. Z., Zhang, S., Sun, L., Morelli, T., Schoenfisch, M. H., Inohara, N., & Offenbacher, S. (2018). An experimental murine model to study periodontitis. *Nature protocols*, 13(10), 2247-2267. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0035-4>
- Marchesan, J. T. (2020). Inflammasomes as contributors to periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 91, S6-S11. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0157>
- Marchesan, J. T., Girnary, M. S., Moss, K., Monaghan, E. T., Egnatz, G. J., Jiao, Y., Zhang, S., Beck, J., & Swanson, K. V. (2020). Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontol 2000*, 82(1), 93-114. <https://doi.org/10.1111/prd.12269>
- Marchesan, J. T., Jiao, Y., Moss, K., Divaris, K., Seaman, W., Webster-Cyriaque, J., Zhang, S., Yu, N., Song, C., Bencharit, S., Teles, R., & Offenbacher, S. (2017). Common Polymorphisms in IFI16 and AIM2 Genes Are Associated With Periodontal Disease. *J Periodontol*, 88(7), 663-672. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160553>

- Mark Welch, J. L., Rossetti, B. J., Rieken, C. W., Dewhirst, F. E., & Borisy, G. G. (2016). Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(6), E791-E800. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522149113>
- Martinon, F., Burns, K., & Tschopp, J. (2002). The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Molecular cell*, 10(2), 417-426. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00599-3)
- McCarthy, J. J., McLeod, H. L., & Ginsburg, G. S. (2013). Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Science translational medicine*, 5(189), 189sr184-189sr184. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005785>
- McCauley, L. K., & Nohutcu, R. M. (2002). Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of Periodontology*, 73(11), 1377-1391. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.11.1377>
- Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 77(8), 1289-1303. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050459>
- Michalowicz, B. S., Diehl, S. R., Gunsolley, J. C., Sparks, B. S., Brooks, C. N., Koertge, T. E., Califano, J. V., Burmeister, J. A., & Schenkein, H. A. (2000). Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71(11), 1699-1707. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.11.1699>
- Miskiewicz, A., Szparecki, G., Durlík, M., Rydzewska, G., Ziobrowski, I., & Górska, R. (2015). The Q705K and F359L single-nucleotide polymorphisms of NOD-like receptor signaling pathway: association with chronic pancreatitis, pancreatic cancer, and periodontitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 63, 485-494. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0355-9>
- Mitra, D. K., Chavan, R. R., Prithyani, S. S., Kandawalla, S. A., Shah, R. A., & Rodrigues, S. V. (2022). Comparative evaluation of the levels of nod-like receptor family pyrin domain-containing protein (NLRP) 3 in saliva of subjects with chronic periodontitis and healthy controls. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 26(3), 230-235. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_5_21
- National Center for Biotechnology Information. (2024, September 3). rs4612666 (Reference SNP Report). National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4612666>
- Nibali, L., Bayliss-Chapman, J., Almofareh, S., Zhou, Y., Divaris, K., & Vieira, A. (2019). What is the heritability of periodontitis? A systematic review. *Journal of dental research*, 98(6), 632-641. <https://doi.org/10.1177/0022034519842510>
- Nibali, L., Di Iorio, A., Tu, Y. K., & Vieira, A. R. (2017). Host genetics role in the pathogenesis of periodontal disease and caries. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S52-S78. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12639>
- NP, L. (1999). International classification workshop. Consensus report: Aggressive periodontitis. *Ann Periodontol*, 4, 53.
- Nussbaum, R. L. (2001). Principles of clinical cytogenetics. *Thompson and Thompson genetics in medicine*, 140.
- O'Mahony, L., O'Callaghan, L., McCarthy, J., Shilling, D., Scully, P., Sibartie, S., Kavanagh, E., Kirwan, W. O., Redmond, H. P., & Collins, J. K. (2006). Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290(4), G839-G845. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00112.2005>
- Offenbacher, S., Divaris, K., Barros, S. P., Moss, K. L., Marchesan, J. T., Morelli, T., Zhang, S., Kim, S., Sun, L., & Beck, J. D. (2016). Genome-wide association study of biologically informed periodontal complex traits offers novel insights into the genetic basis of periodontal disease. *Human molecular genetics*, 25(10), 2113-2129. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw069>

- Orozco, A., Gemmell, E., Bickel, M., & Seymour, G. (2007). Interleukin 18 and periodontal disease. *Journal of dental research*, 86(7), 586-593. <https://doi.org/10.1177/154405910708600702>
- Ozbayer, C., Kurt, H., Yagci, E., Kebapci, M. N., Güneş, H. V., & Degirmenci, I. (2022). NLRP3-inflammasome gene variations in the risk of type 2 diabetes. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 41(2). <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2021040001>
- Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9-11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x>
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. S. (2023). StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2024. *Chronic Inflammation*. [Abstract][Google Scholar].
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S.,... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S173-s182. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0721>
- Park, E., Na, H. S., Song, Y.-R., Shin, S. Y., Kim, Y.-M., & Chung, J. (2014). Activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes by Porphyromonas gingivalis infection. *Infection and immunity*, 82(1), 112-123. <https://doi.org/10.1128/IAI.00862-13>
- Periodontitis, O. (2015). American Academy of Periodontology Task Force report on the update to the 1999 classification of periodontal diseases and conditions. *J Periodontol*, 86(7), 835-838. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.157001>
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The lancet*, 366(9499), 1809-1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
- Preshaw, P. M., Seymour, R. A., & Heasman, P. A. (2004). Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update*, 31(10), 570-572, 574-578. <https://doi.org/10.12968/denu.2004.31.10.570>
- Ramseier, C. A., Mirra, D., Schütz, C., Sculean, A., Lang, N. P., Walter, C., & Salvi, G. E. (2015). Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol*, 42(2), 150-159. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12344>
- Rathinam, V. A., & Fitzgerald, K. A. (2016). Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *cell*, 165(4), 792-800. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.046>
- Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2013). *Campbell Biology 10th Edition* (Vol. 2). Benjamin Cummings.
- Relvas, M., Silvestre, R., Gonçalves, M., Cabral, C., Mendes-Frias, A., Monteiro, L., & Viana da Costa, A. (2023). Analysis of Salivary Levels of IL-1 β , IL17A, OPG and RANK-L in Periodontitis Using the 2017 Classification of Periodontal Diseases—An Exploratory Observational Study. *Journal of clinical medicine*, 12(3), 1003. <https://doi.org/10.3390/jcm12031003>
- Reynolds, J. J., & Meikle, M. C. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 144-157. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00195.x>
- Rosier, B., Marsh, P., & Mira, A. (2018). Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *Journal of dental research*, 97(4), 371-380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>
- Schwartz, Z., Goultschin, J., Dean, D. D., & Boyan, B. D. (1997). Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 158-172. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00196.x>

- Seymour, G. J. (1991). Importance of the host response in the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(6), 421-426. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1991.tb02310.x>
- Seymour, G. J., & Gemmell, E. (2001). Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(3), 167-173. <https://doi.org/10.1080/000163501750266765>
- Shaddox, L. M., Morford, L. A., & Nibali, L. (2021). Periodontal health and disease: The contribution of genetics. *Periodontology 2000*, 85(1), 161-181. <https://doi.org/10.1111/prd.12357>
- Shao, B.-Z., Xu, Z.-Q., Han, B.-Z., Su, D.-F., & Liu, C. (2015). NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Frontiers in pharmacology*, 6, 262. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00262>
- Sharma, B. R., Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2019). Role of AIM2 inflammasome in inflammatory diseases, cancer and infection. *European journal of immunology*, 49(11), 1998-2011. <https://doi.org/10.1002/eji.201848070>
- Silness, J., & Løe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121-135. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968>
- Simard, J.-C., Cesaro, A., Chapeton-Montes, J., Tardif, M., Antoine, F., Girard, D., & Tessier, P. A. (2013). S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF- κ B1. *PloS one*, 8(8), e72138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072138>
- Slezáková, S., Borilova Linhartova, P., Masopustová, L., Bartova, J., Petanová, J., Kuklínek, P., Fassmann, A., Dusek, L., & Izakovicova Holla, L. (2018). Association of the NOD-like receptor 3 (NLRP 3) gene variability with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(4), 434-439. <https://doi.org/10.1111/jop.12694>
- Socransky, S., & Haffajee, A. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38(1). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>
- Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., & Flavell, R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 481(7381), 278-286. <https://doi.org/10.1038/nature10759>
- Swanson, K. V., Deng, M., & Ting, J. P.-Y. (2019). The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, 19(8), 477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
- Swanson, K. V., Girnary, M., Alves, T., Ting, J. P., Divaris, K., Beck, J., Pucinelli, C. M., da Silva, R. A. B., Uyan, D., & Wilson, J. E. (2022). Interferon activated gene 204 protects against bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Periodontology*, 93(9), 1366-1377. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0668>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89, S159-S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S44-s67. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>
- Uitto, V.-J., Overall, C. M., & McCulloch, C. (2003). Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1). <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03106.x>
- Unterholzner, L., Keating, S. E., Baran, M., Horan, K. A., Jensen, S. B., Sharma, S., Sirois, C. M., Jin, T., Latz, E., & Xiao, T. S. (2010). IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nature immunology*, 11(11), 997-1004. <https://doi.org/10.1038/ni.1932>
- Vanhove, W., Peeters, P. M., Staelens, D., Schraenen, A., Van der Goten, J., Cleynen, I., De Schepper, S., Van Lommel, L., Reynaert, N. L., & Schuit, F. (2015). Strong

- upregulation of AIM2 and IFI16 inflammasomes in the mucosa of patients with active inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(11), 2673-2682. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000535>
- Wang, B., & Yin, Q. (2017). AIM2 inflammasome activation and regulation: A structural perspective. *J Struct Biol*, 200(3), 279-282. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2017.08.001>
- Wang, L., Sun, L., Byrd, K. M., Ko, C.-C., Zhao, Z., & Fang, J. (2020). AIM2 inflammasome's first decade of discovery: focus on oral diseases. *Frontiers in Immunology*, 11, 1487. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01487>
- Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737-738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
- Winkler, S., & Rösen-Wolff, A. (2015). Caspase-1: an integral regulator of innate immunity. *Seminars in immunopathology*,
- Winslow, T. (2015). *DNA structure*. National Cancer Institute, National Institutes of Health. <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=10062>
- Xue, F., Shu, R., & Xie, Y. (2015). The expression of NLRP3, NLRP1 and AIM2 in the gingival tissue of periodontitis patients: RT-PCR study and immunohistochemistry. *Archives of oral biology*, 60(6), 948-958. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.005>
- Yamaguchi, Y., Kurita-Ochiai, T., Kobayashi, R., Suzuki, T., & Ando, T. (2017). Regulation of the NLRP3 inflammasome in Porphyromonas gingivalis-accelerated periodontal disease. *Inflammation Research*, 66, 59-65. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0992-4>
- Yao, J., Sterling, K., Wang, Z., Zhang, Y., & Song, W. (2024). The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01687-y>
- Zhao, Y., Quan, Y., Lei, T., Fan, L., Ge, X., & Hu, S. (2022). The role of inflammasome NLRP3 in the development and therapy of periodontitis. *International Journal of Medical Sciences*, 19(10), 1603. <https://doi.org/10.7150/ijms.74575>

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Nurbanu	Soyadı	Saka
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	28.09.1996
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı	-
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/İstanbul	2020
Lisans	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/İstanbul	2020

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
Araştırma görevlisi	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı	2022-2026

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
77,50								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	88,49	81,36	74,51

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS	İyi
Endnote	İyi

10. BİLİMSEL FAALİYETLER

Bildiri (Poster veya Sözel)

Saka, N., Kabacaoglu, B., Öztürk Özener, H. Management of intrabony defects using enamel matrix derivative. FDI Dünya Dişhekimliği Kongresi, 12-15 Eylül 2024, İstanbul, Türkiye (Poster Sunumu)

Saka, N., Özen, B., Ağralı, Ö.B. Root Coverage Using Coronally Advanced Flap with Connective Tissue Graft: A Case Report. MDS & Friends Sempozyumu, 13-15 Şubat 2025, Floransa, İtalya (Poster Sunumu)

Saka, N., Gökçen, Ç., Bilgiç, B., Ağralı, Ö.B. Treatment of Inflammatory Fibrous Hyperplasia Using a Free Gingival Graft: A Case Report with One-year Follow-up. Europerio 11, 14-17 Mayıs 2025, Viyana, Avusturya (Poster Sunumu)

Proje

Öztürk Özener, H. ve Saka, N. Periodontitisli bireylerde inflamazom gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (TDH-2024-11209), 2024-2026.

11. EKLER

EK-1

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU (SAĞLIKLI GRUP)

Periodontitis, dişi destekleyen dokularda ilerleyici yıkım ile karakterize bir periodontal hastalıktır. Periodontitisin başlıca özellikleri periodontal doku kaybı, periodontal cep varlığı, diş eti kanaması ve radyolojik olarak da görülen kemik kaybıdır. Periodontitis, diş kayıplarının sebeplerinden biridir. Periodontal hastalıkların en önemli sebebi, ağzın temizlenmemesi sonucu diş yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Ayrıca periodontal hastalık için çevresel faktörler (sigara), genetik faktörler (gen polimorfizmi) ve sistemik hastalık (diabetes mellitus) gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.

Genetik faktörler, hastanın periodontitis hastalığına yakalanıp yakalanmayacağına ve bu hastalığı hastanın hangi şiddete geçireceğini belirler. Multigenetik bir hastalık olan periodontitis, ağız içi patojenlere karşı vücudun bağışıklık sisteminin gösterdiği olağandışı tepkiden ileri gelmektedir.

“Periodontitisli bireylerde inflamazom gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi” adlı çalışmamızda, periodontitis teşhisi konmuş ve periodontal olarak sağlıklı sistemik sağlıklı hastalarda NLRP3, AIM2, IFI16 gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesini amaçladık. Çalışmamıza; periodontitis teşhisi konmuş sistemik sağlıklı bireyler ile periodontal açıdan ve sistemik sağlıklı bireyler dahil edilecektir. Sizi periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubunda yer almak üzere çalışmamıza davet ediyoruz.

Yapılacak İşlemler:

- Klinik ölçümlerinizin yapılması
- Ağız içi fotoğraflarımızın çekilmesi
- Kan örneklerinin toplanması

Bu çalışmada ağız içi plak miktarı, dişetinizde mevcut kanamanın şiddeti, diş ile dişeti arasındaki cebin derinliğinin ölçümleri yapılacak. Bu işlemler sırasında ucunda mm ölçüm yapabilen periodontal sond kullanılacak. Ölçümler sırasında sondun hafif basıncını hissedebilirsiniz. Sizden ayrıca bir tüp (5 ml) kan alınacak. Bu kan alınma esnasında acı hissedebilirsiniz, küçük çapta enfeksiyon ve cilt altı kanama veya morluk da oluşabilir. Çalışma ortalama 240 kişi ile 12 ayda tamamlanacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

- Alınan örneklerin sadece bu çalışmada kullanılmasına izin vermekteyim.**
- Alınan örneklerin ileriki çalışmalarda da kullanılmasına izin vermekteyim.**

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Araştırmada tamamıyla kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz. Bu çalışmada yer aldığınız sürece adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılmanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgilerinize hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılmanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıkları'na aktarılabilmesini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir. Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Dr. Öğr. Üyesi Hafize Öztürk Özener

Arş. Gör. Nurbanu Saka

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU (PERİODONTİTİSLİ GRUPLAR)

Periodontitis, dişi destekleyen dokularda ilerleyici yıkım ile karakterize bir periodontal hastalıktır. Periodontitisin başlıca özellikleri periodontal doku kaybı, periodontal cep varlığı, diş eti kanaması ve radyolojik olarak da görülen kemik kaybıdır. Periodontitis, diş kayıplarının sebeplerinden biridir. Periodontal hastalıkların en önemli sebebi, ağız temizlenmemesi sonucu diş yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Ayrıca periodontal hastalık için çevresel faktörler (sigara), genetik faktörler (gen polimorfizmi) ve sistemik hastalık (diabetes mellitus) gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.

Genetik faktörler, hastanın periodontitis hastalığına yakalanıp yakalanmayacağına ve bu hastalığı hastanın hangi şiddete geçireceğini belirler. Multigenetik bir hastalık olan periodontitis, ağız içi patojenlere karşı vücudun bağışıklık sisteminin gösterdiği olağandışı tepkiden ileri gelmektedir. “Periodontitisli bireylerde inflamazom gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi” adlı çalışmamızda, periodontitis teşhisi konmuş ve periodontal sağlıklı sistemik sağlıklı hastalarda NLRP3, AIM2, IFI16 gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesini amaçladık. Çalışmamıza; periodontitis teşhisi konmuş sistemik sağlıklı bireyler ile periodontal açıdan ve sistemik sağlıklı bireyler dahil edilecektir. Sizi periodontitisli gruplarımızdan birinde yer almak üzere çalışmamıza davet ediyoruz.

Yapılacak İşlemler:

- Klinik ölçümlerinizin yapılması
- Ağız içi fotoğraflarımızın çekilmesi
- Kan örneklerinin toplanması

Bu çalışmada ağız içi plak miktarı, dişetinizde mevcut kanamanın şiddeti, diş ile dişeti arasındaki cebin derinliğinin ölçümleri yapılacak. Bu işlemler sırasında ucunda mm ölçüm yapabilen periodontal sond kullanılacak. Ölçümler sırasında sondun hafif basıncını hissedebilirsiniz. Sizden ayrıca bir tüp (5 ml) kan alınacak. Bu kan alınma esnasında acı hissedebilirsiniz, küçük çapta enfeksiyon ve cilt altı kanama veya morluk da oluşabilir. Çalışma ortalama 240 kişi ile 12 ayda tamamlanacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

- Alınan örneklerin sadece bu çalışmada kullanılmasına izin vermekteyim.**
- Alınan örneklerin ileriki çalışmalarda da kullanılmasına izin vermekteyim.**

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Araştırmada tamamıyla kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz. Bu çalışmada yer aldığınız sürece adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabilceğini (alışmadan ayrılmanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayımlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgilerinize hiçbir Şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılmanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarını'na aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Dr. Öğr. Üyesi Hafize ztrk zener
Arş. Gör. Nurbanu Saka

**GÖNÜLLÜ ONAY FORMU
(SAĞLIKLI GRUP)**

Çalışmanın İsmi:

Periodontitisli bireylerde inflamazom gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü ve tanımlanan riskleri okudum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

Sayın Arş. Gör. Nurbanu Saka tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; istediğim zaman, Arş. Gör. Nurbanu Saka' ya [] no'lu telefondan, Dr. Öğr. Üyesi Hafize Öztürk Özener'e [] no'lu telefondan Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı,

adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve

katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi:

Tel:

Açıklama Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi:

Tel:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık

İmzası

Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:

Tarih:

Adresi:

Tel:

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (PERİODONTİTİSLİ GRUPLAR)

Çalışmanın İsmi:

Periodontitisli bireylerde inflamazom gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü ve tanımlanan riskleri okudum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

Sayın Arş. Gör. Nurbanu Saka tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; istediğim zaman, Arş. Gör. Nurbanu Saka' ya [telefon numarası] no'lu telefondan, Dr. Öğr. Üyesi Hafize Öztürk Özener'e [telefon numarası] no'lu telefondan, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı,

[adres] adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış

değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi:

Tel:

Açıklama Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi:

Tel:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık

İmzası

Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:

Tarih:

Adresi:

Tel:

MARMARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ A.D HASTA KARTI

Başlangıç Tarihi :

Hasta bilgileri:

Adı, Soyadı:

Yaş, Cinsiyet:

Tel No:

Meslek:

Protokol Numarası:

T.C Numarası :

Tedavi Eden Hekim:**Yönlendiren Hekim:****Dental Anamnez:**

Ağrı:.....

Kanama:.....

Diş etinde ödem:.....

Ağız kokusu:.....

Diş eti çekilmesi:.....

Diş sıkma/Gıcırdatma:

Ağızdan solunum:.....

Diş hassasiyeti:.....

Öğürmekreffe si:.....

Diş eti fenotipi: İnce/Kalın

Tek taraflı çiğneme:.....

Daha önce diş taşı temizliği yapıldı mı?.....

(Ne zaman/Nerede?):.....

Dişlerde mobilite:.....

Diş fırçalama sıklığı/şekli:.....

İmplant varsa, nerede ve ne zaman yapıldı?:.....

Aryüz temizliği nasıl ve ne sıklıkta?:.....

Sigara kullanımı: Hiç sigara içmemiş/ Eskiden sigara içen/
Şuan sigara içen: Adet/Gün:.....Kaç senedir?.....**Sistemik Anamnez:**

Hastanede yattınız mı, neden?:.....

Sarılık:

Tüberküloz/AIDS:.....

Ateşli Romatizma:

Diabet:..... HbA1C:.....

Hipertansiyon:

Kemoterapi/Radyoterapi:.....

Sürekli kullanılan ilaçlar:.....

Kalp Damar hastalıkları:.....

Sindirim hastalıkları:.....

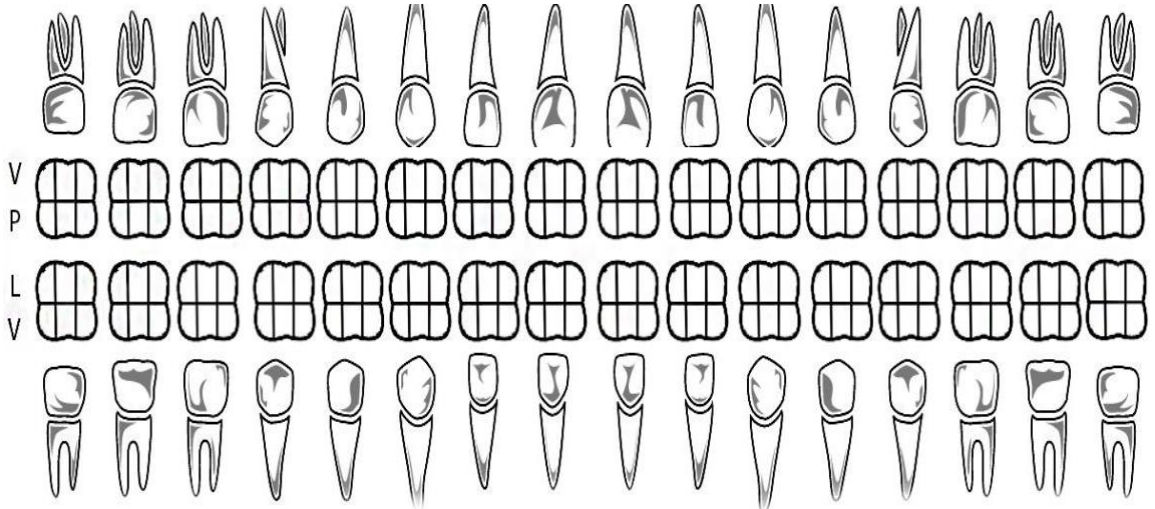
Karaciğer hastalığı:.....

Böbrek hastalığı:.....

Kan hastalığı:

Solunum hastalığı:.....

Alerji sorunu var mı?:.....



Hastanın Şikayeti :

Teşhis:

EK-4

M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Uzmanlık Araştırma Formu

Uzmanlık Öğrencisi: Arş. Gör. Nurbanu Saka

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hafize Öztürk Özener

Hasta Adı Soyadı-D.Tarihi:

Tarih:

Hasta Kodu:

Ölçüm Dönemi:

Periodontal Durum:

TC No:

Plak İndeksi

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
P														
V														
V														
L														

Gingival İndeks

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
P														
V														
V														
L														

Sondalama Derinliği

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
P														
V														
V														
L														

Klinik Ataşman Seviyesi

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
P														
V														
V														
L														

Sondalamada Kanama

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
P														
V														
V														
L														