

## Periodontal İnflamasyon Salya, Serum C-Reaktif Protein ve Fetuin-A Düzeylerini Etkiler mi?

### Periodontal Inflammation Effect Salivary and Serum C-Reactive Protein and Fetuin-A Levels?

Esra Sinem KEMER DOĞAN<sup>1\*</sup>, Burak DOĞAN<sup>1</sup>, Özlem FENTOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

## Ö Z E T

**Amaç:** Periodontal hastalık konak savunma sistemini etkileyerek immün yanıtı harekete geçirmektedir. İnflamasyon sonucunda çoğunluğu karaciğer tarafından salgılanan pozitif ve negatif akut faz reaktanları açığa çıkmaktadır. Periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükü ölçmek için periodontal inflame yüzey alanı (PİYA) son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı PİYA'nın salya ve serumda pozitif, negatif akut faz reaktanları olan C-reaktif protein (CRP) ve fetuin-A seviyelerine etkilerini incelemektir.

**Materyal-Metot:** Çalışmaya 47 birey dahil edildi ve periodontal durumlarına göre periodontal olarak sağlıklı (n=15), gingivitis (n=15) ve periodontitis (n=17) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik verileri anket aracılığıyla kaydedildi, periodontal kayıtları alındı, hastalardan salya ve serum örnekleri toplandı. PİYA, periodontal cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve sondalamada kanama yüzdesi kullanılarak hesaplandı. Salya ve serum örneklerinde CRP ve fetuin-A seviyeleri ELISA ile analiz edildi.

**Bulgular:** Periodontal parametreler ve PİYA periodontitisli grupta sağlıklı ve gingivitisli gruba göre daha yüksekti. Sağlıklı gruba kıyaslandığında periodontitis grubunda salya CRP daha yüksek, salya ve serum fetuin-A ise daha düşüktü. Periodontitis grubunda gingivitisli gruba kıyasla serum fetuin-A daha düşük, salya CRP daha yüksekti. Uyumlandırılmış çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda PİYA ile salya ve serum fetuin-A'nın negatif, serum CRP'nin ise pozitif ilişkili olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Fetuin-A ve CRP seviyelerinin periodontal hastalık patogenezinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alfa-2-HS-Glikoprotein, C-Reaktif Protein, Fetuinler, Periodontitis

Alınış / Received: 05.10.2021 Kabul / Accepted: 03.01.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



## ABSTRACT

**Objective:** Periodontal disease triggers the immune response by affecting the host defence system. Positive and negative acute phase reactants, mostly secreted by liver, are released as a result of inflammation. Periodontal inflamed surface area (PISA) has recently been used to measure the inflammatory load caused by periodontitis. The purpose of this study is to examine the effects of PISA on the levels of positive, negative acute phase reactants C-reactive protein (CRP) and fetuin-A in saliva and serum.

**Material-Method:** Forty-seven individuals were included in the study and divided into 3 groups according to their periodontal status as periodontal healthy (n=15), gingivitis (n=15), or periodontitis (n=17). Sociodemographics were recorded through a questionnaire, periodontal indices were taken, and saliva and serum samples were collected from patients. PISA was calculated using periodontal probing depth, clinical attachment level, and percentage of bleeding on probing. CRP and fetuin-A levels in saliva and serum samples were analysed by ELISA.

**Results:** Periodontal parameters and PISA were higher in periodontitis group than healthy and gingivitis group. When compared to healthy group, salivary CRP was higher and salivary and serum fetuin-A was lower in periodontitis group. Serum fetuin-A was lower and salivary CRP was higher in periodontitis group compared to gingivitis group. As a result of the adjusted multivariate linear regression analysis, it was determined that PISA was negatively correlated with salivary and serum fetuin-A, and positively correlated with serum CRP.

**Conclusions:** Fetuin-A and CRP levels were suggested to be used as a biomarker in periodontal disease pathogenesis.

**Keywords:** Alpha-2-HS-Glycoprotein, C-Reactive Protein, Fetuins, Periodontitis



## 1. Giriş

Periodontal patojenler lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar yanıtı etkileyerek periodontal dokuların yıkımında rol oynayan interlekin (IL)-1, prostaglandin (PG)E2 ve tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasına neden olabilmektedir [1]. Ayrıca hepatositik reseptörleri uyarak çeşitli akut faz proteinlerinin (AFP) sentezini indükleyip akut faz yanıtını başlatabilirler [2].

C-reaktif protein (CRP) çeşitli stimulanlar tarafından inflamasyona yanıt olarak karaciğerde üretilen pozitif akut faz reaktanıdır [3]. CRP seviyeleri, iltihaplanma veya doku hasarı durumlarında 24 ila 72 saat içinde hızla yükselmekte ve iltihaplanma veya enfeksiyonun giderilmesinden sonra azalmaktadır [4]. CRP seviyesinin sigara, obezite, trigliserid, diyabet ve periodontal hastalık gibi birçok durumla ilişkili olduğu belirtilmiştir [5]. Yapılan çalışmalarda CRP seviyeleri ile periodontal hastalık şiddeti arasında pozitif ilişki olabileceği rapor edilmiştir [6-9].

Alfa-2-Heremans-Schmid glikoproteini olarak bilinen fetuin-A, çoğunluğu karaciğerden salgılanan dolaşımda bol miktarda bulunan negatif akut faz proteindir [10]. Vasküler kalsifikasyon, kemik metabolizmasının düzenlenmesi, insülin direnci, keratinosit migrasyonu ve meme tümörü hücre proliferatif sinyalizasyonu gibi çeşitli normal ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır [11]. Fetuin-A'nın inflamasyon sırasında salgılanan TNF, IL-1, IL-6, interferon gama gibi önemli sitokinler ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [3]. Fetuin-A'nın anti-inflamatuvar özellikleri göz önüne alındığında periodontal hastalıkla ilişkili olabileceği de düşünülmektedir [12-14]. Periodontal hastalıklı bireylerde salya [15], serum [12,14] ve diş eti oluğu sıvısı (DOS) (14) Fetuin-A'nın azaldığı ve periodontal tedavi sonrasında arttığı rapor edilmiştir [13].

Periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükü ölçmek için iltihaplı periodontal doku miktarının belirlenmesi gerekliliği savunulmuş, bu amaçla periodontal inflame yüzey alanını (PİYA) ölçen yeni bir metot geliştirilmiştir [16]. PİYA'nın CRP gibi düşük dereceli sistemik inflamasyon belirteçleri ile de pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir [17]. Çalışmamızda PİYA'nın AFP yanıtını etkileyebileceği hipotez edildi, PİYA ile serum, salya CRP ve fetuin-A seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmamız için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/148 karar numarasıyla etik onay alındı. Çalışmaya kliniğimize periodontal hastalık nedeniyle rutin tedavi için gelen 47 birey dahil edildi, hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı ve sosyodemografik (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, diş fırçalama vb.) verileri anket yardımıyla kaydedildi. Hastalar periodontal durumlarına göre periodontal olarak sağlıklı (n=15), gingivitis (n=15) ve periodontitis (evre II, n=12; evre III, n=5) (n=17) olmak üzere 3 gruba ayrıldı [18,19]. Çalışmamıza 20 yaş altı ve 50 yaş üzerinde olan, 18'den az dişi olan, herhangi bir sistemik hastalığı bulunan ve/veya ilaç kullanan, sigara kullanan, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanan, kemoterapi/radyoterapi alan ve hamilelik/emzirme dönemlerinde bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

### Periodontal Muayene

Hastalardan plak indeksi (PI) [20], gingival indeks (GI) [21], sondalamada kanama yüzdesi (SKY), periodontal cep derinliği (PCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) UNC-15 sonda kullanılarak ölçüldü. PI ve GI dişlerin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal ve palatinal olmak üzere 4 bölgesinden, PCD, KAS ve SKY ise dişlerin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal, midpalatinal, distopalatinal olmak üzere 6 bölgesinden ölçüldü. Bu ölçümler tamamlandıktan sonra PİYA; PCD, KAS ve SKY değerleri kullanılarak hesaplandı [16].

### Serum ve Salya Örneklerinin Alınması

Periodontal muayene öncesinde bir gece açlıktan sonra sabah saatinde uyarılmamış total salya örnekleri toplandı. Hastaların oturur pozisyonda, 10 dakika süresince ve 60 saniyede bir bardak içerisine tükürmeleri istendi [22]. Alınan salya örnekleri 4°C, 4000 g devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen supernatantlar Eppendorf tüp içerisine alınarak - 80°C derecede saklandı. Serum örnekleri ise 8 saat açlık sonrasında antekubital venden alınan kan örneklerinin 3000 rpm 15 dk süresince santrifüjü sonucunda elde edildi. Örnekler Eppendorf tüp içerisine alınarak - 80°C'de saklandı.

### Biyokimyasal Verilerin Analizi

Salya ve serum CRP (Katalog no: E1798Hu) ve fetuin-A (Katalog no: E1386Hu) seviyeleri ticari kitler (BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Şangay, Çin) kullanılarak ELISA 5 tekniğiyle üretici firmanın öngördüğü protokole göre ölçüldü. Kitlerin duyarlılıkları sırasıyla 0,13 ng/ml ve 9,52 mg/L olup tespit aralıkları ise sırasıyla 0,3-90 ng/ml ve 20-4000 mg/L olarak belirtilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için paket program kullanıldı (SPSS version 21.0 for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, ABD). Çalışmanın gücü yazılım programı (G\*power version 3.1.9.2 for Windows; University of Kiel, Kiel, Almanya) kullanılarak saptandı ve  $\alpha=0,05$  seviyesinde güç salya CRP için 1 (effect size=0,804), serum CRP için 0,93 (effect size=0,564), salya fetuin-A için 0,69 (effect size=0,413) ve serum fetuin-A için 1 (effect size=1,372) olarak hesaplandı. Sonuçlar kalitatif veriler için n (%), kantitatif veriler için ortalama±standart hata (SE) olarak verildi. Kalitatif verilerin analizinde Ki-kare testi, kantitatif verilerin analizinde nonparametrik Kruskal-Wallis H analizi yapıldı. Gruplar arası farklılığın tespiti için Bonferroni düzeltmesiyle birlikte Mann-Whitney U testi kullanıldı. Periodontal veriler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığına göre uyumlandırılmış çok değişkenli lineer regresyon analizi ile incelendi.  $p<0.05$  istatistiksel olarak farklılık belirlendi.

### 3. Bulgular

Hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, diş fırçalama sıklığı ve ara yüzey temizliği arasında herhangi bir fark gözlenmezken ( $p>0,005$ ), VKİ, eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığı arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,005$ ).

Tablo 1. Gruplar arasında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

Sosyodemografik veriler	Sağlıklı n=15	Gingivitis n=15	Periodontitis n=17	p*
<b>Yaş (yıl)</b>	32,6±8,52	29,93±7,67	33,59±6,74	0,118
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	11 (%31,4)	14 (%40)	10 (%28,6)	0,082
Erkek	4 (%33,3)	1 (%8,3)	7 (%58,3)	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,71±2,99	21,69±2,03	23,67±1,22	<b>0,003</b>
<b>Eğitim Seviyesi</b>				
İlköğretim	2 (%9,1)	8 (%36,4)	12 (54,5)	
Lise	3 (42,9)	0 (%0)	4 (%57,1)	<b>0,004</b>
Üniversite	6 (46,2)	6 (%46,2)	1 (%7,7)	
Lisansüstü	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	
<b>Gelir Düzeyi (TRY)</b>				
≤1600	1 (%6,3)	3 (%18,8)	12 (%75)	
1600-3200	7 (%43,8)	6 (%37,5)	3 (%18,8)	<b>0,000</b>
3200-4800	5 (%62,5)	1 (%12,5)	2 (%25)	
>4800	2 (%28,6)	5 (%71,4)	0 (%0)	
<b>Diş Hekimine Gitme Sıklığı</b>				
Hiç	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)	
6 ayda 1	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	<b>0,023</b>
Senede 1	3 (%50)	3 (%50)	0 (%0)	
Şikayeti olunca	10 (%33,3)	10 (%33,3)	10 (%33,3)	
<b>Diş Fırçalama</b>				
Aklına geldikçe	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	
Haftada 2-3	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0,766
Günde 1	8 (%30,8)	7 (%26,9)	11 (%42,3)	
Günde 2-3	5 (%29,4)	7 (%41,2)	5 (%29,4)	
<b>Arayüz Temizliği</b>				
Yok	7 (%23,3)	9 (%30)	14 (46,7)	0,104
Var	8 (%47,1)	6 (%35,3)	3 (%17,6)	

\*Kantitatif verilerin (ort±SE) analizinde Kruskal-Wallis H testi, kalitatif verilerin (n (%)) analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık ( $p<0,05$ ) koyu olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında periodontal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. Periodontal parametrelerin (PI, GI, SKY, PCD, KAS ve PİYA) periodontitisli grupta sağlıklı ve gingivitisli gruba göre daha yüksek seviyede olduğu görüldü ( $p<0,005$ ).

**Tablo 2.** Gruplar arasında periodontal parametrelerin karşılaştırılması

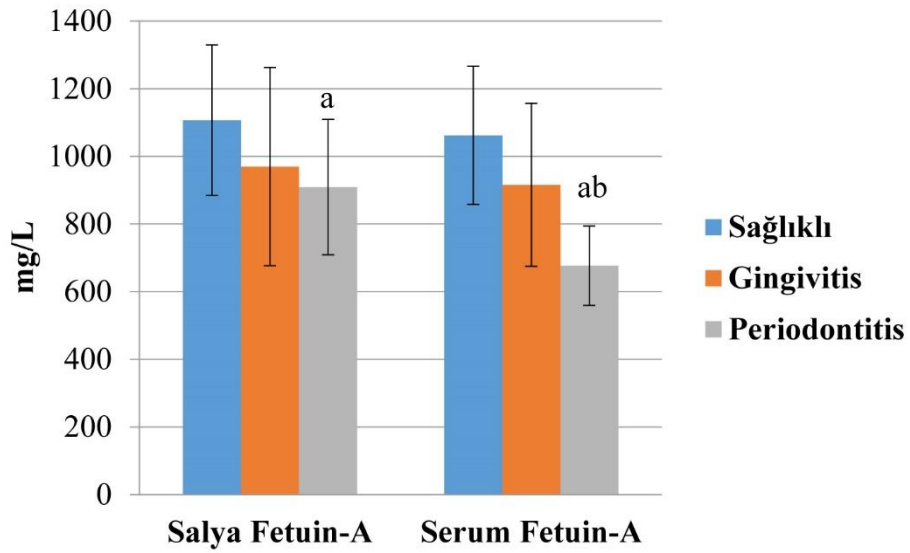
Parametreler	Sağlıklı n=15	Gingivitis n=15	Periodontitis n=17	p*
PI	0,73±0,3	1,25±0,68	1,75±0,5 <sup>a</sup>	<b>0,000</b>
GI	0,65±0,3	1,24±0,59 <sup>a</sup>	1,77±0,52 <sup>a</sup>	<b>0,000</b>
SKY (%)	5,69±4,26	39,33±25,46 <sup>a</sup>	59,24±23,63 <sup>ab</sup>	<b>0,000</b>
PCD (mm)	1,74±0,62	1,97±0,43	3,48±0,7 <sup>ab</sup>	<b>0,000</b>
KAS (mm)	1,74±0,62	1,98±0,43	3,63±0,68 <sup>ab</sup>	<b>0,000</b>
PIYA (mm <sup>2</sup> )	69,78±36,85	495,8±183,1 <sup>a</sup>	1013,56±315,8 <sup>ab</sup>	<b>0,000</b>

\*Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

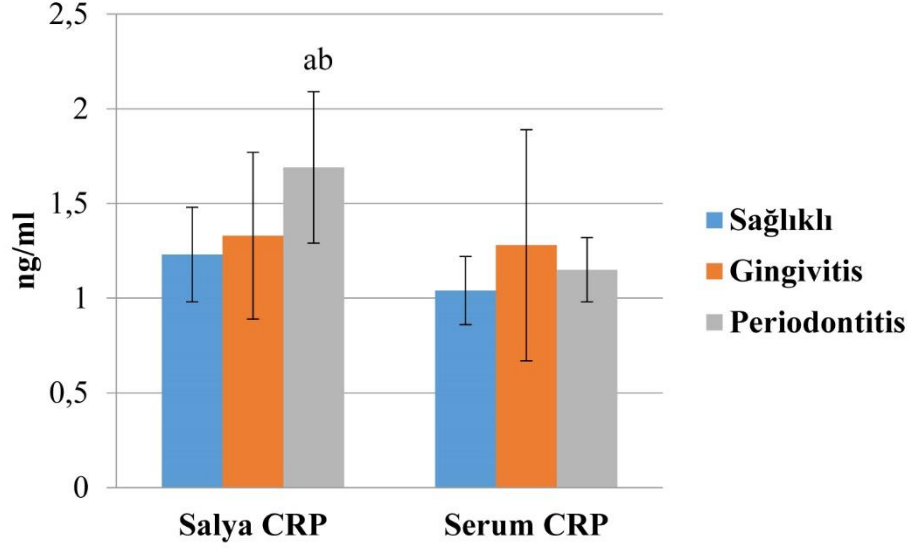
<sup>a</sup>Sağlıklı grupla karşılaştırılmıştır (p<0,05 Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi)

<sup>b</sup>Gingivitis grupla karşılaştırılmıştır (p<0,05 Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi)  
İstatistiksel anlamlılık (p<0,05) koyu olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Şekil 1 ve 2'de gösterildi. Sağlıklı grupla kıyaslandığında periodontitis grubunda salya ve serum fetuin-A seviyelerinin daha düşük, salya CRP seviyelerinin ise daha yüksek seviyede olduğu saptandı (p<0,005).



**Şekil 1:** Salya ve serum fetuin-A seviyelerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları. a Sağlıklı grupla karşılaştırıldı. B Gingivitis grupla karşılaştırıldı.



**Şekil 2:** Salya ve serum CRP seviyelerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları. a Sağlıklı grupla karşılaştırıldı. B Gingivitis grupla karşılaştırıldı.

Biyokimyasal belirteçler ve periodontal parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 3'de gösterildi. Serum fetuin-A ile bütün periodontal parametreler arasında negatif ilişki görülürken salya fetuin-A ile sadece PİYA arasında negatif ilişki belirlendi. Salya ve serum CRP seviyeleri ile GI, PCD ve KAS arasında pozitif ilişki saptandı. Ayrıca salya CRP ile SKY arasında ve serum CRP ile PI ve PİYA arasında pozitif ilişkiler izlendi.

**Tablo 3.** Biyokimyasal belirteçler ve periodontal parametreler arasındaki çok değişkenli lineer regresyon analizi ( $\beta^*$  (95% CI))<sup>a</sup>

Bağımlı değişkenler	Salya Fetuin A	Serum Fetuin A	Salya CRP	Serum CRP
PI	-0,117 (-0,001-0,000)	<b>-0,292</b> <b>(-0,002-0,000)</b>	0,220 (-0,056-0,753)	<b>0,291</b> <b>(0,098-0,916)</b>
GI	-0,167 (-0,001-0,000)	<b>-0,466</b> <b>(-0,002- -0,001)</b>	<b>0,299</b> <b>(0,078-0,870)</b>	<b>0,303</b> <b>(0,118-0,940)</b>
SKY	-0,074 (-0,043-0,025)	<b>-0,385</b> <b>(-0,082- -0,011)</b>	<b>0,276</b> <b>(0,410-39,327)</b>	0,239 (-1,673-39,436)
PCD	-0,181 (-0,002-0,000)	<b>-0,346</b> <b>(-0,002-0,000)</b>	<b>0,273</b> <b>(0,082-1,213)</b>	<b>0,294</b> <b>(0,186-1,347)</b>
KAS	-0,181 (-0,002-0,000)	<b>-0,361</b> <b>(-0,003-0,000)</b>	<b>0,247</b> <b>(0,020-1,215)</b>	<b>0,291</b> <b>(0,192-1,407)</b>
PİYA	<b>-0,318</b> <b>(-1,005- -0,140)</b>	<b>-0,411</b> <b>(-1,210- -0,272)</b>	0,170 (-89,188-454,954)	<b>0,308</b> <b>(96,311-631,439)</b>

\*Standardize  $\beta$  coefficient değeri, prediktör değişkenlerdeki (salya ve serum CRP ve Fetuin A) her birimlik artışta bağımlı değişkenlerde (PI, GI, BOP, PD, CAL ve PİYA) görülen değişimi göstermektedir.

<sup>a</sup>VKİ, eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığına göre uyumlandırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık ( $p < 0,05$ ) koyu olarak gösterilmiştir.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Periodontitisin yıkım sürecinde gingival inflamasyonla birlikte TNF- $\alpha$ ,  $\alpha$ -2 makroglobulin,  $\alpha$ 1 antitripsin gibi çeşitli AFP'leri içeren proinflamatuvar sitokin ve mediyatörler artmaktadır [3]. AFP'ler serum konsantrasyonlarına göre geleneksel olarak pozitif ve negatif olarak kategorize edilirler [23]. İnflamasyon sırasında serumda pozitif AFP'lerin arttığı ve negatif AFP'lerin azaldığı görülmektedir. Bu

nedenle, AFP ölçümleri, hastalık aktivitesi ve durgunluk dönemlerini işaretleyerek, periodontal sağlık ve hastalık için potansiyel tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak işlev görmelerini sağlamaktadır [24]. Yeni akut faz proteinlerinin keşfi ile birlikte özellikle periodontal hastalıkla olan ilişkileri de araştırılmaya başlanmıştır [13]. Bu nedenle çalışmamızda daha önceden değerlendirilmeyen salya ve serum fetuin-A seviyeleri ile PİYA arasındaki ilişkiyi değerlendirerek periodontal hastalık patogenezinde yeni bir belirtecin rolü ortaya konulmaya çalışıldı.

Periodontitis teşhisi için yapılan çalışmaların bazılarında DOS'un [25] bazılarında ise salyanın [26] daha kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Birçok kanıt periodontitis teşhisi için DOS'un kullanılması gerektiğini savunsa da örnekleme için özel bir tekniğe ihtiyaç duyulması gibi bir dezavantajı mevcuttur. Ayrıca dentisyonun tüm alanlarından DOS toplamak oldukça zor bir işlemdir. Buna karşın salya toplamak DOS toplamaya kıyasla oldukça kolay, invaziv olmayan, ucuz, daha az maliyetli ve daha az zaman alan bir yöntemdir [27]. Periodontal hastalığın lokal ve sistemik etkilerini incelemek amacıyla çalışmamızda salya ve serum örnekleri alındı.

Patojenik mikroorganizmaları barındırabilen periodontal cep varlığının konak yanıtını başlatabileceği ve sistemik bir etki ortaya çıkarabileceğini gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur [28]. İltihaplı doku miktarı ne kadar büyükse, bakteriyemi, sistemik inflamatuvar yanıt veya çapraz reaktiviteye neden olan periodontitis olasılığının da o kadar fazla olabileceği gösterilmiştir [16]. Dolayısıyla periodontitisin total inflamatuvar yükünü gösteren bir skorun gerekliliği fikri ortaya atılmış ve Nesse et al. [16] tarafından periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) ve PİYA tanımlanmıştır. PEYA, periodontal cep epitelinin tüm yüzey alanını gösterirken, PİYA periodontitisin neden olduğu inflamatuvar yük ve kanayan cep epitelinin yüzey alanını yansıtmaktadır. PİYA kullanılarak periodontal inflamasyonun bireysel bir değere dönüştürülmesinin diş hekimliği uzmanlık alanları dışındaki sağlık çalışanları ile de iletişimi kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda PİYA periodontal tıp alanında birçok çalışmada kullanım alanı bulmaktadır [29,30]. CRP'nin sistemik inflamasyonun önemli bir belirteci olarak kabul edilebileceği ve esas olarak karaciğerdeki hepatositler tarafından inflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak sentezlenmesine rağmen arteriyel doku tarafından da lokal olarak üretilebildiği öne sürülmüştür [31]. Periodontal hastalık sırasında oluşan inflamatuvar durumun akut faz yanıtı proteini olan CRP seviyelerini arttırdığı rapor edilmiştir [9]. Periodontal hastalığın CRP seviyelerini ya periodontal cep içerisinde bulunan patojenlerin dolaşıma katılarak immün yanıtı tetiklemeyle ya da periodontal hastalığın kronik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle bütün vücutta inflamatuvar yanıtı alevlendirerek serum CRP seviyelerini arttırmasıyla etkilediği hipotez edilmektedir [32]. Çalışmamızda salya CRP düzeylerinin evre II ve III periodontitisli grupta sağlıklı ve gingivitisli gruba kıyasla arttığı görülmektedir. Ayrıca diğer faktörler uyumlandırıldıktan sonra salya CRP seviyeleri ile GI, SKY, PCD ve KAS arasında ve serum CRP seviyeleri ile PI, GI, PCD ve KAS arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi. Çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra evre III ve IV generalize periodontitis hastalarında periodontitis olmayan, lokalize periodontitis olan ya da evre I ve II periodontitis olan hastalara kıyasla yüksek duyarlı CRP (hsCRP) seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği ortaya konulmuştur [6]. Benzer şekilde Al-Zahrani ve Alghamdi [7] serum CRP seviyesinin periodontal indekslerle pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Önceki meta-analiz sonuçları da CRP seviyesinin periodontitisle uyumlu olarak arttığı ve periodontal tedavi sonrasında azaldığını belirtmektedir [8]. Hem salya hem de serum CRP seviyelerinin karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra GI, PCD ve KAS ile pozitif korelasyon göstermesi iki hipoteze de katkı sağlar niteliktedir.

PİYA ve CRP seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, diğer faktörler uyumlandırıldıktan sonra PİYA ve hsCRP seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunduğu (risk ratio=1,77) rapor edilmiştir [33]. Benzer şekilde karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra PİYA>490,56 mm<sup>2</sup> olan bireylerde 5 mg/L ve üzeri hsCRP olma ihtimalinin 3,26 kat arttığı rapor edilmiştir [6]. Çalışmamızda VKİ, eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığına göre uyumlandırılmış çok değişkenli lineer regresyon analizine göre serum CRP seviyeleri ile PİYA arasında ortaya çıkan pozitif korelasyon, periodontal inflamasyonun sistemik akut faz yanıtını arttırabileceğini gösteren literatürü destekler niteliktedir.

Fetuin-A karaciğer ve adipoz dokudan salgılanan, birçok sistemik hastalık [11] ve son zamanlarda periodontal hastalıkla da [13] ilişkilendirilen negatif akut faz proteindir. Fetuin-A dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  ve insülin reseptör tirozin kinaz ile ilişkili bazı patolojik yolları inhibe ederek inflamasyonu azaltmaktadır [3]. Hastalık şiddeti arttıkça serum konsantrasyonu azaldığından anti-inflamatuvar rolü olduğu düşünülmektedir [13].

Çalışmamızda, salya ve serum fetuin-A seviyesinin periodontitisli grupta azaldığı saptandı. Ersin Kalkan et al. [15] periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla salya fetuin-A seviyesinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Turer et al. [14] gingivitisli ve periodontitisli bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha düşük fetuin-A seviyesi olduğunu rapor etmişlerdir. Furugen et al. [12] periodontal yıkımın artması ile serum fetuin-A seviyelerinde önemli bir düşüş olduğunu belirtmişler, fetuin-A'nın periodontitiste potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde evre II ve III periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkilerinin incelendiği yakın tarihli bir çalışmada periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla salya ve serum fetuin-A seviyelerinin daha düşük seviyede olduğu ve periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede yükseldiği rapor edilmiştir [13].

Çalışmamızda karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra serum fetuin-A seviyeleri ile PI, GI, SKY, PCD ve KAS arasında negatif korelasyon tespit edildi. Fetuin-A dönüştürücü büyüme faktörü ve kemik morfojenik proteini düzenleyerek güçlü osteojenik özellik gösterebilmektedir [34]. Fetuin-A'nın tedavisinin murin kalvaria osteoliz modelinde kemik rezorpsiyonu üzerinde koruyucu etkisinin olabileceği de gösterilmiştir [35]. Daha önce yapılan çalışmalar ve çalışma sonuçlarımız ışığında fetuin-A'nın periodontal hastalığın ilerleyişini ve periodontal doku yıkımının derecesini yansıtabileceği, düşük fetuin-A seviyesinin alveoler kemik rezorpsiyonunu ile de ilişkili olabileceği söylenebilir.

Literatürde fetuin-A seviyeleri ile PİYA arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda uyumlandırılmış regresyon analizi sonucunda hem salya hem de serum fetuin-A seviyeleri ile PİYA arasında negatif korelasyon görüldü. Ayrıca salya fetuin-A seviyesi ile periodontal parametrelerden sadece PİYA arasında negatif korelasyon tespit edilmesi, PİYA'nın periodontal hastalık sistemik durum arasındaki ilişkide hem lokal hem de sistemik açıdan önemli bir belirteç olarak kullanılabilmesi fikrini güçlendirmektedir. Diğer taraftan serum fetuin-A seviyeleri ile bütün periodontal parametreler arasında görülen negatif korelasyonlar, periodontal hastalık patogenezi üzerine yapılacak çalışmalarda fetuin-A'nın göz önünde bulundurulması gereken potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Kesitsel çalışma dizaynı neden-sonuç ilişkisinin ortaya koymamızı engellemektedir. Katı dahil etme kriterleri nedeniyle örnek sayısının az olması ve periodontitis grubunun sadece evre II ve III bireylerden oluşması, hastalık derecelerine göre sonuçları kategorize edememize neden oldu. Periodontal hastalığın lokal inflamatuvar yanıtıyla ilişkili daha değerli bilgiler verebilecek olan DOS örneklerinin toplanamaması bir diğer limitasyondur. Çalışma sonuçlarımıza göre periodontal hastalık şiddeti akut faz yanıtını etkilemekte, düşük salya ve serum fetuin-A seviyeleri ve yüksek serum CRP seviyeleri PİYA ile pozitif korelasyon göstermektedir. Fetuin-A ile PİYA arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulması için periodontal tedavinin yapıldığı, uzun dönem ve geniş popülasyonlu kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Teşekkür

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.M.094 proje numarasıyla desteklenmiştir. Biyokimyasal analizdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nizami Duran'a teşekkürlerimizi sunarız.

## Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

## Kaynakça

[1] Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol Res. 1991;26(3 Pt 2):230-42.

[2] Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today. 1994;15(2):74-80.

[3] Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontol 2000. 2000;23:19-49.



- [4] Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. [Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections]. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(6):1488-94.
- [5] Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragao Farias NS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol*. 2011;82(7):969-78.
- [6] Schoffer C, Oliveira LM, Santi SS, Antoniazzi RP, Zanatta FB. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with endstage renal disease. *J Periodontol*. 2021;92(6):793-802.
- [7] Al-Zahrani MS, Alghamdi HS. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein level in obese and normal-weight women affected with chronic periodontitis. *Saudi Med J*. 2012;33(3):309-14.
- [8] Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(4):277-90.
- [9] Bansal T, Pandey A, D D, Asthana AK. C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(7):ZE21-4.
- [10] Denecke B, Graber S, Schafer C, Heiss A, Woltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J*. 2003;376(Pt 1):135-45.
- [11] Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011;5(2):124-46.
- [12] Furugen R, Kawasaki K, Kitamura M, Maeda T, Saito T, Hayashida H. Association of low fetuin-A levels with periodontitis in community-dwelling adults. *J Oral Sci*. 2020;62(1):67-9.
- [13] Nair S, Nisha KJ. Evaluation of the effect of scaling and root planing on salivary and serum fetuin-A levels in patients with stages II and III periodontitis. *J Periodontol*. 2021.
- [14] Turer CC, Balli U, Guven B. Fetuin-A, serum amyloid A and tumor necrosis factor alpha levels in periodontal health and disease. *Oral Dis*. 2017;23(3):379-86.
- [15] Ersin Kalkan R, Ongoz Dede F, Gokmenoglu C, Kara C. Salivary fetuin-A, S100A12, and high-sensitivity C-reactive protein levels in periodontal diseases. *Oral Dis*. 2018;24(8):1554-61.
- [16] Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):668-73.
- [17] Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, van Reenen YH, Agustina D, et al. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clin Oral Investig*. 2012;16(4):1237-42.
- [18] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-S82.
- [19] Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S74-S84.
- [20] Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
- [21] Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*. 1963;21(6):533-51.
- [22] Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694(1):72-7.
- [23] Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*. 2012;12(5):625-33.
- [24] Archana V, Ambili R, Nisha KJ, Seba A, Preeja C. Acute-phase reactants in periodontal disease: current concepts and future implications. *J Investig Clin Dent*. 2015;6(2):108-17.
- [25] Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. 2021;26(5).

- [26] Buzalaf MAR, Ortiz AC, Carvalho TS, Fideles SOM, Araujo TT, Moraes SM, et al. Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers? *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(5):543-55.
- [27] Nomura Y, Tamaki Y, Tanaka T, Arakawa H, Tsurumoto A, Kirimura K, et al. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests. *J Oral Sci.* 2006;48(4):177-83.
- [28] Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003;74(5):610-5.
- [29] Leira Y, Rodriguez-Yanez M, Arias S, Lopez-Dequid I, Campos F, Sobrino T, et al. Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct. *J Periodontol.* 2019;90(5):465-74.
- [30] Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, et al. Doseresponse relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol.* 2009;36(4):295-300.
- [31] Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Andreini B, Metelli MR, et al. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney International.* 2000;58:S96-S103.
- [32] Schulz S, Ludike H, Lierath M, Schlitt A, Werdan K, Hofmann B, et al. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA). *Cytokine.* 2016;88:71-6.
- [33] Miki K, Kitamura M, Hatta K, Kamide K, Gondo Y, Yamashita M, et al. Periodontal inflamed surface area is associated with hs-CRP in septuagenarian Japanese adults in crosssectional findings from the SONIC study. *Sci Rep.* 2021;11(1):14436.
- [34] Szweras M, Liu D, Partridge EA, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, et al. alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling. *J Biol Chem.* 2002;277(22):19991-7.
- [35] Jablonski H, Polan C, Wedemeyer C, Hilken G, Schlepper R, Bachmann HS, et al. A single intraperitoneal injection of bovine fetuin-A attenuates bone resorption in a murine calvarial model of particle-induced osteolysis. *Bone.* 2017;105:262-8.