

 KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ <small>Akil - Ahlak - Adalet - Adap</small>	BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU	Doküman No	BAP.FR.008
		Yayın Tarihi	Temmuz 2018
		Revizyon No	01
		Revizyon Tarihi	Kasım 2023
		Sayfa No	1 / 7

PROJE NO:	KÜN.2024-BAGP-017	PROJE BAŞLIĞI:		Periodontitis Tanısı Almış Bireylerde Kortizol Düzeylerinin Değişimi Ve Bu Değişimin Kinürenin Yoluna Etkisinin İncelenmesi		
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ	Adı-Soyadı	Unvanı	Birimi/Kurumu	Bölümü	Telefon	E-posta
	EBRU AFŞAR	Dr. Öğr. Üyesi	DHF	Biyokimya	506540023 2	ebru.afsar@kapadokya.edu.tr
ARAŞTIRMACILAR <small>(Gerektiğinde yeni satır ekleyiniz.)</small>	SERDAR SÜTÇÜ	Dr. Öğr. Üyesi	DHF	Perodontol oji	053242370 78	serdar.sutcu. @kapadokya.edu. tr
	BİLGE SU ERDEN	Arş. Gör. Dr.	DHF	Diş hekimi	054564306 63	Bilgesu.erden@kapadokya.edu.tr
PROJE TÜRÜ	Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Projesi (BAGP)					
PROJENİN YÜRÜTÜLDÜĞÜ AKADEMİK BİRİM	Diş Hekimliği Fakültesi					
PROJE BAŞLANGIÇ VE BİTİŞ TARİHİ	06/05 /2024			06 / 05/ 2025		
DESTEKLEYEN DİĞER KURULUŞ <small>(Varsa)</small>	KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ					

1. PROJE TEKNİK RAPORU

1.1. Özet
<p>Amaç: Bu çalışmada, periodontitisli (PD) bireylerin tükürük örneklerinde kortizol seviyeleri ve kinürenin (KYN) metabolizması değişiklikleri ile periodontal parametreler arasındaki ilişki araştırıldı.</p> <p>Yöntem: 20 periodontitis hastasından ve 20 periodontal olarak sağlıklı kontrol bireyinden tükürük örnekleri toplandı. Örnekler kortizol, interferon-gama (IFN-γ), Triptofan (TRP), KYN, kinürenik asit (KYNA) ve kinolinik asit (QA) açısından Elisa kiti ile ölçülerek analiz edildi. İndolamin-pirol 2,3-dioksijenaz (IDO) aktivitesi KYN/TRP oranı kullanılarak hesaplandı. Klinik periodontal parametreler olan (plak indeksi (PI), sondalama cebi derinliği (PPD), dişeti çekilmesi (GR), klinik ataşman kaybı (CAL) ve sondalama sırasında kanama (BOP)) kaydedildi. Bulgular: Klinik parametreler periodontitis grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). Tükürük Kortizol, IFN-γ, TRP, KYN, KYNA, QA düzeyleri ve KYN/TRP oranı periodontitis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). PPD, BOP, PI ve CAL tükürük kortizol düzeyleriyle anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca tükürük kortizol düzeyleri tükürük KYN/TRP oranıyla anlamlı derecede</p>

 KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ <small>Akil - Ahlak - Adalet - Adap</small>	BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU	Doküman No	BAP.FR.008
		Yayın Tarihi	Temmuz 2018
		Revizyon No	01
		Revizyon Tarihi	Kasım 2023
		Sayfa No	2 / 7

pozitif korelasyon gösterdi. **Sonuç:** Bulgularımız stres belirteci kortizolün periodontal inflamasyon ve triptofan-kinürenin metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler:

PERİODONTİTİS, STRES, KİNÜRENİN, KORTİZOL

1.2. Amaç:

Bu çalışmada, periodontitisli (PD) bireylerin tükürük örneklerinde kortizol seviyeleri ve kinürenin (KYN) metabolizması değişiklikleri ile periodontal parametreler arasındaki ilişki araştırıldı

1.3. Kullanılan Yöntemler:

Çalışma popülasyonu

Bu kliniko-biyokimyasal çalışmaya Kapadokya Üniversitesi Ağız ve Diş Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran ve periodontist tarafından muayene edilen hastalar dahil edildi. Çalışma, Kapadokya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Etik Kurulu'ndan (14.08.2024 tarihli 24.15 sayılı) onay alındıktan sonra yürütüldü. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları sağlandı. Yirmi periodontitis tanısı alan birey ve yirmi periodontal olarak sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Dahil etme kriterleri ≥ 18 yaş (18-60 yaş), >20 doğal dişe sahip olmak ve sistemik hastalıkları olmaması olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ≥ 16 doğal dişe sahip olmamak; anti-inflamatuar, immünosüpresif veya antibiyotik ilaç kullanımı ve gebelik veya emzirme durumu olarak belirlendi (Kurgan, Onder, et al., 2022).

Kalibre edilmiş bir periodontist, diş başına altı bölgeden klinik periodontal parametreleri (plak indeksi (PI), sondlama cebi derinliği (PPD), dişeti çekilmesi (GR), klinik ataşman seviyesi (CAL) ve sondlamada kanama (BOP)) ölçtü. 2017 Dünya Periodontal Hastalıklar Sınıflandırma Çalışmayı'nda belirtilen kriterlere göre, iltihap belirtisi olmaması ve (PPD) ≤ 3 ve CAL olmaması sağlıklı periodonsiyum olarak tanımlandı; bitişik olmayan dişlerde CAL ≥ 2 ise periodontitis olarak tanımlandı (Lee et al., 2023). Periodontal sağlık ve periodontitisin klinik tanısı, daha önce açıklandığı gibi klinik ve radyografik standartlara dayanıyordu (Tonetti et al., 2018).

Örnek Toplama ve Biyokimyasal Analiz

Tükürük örnekleri toplanmadan önce, katılımcılara işlemiden en az iki saat önce yemek yememeleri ve içmemeleri talimatı verildi. Örnek toplama sırasında, katılımcılar ağızlarını distile suyla çalkaladılar ve

 KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ <small>Akil - Ahlak - Adalet - Adap</small>	BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU	Doküman No	BAP.FR.008
		Yayın Tarihi	Temmuz 2018
		Revizyon No	01
		Revizyon Tarihi	Kasım 2023
		Sayfa No	3 / 7

5 dakika boyunca plastik tüplere tükürdüler. Örnek tüpleri analiz edilene kadar -80°C 'de saklandı ve analiz günü partikül materyali çıkarmak için 2.000 g'de (10 dakika) santrifüj edildi (Lee et al., 2023). Tükürük kortizolu, IFN- γ , TRP, KYN, KYNA ve QA seviyeleri, üreticinin talimatlarına göre (BT LAB Bioassay Teknoloji Laboratuvarı, Çin) ticari bir enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kiti kullanılarak ölçüldü.

IDO Aktivitesinin Belirlenmesi: Kyn/Trp oranı değişimi, Trp'nin bozunma oranını yansıtır. Bu nedenle, Trp/Kynurenine oranı IDO aktivitesini belirler (Strasser et al., 2015).

İncelemeci Kalibrasyonu

Çalışmadan önce, periodontist kalibre edildi. Beş gönüllü, aralarında 1 saatlik bir süre olacak şekilde iki kez değerlendirildi. Kayıtlar arasında, ikinci set ilk set görmezden gelinerek gerçekleştirildi ve tekrarlanabilirlik değerlendirmesi, tekrarlanan sondlamada ortalama ölçümlerinin ± 1 mm içinde olması ile sonuçlandı.

İstatistik

Elde edilen veriler Windows için SPSS 23.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Veri normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar için, normal olmayan dağılımlı parametreler arasındaki farkları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılırken, normal dağılımlı parametreler için Student t-testi kullanıldı. Periodontal klinik parametreler ile biyokimyasal biyobelirteçler arasındaki korelasyonları belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Tüm testler $\alpha = 0,05$ anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü, her grupta 20 katılımcı olacak şekilde toplam $n = 40$ olarak, $\alpha = 0,05$, %95 güven ve %30 etki büyüklüğüne sahip bir güç analizi kullanılarak belirlendi.

1.4. Bilimsel Bulgular ve Sonuçlar:

Çalışma Popülasyonu ve Periodontal Klinik Parametreler

Toplam 52 kişi değerlendirildi ve 8 katılımcı dahil etme kriterlerini karşılamadığı için hariç tutuldu (Şekil 1). Bu nedenle çalışmaya periodontitisli yirmi hasta ve periodontal olarak sağlıklı 20 birey dahil edildi. Yirmi periodontitisli birey (12 kadın, 8 erkek ve ortalama yaş: $39,05 \pm 8,5$ yıl) ve 20 periodontal olarak sağlıklı kontrol bireyi (13 kadın, 7 erkek ve ortalama yaş: $26,8 \pm 7$ yıl) tüm prosedürleri

 KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ <small>Akil - Ahlak - Adalet - Adap</small>	BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU	Doküman No	BAP.FR.008
		Yayın Tarihi	Temmuz 2018
		Revizyon No	01
		Revizyon Tarihi	Kasım 2023
		Sayfa No	4 / 7

tamamladı. Tablo 1 periodontal klinik parametreleri ve demografik verileri sunmaktadır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklar vardı ($p = 0,000$) ancak cinsiyet açısından farklılık gözlenmedi ($p = 1,000$). Tablo 1'de görüldüğü gibi PPD, BOP, CAL ve PI gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ($p < 0,001$).

Biyokimyasal Parametreler

Tükürük TRP, KYN, IFN- γ , kortizol, QA ve KMO düzeyleri periodontitis grubunda önemli anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p \leq 0,017$, $p = 0,000$, $p = 0,015$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $P = 0,001$; Tablo 1). Tükürük KYN/TRP oranı periodontitis grubunda önemli ölçüde yüksekti ($p = 0,001$; Tablo 1). Ancak tükürük KYNA düzeylerinde önemli bir fark gözlenmedi.

Kortizol, KP Metabolitleri Ve Periodontal Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Kontrol ve periodontitis bireyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için bir Spearman korelasyon analizi yapıldı. Tükürük kortizol düzeyleri PI, PPD, BOP, CAL, IDO aktivitesi ve QA düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterdi (($r_s = 0,784$, $p = 0,000$; $r_s = 0,855$; $p = 0,000$; $r_s = 0,845$, $p = 0,000$; $r_s = 0,865$, $p = 0,000$; $r_s = 0,600$, $p = 0,000$; $r_s = 0,667$, $p = 0,000$).

1.5. Sonuçların Değerlendirilmesi:

Bu çalışmada, periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde tükürük kortizol seviyeleri ile KP metabolitleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Periodontitis bireylerde tükürük kortizol, TRP, KYN, QA ve KYN/TRP oranları sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek bulundu.

Kortizol, vücudun birincil stres hormonudur, strese yanıt olarak salgılanır ve adrenal bezlerde üretilir (Lennartsson et al., 2013). Biriken kanıtlar, serum kortizol seviyeleri ile periodontitis belirteçleri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (Aggarwal et al., 2022; Botelho et al., 2018; Decker et al., 2020). Nitekim 467 yaşlı bireyle yürütülen bir çalışmada, serum kortizol düzeyleri ile periodontitis şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Ishisaka et al., 2008). Tükürük örneklerinin kortizolün plazma konsantrasyonunu yansıttığı bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızın kortizol seviyeleri ile periodontal ölçümler arasındaki olası ilişkisi, tükürük kortizolü ile periodontitis arasında pozitif bir ilişki gösteren önceki kesitsel çalışmalarla tutarlıdır. Sonuç olarak, çalışmalar periodontitis ile psikolojik stres arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, yüksek kortizolün periodontitisten önce mi geldiği yoksa periodontal sağlıktaki değişiklikler nedeniyle mi yükseldiği hala belirsizdir.

 KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ <small>Akil - Ahlak - Adalet - Adap</small>	BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU	Doküman No	BAP.FR.008
		Yayın Tarihi	Temmuz 2018
		Revizyon No	01
		Revizyon Tarihi	Kasım 2023
		Sayfa No	5 / 7

Ayrıca, kortizol seviyelerinin periodontitis patogenezinde etkilediği moleküler yollar hala belirsizliğini korumaktadır.

PD patogenezi sırasında, bakteriyel LPS'ye yanıt olarak TNF- α , IFN- α / β , IL-10, IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler üretilir (Kurgan, Önder, et al., 2022). Enflamasyon veya bağışıklık aktivasyonunda,IDO enziminin ekspresyonu artar ve ekstrahepatik KP aktif hale gelir; daha sonra, TRP metabolizmasının son ürünleri birikir (Badawy, 2020). 2022 yılında Kurgan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada periodontitisli bireylerde KP yolağı değişiklikleri ilk kez tanımlanmıştır. Bu çalışmada, periodontitis hastalarında tükürük TRP, KYN, KYNA, QA ve PA ile serum KYN, KYN/TRP oranı ve PA, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Kurgan, Önder, et al., 2022). Ayrıca, Vernora ve ark. neopterin, KYN ve TRP gibi gingival oluk sıvısı (GCF) inflamatuvar biyobelirteçlerinin belirlenmesinin gingivitis ve periodontitis gibi periodontal hastalıkların tanısına, tedavisinin değerlendirilmesine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir (Vernerová et al., 2022). Bununla birlikte Nikolaus ve ark., serum TRP düzeylerinin inflamasyonla azaldığını (Nikolaus et al., 2017) gösterirken, diğer çalışmalarda tükürük TRP miktarının arttığını gösterilmiştir (Kapoor et al., 1994; Kurgan, Önder, et al., 2022). Bu, periodontal inflamasyon ve artmış GCF nedeniyle gingival bağ dokusunda artan kan damarları ile açıklanabilir. Bu mekanizmalar çalışmamızda gözlenen periodontitisli hastalarda önemli ölçüde daha yüksek tükürük TRP düzeylerini tanımlamaktadır.

Çalışmamızda, KYNA tükürük seviyeleri periodontitisli bireylerde kontrol grubuna kıyasla değişmemiştir. Ancak, PD bireylerinin tükürük örneklerinde QA seviyelerinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. KYNA, antiinflamatuvar özelliklerine ek olarak, serbest radikal temizleyici ve antioksidan olarak işlev görür. QA, ROS oluşumunu ve oksidatif stresi ağırlaştırır ve lipid peroksidasyonunu indükleyen toksik kompleksler üretmek için doğrudan serbest demir iyonlarıyla etkileşime girebilir. Bu sonuç, KP yolunun QA oluşumu yönünde değiştiğini düşündürmektedir. Ancak KYNA seviyelerindeki azalma Kurgan ve ark.'nın sonuçlarından farklı bulunmuştur (Kurgan, Önder, et al., 2022). Bu sonuç kafa karıştırıcı olsa da, PD şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

 KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ <small>Akil - Ahlak - Adalet - Adap</small>	BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU	Doküman No	BAP.FR.008
		Yayın Tarihi	Temmuz 2018
		Revizyon No	01
		Revizyon Tarihi	Kasım 2023
		Sayfa No	6 / 7

İnflamasyon hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive ederek artan kortizol salgılanmasıyla ilişkilidir (Bellavance & Rivest, 2014). Giderek artan kanıtlar, TRP'nin KYN'e bozunmasının, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ekspresyonunu artıran inflamasyon/bağışıklık sistemi aktivasyonunun ve/veya hepatic enzim triptofan 2,3-dioksijenazı (TDO) uyarıcı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin stresle ilişkili aktivasyonunun sonucu olduğunu göstermektedir (Comai et al., 2005). Her iki enzim de, farklı mekanizmalar yoluyla da olsa, TRP'yi KYN'e dönüştürür ve bu daha sonra QA ve KynA dahil olmak üzere KP metabolitlerine dönüştürülür (Chen & Guillemin, 2009; Comai et al., 2005). KYN/TRP oranı, TDO ve IDO enzimlerinin aktivasyonunu gösterir (Kapoor et al., 1994). Tükürük KYN/TRP oranı sonuçlarımız bu anlamda önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

İnflamasyon ve/veya hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonu nedeniyle KP yolu aktivasyonu majör depresif bozukluk (MDB) ve intiharın patofizyolojisinde rol oynayan biyolojik faktörler arasında bildirilmiştir (Messaoud et al., 2022). Bu nedenle, artmış kortizol düzeylerinin KP yolundaki inflamasyon aracılı değişikliklerle ilişkili olabileceği ve PD patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak, bilgimize göre, kortizol düzeyleri ile periodontitis patolojisindeki KP yolu değişiklikleri arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızın sonuçları, PD bireylerinde kortizol düzeyleri ile TRP yıkımı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak, bulgularımız PD patogenezinde stres belirteci kortizol ile TRP metabolizması arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

2. PROJE ÇIKTILARI (Kitap, Kitap Bölümü, Makale, Bildiri, Tez, Patent vb. Çıktılara İlişkin Bilgiler)

Proje sonucu elde edilen veriler makale haline getirilmiş dergi araştırması yapılmaktadır.

3. PROJE ÇALIŞMA TAKVİMİ İLE İLGİLİ BİLGİLER (Gecikmeler, Sapmalar, Düzeltmeler ve Açıklamalar)

Proje tamamlama süresi 12 ay belirlenmiştir. Ancak örnek toplama aşaması tamamlandıktan sonra deneysel aşamaların yürütüleceği laboratuvarların güz dönemi uygun olması sayesinde tahmin edilen süreden daha erken tamamlanmıştır.

Ayrıca sonuç raporunun giriş ve yöntem kısımları proje örnek toplama aşamasında tamamlandığı için süreç dahada kısalmış ve kısa zamanda sonuç raporu yazılmıştır.

4. PROJE BÜTÇESİ

Bütçe Kalemi	Onaylanan Bütçe (TL)	Harcanan Bütçe (TL)	Kalan Bütçe (TL)
Personel Giderleri			

 KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ <small>Akil - Ahlak - Adalet - Adap</small>	BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU	Doküman No	BAP.FR.008
		Yayın Tarihi	Temmuz 2018
		Revizyon No	01
		Revizyon Tarihi	Kasım 2023
		Sayfa No	7 / 7

Seyahat Giderleri			
Makine-Teçhizat Giderleri	180.000	186.200	13.800
Tüketim Malzemesi Giderleri	20.000		
Yazılım Giderleri			
Hizmet Alım Giderleri			
TOPLAM	200.000	186.200	13.800

5. DİĞER DEĞERLENDİRMELER (Varsa)

--

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜNÜN:

Unvanı-Adı-Soyadı	Birimi-Bölümü/Programı	Tarih	İmza
Dr öğretim üyesi Ebru AFŞAR	DHF	24/10/2024	