



PERİODONTAL DURUMUN TÜKÜRÜK GROWTH ARREST-SPECIFIC PROTEIN 6(GAS6) DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ *

EVALUATION OF THE EFFECT OF PERIODONTAL STATUS ON SALIVA GROWTH ARREST-SPECIFIC PROTEIN 6(GAS6) *

Dr. Öğr. Üyesi Nur BALCI*
Öğr. Gör. Dr Metin ÇETİN***

Uzm. Diş Hek. Arten DYRMISHI**
Doç. Dr Ali ÇEKİCİ*

Makale Kodu/Article code: 4166
Makale Gönderilme tarihi: 07.10.2019
Kabul Tarihi: 14.01.2020
DOI : 10.17567/ataunidf.674684

Nur Balcı: ORCID ID:0000-0001-7986-7085
Arten Dyrmishi: ORCID ID:0000-0002-4422-8379
Metin Çetin: https ORCID ID:0000-0001-9963-8407
Ali Çekici: ORCID ID:0000-0002-5243-0948

ÖZ

Amaç Periodontitis, diş destek dokularında yıkımla karakterize olan ve değişik formları bulunan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Growth arrest-specific protein 6(Gas6), hücre proliferasyonunu, adezyonunu, migrasyonunu, apoptotik hücrelerin makrofajlar tarafından fagositozunu ve adiposit gelişimini düzenleyen; obezite, diyabetes mellitus ve aterosklerozis gibi kronik hastalıkların patogenezinde rol alan bir proteindir. Bilgimiz dahilinde literatürde Gas6 proteininin periodontal hastalık ile ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, Gas6 proteininin periodontal doku yıkımındaki rolünün araştırılması ve bu molekülün periodontal hastalık patogenezindeki yerinin aydınlatılmasıdır.

Materyal ve Metod: Periodontoloji Kliniğine tedavi için başvuran ve periodontitis (evre III, derece B, generalize) tanısı konmuş sistemik olarak sağlıklı (8 kadın, 13 erkek) 20 hasta ile sistemik ve periodontal olarak sağlıklı (7 kadın, 12 erkek) 20 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Tükürük örnekleri, klinik periodontal indekslerin ölçümleri (Sondalamada cep derinliği (SCD), sondalamada kanama indeksi (SKİ), dişeti çekilmesi (DÇ), plak indeksi (Pİ) ve klinik ataçman kaybı (KAK)) öncesinde alınmıştır. Toplanan tükürük örneklerinde Gas6 anti-enflamatuvar proteini ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Sonuçlar IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak Mann Whitney U testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Periodontitis hastalarının tüm klinik periodontal indeks değerleri, sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0.001;p<0.01). Tükürükteki Gas6 protein düzeyi periodontitisli ve sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontitisli bireylerin tükürüğünde Gas6 proteini tespit edilmiştir. Ancak Gas6'nun periodontitisin patogenezinde olası bir rolünün olup olmadığı tartışmalıdır. Serum ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin de dahil edildiği ve anti-enflamatuvar proteinler ile pro-enflamatuvar sitokinler arası ilişkinin değerlendirilebileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gas6, Periodontitis, Tükürük

ABSTRACT

Aim: Periodontitis is a chronic inflammatory disease which is characterized with destruction of tooth supporting tissues and have various forms. Growth arrest-specific protein 6(Gas6), is a protein that regulates cell proliferation, adhesion, migration, phagocytosis of apoptotic cells by macrophages and adipocyte development and also has roles on the pathogenesis of chronic diseases such as obesity, diabetes mellitus and atherosclerosis. To the best of our knowledge, the relationship between Gas6 protein and periodontal disease has not been investigated in the literature. The aim of this study was to investigate the role of Gas6 protein in periodontal tissue destruction and to elucidate the role of this molecule in the pathogenesis of periodontal disease.

Material and Method: Twenty systemically healthy (8 female, 13 male) patients with periodontitis (stage III, grade B, generalized) admitted to the periodontology clinic for treatment and systemically and periodontally healthy 20 individuals (7 female, 12 male) were included in the study. Saliva samples were taken before the measurement of clinical periodontal indices (Probing pocket depth(PPD), bleeding on probing (BOP), gingival recession (GR), plaque index (PI) and clinical attachment loss (CAL). Gas6 anti-inflammatory protein in saliva samples was examined by ELISA method. Results were evaluated by Mann Whitney U test, Continuity (Yates) correction and Chi-Square test using IBM SPSS Statistics 22 program.

Results: All clinical periodontal index values of patients with periodontitis were significantly higher than healthy subjects (p: 0.001; p <0.01). Gas6 protein level in saliva did not show a statistically significant difference between periodontitis and healthy individuals.

Conclusion: According to the results of this study, Gas6 protein was detected in the saliva of periodontitis patients. However, it is controversial whether Gas6 has a possible role in the pathogenesis of periodontitis. Further studies are needed to include serum and gingival fluid samples and to evaluate the relationship between anti-inflammatory proteins and pro-inflammatory cytokines.

Key Words: Gas6, Periodontitis, Saliva

*İstanbul Medipol Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Özel Muayenehane Diş Hekimi, İstanbul

***Gebze Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Kocaeli

* Bu çalışma 12-14 Kasım 2015 tarihinde Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel Kongresi ve 25. Sempozyumu, Ankara, Türkiye'de poster tebliği olarak sunulmuştur.

Kaynakça Bilgisi: Balcı N, Dyrmishi A, Çetin M, Çekici A. Periodontal Durumun Tükürük Growth Arrest-Specific Protein 6(Gas6) Düzeyi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2020; 30: 379-85

Citation Information: Balcı N, Dyrmishi A, Cetin M, Cekici A. Evaluation of the Effect of Periodontal Status on Saliva Growth Arrest-Specific Protein 6(Gas6). J Dent Fac Atatürk Uni 2020; 30: 379-85.



GİRİŞ

Gas6 "Growth arrest-specific gene 6" 1988'de büyümesi engellenmiş hücrelerde keşfedilmiş bir gen dir ve immün, endotelial, vasküler hücreler ve adipozitlerden salgılanmaktadır. ¹ Bu genin kodladığı Gas6 proteini, 75-kDa molekül ağırlığında, K vitaminine bağımlıdır ve 678 aminoasitten oluşmaktadır. Gas6 proteini hücre proliferasyonunu, adezyonunu, migrasyonunu, apoptotik hücrelerin makrofajlar tarafından fagositozunu ve adiposit gelişimini düzenlemektedir.² Tüm bu görevler Gas6'nın oto-immün hastalıklar, metabolik bozukluklar ve kanser oluşumundaki rolünü düşündürmektedir. Lumeng ve ark. (2011) plazma Gas6 seviyesinin obez hastalarda insulin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve bulgular Gas6'nın anti-enflamatuar etkisi ile ilişkilendirilmiştir. ³ Yapılan bir hayvan çalışmasında lipopolisakkaritin(LPS) Gas6'yı baskıladığı ve bunun sonucunda makrofajlar tarafından apoptotik nötrofillerin fagosite edilemediği gösterilmiştir.⁴ Ayrıca yapılan diğer bir hayvan çalışmasında Gas6'nın tümör nekroz faktör alfa(TNF- α), interlökin-1(IL-1) ve interlökin-6(IL-6) pro-enflamatuar sitokinleri üzerine direk olarak inhibe edici bir etkisi tanımlanmıştır.⁵ Gas6'nın hem hücre-hücre etkileşimi hem de hücrel aktivasyondaki fonksiyonları ile başlangıç immünitesi ve hemostazında çok önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir.⁶

Bu bağlamda Gas-6 anti-enflamatuar protein yeni bir biyobelirteç olarak iltihapsal hastalıkların teşhisi ve takibinde umut verici bir molekül olarak görülmektedir.

Periodontitis yetişkinlerin büyük bir kısmını etkileyen, artan cep derinliği ve/veya dişeti çekilmesi, periodontal ligament ve alveolar kemik yıkımı ile sonuçlanan kronik iltihapsal bir hastalıktır.^{7,8} Periodontitisin etiyolojisinde mikrobiyal dental plak öncelikli rol oynamaktadır, ancak konağın mikrobiyal dental plağa karşı gösterdiği enflamatuar yanıtın kontrolsüz ilerleyişi ve kronikleşmesi sonucunda periodontal dokularda hasar meydana geldiği ve diş kaybına kadar ilerleyen istenmeyen sonuçların doğabileceği bilinmektedir.^{9,10} Sigara, diyabet, hamilelik, seks hormonları ve bazı ilaçların kullanımı gibi birçok durumun periodontal hastalık riskini arttırabileceği bilindiği gibi; periodontal hastalıklarında aterosklerozis, diyabetes mellitus, romatoid artrit gibi hastalıkların şiddetini etkileyebildiği gösterilmiştir. ¹¹⁻¹³

Diş ile ilişkili biyofilm ya da dental plak periodontal hastalık için gereklidir ancak bu hastalığın

indüklenmesi için yeterli değildir; çünkü bu yıkıma sebep sadece dental plak değil konağın dental plağa karşı gösterdiği aşırı cevap olarak da kabul edilmektedir.¹⁴ Biyofilmin yıkıcı etkisine karşı periodonsiyum fiziksel ve immünolojik savunma sistemlerine sahiptir. İmmünolojik açıdan nötrofiller, T hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri ve dendritik hücreler bu görevi yerine getirir. Kapillerden doku içine gingival sulkusa invaze olan nötrofiller plak bakterilerini fagosite etmektedir. Nötrofillerin bakterileri fagosite etmesinin ardından nötrofiller her enflamatuar cevapta olduğu gibi apoptoza uğramaktadır. Apoptotik nötrofillerin fagositler tarafından fagositozu ile anti-enflamatuar sitokinler tumor growth faktör beta(TGF- β 1), interlökin-10(IL-10) salınır ve bu şekilde doku hemostazı sağlanmış olmaktadır. ¹⁵

Periodontal hastalıkta apoptotik hücrelerin yok edilmesi süreci henüz tam olarak araştırılmamıştır. Ancak apoptotik hücrelerin temizlenmesi ve akümüasyonundaki herhangi bir bozukluk ya da yetersizliğin sistemik lupus eritamatozus gibi oto-immün enflamatuar hastalıklar ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir.¹⁶ Periodontitis ve sistemik lupus eritamatozisin fagositik reseptör polimorfizmi açısından ortak risk faktörlerini paylaştığı düşünülmektedir.¹⁶ Bu nedenle periodontal hastalık patogenezinde apoptotik nötrofillerin defektif ortamdan uzaklaştırılması sürecinde defekt olması mantıklı bir açıklama gibi görünmektedir. İlave olarak apoptotik hücrelerin fagositozunda olan herhangi bir defektin romatoid artrit, pulmoner hastalıklar, Alzheimer gibi nörolojik bozukluklar, enfeksiyöz hastalıklar, ve kanser gibi bir çok hastalığa sebep olduğu bilinmektedir.¹⁷ Bu bağlamda kronik enflamatuar hastalık olarak kabul edilen periodontitisin etiyolojisinde bu mekanizmaları ve mekanizmaların basamakları yeni bir çalışma alanıdır ve bu sürecin daha iyi anlaşılmasının yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

Bilgimiz dahilinde daha önce literatürde Gas6 proteini ile periodontal hastalık arasındaki olası ilişki araştırılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, Gas6 proteininin periodontal doku yıkımındaki rolünün araştırılması ve bu molekülün periodontal hastalık patogenezindeki yerinin aydınlatılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na tedavi için başvuran, 20 sistemik olarak sağlıklı ve evre



III, derece B, generalize periodontitis hastası (P grubu: 43.30±7.77ort yaş; 5 Kadın, 15 Erkek) ve 20 sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontrol birey (Ktrl grubu: 37.05±5.42Yaş; 10 kadın) olmak üzere toplam 40 katılımcı dahil edilmiştir. Klinik periodontal tanı, 2017 yılında Dünya Periodontoloji Çalıştayında belirlenen kriterlere göre konuldu.¹⁸

Çalışmaya 30 yaşından büyük, 3. molar dişler haricinde daimi dişlerin ≥15 olan, herhangi bir ortodontik aparey kullanmayan, hamile olmayan, ve emzirmeyen bireyler ile oral kavitede neoplastik bir lezyon varlığı teşhis edilmemiş olan, kontrolsüz kronik ve/veya oto-immün herhangi bir hastalığı bulunmayan, CRP değeri sadece 0 - 5 mg /L arasında olan, sistemik olarak sağlıklı, son 3 ay içinde anti-mikrobiyal ve/veya anti-enflamatuar ilaç kullanmamış, son 1 yıl içinde periodontal tedavi görmemiş olan bireyler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı. Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (12.12.2014 tarih ve 10840098-327 sayı)

Klinik Periodontal Parametreler

Bireylerin periodontal durumlarını saptamak için sondalamada cep derinliği (SCD) (mm), dişeti çekilmesi (DÇ) (mm), klinik ataşman kaybı(KAK) (mm), sondalamada kanama indeksi (SKİ) (%) ve plak indeksi (Pİ) değerleri daha önceden kalibre olmuş 2 araştırmacı tarafından kaydedilmiştir.(NB, AD) Periodontal indeksler Williams tipi periodontal sondu (Hufriedy Mfg. Co.,Chicago, ABD) kullanılarak her dişin mesial, distal, bukkal ve lingual olmak üzere toplam 4 ayrı bölgesinden kaydedilmiştir. KAK, DÇ ve SCD ölçüm değerlerinin toplanması ile hesaplanmıştır. Her hasta için tüm ağız ortalaması hesaplanmıştır.

Tükürük Örneklerinin Toplanması

Araştırmaya katılan tüm bireylerden, uyarılmamış tükürük örnekleri daha önce belirtilmiş olan bir yöntemle sabah saat 9:00-11:00 arasında toplanmıştır.¹⁹ Hastaların sabah aç olarak gelmeleri istenmiş ve herhangi bir tedavi veya klinik ölçüm yapılmadan hastalardan ortalama 15 dakika boyunca tükürükleri istenmiştir. Toplanan örnekler 10 dk süreyle 3220 rpm ve oda sıcaklığında santrifüj edilmiştir. 500 ul standart hacimde steril eppendorf tüplerinde ilk olarak -20°C'de ve sonrasında deney dönemine kadar saklanmak üzere -80 °C'de saklanmıştır.

C-Reaktif Protein (CRP)

Çalışmamızda dahil edilen ve periodontitis tanısı konulmuş hastalardan CRP testi sistemik enflamasyonun kontrol edilmesi açısından değerlendirilmiştir. CRP sonuçlarına göre çalışmamıza dahil edilen hastalarda sistemik olarak herhangi bir enflamasyon bulunmadığı tespit edilmiş ve CRP değeri sadece 0 - 5 mg /L arasında olan hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların periodontal indekslerinin yanı sıra kilo ve boy değerleri de kaydedilmiştir. Vücut Kitle İndeksi vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. (VKİ= kg / m²)

Hesaplamalar sonucunda ortaya çıkan değerlere göre hastalar 'normal' , 'şişman' ve 'obez' olmak üzere üç gruba ayrılmıştır:

Normal: 18.5-24.9 kg / m²

Şişman: 25-29.9 kg / m²

Obez: 30- 39.9 kg / m²

Deneylerin Uygulanması

ELISA yöntemi ile tükürük örneklerinde, Gas6 ELISA kiti (human ELISA immunoassay, Quantikine; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) ile yürütülmüştür. Kit, üreticinin talimatlarına göre kullanılmıştır. Ölçülen molekül konsantrasyonları kalibre edilmiş standart eğriye göre değerlendirilmiştir. Tüm ölçümler 3 kez tekrar edilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.



BULGULAR**Klinik periodontal parametreler**

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm ağız klinik periodontal ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir. (Tablo 1) Periodontitis hastalarının tüm periodontal indeks değerleri (SCD, SKİ, DÇ, Pİ ve KAK), sağlıklı olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$; $p<0.01$).

Tablo 1. Klinik periodontal parametreler (tüm ağız kayıtlar)

	Teşhis	
	Ktrl(n=20)	P(n=20)
SCD (mm)	1,75± 0,23	3,32± 0,67 *
SKİ (%)	7,57± 22,04	82,8± 28,84 *
DÇ (mm)	0,11± 0,11	0,97± 0,88 *
Pİ	7,55± 10,85	90,5± 23,32 *
KAK (mm)	1,86± 0,22	4,3± 1,18 *

Ktrl, periodontal ve sistemik olarak sağlıklı katılımcılar; P, sistemik olarak sağlıklı, periodontitisli hastalar; Sondalamada cep derinliği (SCD), sondalamada kanama indeksi (SKİ), dişeti çekilmesi (DÇ), plak indeksi (Pİ) ve klinik ataçman kaybı (KAK). Veriler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir. Mann-Whitney U Testi

* $p<0.05$, istatistiksel anlamlılık

Tükürük Gas6 Seviyesi

Periodontitisli gruptaki tükürük Gas6 seviyeleri (0.291 ug/ml) sağlıklı gruba göre (0.268 ug/ml) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur (Tablo 2) ($p>0.05$). Her 2 grubun Gas6 seviyeleri standart değerlere göre kıyaslandığı zaman, 2 grubun da tükürük Gas6 seviyelerinin standart değer aralığında olmadığı görülmüştür. Gas6 her iki grupta da tükürükte ELISA ham verilerinde tespit edilmemiştir (Grafik 1).

VKİ'ye göre tükürük Gas6 seviyesi değerleri çalışma gruplarına göre değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Tükürük Gas6 seviyesi, periodontal durum ve VKİ ilişkisi

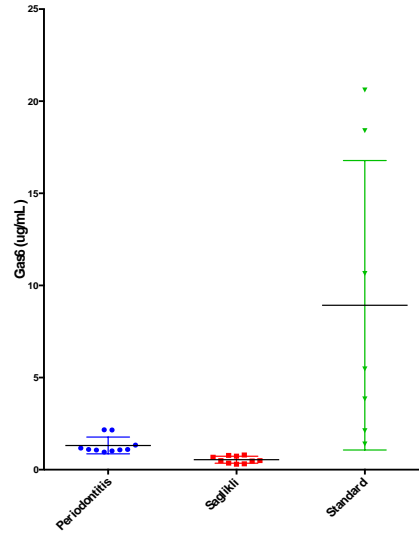
	Teşhis		P
	Ktrl	P	
Gas6(ug/ml)	0,268	0,291	¹ 0,058
VKİ(kg/m ²)	Normal	21,8	22,4
	Şişman	28,8	26,3
	Obez	33	35,5

Ktrl, periodontal ve sistemik olarak sağlıklı katılımcılar;

P, sistemik olarak sağlıklı periodontitisli hastalar

¹Student's t-testi ²Ki-Kare Testi

$p<0.05$, istatistiksel anlamlılık



Grafik 1. Periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı olgulardaki tükürük Gas6 konsantrasyonları (ug/mL)

TARTIŞMA

Gas6 proteinin sistemik enflamatuvar hastalıkların etiolojisinde bulunduğu bilinmektedir. Ancak bu çalışma, bilgimiz dahilinde, tükürük Gas6 ve periodontitis arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk klinik çalışmadır. Çalışmamızda periodontitis hastalarının tükürüklerinde sağlıklıkilere göre daha fazla Gas6—bulduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Stepan ve ark. (2013), ilk kez hamilelerde pre-eklemside Gas6 serum konsantrasyonunun yüksek olduğunu göstermişlerdir.²⁰ Son yıllarda yapılan çalışmalarda Gas6 ve antikoagülan protein S'in birbirine çok benzediği ve ikisinin de TAM(Tyro3, Axl ve Mer) ailesine ait olduğu gösterilmiştir.^{2,21} Özellikle de Gas6'nın yaralanma sonrasında enflamasyonun çözünmesinde apoptotik hücreleri ortadan kaldırma ve trombosit-endotel aktivasyonunu yolları ile bir rol oynadığı gösterilmiştir.²²⁻²⁴ Ayrıca, Laurance ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada Gas6'nın vasküler sistem için çok önemli bir düzenleyici anahtar olduğunu göstermişlerdir.²⁵ Bu bağlamda Gas6'nın hem enflamasyon hem de tromboz ile ilişkili olması nedeni ile aterosklerozis gibi birçok kardiyovasküler hastalıkların etiolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Ekman ve ark. (2010) Gas6 proteinini enflamasyonun olası bir belirleyicisi olarak tanımlarken, Balogh ve ark. (2005) fazla miktarda Gas6 salınımının saptanmasının patofizyolojik olaylar için uygun bir belirteç olduğunu vurgulamaktadır.^{26,27} Feng Chin Kuo ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, Gas6 protein seviyesinin

kadınlarda daha yüksek olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir.²⁸ Ancak Gas6 proteininin seviyesinin kadınlarda insülin duyarlılığı ile orantılı bir şekilde bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bundan yola çıkarak Gas6'nın kadınlarda enflamasyonun erken dönem işaretlerini ve insülin direncini tespit etmek için çok önemli bir biyobelirteç olduğu düşüncesi benimsenmiştir. İleriki çalışmalarda östrojen, insülin ve Gas6 ilişkisi tam anlamıyla aydınlatıldığında insülin rezistansı veya enflamatuvar hastalığı olan kadınlarda terapötik süreci ile ilgili yeni uygulamalar bulunması mümkün olabilecektir.

Tüm bu bulgular ışığında Gas6 proteininin kronik enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen ve aterosklerozis, diyabet ve obezite gibi sistemik enflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi kanıtlanmış olan periodontitis için biyolojik bir belirteç olduğu düşünülebilir. Bu çalışmada Gas6 proteini açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak Gas6 proteininin periodontal hastalığa sahip bireylerin tükürüğünde tespit edilebilmiş olması umut vericidir.

Eroğlu ve ark.'ı Marmara Üniversitesinde 2014 yılında idiopatik tekrarlayan gebelik kaybı ve Gas6 arasındaki ilişki ile ilgili yaptıkları çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda hamile olmayan kadınlara kıyasla Gas6 seviyesinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.²⁹ Bu çalışmada Gas6 seviyeleri ve VKİ arasında herhangi bir orantı olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da VKİ grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Tablo 2) Ayrıca yapılan bir hayvan çalışmasında Gas6'nın endometriyal transformasyonda tromboplastik invazyon süresince görev aldığı rapor edilmiştir.³⁰

2013 yılında yapılan ve obezite ve Gas6 arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya 1283 erişkin birey dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kilolu veya obez erişkinlerde Gas6 seviyelerinin normal bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Üstelik obez bireylerin arasında da Gas6 seviyeleri ile inflamasyon şiddeti ve insülin direnci açısından doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir.³¹ Bu çalışmanın ışığında bizim çalışmamızda da VKİ sonuçlarına göre hastalar değerlendirilmiştir. Her ne kadar bizim çalışmamızda hastaların %17,5'inin obez olduğu gözlenirse de, obez bireyler ve sağlıklı bireyler arasında klinik olarak gözlenen periodontal inflamasyon açısından bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

Gas6 protein seviyesinin CRP seviyesiyle orantılı bir şekilde ilişkili olduğunu gösteren farklı çalışmalar mevcuttur.^{26,32} İlave olarak kronik periodontitisin sistemik inflamasyona neden olabileceği düşünülmektedir.³³ Her ne kadar bizim çalışmamıza sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiş olsa da, periodontitisin CRP üzerine etkisini elimine etmek ve Gas6-CRP ilişkisini standardize etmek amacı ile çalışmamıza dahil edilen hastalarda CRP seviyeleri ölçülmüştür. CRP ≥ 5 mg /L olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Gas6 proteininin daha önce tükürükte hiç araştırılmamış olması, Gas6'nın plazmada dahi çok az miktarlarda tespit edilebilir olması ve örnek toplama/hazırlama yöntemi, bizim çalışmamızın limitasyonu olarak görülmektedir. Tükürük alma tekniği sırasında bardağın ortalama 15 dk hastanın vücut ısısına ve yarım saat oda sıcaklığına maruz kalması Gas6 proteininin bu koşullar altında de natüre olabileceği şüphesini akla getirmektedir. Ayrıca santrifüj sırasında oluşan makine içi sıcaklığın tahmin edilenden yüksek olma olasılığı da Gas6'nın optimal saklanma koşullarının ihlal edilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenler ile planlanan gelecek çalışmalarda örnek toplama ve bölme yönteminin soğutma sistemlerinden destek alınarak yapılması tavsiye edilebilir.

Periodontitis birden çok etkene bağlı iltihapsal bir hastalıktır. Bireyin mikrobiyal değişikliklere karşı vereceği immün ve inflamatuvar cevabın niteliği dişi destekleyen dokularda yıkım meydana gelip gelmemesinde kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca genetik, çevresel ve kişisel özellikler (hijyen, kötü alışkanlıklar, fırçalama sıklığı vs.) gibi pek çok faktör bu cevabı etkileyebilmektedir.

Gas6 ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalar, sistemik kronik inflamasyona neden olan akciğer adenokarsinom ve akut myeloid lösemi gibi birçok hastalığın teşhisinde ve sürecinde Gas6'nın plazma seviyesinin önemli bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini kanıtlamıştır.^{34,35}

Bu çalışmalardan yola çıkarak kronik inflamasyona neden olan ve popülasyonun çok büyük bir yüzdesinde mevcut olan periodontitisin patolojik sürecinde inflamatuvar doğası nedeni ile Gas6 yer alabilir. Periodontitisin patofizyolojisinde Gas6'nın olası rolünü belirlemek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



SONUÇ

Çalışmamızda SCD, Pİ, DÇ, SKİ, KAK ile belirlenen periodontal durum ve bir anti-inflamatuar protein olan Gas6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Ancak bu çalışmanın bulguları dahilinde, periodontitisli bireylerin tükürüğünde Gas6 tespit edilmiş olması sonucuna dayanarak; –serum ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin de dahil edildiği ve anti-enflamatuar proteinler ile pro-enflamatuar sitokinler arasındaki ilişkinin değerlendirilebileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

NOT: Çalışmada herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması içerisinde bulunmamaktadır. Makale daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere işlem görmemektedir

KAYNAKLAR

1. Fernandez-Fernandez L, Bellido-Martin L, Garcia de Frutos P. Growth arrests specific c gene 6 (GAS6). An outline of its role in haemostasis and inflammation. *Thromb Haemost* 2008;100:604-610.
2. Smirne C, Rigamonti C, De Benedittis C, Sainaghi PP, Bellan M, Burlone ME, Castello LM, Avanzi GC. Gas6/TAM signaling components as novel biomarkers of liver fibrosis. *Dis Markers* 2019; 2019:2304931.
3. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J of Clin Invest* 2011; 121:2111-7.
4. Hirschi KM, Tsai KYF, Davis T, Clark JC, Knowlton MN, Bikman BT, Reynolds PR, Arroyo JA. Growth Arrest Specific Protein (Gas)-6/AXL Signaling Induces Preeclampsia (PE) in Rats. *Biol Reprod* 2020; 102:199-210.
5. Feng X, Deng T, Zhang Y, Su S, Wei C, Han D. Lipopolysaccharide inhibits macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils by regulating the production of tumour necrosis factor α and growth arrest-specific gene 6. *Immunology* 2011; 132:287-95.
6. Alciato F, Sainaghi PP, Sola D, Castello L, Avanzi GC. TNF- α , IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages. *J Leukoc Biol* 2010; 87:869-75.
7. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131:417-30.
8. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth Supporting Tissues. *J Clin Med* 2019; 8:1135.
9. Teng YT. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14:237-52.
10. Gaffen SL, Hajishengallis G. New inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res* 2008; 87:817-28.
11. Eskin MA, Jotwani R, Abe T, Chmelar J, Lim JH, Liang S ve ark. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol* 2012; 13:465-73.
12. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:727-52.
13. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000. 2003;32: 59-81.
14. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunol.* 2014;35:3-11.
15. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11:785-97.
16. Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, et al. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc gamma receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol* 2007; 78:467-74.
17. Elliott M.R, Ravichandran K.S. Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. *J Cell Biol* 2010; 189:1059-1070.
18. G Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman K. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol* 2018; 89:S1-S8.
19. Gokturk O, Yarkac Ucan F, Ozceli F. Dişeti iltihaplı ve periodontal sağlıklı bireylerde tükürük kortizol ve algılanan stres düzeylerinin değerlendirilmesi. *J Dent Fac Atatürk Uni* 2019; 29:206-12.



20. Stepan H, Richter J, Kley K, Jank A, Schaarschmidt W, Ebert T, et al. Serum levels of growth arrest specific protein 6 are increased in preeclampsia. *Regul Pept* 2013; 182:7–11.
21. Linger RM, Keating AK, Earp HS, Graham DK. TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. *Adv Cancer Res* 2008; 100:35-83.
22. Angelillo-Scherrer A, de Frutos P, Aparicio C, Melis E, Savi P, Lupu F et al. Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. *Nat Med* 2001; 7:215-21.
23. Lu Q, Lemke G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family. *Science* 2001; 293:306-11.
24. Scott RS, McMahon EJ, Pop SM, Reap EA, Caricchio R, Cohen PL, et al. Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature* 2001; 411:207-11.
25. Laurence S, Lemarie C, Blostein M. Growth arrest-Specific Gene 6(Gas-6) and Vascular Hemostasis. *Am Soc Nutr* 2012; 196-203.
26. Ekman C, Linder A, Akesson P, Dahlbäck B. Plasma concentrations of Gas6 (growth arrest specific protein 6) and its soluble tyrosine kinase receptor Axl in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. *Crit Care* 2010; 14:R158.
27. Balogh I, Hafizi S, Stenhoff J, Hansson K, Dahlbäck B. Analysis of Gas6 in human platelets and plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1280-1286.
28. Kuo FC, Hung YJ, Shieh YS, Hsieh CH, Hsiao FC, Lee CH. The levels of plasma growth arrest – specific protein 6 is associated with insulin sensitivity and inflammation in women. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 304-309.
29. Eroglu M, Özakpınar O.B, Turkgeldi L, Sahin S, Herkiloglu D, Durukan B et al. Plasma levels of growth arrest specific protein 6 are increased in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Eur Rev Med Pharmacolog Sci* 2014; 18:1554-8.
30. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:339-52.
31. Hsiao FC, Lin YF, Hsieh PS, Chu NF. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E267-74.
32. Borgel D, Clauser S, Bornstain C, Bièche I, Bissery A, Remones V, et al. Elevated growth-arrest-specific protein 6 plasma levels in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:219–22.
33. Goyal L, Bey A, Gupta ND, Sharma VK. Comparative evaluation of serum C-reactive protein levels in chronic and aggressive periodontitis patients and association with periodontal disease severity. *Contemp Clin Dent* 2014; 5:484-8.
34. Ishikawa M, Sonobe M, Nakayama E, Kobayashi M, Kikuchi R, Kitamura J, et al. Higher expression of receptor tyrosine kinase Axl, and differential expression of its ligand, Gas6, predict poor survival in lung adenocarcinoma patients. *Ann Surg Oncol* 2013; 3:467-76.
35. Whitman SP, Kohlschmidt J, Maharry K, Volinia S, Mrózek K, Nicolet D, et al. GAS6 expression identifies high-risk adult AML patients: potential implications for therapy. *Leukemia* 2014; 28:1252-82.

Yazışma Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Nur BALCI
İstanbul Medipol Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: nbalci@medipol.edu.tr

