TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN MAKROFAJ İLİŞKİLİ MOLEKÜLLER ÜZERİNE ETKİSİ

NİMET GÜL GÖRGÜLÜ

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. BAŞAK DOĞAN

2022-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN MAKROFAJ İLİŞKİLİ MOLEKÜLLER ÜZERİNE ETKİSİ

NİMET GÜL GÖRGÜLÜ

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. BAŞAK DOĞAN

2022-İSTANBUL

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 olmadığı beyan ederim.

Nimet Gül Görgülü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin ilk gününden itibaren emeğini benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini özveri ve içtenlikle paylaşan, mesleki ve akademik gelişimime büyük katkı sağlayan, sevgili ve kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Başak DOĞAN'a,

Derin bilgi ve tecrübesini her zaman şevkle paylaşan ve ihtiyacım olduğunda her zaman yardım elini uzatan çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Leyla KURU'ya,

Teorik ve pratik her türlü konuda yol göstermekten çekinmeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Birkan AĞRALI, Dr. Öğr. Üy. Kemal Naci KÖSE, Dr. Öğr. Üy. Selin YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üy. Hafize ÖZTÜRK ÖZENER'e,

Doktora eğitimimdeki yol arkadaşlarım Ayşe SAATMAN, Kübra KUNDAK, Nadin Gemrekoğlu, Volkan ARIKAN, Bahadır Kıralı, Ece TAŞKIN, Mümin Çalık, Onur EROĞLU, Ece YETİŞ ve Damla ÖZTÜRK'e,

Doktora eğitimimi sıcak ve samimi bir ortamda keyifle geçirmemi sağlayan eski ve yeni tüm çalışma arkadaşlarıma ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı personeline,

Lisans ve doktora eğitim hayatımın en büyük destekçisi teyzem Mürüvvet LEBLEBİCİOĞLU'na,

Koşulsuz sevgileriyle bana zorluklarla baş edebilme gücünü veren, varlıklarından güç aldığım annem Nadide SİPAHİ, babam Akif SİPAHİ, kardeşlerim CEM SİPAHİ ve Derya LEBLEBİCİOĞLU'na

Hayattaki en büyüm şansım, kalbimi ısıtan canım eşim Ozan GÖRGÜLÜ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-A-230119-0014 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ v
TABLOLAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
RESİMLER LİSTESİ ix
1. ÖZET 1
2. SUMMARY 2
3. GİRİŞ VE AMAÇ 3
4. GENEL BİLGİLER 6
4.1. Periodonsiyumun Yapısı 6
4.2. Periodontal Sağlık 6
4.3. Periodontal Hastalıklar 7
4.3.1. Periodontal hastalıkların sınıflaması 8
4.3.1.1. Amerikan periodontoloji akademisi 1999 sınıflaması 8
4.3.1.2. Amerikan periodontoloji akademisi ve Avrupa periodontoloji federasyonu 2018 sınıflaması 12
4.3.2. Periodontal hastalık patogenezi 18
4.3.3. Makrofajların periodontal hastalık patogenezindeki rolü 20
4.3.4. Matriks metalloproteinaz-8 21
4.3.5. Makrofaj aktive edici faktör 24
4.3.6. Makrofaj enflamatuvar protein-1α 24
4.3.7. Makrofaj koloni stimüle edici faktör 26
4.3.8. İnterlökin-34 27
4.4. Tükürük 27
4.5. Cerrahisiz Periodontal Tedavi ve Sonrasında İyileşme 29
5. GEREÇ VE YÖNTEM 31
5.1. Çalışma Gücünün Hesaplanması 31
5.2. Hasta Seçimi 31
5.3. Çalışma Planı 32
5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler 32
5.4.1. Plak indeks 34

5.4.2. Gingival indeks 34
5.4.3. Sondalama derinliği 35
5.4.4. Sondalamada kanama 35
5.4.5. Klinik ataşman seviyesi 35
5.5. Klinik İşlemler 35
5.5.1. Cerrahisiz periodontal tedavi 35
5.5.2. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 36
5.6. Tükürük ve Serum Örneklerinin Toplanması 36
5.7. Biyokimyasal İşlemler 37
5.7.1. Tükürük ve serum MMP-8 seviyelerinin belirlenmesi 38
5.7.2. Tükürük ve serum MAF seviyelerinin belirlenmesi 41
5.7.3. Tükürük ve serum MIP-1α seviyelerinin belirlenmesi 42
5.7.4. Tükürük ve serum M-CSF seviyelerinin belirlenmesi 43
5.7.5. Tükürük ve serum IL-34 seviyelerinin belirlenmesi 44
5.8. İstatiksel Değerlendirme 46
6. BULGULAR 47
6.1. Demografik Veriler 47
6.2. Klinik Veriler 48
6.3. Biyokimyasal Veriler 54
6.4. Korelasyonlar 59
6.4.1. Tüm bireylerin yaş başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar 59
6.4.2. Tedavi gruplarının başlangıç ve 3. ay biyokimyasal ve klinik parametreler arasındaki korelasyonlar 61
6.5. Biyokimyasal Parametrelerin Gingivitis, P-III-B ve P-III-C Hasta Grupları ile İlişkileri 63
6.6. Alıcı İşlem Karakteristik Analizi 65
6.6.1. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyleri ve gingivitisli hastaları ayırt etme yetenekleri 65
6.6.2. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyleri ve P-III-B hastaları ayırt etme yetenekleri 67
6.6.3. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyleri ve P-III-C hastaları ayırt etme yetenekleri 69
6.6.4. Biyokimyasal verilerin periodontitisli bireyleri periodontitis olmayan bireylerden ayırt etme yetenekleri 71

7. TARTIŞMA ve SONUÇ 73
8. KAYNAKLAR 93
9. EKLER 118
10. ÖZGEÇMİŞ 134

KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

%: yüzde

°C: Santigrat derece

α: Alfa

β: Beta

AgP: Agresif Periodontitis

AHE: Ağız Hijyen Eğitimi

AUC: Eğri Altında Kalan alan

CCL: C-C motif Kemokin Ligandı

CPT: Cerrahisiz Periodontal Tedavi

CSF-1R: Koloni Stimüle Edici Faktör-1 Reseptörü

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

GA: Güven Aralığı

Gİ: Gingival İndeks

IFMA: İmmunoflorometrik Analiz

IL: İnterkökin

KAK: Klinik Ataşman Kaybı

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

KP: Kronik Periodontitis

LPS: Lipopolisakkarit

MAF: Makrofaj Aktive Edici Faktör

M-CSF: Makrofaj Koloni Stimüle

MIP: Makrofaj Enflamatuvar Protein

µl: Mikrolitre

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Matriks Metalloproteinaz

NSPT: Non-Surgical Periodontal Treatment

NFkB: Nükleer Faktör kappa B

ng: Nanogram

nm: Nanometre

Ort: Aritmetik ortalama

P-III-B: Periodontitis Evre III Derece B

P-III-C: Periodontitis Evre III Derece C

PD: Probing Depth

Pİ: Plak İndeks

PİOS: Peri-İmplant Oluğu sıvısı

pg: Pikogram

PMN: Polimorfonüklear lökositler

RANK: Nüklear Faktör Kappa B'nin Reseptör Aktivatör

RANKL: Nüklear Faktör Kappa B'nin Reseptör Aktivatör Ligandı

ROC: Alıcı işlem karakteristikleri (*Receiver Operating Characteristic*)

rpm: Round per minute

SD: Sondalama Derinliği

SK: Sondalamada Kanama

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

SS: Standart sapma

Th: Yardımcı T hücre

TNF: Tümör Nekröz Faktör

γ: Gama

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. 2018 Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflaması (Caton ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)..... 13
Tablo 2. Periodontitis evreleri (Tonetti ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)..... 14
Tablo 3. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)..... 15
Tablo 4. Klinik çalışma planı..... 33
Tablo 5. Çalışma gruplarına ait demografik veriler..... 47
Tablo 6. Tüm çalışma gruplarına ait klinik parametrelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması..... 51
Tablo 7. Periodontitis gruplarının SD=4-6 mm yüzdesi, SD>6 mm yüzdesi, SD≥5 mm+SK yüzdesi, başlangıçta SD=4-6 mm ve SD> 6mm olan bölgelerin ortalamalarının karşılaştırılması..... 53
Tablo 8. Tüm çalışma gruplarına ait tükürük biyokimyasal verilerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması..... 55
Tablo 9. Tüm çalışma gruplarına ait serum biyokimyasal verilerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması..... 58
Tablo 10. Tüm bireylerin başlangıç biyokimyasal parametrelerinin yaş, klinik parametreler ile korelasyonları..... 60
Tablo 11. Tedavi gruplarının biyokimyasal parametrelerinin klinik parametreler ile başlangıç ve CPT sonrası 3. aydaki korelasyonları..... 62
Tablo 12. Biyokimyasal parametrelerin gingivitis, P-III-B ve P-III-C hastalıkları ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi..... 64
Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin gingivitis grubu için ROC analizi..... 65
Tablo 14. Biyokimyasal parametrelerin P-III-B grubu için ROC analizi..... 67
Tablo 15. Biyokimyasal parametrelerin P-III-C grubu için ROC analizi..... 69
Tablo 16. Biyokimyasal parametrelerin periodontitis grupları için ROC analizi..... 71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Periodontitiste polarize makrofajların rolleri (Sun ve ark., 2021'den değiştirilerek kullanıldı) 22
Şekil 2. Ağız sıvılarında MMP-8 kaynakları (Gul ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanıldı) 23
Şekil 3. MIP-1α'nın periodontal hastalıktaki rolü (Bhavsar ve ark., 2015'den değiştirilerek kullanıldı) 25
Şekil 4. M-CSF ve IL-34'ün kemik yıkımındaki rollerinin şematik gösterimi (Giannobile, 2008'den değiştirilerek kullanıldı) 26
Şekil 5. MMP-8 için standart dilüsyon işlemi 39
Şekil 6. MAF için standart dilüsyon işlemi 41
Şekil 7. MIP-1α için standart dilüsyon işlemi 42
Şekil 8. M-CSF için standart dilüsyon işlemi 43
Şekil 9. IL-34 için standart dilüsyon işlemi 44
Şekil 10. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin gingivitis grubu için ROC eğrileri 66
Şekil 11. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin P-III-B grubu için ROC eğrileri 68
Şekil 12. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin P-III-C grubu için ROC eğrileri 70
Şekil 13. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin periodontitis grupları için ROC eğrileri 72

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. Tükürük örneklerinin toplanması, **a.** tükürüğün cam beherde toplanması, **b.** toplanan tükürüğün cam beherden propilen tüpe aktarılması 36
Resim 2. Serum örneklerinin toplanması a. kan alma işlemi, b. santrifüj öncesi, c. santrifüj sonrası elde edilen serumun mikro pipet yardımıyla alınması, d. serumun propilen tüpe aktarılması 37
Resim 3. ELISA kitleri **a.** Elabscience MMP-8 ELISA kiti, **b.** Bioassay Technology Laboratory MAF ELISA kiti, **c.** Elabscience MIP-1α ELISA kiti, **d.** Elabscience M-CSF ELISA kiti, **e.** MyBioSource IL-34 ELISA kiti 38
Resim 4. Tükürük santrifüjü 38
Resim 5. Biyokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar **a.** inkübasyon için kullanılan etüv cihazı, **b.** otomatik yıkama cihazı 39
Resim 6. ELISA testi uygulaması **a.** otomatik pipet yardımıyla kuyulara substrat çözeltisinin eklenmesi, **b.** substrat çözeltisi eklendikten sonra plakanın görüntüsü, **c.** otomatik pipet yardımıyla kuyulara durdurma solüsyonu eklenmesi, **d.** durdurma solüsyonu eklendikten sonra plakanın görüntüsü 40
Resim 7. Plakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi 45
Resim 8. Sağlıklı gruba ait bir hastanın **a.** ağız içi klinik görüntüsü, **b.** radyografik görüntüsü 48
Resim 9. Gingivitis grubuna ait bir hastanın **a.** CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, **b.** CPT öncesi radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, **d.** CPT sonrası ağız içi klinik görüntüsü 48
Resim 10. P-III-B grubu bir hastanın **a.** CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, **b.** CPT öncesi radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, **d.** CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü 49
Resim 11. P-III-C grubu bir hastanın **a.** CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, **b.** CPT öncesi radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, **d.** CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü 49

1. ÖZET

Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Makrofaj İlişkili Moleküller Üzerine Etkisi

Öğrenci Adı: Nimet Gül GÖRGÜLÜ
Danışman Adı: Prof. Dr. Başak DOĞAN
Anabilim Dalı: Periodontoloji

Amaç: Farklı periodontal duruma sahip bireylerde; tükürük ile serum matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), makrofaj enflamatuvar protein-1α (MIP-1α), makrofaj aktive edici faktör (MAF), interlökin-34 (IL-34) seviyelerinin karşılaştırılması ve cerrahisiz periodontal tedavinin (CPT) bu moleküller üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 20 sağlıklı, 20 gingivitis, 20 periodontitis evre III derece B (P-III-B) ve 25 periodontitis evre III derece C (P-III-C) bireyler dahil edildi. Gingivitis ve periodontitis gruplarına CPT uygulandı. Başlangıçta tüm bireylerin, CPT sonrası 1. ve 3. aylarda tedavi gruplarının periodontal parametreler ölçülüp tükürük ile serum örnekleri toplandı. MMP-8, M-CSF, MIP-1α, MAF, IL-34 seviyeleri ELISA yöntemiyle analiz edildi.

Bulgular: Tüm klinik parametreler CPT sonrasında tüm gruplarda anlamlı olarak iyileşme gösterdi (p<0,05). Başlangıçta tükürük MMP-8 seviyesi, sağlıklı gruba göre diğer gruplarda daha yüksek tespit edildi (p<0,05). P-III-C grubunda P-III-B grubuna göre başlangıçta daha yüksek olan tükürük MMP-8 seviyesi (p=0,044), iki periodontitis grubunda CPT sonrası tüm dönemlerde düştü (p<0,05). Tükürük MAF seviyesi başlangıçta P-III-B ve P-III-C gruplarında, sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit edildi (p<0,05) ve bu gruplarda CPT sonrası 1. ve 3. aylarda başlangıca göre düşüş görüldü (p<0,05). Tükürük IL-34 seviyesi sağlıklıya göre gingivitis ve P-III-C grubunda daha yüksekti (p<0,05).

Sonuçlar: Tükürük MMP-8 ve MAF, P-III-B ve P-III-C ile ilişkili, tükürük IL-34 ise gingivitis ve P-III-C ile ilişkili tespit edildi. Periodontitiste MMP-8 ile MAF'ın periodontal tedavinin takibinde kullanılabileceği ortaya koyuldu.

Anahtar Sözcükler: Periodontitis, gingivitis, matriks metalloproteinaz, tükürük, serum

2. SUMMARY

The Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Macrophage Related Molecules

Student Name: Nimet Gül GÖRGÜLÜ
Name of Supervisor: Professor Başak DOĞAN
Department: Periodontology

Objective: This study aimed to compare the levels of matrix metalloproteinase-8 (MMP-8), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α), macrophage-activating factors (MAF), interleukin-34 (IL-34) in saliva and serum of different periodontal conditions and to evaluate the effect of non-surgical periodontal treatment (NSPT).

Material and Methods: A totally 85 individuals consisting of 20 periodontally healthy, 20 gingivitis, 20 periodontitis stage III grade B (P-III-B) and 25 periodontitis stage III grade C (P-III-C) were recruited to the study. NSPT was performed for gingivitis and periodontitis patients. The periodontal parameters were recorded, saliva and serum samples were obtained from all participants at baseline. In treatment groups, the periodontal parameters were reevaluated, and the samples were recollected at 1 and 3 months following the NSPT. MIP-1α, MAF, MMP-8, M-CSF, IL-34 levels were analyzed by ELISA.

Results: All clinical parameters improved in all time points in all treatment groups (p<0,05). At baseline, salivary MMP-8 levels were higher in treatment groups than the healthy group (p<0,05). Salivary MMP-8 levels, higher at baseline in P-III-C group than P-III-B group (p=0,044) and decreased in all time points (p<0,05). Salivary MAF levels were lower in healthy group than P-III-B and P-III-C groups (p<0,05), and decreased at 1st and 3rd months (p<0,05). Salivary IL-34 levels were higher in gingivitis and P-III-C groups than healthy controls (p<0,05).

Conclusion: High salivary MMP-8 and MAF levels were associated with P-III-B and P-III-C and salivary IL-34 levels with gingivitis and P-III-C. NSPT was remarkably reduced salivary MMP-8 and MAF levels in periodontitis groups.

Key words: Periodontitis, gingivitis, matrix metalloproteinase, saliva, serum

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar; dişeti, periodontal ligament ve alveolar kemik olmak üzere dişi çevreleyen yapıları etkileyen, periodontal cep formasyonu ve alveoler kemik kaybıyla karakterize kronik enflamatuvar hastalıklardır (Offenbacher, 1996). Küresel nüfusun yaklaşık %20-50'sinde periodontal hastalıkların görülmesi nedeniyle bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (Nazir, 2017). Periodontal hastalık ve durumların 1999 yılında oluşturulan sınıflaması Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2018 Dünya Çalıştayı'nda yenilenmiştir (Caton ve ark., 2018). Periodontal hastalıklar içinde yer alan plağa bağlı gingivitis, dişeti kenarında bulunan plak birimine bağlı olarak görülen iltihabi cevaptır. Enflamasyonun klinik belirtileri serbest veya yapışık dişeti ile sınırlı olup mukogingival birleşime, periodontal ataşmana veya alveol kemiğine ilerlememiştir (Murakami ve ark., 2018). Periodontitiste ise, enflamasyondan bağ dokusu, periodontal ataşman ve alveol kemiği de etkilemiştir (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontal hastalığın doğru teşhisi periodontal tedavinin başarısı için önemlidir (Kinane ve ark., 2017). Her ne kadar geleneksel klinik periodontal parametreler hala teşhis için en iyi yöntem olsa da periodontal hastalığın o andaki aktivitesi veya gelecekteki yapısal kayıp riskini belirleyemezler. Ayrıca, bazı bireyler periodontitise daha yatkın olabilmekte ve periodontal tedaviye yanıt vermeyebilmektedir(Korte ve Kinney, 2016). Bu nedenle, araştırmacılar erken teşhiste kullanılabilecek ve periodontitis evreleri ile derecelerinin belirlenmesinde yardımcı olabilecek biyobelirteçlere odaklanmışlardır (Korte ve Kinney, 2016; Tonetti ve ark., 2018; Arias-Bujanda ve ark., 2020).

Biofilm içinde bulunan mikroorganizma ve mikrobiyal ürünler, periodontal dokuların yıkımından sorumlu ana etiyolojik faktörlerdir. Mikroorganizma kaynaklı ürünlerin ve antijenlerin, doğal immün sistemi aktive etmesi ve lokal enflamatuvar cevabı stimüle etmesi sonucunda periodontal hastalık oluşmaktadır (Darveau, 2009). Enflamasyonun erken evresinde nötrofiller ve makrofajlar rol oynar ve bu genellikle dişetinde kanama, ödem ve kızarıklık gibi klinik bulgularının tespit edilebildiği basamaktır. Makrofajlar; enflamasyonun her aşamasında bulunan hücrelerdir. Başlıca fonksiyonları bakterilerin yok edilmesi, diğer hücrelerin enfeksiyon bölgesine gelmesi, fazla nötrofillerin temizlenmesi, sitokinlerin ile kemokinlerin üretimi ve lenfosit kaynaklı kazanılmış

immün yanıtın aktivasyonunu içermektedir (Ohlrich ve ark., 2009). Enflamatuvar süreçte makrofajlardan salınan ve makrofajların fonksiyonunu etkileyen birçok farklı molekül vardır. Makrofaj enflamatuvar protein 1-α (MIP-1α), bakteriyel endotoksinler ile stimüle edilen makrofajlar tarafından üretilmektedir. Bu sinyalleşme proteinleri şiddetli enflamatuvar bir etkiye neden olmakta ve diğer proenflamatuvar sitokinlerin sentezinde ve dağılmasında rol oynamaktadır (Korte ve Kinney, 2016). Makrofaj aktive edici faktör (MAF) ise makrofajların kümeleşmesi, aktivasyonu ve fonksiyonunda görev almaktadır. MAF; antijenler, mitojenler veya enflamatuvar sitokinler ile aktive olmuş T-lenfositler, diğer makrofajlar ve endotelyal hücreler tarafından sentezlenmektedir. MAF, makrofaj aktivasyonunu stimüle edebilir ve böylece makrofajların fagositozunu ve mikroorganizmaların sindirimine katkıda bulunmaktadır (Jou ve ark., 2013).

Enflamasyon, bu erken aşamada nötrofiller ve makrofajların fonksiyonu ile sınırlı kalabilir ve ortadan kaldırılır ya da diğer hücrelerin ve yapıların dahil olduğu kronik enflamatuvar bir lezyona dönüşebilir. Enflamatuvar sürecin uzaması ve kronikleşmesi durumunda, enflamasyon nedeniyle direkt doku yıkımına bağlı olarak alveolar kemik dahil olmak üzere yumuşak ve sert dokuların yıkımı gözlenmektedir (Van Dyke ve Serhan, 2003; Serhan ve ark., 2008; Ohlrich ve ark., 2009). Proteolitik matriks metalloproteinaz (MMP) enzimleri enflamatuvar hastalıklarda doku yıkımı sürecinde önemli rol oynamaktadırlar (Uitto ve ark., 2003; Sorsa ve ark., 2004). MMP seviyesinin artması sonucu, bağ dokusu ve alveolar kemikten kolajen yıkımı başlamaktadır (Kinane ve ark., 2003). MMP'ler arasında MMP-8 periodontitiste ana kolajenazdır; infiltre olan polimorfonüklear lökositlerin (PMN) yanı sıra makrofajlar, plazma hücreleri ve lokal hücreler tarafından salgılanmaktadır (Hanemaaijer ve ark., 1997; Tervahartiala ve ark., 2000; Wahlgren ve ark., 2001; Prikk ve ark., 2002). Kemik rezorpsiyonu; makrofajların osteoklastlara farklılaşması sonucunda gözlenmektedir. Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), diğer adıyla koloni stimüle edici faktör-1; monositlerin, makrofajların, osteoklast progenitör hücrelerinin hayatta kalmasının, proliferasyonun ve farklılaşmasının asıl düzenleyicisidir (Pixley ve Stanley, 2004; Wei ve ark., 2010; Yang ve ark., 2014). Interlökin-34 (IL-34); M-CSF'nin yerini alabilir ve M-CSF'nin yaptığı gibi makrofajların osteoklasta farklılaşmasını destekleyebildiği için osteoklastogenezde önemli rol oynamaktadır (Baud'Huin ve ark., 2010).

MMP-8 literatürde en çok araştırılmış olan moleküllerden birisidir (Arias-Bujanda ve ark., 2020). MMP-8'in yeni sınıflamaya entegre edilebileceği ve biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (Sorsa ve ark., 2020; Deng ve ark., 2021). İki farklı evre periodontitis ve gingivitis gruplarında cerrahisiz periodontal tedavinin (CPT) MMP-8 üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bilgimiz dahilinde bulunmamaktadır. MAF ile periodontal hastalık ilişkisini inceleyen tek bir yayın bulunmaktadır ve tükürükte MAF seviyesinin periodontitisin şiddeti arttıkça arttığını bildirmişlerdir (Zhang ve ark., 2016). Yeni sınıflamada tükürük ve serumda seviyelerini inceleyen veya CPT'nin etkisinin değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmalar tükürük MIP-1α seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre periodontitiste daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Al-Sabbagh ve ark., 2012; Ebersole ve ark., 2015). Ancak CPT sonra MIP-1α seviyelerine ilişkin sınırlı ve tutarsız veriler mevcuttur. Tükürük ve serumda artış olduğu (Martins ve ark., 2019; Grande ve ark., 2020) veya tükürükte değişikliğin olmadığı rapor edilmiştir (Sexton ve ark., 2011). Literatürde M-CSF'ün periodontal hastalık ile sağlık durumunu ayrıt edebildiğini gösteren çalışmaların (Lira-Junior ve ark., 2017; Lira-Junior ve ark., 2021) yanında iki grup arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Lira-Junior ve ark., 2017). CPT ile seviyesinin düştüğünü (Martinez ve ark., 2017), değişiklik olmadığını (Lira-Junior ve ark., 2021) veya arttığını (Martins ve ark., 2019) gösteren çalışmalar bulunmaktadır. IL-34'ün periodontal hastalıktaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Tükürükte IL-34 seviyesinin periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (Martinez ve ark., 2017; Lira-Junior ve ark., 2021), dişeti oluğu sıvısında (Kong ve ark.) IL-34'ün periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Guruprasad ve Pradeep, 2018; Doğan ve ark., 2021). CPT ile IL-34 seviyesinin tükürükte değişmediği (Martinez ve ark., 2017), arttığı (Lira-Junior ve ark., 2021) veya DOS'de düştüğü (Guruprasad ve Pradeep, 2018; Doğan ve ark., 2021) tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, gingivitisli, P-III-B'li, P-III-C'li hastalarda ve sağlıklı bireylerde tükürük ile serumda MMP-8, M-CSF, MIP-1α, MAF, IL-34 seviyelerinin değerlendirmesi ve CPT'nin tükürükteki bu molekül seviyelerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodonsiyumun Yapısı

Periodonsiyum; dişeti, alveolar kemik, periodontal ligament ve sement olmak üzere dişin destek dokularından oluşmaktadır (Schroeder, 1986).

Dişeti, alveolar kemiğini ve dişin kolesini sıkıca saran tıkız bir dokudur (Hassel, 1993; Bartold ve ark., 2000; Nanci ve Bosshardt, 2006). Dişetinin morfolojisi; alveol kretinin boyut ve şekline (Wheeler, 1961) dişin morfolojisine ile alveolar kemikteki pozisyonuna ve interproksimal kontak alanının genişliğine (Fiorellini ve Stathopoulou, 2015) göre değişiklik göstermektedir.

Alveolar kemik, maksilla ve mandibulanın dişi destekleyen kısmıdır. Dişler sürmeye başladığında oluşur, dişin kaybıyla alveolar kemik de rezorbe olmaktadır. (Fiorellini ve Stathopoulou, 2015).

Periodontal ligament; diş kökünü sarar ve sement ile alveolar kemik arasındaki boşluğu doldurur. Dişi alveolar kemiğe bağlayan hücresel ve damarsal açıdan zengin yoğun fibröz bağ dokusudur (McKee ve ark., 1996).

Sement; kalsifiye, damarsız mezenkimal bir doku olup anatomik kökün dış formunu oluşturmaktadır (Fiorellini ve Stathopoulou, 2015). Periodontal ligamentte bulunan kolajen lifler sement içine gömülü halde bulunmaktadır. Bu sayede de dişi periodontal ligamente bağlamaktadır (Sicher, 1962).

4.2. Periodontal Sağlık

Sağlık; yalnızca hastalık ya da sakatlık olmaması değil, fiziksel, mental ve sosyal anlamda tam olarak iyi olma halidir (https://www.who.int/about/governance/constitution, Erişim tarihi: 16 Nisan 2022). Dünya Sağlık Örgütü'nün bu tanımına göre periodontal sağlık; bireyin normal olarak fonksiyon görebildiği ve geçmiş hastalıktan dolayı mental ve fiziksel olarak acı çekmediği, periodontal hastalıktan bağımsız bir durum olarak değerlendirilmektedir.

Periodontal sağlık durumu; ataşman kaybının, sondalamada kanamanın (SK), kızarıklık, klinik şişlik ödem veya pü akışının olmadığı ve hiçbir yerde sondalama derinliğinin (SD) 3 mm'den fazla olmamasıdır. Ancak bu terim gerçekçi olmadığı için klinik olarak sağlıklı terimi, SK ve DOS'deki enflamatuvar belirteçler gibi

enflamasyonun klinik göstergelerinin yokluğunu ya da çok düşük seviyesini gösteren dokuyla ilişkilendirilmiştir (Lang ve Bartold, 2018). Bu nedenle, periodontal sağlığın klinik olarak değerlendirilmesi gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlar ile ilişkili hastalıkların yokluğuna dayandırılmaktadır. Bu kapsama gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlar ile ilişkili hastalıkları geçirmiş, tedavi olmuş klinik olarak dişeti enflamasyonu semptomlarının gözlemlenmediği bireyler de dahil edilmektedir (Chapple ve ark., 2018). Ayrıca, klinik olarak sağlıklı periodonsiyum, hemostaz durumunda ve normal seviyede biyolojik ve immün belirteçleri içeren fizyolojik immün yanıtı da kapsamaktadır. Klinik olarak sağlıklı dişeti ile ilişkili nötrofilik infiltrasyon immün sistemin gözetimi altında ve belli bir biyolojik seviyededir (Lang ve Bartold, 2018).

Sağlıklı periodonsiyum ve azalmış periodontal destekli stabil bir periodonsiyum için klinik parametrelerin; SD≤3 mm ve SK<%10 olması beklenmektedir (Ramseier ve ark., 2015; Trombelli ve ark., 2018).

Radyografik değerlendirme periodonsiyumun klinik değerlendirmesinin kritik bir bileşenini oluşturmaktadır. Normal, anatomik olarak sağlam bir periodonsiyumun radyografik özellikleri, sağlıklı bir lamina durayı (hem lateral hem de alveolar kret), furkasyon alanlarında kemik kaybının olmamasını ve ortalama olarak alveol kret tepesinin en kronal bölümünden mine-sement sınırına 2 mm'lik bir mesafe olmasını içermektedir. Sağlıklı bireylerde mine sement sınırından alveol krete kadar olan mesafe 1,0 ile 3,0 mm arasında değişmektedir (Schei ve ark., 1959; Wikner ve ark., 1990).

4.3. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar oldukça yaygın olup her yaş ve cinsiyette görülebilir. Bu hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi, ağızdaki fonksiyon gören dişlerin ömrünü uzatacağı için bireylerin hayat kalitesinin artmasına da yardımcı olmaktadır (Wehmeyer ve ark., 2014). Dişeti oluğu içinde bulunan dental plak ile konak cevabı arasındaki etkileşimler sonucu oluşan bu kronik enflamatuvar hastalıkların (Page ve Schroeder, 1976; Kornman ve ark., 1997; Schenkein, 2006; Kornman, 2008), etiyolojik faktörü dental plak ve ağız boşluğunda bulunan patojen bakterilerdir (Socransky ve Haffajee, 1994; Whittaker ve ark., 1996; Marsh, 2006). Bakteriler periodontal hastalığın başlamasında temel unsur olmasına rağmen hastalığın

gelişmesinden tek başına sorumlu değildir (Feng ve Weinberg, 2006; Marsh ve Devine, 2011). Konağın bu bakterilere verdiği cevap, periodontal hastalığın şiddetini ve hızını belirlemektedir (Kornman ve ark., 1997; Williams, 2008; Darveau, 2009; Ebersole ve ark., 2013).

Kronik enflamasyonda doku yıkımı ve iyileşme genellikle aynı anda gerçekleşmektedir; ancak bu denge hassastır. Ağız boşluğunda sürekli bulunan bakteriler enflamatuar cevabı başlatarak gingivitise neden olabilmektedir. Hastalığa yatkın bireylerde dişeti enflamasyonu ve klinik ataşman kaybının (KAK) görüldüğü periodontal hastalığın geri dönüşümsüz tipi olan periodontitise dönüşebilmektedir (Yucel-Lindberg ve Båge, 2013).

4.3.1. Periodontal hastalıkların sınıflaması

4.3.1.1. Amerikan periodontoloji akademisi 1999 sınıflaması

1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından yapılan uluslararası çalıştayda periodontal hastalıklar sınıflandırılmıştır (Armitage, 1999). Gingivitis geri dönüşümlü olup ataşman ve alveol kemiği kaybı görülmez, ancak, tedavi edilmediği takdirde periodontitise dönüşebilmektedir (Socransky ve Haffajee, 1992). Periodontitiste dişeti, periodontal ligament ve alveol kemiğinin etkilenmesine bağlı olarak diş kayıpları görülebilmektedir. Periodontitis; kronik periodontitis (KP), agresif periodontitis (AgP) ve sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır (Armitage, 1999).

Gingivitis dişetinin enflamasyonudur ve bağlantı epiteli dişe orijinal seviyesinden tutunmaktadır. 1999'daki sınıflamada dental plağa bağlı gingivitis ve plağa bağlı olmayan gingivitis olmak üzere ikiye ayrılmıştır (Armitage, 1999). Dental plağa bağlı gingivitis; dental plak, hormonal değişiklikler, ilaçlar, sistemik hastalıklar ve yetersiz beslenme ile ilişkilidir (Mariotti, 1999) ve en sık görülen dişeti hastalığıdır (Aldred ve Bartold, 1998). Dental plağa bağlı dişeti hastalıklarının ortak özellikleri;

- Belirti ve semptomlar dişeti ile sınırlıdır.
- Dental plak varlığı lezyonlara neden olur ve/veya lezyonların ilerlemesine neden olur.

- Enflamasyonun klinik belirtilerini göstermektedir (ödem veya fibrozise bağlı dişeti konturlarının büyümesi, kırmızıya ve/veya mavimsi kırmızıya renk değişimi, sulkular sıcaklığın artması, SK, dişeti eksudasında artış).
- Ataşman seviyesinde kayıp olmayan periodonsiyumda stabil ataşman seviyesi veya kayıp yaşanmış periodonsiyumda stabil klinik ataşman seviyesi (KAS) ile ilgili klinik belirti ve bulgular bulunmaktadır.
- Etiyolojik faktörün uzaklaştırılmasıyla hastalık geri dönüşümlüdür.
- Diş etrafındaki ataşman kaybında öncü rol oynamaktadır (Mariotti, 1999).

İnsanda yapılan deneysel gingivitis çalışmalarında plaktaki bakteriyel etiyoloji görülmüş; böylece plak ile dişeti enflamasyonu arasındaki ilişki kabul edilmiştir (Löe ve ark., 1965). Epidemiyolojik bilgiler; sadece dental plağa bağlı gingivitisin dişleri olan tüm yaş grubundaki popülasyonda yaygın görüldüğünü ve periodontal hastalığın en sık görülen formu olduğunu göstermiştir (Page, 1985).

Sadece dental plak ile ilişkili gingivitisin özellikleri;

- Plağa bağlı gingivitisin yaygınlığı; diş/kök anatomisine restoratif ve endodontik etmenlerden etkilenebilmektedir.
- Radyografide ve/veya KAS incelendiğinde destek yapıların kaybı bulunmamaktadır.
- Histopatolojisinde; bazal bağlantı epitelinde hem apikale hem laterale hücre proliferasyonunda artış, bağlantı epiteline komşu damarlarda vaskülit, kolajen fibrillerde yıkım, fibroblastlarda sitopatolojik değişimler ve enflamatuar/immün hücrelerin infiltrasyonu görülmektedir.
- Spesifik bir bakteriyel flora yoktur (Mariotti, 1999).

KP; dental plaktaki mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması sonucu dişi destekleyen dokularda enflamasyona sebep olan kronik enfeksiyöz bir hastalıktır (Berezow ve Darveau, 2011). Dünyadaki yetişkin popülasyonun %10-15'ini etkileyen KP, diş kaybının başlıca sebebi olarak gösterilmektedir (Albandar ve Rams, 2002).

1999 Uluslararası Çalıştayda belirtilen KP'nin özellikleri;

- Erişkinlerde daha yaygın olmak üzere çocuklarda ve ergenlik dönemindeki bireylerde de görülebilmektedir.
- Dokuların yıkım miktarı lokal faktörlerin varlığı ile doğru orantılıdır.

- Subgingival diştaşı sık görülen bir bulgusudur.
- Değişken bir mikrobiyal yapı ile ilişkilidir.
- İlerleme hızı yavaştan orta dereceye doğrudur ancak hızlı ilerleme dönemlerine de sahip olabilmektedir.
- Etkilediği alan ve şiddetine göre daha da sınıflandırılabilmektedir.
- Lokal, predispozan faktörler (örneğin; dişle ilişkili veya iatrojenik) ile bağlantılı olabilmektedir.
- Sistemik hastalıklar (örneğin; diabetes mellitus, HIV enfeksiyonu vb.) tarafından modifiye edilebilmekte veya bunlarla ilişkili olabilmektedir.
- Sigara tüketimi ve duygusal stres gibi sistemik hastalıklar dışındaki faktörler tarafından modifiye edilebilmektedir (Lindhe ve ark., 1999).

Cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterizedir. Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti yaşla birlikte artmaktadır. (Highfield, 2009). Periodontitisin etkilediği bölgeler, tüm ağzın ≤%30 ise lokalize, >%30 ise generalize KP olarak adlandırılır. Çalıştay aynı zamanda KAK şiddetine göre kategorilere ayırmıştır (Armitage, 1999). Buna göre; *hafif:* 1-2 mm KAK, *orta:* 3-4 mm KAK, ş*iddetli:* ≥5 mm KAK.

KP, genellikle yavaş ilerler ve ağrıya neden olmamaktadır. Bu nedenle çoğu kişi KP hastası olduğundan habersizdir. KP'li hastaların büyük çoğunluğu ilk belirti olarak ağız hijyeni prosedürleri veya yemek yeme sırasında dişeti kanamasını fark etmişlerdir. Dişeti çekilmesinin sonucu olarak oluşan siyah üçgenler veya ısıya hassasiyet nedeniyle de kişiler hastalığı fark edebilmektedirler (Dommisch ve Kebschull, 2015).

KP; dişeti kenarındaki enflamatuvar değişiklikler, periodontal cep varlığı ve KAK ile klinik olarak tespit edilir. Radyografik olarak kemik kaybının varlığı da teşhisin konmasına destek vermektedir (Dommisch ve Kebschull, 2015).

AgP; sistemik olarak sağlıklı kişilerde görülen, lokal etiyolojik faktörlerle her zaman ilişkili olmayan, periodontal dokuların hızlı yıkımı ile karakterize bir periodontal hastalıktır. Genellikle 30 yaş altı bireyleri etkiler; ancak yaş sınırlaması yoktur. Ailesel geçişlilik söz konusudur; enfeksiyon ajanlarına karşı azalmış serum antikor yanıtı görülmektedir.

AgP'in lokalize ve generalize olmak üzere iki alt tipi vardır. Lokalize AgP'nin etkilediği dişler genel olarak birinci molarlar ve kesici dişlerle sınırlıyken generalize

AgP'te birinci molar ve kesici dişler dışında en az 3 daimî diş daha etkilenmiştir. Hastalığın şiddeti, subgingival mikro florası ve genetik risk faktörleri açısından da farklılık gösterirler (Lang ve ark., 1999).

1999 Uluslararası Çalıştayda belirtilen AgP'in birincil özellikleri:

- Sistemik olarak sağlıklı
- Hızlı ilerleyen kemik yıkımı ve ataşman kaybı
- Ailesel geçişlilik

İkincil özellikleri:

- Periodontal doku yıkımı ile mikrobiyal yük miktarının orantılı olmayabilir.
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* seviyesinde artış ve bazı popülasyonlarda da *Porphyromonas gingivalis* seviyesinde de artış görülebilmektedir.
- Fagositoz anomaliler olabilmektedir.
- PGE2 ve IL-1ß seviyesinde artış gibi makrofaj cevabı şiddetlenebilir.
- KAK ve kemik kaybı kendi kendini sınırlayabilmektedir (Lang ve ark., 1999).

AgP'te periodontal yıkım KP'teki gibi patojenik mikroorganizma ve immün sistem arasındaki ilişki sonucu görülmektedir (Schenkein ve Van Dyke, 1994; Kulkarni ve Kinane, 2014) ve bu ilişki lokal ile sistemik faktörlerden etkilenmektedir (Albandar ve Rams, 2002). AgP'nin doku yıkımının mekanizması ve patolojisi KP ile benzer olsa da (Smith ve ark., 2010), konak faktörleri AgP'de daha etkilidir. Bunun yanında birçok genetik faktörün de hastalığın riskini arttırdığı düşünülmektedir (Meng ve ark., 2011; Vieira ve Albandar, 2014). KP'de ise lokal faktörlerin büyük rol oynadığı, konak faktörlerin ise etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir (Albandar, 2002). AgP'de ise az miktarda lokal etiyolojik faktör varlığına rağmen şiddetli yıkım olduğu için AgP patogenezinde dental plak ve diş taşı dışındaki faktörlerin önemi fazladır (Seidler ve ark., 1950; Baer, 1971).

AgP'de doku kaybının başladığı kesin yaş bilinmemekle birlikte, kaybedilen doku miktarından ve etkilenen dişlerin ağıza sürmesinden bu yana geçen yıl sayısına bakıldığında, KAK ve alveolar kemik kaybı hızının yüksek olduğu söylenebilir. Buradan yola çıkarak AgP'de kemik kaybının, KP'ye göre 3-4 kat daha hızlı olduğu ön görülmektedir (Baer, 1971).

AgP'nin diğer bir spesifik özelliği ise birden çok dişte gözlenen periodontal ataşman kaybı ile doku kaybının bilateral gözlenmesidir (Seidler ve ark., 1950; Baer ve ark., 1963; Baer, 1971). Daimi dentisyonda genellikle birinci molarların ve/veya insizallerin proksimal yüzeylerinden başlamaktadır. Bu nedenle de bu dişler etrafındaki periodontal destek, diğer dişlere göre daha fazla azalmıştır (Albandar, 1989; Chapple, 1997).

Radyografik olarak AgP'in erken aşamasında, daimî birinci molarların proksimal yüzeylerinde alveolar kemik kaybı vertikaldir (Høsrmand ve Frandsen, 1979; Gjermo ve ark., 1984). Aslında keserler de genellikle etkilenmiştir; ancak molarlardan daha ince proksimal yüzeyleri olduğu için kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir. Alveolar kemik defektleri genellikle ağzın sağ ve solunda paralellik gösterir, bu duruma da ayna görüntüsü şekli denir (Baer, 1971). İlerlemiş AgP hastalarında kemik yıkımı generalize hale gelebilir ve horizontal yıkım şekli gösterebilir (Albandar, 2014).

4.3.1.2. Amerikan periodontoloji akademisi ve Avrupa periodontoloji federasyonu 2018 sınıflaması

Amerikan periodontoloji akademisi ve Avrupa periodontoloji federasyonu birlikte 2018'de periodontal hastalıkları yeniden sınıflandırmışlardır (Caton ve ark., 2018) (Tablo 1). Bu sınıflamada gingivitis için enflamasyonlu dişeti bölgelerinin sayısı/yaygınlığı tanımlanmıştır. 1999'daki sınıflamada KP için yapılan yaygınlık tanımlamasına benzer şekilde; dişeti enflamasyonundan dişlerin ≤30'u etkilendiğinde lokalize, dişlerin>%30'u etkilendiğinde generalize olarak tanımlanmıştır. Buna ek olarak, sadece birkaç bölgede, ödem ya da spontan ve devamlı SK'nın aksine hafif kızarıklık ve/veya gecikmiş ve aralıklı kanamanın gözlemlendiği yani hafif enflamasyonun görüldüğü durumlarda "başlangıç gingivitisi" teriminin kullanılması önerilmiştir. Başlangıç gingivitisi, "klinik sağlık" durumunun bir parçası olarak kabul edilebilir, ancak tedavi edilmezse hızla lokalize gingivitise dönüşebilir. Hafif gingival enflamasyonda, dokunun rengi ve yapısında çok az değişiklik olan bölgeler vardır. Orta dereceli gingival enflamasyonda parlak, kızarık, ödemli, dişeti büyümesi görülen ve SK olan bölgeler vardır. Şiddetli gingival enflamasyonda ise, sondalamadan çok dokunulduğunda kanama eğilim olan aşırı kızarıklık ve ödemli bölgeler bulunur (Murakami ve ark., 2018).

Tablo 1. 2018 Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflaması (Caton ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE DURUMLAR
1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar
a. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
b. Gingivitis: Dental Biyofilm Tarafından İndüklenen
c. Gingival Hastalıklar: Dental Biyofilm Tarafından İndüklenmeyen
2. Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
a. Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar
b. Periodontal Apseler ve Endo-Perio Lezyonlar
d. Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
e. Travmatik Oklüzal Kuvvetler
f. Diş ve Proteze Bağlı Faktörler
3. Periodontitis
a. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
b. Sistemik Hastalıkların Belirtisi olan Periodontitis
c. Periodontitis
PERİ-İMPLANT HASTALIKLAR VE DURUMLAR
1. Peri-implant Sağlığı
2. Peri-implant Mukozitis
3. Peri-implantitis
4. Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Eksiklikleri

Periodontal hastalıklar ve durumların 2018'deki yeni sınıflamasında KP ile AgP'nin farklı hastalıklar olmadığını savunmuşlardır (Tonetti ve ark., 2018). Patofizyolojik ve tedavi ihtiyacı açısından bu iki hastalığın farklı sayılabilmesi için yeterli bilgi veya kanıt bulunmamaktadır (Lang ve ark., 1999; Lindhe ve ark., 1999; Fine ve ark., 2018; Needleman ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018). Bu nedenle iki hastalığı "periodontitis" başlığı altında toplamışlardır.

Periodontitis teşhisi için iki özellikten biri gerekmektedir: (1) İnterdental KAK ≥2 komşu olmayan dişte tespit edilebilir olması veya (2) ≥2 dişte bukkal ya da oral bölgede >3 mm cep oluşumuyla KAK ≥3 mm tespit edilebilir olması. Ancak bu

durumların varlığı sadece periodontitis ile ilişkili olmalıdır. Yani travma kaynaklı dişeti çekilmeleri, servikal alana uzanan diş çürükleri, üçüncü moların malpozisyonu veya çekimine bağlı ikinci moların distalindaki KAK, periodonsiyum kenarından drenajı olan endodontik lezyonlar ve vertikal kök kırıkları ile ilişkili olmamalıdır (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitisi sınıflandırırken hastalığı evrelere ve derecelere ayırmışlardır (Tablo 2 ve 3). Periodontitis evreleri, hastalığın şiddetinin ve karmaşıklığının basit bir tanımıdır; periodontitis dereceleri ise ilerleme riskini ve risk faktörü profilini betimlemektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 2. Periodontitis evreleri (Tonetti ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)

Periodontitis Evresi		**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Evre IV**
Şiddet	**En fazla yıkımın olduğu bölgede interdental KAK**	1 – 2 mm	3 – 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Kronal üçlüde (<%15)	Kronal üçlüde (%15 – %33)	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanmış	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanmış
	Diş Kaybı	Periodontitis kaynaklı diş kaybı yok		Periodontitis kayaklı diş kaybı≤4	Periodontitis kaynaklı diş kaybı≥5
Karmaşıklık	**Lokal**	En fazla SD≤4 mm Çoğunlukla horizontal yıkım	En fazla SD≤5 mm Çoğunlukla horizontal yıkım	Evre II'ye ek olarak; SD≥6 mm Vertikal Kemik yıkımı≥3mm Sınıf II veya III furkasyon tutulumu Orta seviye alveolar kemik kaybı	Evre III'e ek olarak; Şu sebepler nedeniyle kompleks tedavi ihtiyacı: • Çiğneme disfonksiyonu • Sekonder okluzal travma (diş mobilitesi≥2) • Şiddetli alveolar kemik kaybı • Okluzal boyutun çökmesi, dişlerde yer değiştirmeler • Kalan diş sayısının 20'den az olması (karşılıklı 10 çift)
Yaygınlık ve dağılım	**Evreye tanımlayıcı ekle**	Her evre için yaygınlığı, lokalize (<%30 diş etkilenmiş), generalize veya molar/kesici paterni olarak tanımla			

KAK: klinik ataşman kaybı, SD: sondalama derinliği.

Evre I periodontitis, gingivitisten periodontitise geçiş sınırındaki durumu yani KAK'nın erken evresini temsil etmektedir. Bu hastalığa sahip bireylerde, devamlılık gösteren dişeti enflamasyonu ve biyofilm disbiyosisine bağlı olarak periodontitis gelişmiştir. Bu evre hastalığın erken aşamasını gösteriyor olabilir. Bunun yanında, erken yaşta KAK görülen hastalarda, hastalığa karşı duyarlılık artmış olabileceğini de işaret edebilmektedir. Hastalık, başlangıç durumdayken konvansiyonel mekanik temizlik ve farmakolojik ajanlar ile ağız hijyeni sağlanabilmektedir. Tükürük

biyobelirteçlerinin ve/veya yeni görüntüleme teknolojilerinin değerlendirilmesi ile Evre I periodontitisin erken tanı ihtimali arttırılabilmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre II periodontitis, dikkatli klinik periodontal muayene sonrası diş destek dokularındaki yıkımın tanımlanması ile yerleşmiş periodontitisi temsil etmektedir. Bununla birlikte, düzenli kişisel bakım ve profesyonel olarak plağın uzaklaştırılması ile birlikte hastalığın ilerleyişinin durması beklenmektedir. Vaka derecesine göre daha spesifik ve karmaşık tedaviler gerekebilmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre III periodontitis durumunda, KAK fazladır ve ileri tedavi yapılmazsa diş kaybı söz konusu olabilmektedir. Bu evrede periodontal lezyonlar diş kökünün orta bölümüne kadar uzanmaktadır. Mevcut durumun tedavisi; derin kemik içi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumları, periodontal kaynaklı diş kaybı geçmişi ve lokalize alveol kreti defektlerinin varlığı ile karmaşık hale gelmektedir. Ayrıca bu durum implant tedavisini de zorlaştırmaktadır. Bu evrede diş kaybı olasılığına rağmen çiğneme fonksiyonu korunur ve mevcut periodontitis durumu karmaşık tedavi gerektirmez (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 3. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)

Periodontitis Dereceleri			**Derece A İlerleme hızı: Yavaş**	**Derece B İlerleme hızı: Orta**	**Derece C İlerleme hızı: Hızlı**
Primer kriter	**İlerlemenin direkt göstergesi**	**Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı veya KAK)**	Geçen 5 yılda kemik kaybı yok	Geçen 5 yılda kemik kaybı <2 mm	Geçen 5 yılda kemik kaybı ≥2 mm
	İlerlemenin indirekt göstergesi	**%kemik kaybı/yaş**	<0,25	0,25-1,0	>1,0
		Vaka fenotipi	Fazla biyofilm birikimi ile birlikte az seviyede yıkım	Biyofilm birikimi ile uyumlu yıkım	Biofilm birikim miktarına göre fazla yıkım; hızlı ilerleyen ve/veya erken başlangıçlı hastalığı düşündüren spesifik klinik durumlar (örneğin, molar/kesici paterni; standart bakteri kontrol tedavilerine beklenen yanıtı vermeme)
Modifiye edici faktörler	**Risk faktörleri**	**Sigara**	Sigara içmeyen	Günde <10 adet sigara içen	Günde ≥ 10 adet sigara içen
		Diyabet	Normoglisemik / diyabet teşhisi koyulmamış	Diyabet hastalarında HbA1c<%7,0	Diyabet hastalarında HbA1c≥%7,0
Periodontitisin sistemik etki riski	**Enflamatuvar yük**	**Yüksek hassasiyetli CRP**	<1 mg/l	1 – 3 mg/l	>3 mg/l
Biyobelirteçler	**KAK/kemik kaybı indikatörleri**	**Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, serum**	?	?	?

KAK: klinik ataşman kaybı, HbA1c: glikolize hemoglobin, CRP: C-reaktif protein.

Evre IV periodontitis durumunda, hastalık periodontal destek dokulara ciddi hasar vermiştir ve bu durumda periodontitise bağlı diş kayıpları ile birlikte çiğneme fonksiyonu bozulabilmektedir. Evre IV periodontitisin uygun takibi ve tedavileri yapılmaz ise diş kayıplarının görülme riski yüksektir. Bu evrede, diş kökünün apikal kısmına kadar uzanan derin periodontal lezyonlar varlığı ve periodontal kaynaklı çoklu diş kaybı geçmişi bulunmaktadır; sekonder okluzal travma ve diş kayıpları nedeni ile kalan dişlerde hipermobilite sıklıkla görülebilmektedir. Buna bağlı olarak posterior bölgede okluzal dikey boyutta çökme ve dişlerin yer değiştirmesi gibi problemler ortaya çıkabilmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitis evreye bakılmaksızın farklı hızlarda ilerleyebilmektedir. Bazı hastalar tedaviye daha az yanıt verebilir. Genel sağlık durumu ve sistemik hastalıklar periodontitis tablosunu etkileyebilir veya etkilemeyebilir (Tonetti ve ark., 2018). Kişiye özel risk faktörlerinin belirlenmesiyle periodontitisin ilerlemesi ve diş kaybı riskini tahmin etmek mümkündür (Giannobile ve ark., 2013; Lang ve ark., 2015; Morelli ve ark., 2018).

Periodontitis derecelendirilmesi, sınıflamaya ayrı bir boyut katar ve periodontitisin ilerlemesini değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (Tablo 3). Direkt ve indirekt kanıtlarının varlığına göre primer kriterlere dayanarak periodontitis derecelendirilmektedir. Periodontitisin ilerlemesinin direkt göstergesi, eski radyografilerin de dahil edildiği geçmişten günümüze gelen değerlendirmelere dayanmaktadır. Periodontitisin ilerlemesinin indirekt göstergesi ise, dentisyonda hastalıktan en çok etkilenen dişteki kemik kaybının, yaşa oranın değerlendirilmesiyle yapılmaktadır. Periodontitis derecesi daha sonra risk faktörlerinin varlığı ile değiştirilmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Hasta yaşı, hastalığın şiddetinin ve hastalığa olan duyarlılığın değerlendirilmesinde doğrudan olmasa da önemli bir kriterdir. Kemik kaybı ve yaş arasındaki ilişkinin periodontal hastalığın risk analizinde önemli olacağı düşünülmüştür (Papapanou ve ark., 1988; Papapanou ve ark., 1989; Lang ve Tonetti, 2003). Yaş ile KAK arasındaki ilişki ise yüzdesel olarak belirlenmiş ve bu yüzdesel değerin üzerindeki bireylerde gelecekte hastalık görülme riskinde artış olabileceği düşünülmüştür (Billings ve ark., 2018).

Hastanın 5 yıl önceki periodontal kayıtları mevcut olduğunda, 5 yıldaki periodontitis ilerleme oranı tahmin edilebilmektedir. İlerleme 2 mm'den az ise, teşhis derece B periodontitistir. Beş yıl içinde herhangi bir ilerleme olmadıysa, teşhis derece A periodontitistir. İlerleme 2 mm veya daha fazla olduğunda ise, teşhis derece C periodontitistir. A ve B dereceleri tanınmış risk faktörleri (sigara ve diyabet) varlığında daha yüksek bir dereceye yükseltilebilmektedir. Hasta günde 10 veya daha fazla sigara içiyorsa, derece C'ye yükseltilirken, 10'dan daha az sigara içiyorsa, teşhis derece B'ye yükseltilir. Benzer şekilde, eğer hastanın diyabet teşhisi varsa ve HbA1c %7,0'den az ise derece B'ye, HbA1c %7,0 veya daha fazla ise, derece C'ye yükseltilmektedir.

Hastanın önceki periodontal kayıtları yok ise, kemik kaybı/yaş oranı tüm ağız radyografilerinden hesaplanmalıdır. Bu değerlendirmede ağızdaki etkilenmiş en kötü durumdaki diş incelenir. Eğer kemik kaybı/yaş 0,25'ten az ise derece A; 0,25-1,0 aralığındaysa derece B; 1,0'den fazla ise derece C periodontitis teşhisi koyulmaktadır. Hasta sigara içiyorsa veya diyabeti varsa; derece A ve B daha yüksek bir dereceye çıkartılmaktadır (Tonetti ve Sanz, 2019).

Sigara kullanımı veya kontrolsüz diyabet gibi bilinen risk faktörleri, periodontitisin ilerleme oranını etkiler ve sonuç olarak periodontitisin bir sonraki dereceye geçişine neden olabilmektedir (Tonetti ve ark., 2018). Kontrolsüz diyabette nötrofil, monosit ve makrofajlar gibi immün hücrelerin fonksiyonları değişmektedir (Mealey, 1999). Bu hastaların genellikle nötrofil fonksiyonlarında azalma; bakteriyel antijenlere karşı monosit ve makrofaj sayılarında artış görülebilmektedir. Monosit ve makrofajlardaki bu artış proenflamatuvar sitokinler ve mediyatörlerin fazla miktarda üretilmesine neden olur. Doku yıkımıyla yakından ilişkili olan IL-1β, IL-6 ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF-α) seviyelerindeki artış, diyabetli bireylerde artmış periodontal doku yıkımını açıklayan olası mekanizmadır (Salvi ve ark., 1997; Salvi ve ark., 1997).

Sigara kullanımı ile periodontal doku yıkımı arasındaki pozitif korelasyon birçok çalışma tarafından kanıtlanmıştır. (Boström ve ark., 1998; Calsina ve ark., 2002; Dietrich ve ark., 2004; Johnson ve Hill, 2004; Scott ve Singer, 2004). Sigara, konak bağışıklığı ve enflamatuvar yanıtı olumsuz etkileyerek, nötrofil sayısı ve fonksiyonundaki azalmaya neden olmaktadır (Adler ve ark., 2008; Laxman ve Annaji, 2008). MMP sisteminin dengesini değiştirerek bağ dokusundaki kolajenin yıkımını

arttırması nedeniyle periodontitis için bir risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Payne ve ark., 1996; Zhang ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2011).

Bazı bireylerde periodontal hastalığa etki eden bir çok faktör nedeniyle hastalık geçmişini veya tedavi yanıtlarını izlemek için klinik parametrelerin yeterli olup olmadığı tartışmalıdır (Zhang ve ark., 2009; Korte ve Kinney, 2016). Bu nedenle bazı biyobelirteçler klinik parametrelerin yanı sıra hastalık ile ilgili elimizdeki verileri arttırmak için değerli olabilmektedir. Biyobelirteçler periodontitisin erken tespitine katkıda bulunabileceği ve periodontitis derecesinin daha iyi değerlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Biyobelirteçler periodontitisin evre ve derecelerinin belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

4.3.2. Periodontal hastalık patogenezi

Bakteriler dişin kendisine, dişetinin veya periodontal cebin epitel yüzeyine, eğer açıktaysa alttaki bağ dokusuna ve bu yüzeylere bağlanmış diğer bakterilere tutunabilmektedir. Vücudun birçok yerindeki dış yüzeyin aksine (deri gibi), dişin dış tabakaları dökülmez ve bu da mikrobiyal kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Bu duruma bağlı olarak mikroorganizmalar stabil yüzey olan dişe ve hemen komşuluğunda bulunan periodonsiyumun yumuşak dokusuna kolonize olmaktadır. Bu durum, kolonize olduğu dokulara ve konağın kendisine tehdit oluşturmaktadır (Sigmund S. Socransky ve Haffajee, 2008).

Diş yüzeyindeki biofilmde; lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikanlar, lipoteikoik asitler, proteaz ve toksinler gibi enflamatuvar cevabı başlatan bakteri ürünleri bulunmaktadır (Kornman ve ark., 1997; Madianos ve ark., 2005). Bakteriyel yüke karşı, konak cevabı dokuda bulunan çeşitli enflamatuvar hücreler uyarılmaktadır (Bartold ve Narayanan, 2006; Garlet, 2010). Antijenler ve bakterilerin LPS ve peptidoglikanlar gibi ürünleri enflamasyon cevabını başlatan konak hücrelerin yüzeyindeki *toll-like* reseptörleri tarafından tanınmaktadır (Mahanonda ve Pichyangkul, 2007). Mast hücreleri, vazoaktif aminleri ve TNF-α'yı salgılamak için aktifleşmektedirler. Böylece endotel hücrelerinde vasküler geçirgenlik ve adezyon moleküllerinin salınımı artmaktadır (Madianos ve ark., 2005; Ohlrich ve ark., 2009). Bu süreç sonunda PMN doku yıkımına neden olan lizozomal enzimleri salgılamaktadırlar (Ohlrich ve ark., 2009).

Enflamasyon ilerledikçe CCL (C-C motif Kemokin Ligandı)-5 ve MIP-1α/CCL3 sayesinde makrofajlar da dokuya gelip antijeni tümüyle fagosite ederek veya zayıflatarak antijeni lenfositlere aktarmaktadırlar. Bağ dokusunda T ve immünoglobulin içeren B lenfositlerinin baskın hale gelmesiyle IL-1, IL.-6, TNF-α gibi çeşitli enflamatuvar sitokinler salgılanmaktadırlar. Sitokinler tarafından uyarılan fibroblastlar, ekstrasellüler matriksin yıkımından sorumlu olan MMP'leri salgılamaktadırlar. Bu aşamada lezyon bölgesindeki dişeti bağ dokusunun %60-70 orandaki kolajeni yıkılmış; ancak kemik kaybı yoktur (Ohlrich ve ark., 2009). Enflamasyonun bu durumunda gingivitis oluşmuştur; dişeti dokularında kalıcı zarar olmaksızın iyileşme gözlenebilmektedir. Ancak, bazı kişilerde, genetik duyarlılık ve/veya çevresel faktörler nedeniyle, bağ dokusu yıkımı, bağ dokusu ataşmanının kaybı ve birleşim epitelinin apikale göçüyle birlikte periodontal cep oluşumu görülmektedir (Van Dyke ve Serhan, 2003; Serhan ve ark., 2008; Ohlrich ve ark., 2009). Enflamatuvar sitokinler nedeniyle makrofajlar/monositler osteoklastlara dönüşerek alveolar kemiği yıkabilirler. Alveol kemiğin kaybıyla birlikte periodontitis meydana gelmektedir (Bartold ve ark., 2010).

Kemik oluşumu ve rezorpsiyonu sağlık durumunda sürekli devinim içerisindedir. Ancak periodontitiste bu denge artmış osteoklast aktivasyonu nedeniyle rezorpsiyon yönüne doğru bozulmuştur. IL-1β, TNF-α, IL-6, M-CSF, IL-17 ve prostoglandin E2 gibi sitokinler osteoklast aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (Braun ve Zwerina, 2011; Schett, 2011). M-CSF veya IL-34 varlığında nüklear faktör kappa B'nin reseptör aktivatör ligandı (RANKL) osteoklast farklılaşmasını gerçekleştirmektedir (Takayanagi, 2005; Lira-Junior ve ark., 2017). RANKL osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarırken osteoprotegerin RANKL'a bağlanarak rezorpsiyonu bloke etmektedir (Takayanagi, 2005; Takayanagi, 2007). RANKL aktivasyonu osteoprotegerine oranla arttığında, RANKL osteoklast öncü hücresinde bulunan varlığında nüklear faktör kappa B'nin reseptör aktivatöre (RANK) bağlanabilir ve osteoklast oluşumu ile kemik rezorpsiyonu lehine dengeyi değiştirmektedir. Sonuç olarak, enflamatuvar olaylarda kemik yapım ve yıkımını yönlendiren olaylara konağın vermiş olduğu yanıt periodontal hastalıktaki kemik kaybının seviyesini belirlemektedir (Taubman ve ark., 2005; Lerner, 2006).

Enflamatuvar süreci etkileyen ve enflamatuvar mediyatörleri salgılayan göç ederek gelen hücreler dışında, dokudaki dişeti hücreleri de periodontitisin ilerlemesine neden olabilmektedir. Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerini içeren kan damarları, göç ile gelen enflamatuvar hücreler ile ilk karşılaşmayı sağlar. Dişeti bağ dokusunda en çok bulunan hücre fibroblastlardır. Bu hücreler, sitokin, kemokin, proteolitik enzimler ve prostoglandinler ile enflamatuvar mediyatörleri üreterek enflamatuvar cevabı ve hastalık sürecini etkilemektedir (Kornman ve ark., 1997; Domeij ve ark., 2004; Flavell ve ark., 2008; Båge ve ark., 2010). Diş ile alveolar kemik arasında bulunan periodontal ligament fibroblastları da kemik yıkımına neden olan prostoglandin, proteolitik enzim salgılayarak enflamatuvar cevapta rol oynamaktadır (Noguchi ve ark., 1999; Nishikawa ve ark., 2002; Hormdee ve ark., 2005). Enflamasyon sürecinin her aşamasında proenflamatuvar mediyatörlerin salınması çok çeşitli hücreleri etkileyerek enflamasyonun ilerlemesine neden olmaktadır (Yucel-Lindberg ve Båge, 2013).

4.3.3. Makrofajların periodontal hastalık patogenezindeki rolü

Beyaz kan hücrelerinin yaklaşık %7'sini oluşturan monositler en büyük kan hücresidir. Kemik iliğinde yapılıp olgunlaşarak kan dolaşımına geçen monositler 12 saat içinde dokulara girer ve doku makrofajlarına dönüşürler (Brodie, 1991). Nötrofiller ve makrofajlar kemotaktik uyarılara cevap verirler, antijenlere karşı benzer enzim sistemlerine sahiplerdir. Ancak nötrofillerden farklı olarak uzun yaşam ömürleri sayesinde konik enflamatuvar lezyonlarda hâkim olan hücrelerdir (Offenbacher, 1996; Dennison ve Van Dyke, 1997). Makrofajların; (i) bakteri ve virüslerin fagosite edilmesi ve öldürülmesi, (ii) fagositoz sonucu oluşan hücre artıklarını ve apoptotik nötrofillerin temizlenmesi, (iii) lenfositleri destekleyerek doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü görevi görmesi, (iv) sitokin salınımı ve antijen sunması gibi birçok görevleri vardır (O'Mahony ve ark., 2006).

Doku makrofajları, embriyonik yolk kesesi, fetal karaciğer ve kemik iliğinden kaynaklanır, kendi popülasyonlarını yenileme yeteneğine sahiptirler. Bu hücreler bulundukları dokuya özgü olarak farklı isimler ile anılmaktadırlar. Santral sinir sistemindekiler mikroglial hücreler, dalak ve lenf nodüllerindekiler sinüs histiositleri, karaciğerdekiler Kupffer hücreleri, seröz kavitelerdekilere plevral ve peritoneal makrofaj, akciğerlerdekilere alveolar makrofaj ve kemik dokusundakilere osteoklast adı verilmiştir. Bununla birlikte, patojenik durumlarda, monositler etkilenen dokulara

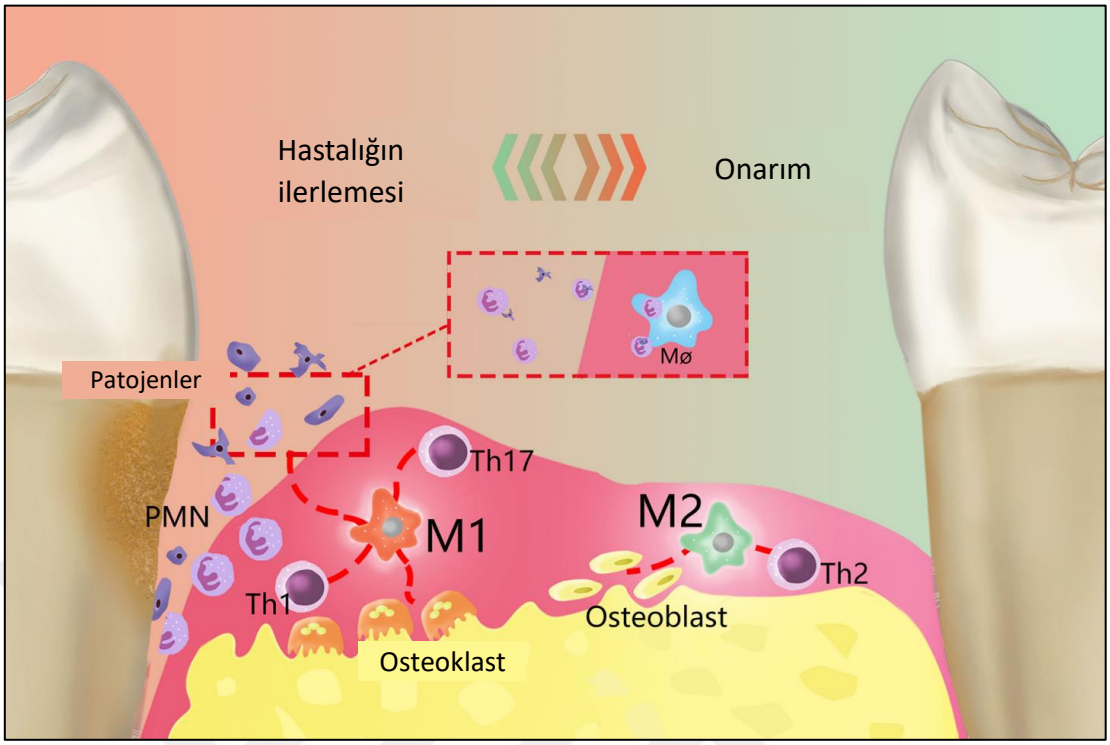
göç edebilir ve doku özgüllükleri kazanarak yerel popülasyonları yenileyebilmektedir (Muñoz-Garcia ve ark., 2021).

Makrofajlar, mikro çevre tarafından fenotipik olarak polarize edilebilirler. Polarize olmamış makrofajlar makrofaj sıfır (MΦ) olarak tanımlanırken, polarize makrofajlar ise pro-enflamatuar sitokinler üreten makrofajlar (M1) ve anti-enflamatuvar sitokinler üreten makrofajlar (M2) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Chylikova ve ark., 2018; Sun ve ark., 2021). MΦ aktivasyonu pro-enflamatuar ise doku yıkımı, antienflamatuvar ise rejenerasyon ve yara iyileşmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle makrofajlar, doku sinyallerin bir sonucu olarak gerçekleşen fonksiyonel fenotiplere bağlı olarak kazanılmış immün cevabın tetiklenmesi, uygulanması ve sonlandırılmasında önemli rol oynamaktadırlar (Mantovani ve ark., 2005).

M1 makrofajları klasik yolla aktive olmuş makrofajlar olarak bilinmektedir. LPS veya interferon-γ tarafından *toll-like* reseptörleri ile aktive edilmektedirler (Abumaree ve ark., 2013; Barros ve ark., 2013; de Gaetano ve ark., 2016; Chylikova ve ark., 2018). Antijen sunma özelliklerinin yanı sıra IL-12, IL-23, TNF-α gibi proenflamatuvar sitokin salınımı da yapmaktadırlar (Wijesundera ve ark., 2014; Yamaguchi ve ark., 2017). M2 makrofajları alternatif yolla aktive olmuş makrofajlar olarak bilinirler. Uyarıldığı antienflamatuvar sitokinlere göre farklı görevlerde dört alt kategoriye ayrılmaktadırlar (Mantovani ve ark., 2002). Debrislerin uzaklaştırılması makrofajların regülasyonu ve proanjiogenik aktivite gibi görevleri vardır. M1 ve M2 makrofajları gerekli durumlarda granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör ve M-CSF gibi homeopatik büyüme faktörleri ile birbirlerine dönüşebilmektedirler (Yang ve ark., 2014; Hood, 2016). Enflamasyonun çözülmesi için en etkili yol M2 polarizasyonun artması ve/veya M1 polarizasyonunun azalmasıdır (Wang ve ark., 2019) (Şekil 1).

4.3.4. Matriks metalloproteinaz-8

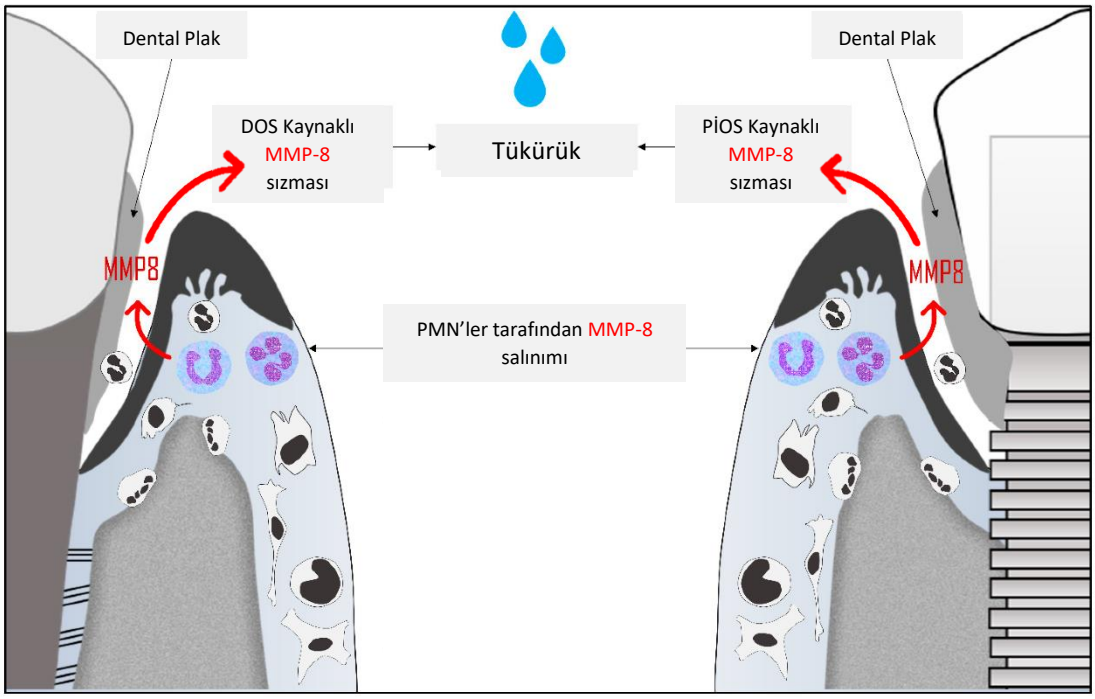
Bağ dokusu yıkım belirteçlerinden MMP'ler, doku fizyolojisinde ve dokunun yeniden şekillenmesinde etkili olmalarının yanında, patolojik enflamatuvar ve malign doku yıkımında da rol oynayan, proteazların yapısal bir süper ailesini temsil etmektedirler (Uitto ve ark., 2003; Sorsa ve ark., 2004).



Şekil 1. Periodontitiste polarize makrofajların rolleri (Sun ve ark., 2021'den değiştirilerek kullanıldı)

Tüm matriks metalloproteinazlar arasında kolajenaz-2 olarak da bilinen MMP-8 hastalıklı periodontal dokularda bulunan en yaygın konak proteinazlarından biri olmakla birlikte interstisyel kolajenlerin yıkımıyla ilişkilidir (Korte ve Kinney, 2016). MMP-8 ağız sıvılarında tespit edilebilir ve bulunduğu seviyelerin klinik olarak anlamlı karşılıkları vardır. PMN'ler, MMP-8'in salınımının %20'sini oluşturmaktadırlar (Owen ve ark., 2004). Ortalama her 10^6 PMN 60 ng MMP-8 salgılamaktadır. Bu MMP-8 çoğunlukla latent formdadır, aktive olduğunda tip I ve tip II kolajenlerin yıkımına neden olmaktadır (Owen ve ark., 2004; Sorsa ve ark., 2006; Sorsa ve ark., 2016). MMP-8'in ana kaynağı PMN'ler olsa da konak keratinositler, fibroblastlar, periodontal ligament hücreleri, sementoblastlar, osteoblastlar, osteoklastlar, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve plazma hücreleri gibi enflamatuvar ve immün hücreler tarafından da üretilmektedirler. (Hanemaaijer ve ark., 1997; Tervahartiala ve ark., 2000; Wahlgren ve ark., 2001; Kiili ve ark., 2002; Prikk ve ark., 2002).

Tükürük MMP-8'i büyük tükürük bezleri tarafından salgılanan MMP-8 değil, dişeti oluğundan ağız boşluğuna sızan MMP-8'ler oluşturmaktadır (Gangbar ve ark., 1990; Gul ve ark., 2020) (Şekil 2). Yapılan çalışmalar tükürük ve DOS/peri-implant oluğu



Şekil 2. Ağız sıvılarında MMP-8 kaynakları (Gul ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanıldı)

sıvısında (PIOS) bulunan MMP-8'in moleküler ağırlıklarının (70.000 dalton) benzer olmasının yanında altın tiyoglukoz tarafından aktive edilmeleri ve aynı kolajen tiplerini yıkıma uğratma eğilimlerinin de benzer olduğunu göstermiştir (Uitto ve ark., 1990). Ayrıca, dişsiz bireylerde dişli bireylere kıyasla MMP-8 miktarı önemli ölçüde azalması da tükürük MMP-8'in çoğunlukla DOS kaynaklı olduğu bilgisini desteklemektedir (Ramseier ve ark., 2016).

Erken gingivitiste dişetindeki kolajenler, enflamatuvar hücre infiltrasyonun sağlanabilmesi için yıkıma uğrarlar. Hastalık periodontitise ilerledikçe alveol kemiğinin yıkımıyla birlikte periodontal liflerin yıkımı gözlenmektedir (Kinane ve ark., 2003). Bakteriyel yüke yanıt olarak, PMN ve makrofajlar enflamasyon bölgelerine göç ederek ve MMP-8 ve MMP-9'u degranüle etmektedirler (Sorsa ve ark., 2006; Sorsa ve ark., 2016). MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulmasıyla ekstrasellüler matriks, bazal membran ve alveol kemiğinde yıkım tetiklenebilmektedir (Gursoy ve ark., 2010).

Ağzı sıvılarında sağlık durumunda MMP-8 çoğunlukla latent formdayken, periodontal ve peri-implant hastalık durumda ise aktif formunda artış görülmektedir (Kiili ve ark., 2002; Sexton ve ark., 2011). Hastalığın aktivitesi, yaygınlığı, şiddeti ve tedaviye verdiği cevap ile aktif MMP-8 seviyesi anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği tespit

edilmiştir (Sorsa ve ark., 2016; Sorsa ve ark., 2017). Tükürük MMP-8'in yüksek olması; SK, KAK ve SD'nin artışı ile ilişkili bulunmuştur (Miller ve ark., 2006; Ramseier ve ark., 2009; Gursoy ve ark., 2010; Kinney ve ark., 2011) Ayrıca, tükürük MMP-8 düzeylerinde CPT sonrasında önemli azalmalar tespit edilmiştir; bu yüzden de periodontal hastalık aktivitesini izlemek için potansiyeli olduğu düşünülmektedir (Sexton ve ark., 2011).

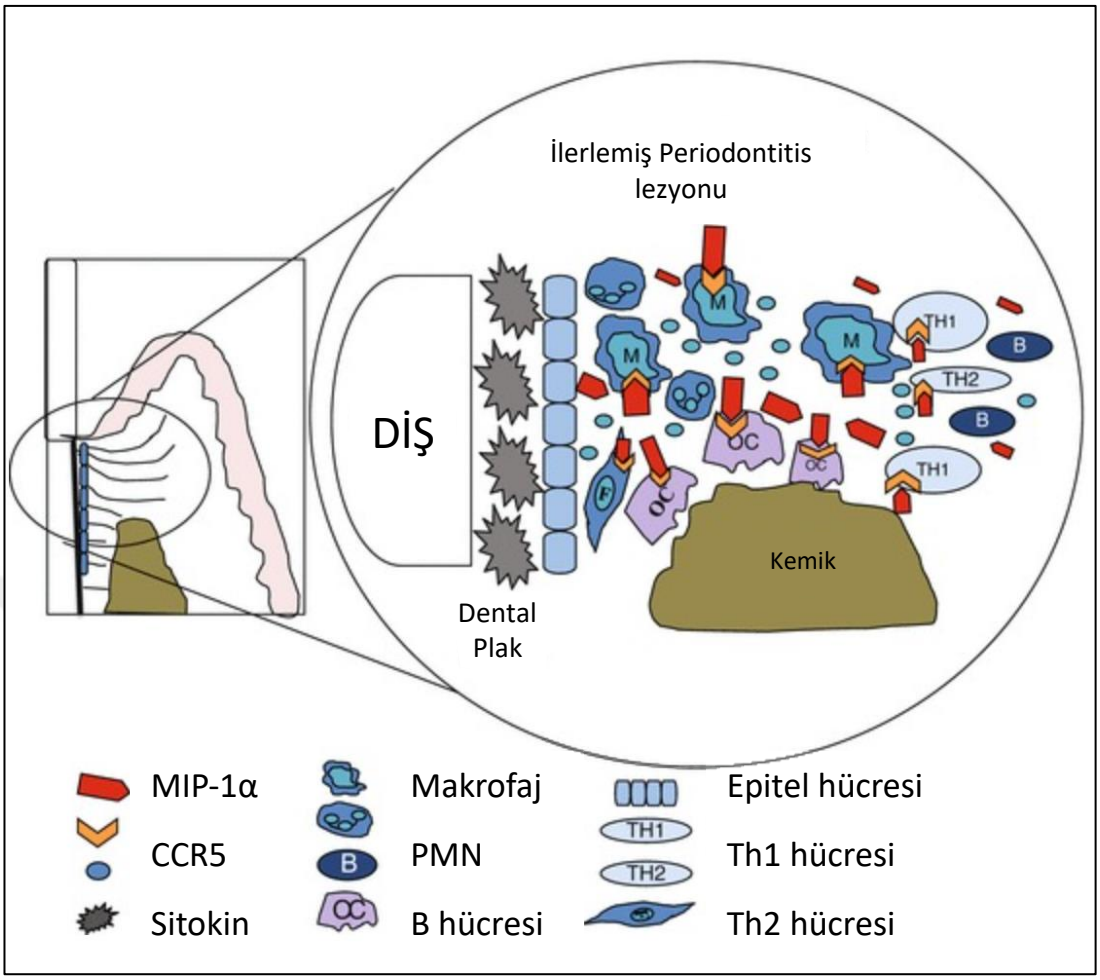
4.3.5. Makrofaj aktive edici faktör

MAF; antijen, mitojen veya enflamatuvar sitokinlerle aktive olmuş T lenfositlerden, makrofajlardan ve endotel hücrelerinden salınan önemli mediyatördür (Fukazawa ve ark., 1981). Makrofaj aktivasyonunu sağlayarak makrofajların mikroorganizmaları fagosite etmelerine yardımcı olmaktadır (Jou ve ark., 2013). Tükürük MAF seviyesinin, gingivitis ve periodontitis hastalarında incelendiği tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada periodontal hastalığın şiddeti arttıkça tükürükteki seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Serumda seviyesini inceleyen veya CPT'nin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

4.3.6. Makrofaj enflamatuvar protein-1α

MIP'ler, MIP-1α (CCL3) ve MIP-1β olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. MIP'lerin ikisi de bakteriyel endotoksinler ile stimüle edilen makrofajlar tarafından üretilmektedir. Bunun yanında T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller gibi çoğu hematopoetik hücreler tarafından sentezlenebilmektedirler (Bhavsar ve ark., 2015). Bir bütün olarak makrofaj enflamasyon proteinleri, kemotaktik sitokinler veya kemokinler denilen bir sitokin dalı grubuna aittir. Adından da anlaşılacağı üzere, bu sinyal proteinleri, şiddetli bir enflamatuvar etkiye neden olmakta ve IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi diğer proenflamatuar sitokinlerin sentezi ve dağıtımında rol oynamaktadır (Korte ve Kinney, 2016).

İlerlemiş periodontal lezyonlar, PMN, makrofajlar ve plazma hücreleri ile karakterize akut enflamasyon reaksiyonu ile ilişkilidir (Şekil 3). Bakteriyel LPS'ye yanıt olarak artan sitokin ve kemokin üretimi gerçekleşir (Bhavsar ve ark., 2015). *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* LPS'lerinin, PMN'ler ve dişeti epiteli hücrelerinden MIP-1α'nın salınımını arttırdığı gözlemlenmiştir (Ryu ve ark., 2007). MIP-1α, monosit/makrofajlar için kemotaktik ajan olarak bilinen aktif biyolojik



Şekil 3. MIP-1α'nın periodontal hastalıktaki rolü (Bhavsar ve ark., 2015'den değiştirilerek kullanıldı)

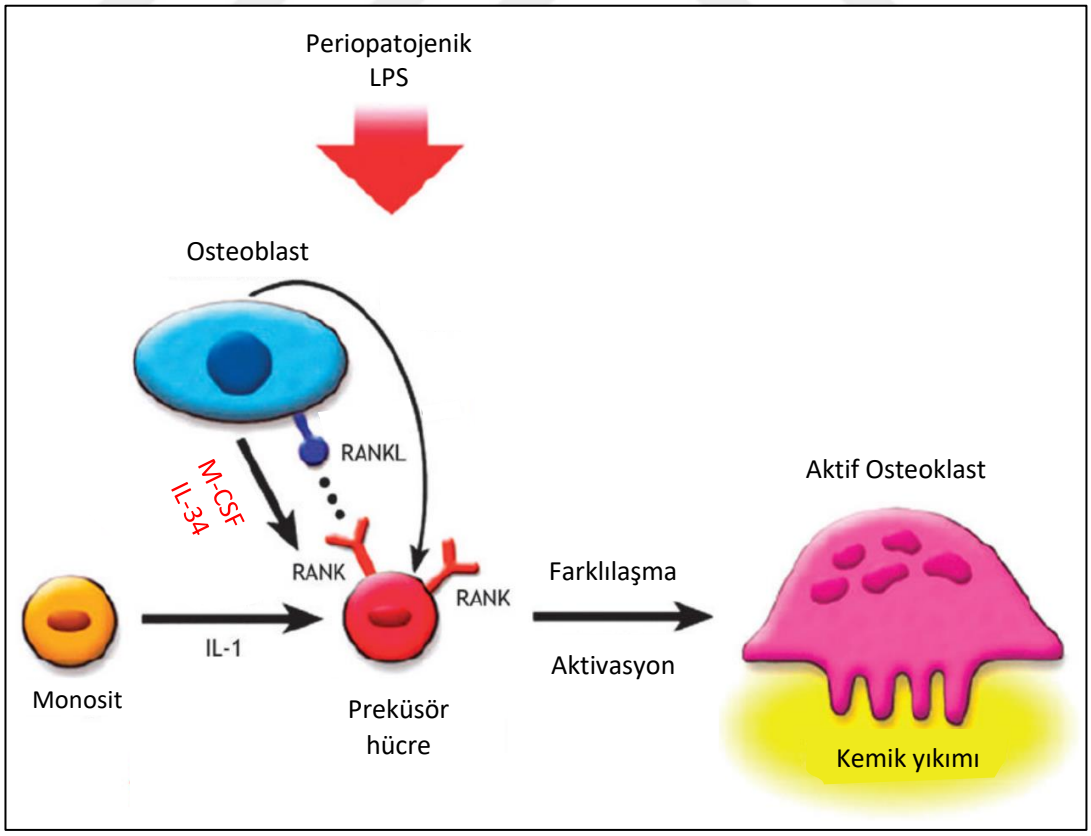
kemokindir (Luster, 1998; Kabashima ve ark., 2002). Kendi reseptörlerini sunan hücrelere bağlanarak periodontal bağ dokusunda enflamatuar ve immün yanıtı aktive etmek için makrofajların dokuya gelişini indüklemektedir. MIP-1α ayrıca osteoklastları aktive etmekte ve kemik yıkımını desteklemektedir (Roodman, 2006). İlerlemiş periodontal lezyonun ilerlemesi ile B lenfositlerin ve Th1 hücrelerinin sayısı artmaktadır (Bhavsar ve ark., 2015).

MIP-1α'nın periodontal hastalık durumunda DOS, tükürük ve serumda yüksek seviyede bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Garlet ve ark., 2003; Emingil ve ark., 2005; Fine ve ark., 2009; Shaddox ve ark., 2011; Al-Sabbagh ve ark., 2012; Fine ve ark., 2014; Syndergaard ve ark., 2014). Periodontal sağlık ile hastalık arasında ayrım yapabildiği düşünülmektedir. CPT ile seviyesinde değişikliği inceleyen bilgimiz dahilinde tek bir çalışama vardır ve tükürükte seviyesinde değişiklik olmadığını

bildirmişlerdir (Sexton ve ark., 2011). Tükürük MIP-1α seviyesinin erken dönem kemik kaybının belirlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (Fine ve ark., 2009).

4.3.7. Makrofaj koloni stimüle edici faktör

M-CSF, mononüklear fagositozların sağ kalımını, proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyaran bir büyüme faktörüdür (Pixley ve Stanley, 2004; Wei ve ark., 2010; Yang ve ark., 2014). M-CSF sayesinde hematopoetik hücreler; monosit ve makrofaj türevi koloni oluşturan hücrelere, monositlere, doku makrofajlarına ve olgun osteoklastlara dönüşebilmektedirler (Quinn ve ark., 1998; Bar-Shavit, 2007). Dişeti fibroblastları ve osteoblastlar tarafından salınmaktadır (Costa-Rodrigues ve Fernandes, 2011). M-CSF, osteoklast progenitör hücreleri üzerindeki kendi reseptörü olan koloni stimüle edici fatör-1 reseptörüne (CSF-1R) bağlanır ve RANKL'ın aynı hücre üzerindeki RANK reseptörüne bağlanmasıyla osteoklastlar farklılaşıp aktifleşmektedir (Giannobile, 2008) (Şekil 4). Enflamasyona bağlı kemik yıkımıyla ilişkilendirilmiştir. M-CSF, enflamatuvar bağırsak hastalığı (Marshall ve ark., 2006), romatoid artirit (Campbell



Şekil 4. M-CSF ve IL-34'ün kemik yıkımındaki rollerinin şematik gösterimi (Giannobile, 2008)

ve ark., 2000), kanser (Lin ve ark., 2001) ve ayrıca periodontal hastalıkların (Kimura ve ark., 2014) patogenezinde rol oynamaktadır. Literatürde M-CSF'ün periodontal hastalık ile sağlık durumunu ayrıt edebildiğini gösteren çalışmaların (Lira-Junior ve ark., 2017; Lira-Junior ve ark., 2021) yanında iki grup arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Lira-Junior ve ark., 2017). CPT ile seviyesinde düşüş olduğu bildirilirken (Martinez ve ark., 2017) seviyesinde değişiklik olmadığı (Lira-Junior ve ark., 2021) veya arttığı da gösterilmiştir (Martins ve ark., 2019). Periodontal hastalıklardaki rolünün netleşebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.3.8. İnterlökin-34

IL-34, dişeti fibroblastlarından sentezlenen bir sitokindir (Boström ve Lundberg, 2013). M-CSF'nin reseptörü olan CSF-1R'ye bağlanabilmektedir (Lin ve ark., 2008; Droin ve Solary, 2010) ve osteoklastogenezde M-CSF'nin yerini alabilir (Baud'Huin ve ark., 2010) (Şekil 4). IL-34 esas olarak monositleri M2 alt kümesine polarizasyonunu indükler. Dokuya bağlı olarak, IL-34 makrofaj farklılaşmasını, çoğalmasını, sürdürülmesini, göçünü ve yapışmasını sağlamaktadır (Muñoz-Garcia ve ark., 2021).

Romatoid artirit gibi enflamatuvar hastalıklarda serum ve sinoviyal sıvıda seviyesi artmaktadır (Tian ve ark., 2013). Periodontal hastalıklardaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Tükürükte IL-34 seviyesinin periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (Martinez ve ark., 2017; Lira-Junior ve ark., 2021), DOS'de IL-34'ün periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Guruprasad ve Pradeep, 2018; Doğan ve ark., 2021). CPT'nin IL-34 üzerine etkisinin incelendiği çalışmaların sonuçları birbirleri ile uyumlu değildir. CPT ile IL-34 seviyesinin tükürükte değişmediği (Martinez ve ark., 2017), arttığı (Lira-Junior ve ark., 2021) veya DOS'de düştüğü (Guruprasad ve Pradeep, 2018; Doğan ve ark., 2021) tespit edilmiştir. IL-34 ile periodontal hastalıklardaki rolü henüz aydınlanmamıştır.

4.4. Tükürük

Tükürüğün büyük bir kısmı; üç majör tükürük bezlerinden (parotid, submandibular ve dil altı); geri kalan kısmı ise bukkal, labial ve palatal dokulardaki yüzlerce küçük bez

tarafından üretilmektedir (Veerman ve ark., 1996). Tükürük; DOS, deskuamasyona uğramış hücreler, nazofaringealden gelen sıvılar, yabancı debrisler ve bakteri ile bakteri ürünleri gibi tükürük kaynaklı olmayan maddeleri de içermektedir (Schenkels ve ark., 1995; Zimmermann ve ark., 2007).

Tipik tükürük akışı hızı 800 ila 1,500 ml/gün arasında değişmekte olduğundan dolayı; tükürük, bol miktarda kolaylıkla elde edilen biyolojik bir sıvıdır. Tükürüğün gerçek zamanlı teşhis örneği olarak kullanılmasının diğer bir avantajı, rahatlıkla toplanabilmesidir. Kan alma ve buna bağlı olarak ortaya çıkan iğne korkusundan veya idrar örneğinden farklı olarak, tükürük, invaziv olmayan bir şekilde toplanabilmektedir (Korte ve Kinney, 2016). Tükürük içi üretim ve akış hızındaki sapmalar; günün saati, toplama süresi, sıcaklık, kişinin hidratasyon durumu, kişinin sistemik sağlık durumu ve kişinin duygusal durumu gibi faktörlerden etkilenebilmektedir (Vissink ve ark., 1996; Kavanagh ve ark., 1998; Kariyawasam ve Dawes, 2005). Bu potansiyel kısıtlamalara rağmen, tükürükteki biyobelirteçlerin analizi hem tıpta hem de diş hekimliğinde; hastalık tespiti, izlenmesi ve tedavi yöntemleri için kullanılmaktadır (Slaughter ve Malamud, 2005).

Biyobelirteç terimi; biyolojik sağlık göstergelerini, patojenik süreçleri, çevresel etkenlere maruz kalmayı ve terapötik müdahaleye karşı farmakolojik tepkileri ölçülebilen ve değerlendirilebilen biyolojik maddeleri ifade etmektedir (Taba ve ark., 2005; Spielmann ve Wong, 2011). Tükürük proteinleri çalışması ve tüm insan tükürük proteomu, ağız ve genel sağlığı koruyan karmaşık hücresel işlevsel etkileşimler hakkında bir fikir vermektedir. Böylece, sağlık ve hastalığın biyolojik parametreleri (biyobelirteçler) daha iyi anlaşılabilmektedir. Sağlık için uygun ve kişiye özel önleyici ile terapötik tedaviler de uygulanabilmektedir (Spielmann ve Wong, 2011).

Tükürük sıvısında ve kan plazma sıvısında bulunan proteinler karşılaştırılmıştır. Bütün tükürükte bulunan proteinlerin yaklaşık %27'si aynı zamanda plazma içinde de bulunduğu görülmüştür (Yan ve ark., 2009). Tüm tükürükteki proteinlerin neredeyse %40'ı özellikle kanser, kardiyovasküler hastalık ve felç için biyobelirteç olabilmektedir (Loo ve ark., 2010). Proteinlerin hem plazmada hem de tükürükte bulunması sayesinde ağız ve sistemik hastalıkların invaziv olmayan, erken teşhisi ve takibi mümkün olabilmektedir (Korte ve Kinney, 2016).

4.5. Cerrahisiz Periodontal Tedavi ve Sonrasında İyileşme

Periodontal tedavi, periodontal hastalığın ilerlemesini durdurmak, mümkün olduğu durumlarda periodontal dokuların rejenerasyonunu sağlamak ve hastalığın tekrarlanmasını engelleyerek optimum sağlık, fonksiyon ve estetiği sağlayabilmek için hastanın ağız hijyenini sağlamasına yönelik eğitim verilmesini, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, okluzal uyumlama, periodontal cerrahi ve elde edilen sağlıklı ağız ortamının korunması için belli aralıklarla kontrollerin yapılmasını içermektedir (Heitz-Mayfield ve ark., 2002).

Periodontal tedavinin aşamalarından biri olan CPT etkene yöneliktir. Tüm yumuşak ve sert birikintiler, bu birikintilerin tutulumuna sebep olan faktörler elimine edilerek temiz ve enfeksiyondan arınmış bir ağız ortamının elde edilmesi amaçlanır. Bu amaçlar doğrultusunda hastaya ağız hijyen eğitimi verilmesi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, gerektiğinde destekleyici olarak antimikrobiyal ajanların uygulanması veya reçete edilmesi, prognozu umutsuz dişlerin çekilmesi, okluzyon uyumlaması ve restorasyonların düzeltilmesi işlemleri yapılmaktadır (Caffesse ve ark., 1995).

Deneysel gingivitis çalışmaları ile dental plağın gingivitis gelişimindeki rolü ve plağın uzaklaştırılmasıyla klinik parametrelerde düzelme olacağı gösterilmiştir (Dentino ve ark., 2013; Merin, 2015). Bunun yanında plak birikimini kolaylaştıran faktörlerin de elimine edilmesi gingivitis tedavisinde ve periodontal sağlığın idamesinde önemlidir (Padbury Jr ve ark., 2003). Elde edilen klinik iyileşmenin uzun dönem korunmasında hastaların günlük ağız hijyen alışkanlıkları belirleyici olmaktadır (Merin, 2015).

Periodontitis, CPT ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir (Badersten ve ark., 1981). CPT sonrası iyileşme uzun bağlantı epiteli ile olmaktadır (Caton ve Zander, 1979; Wilson Jr ve ark., 2008). CPT'den sonra 2 hafta içinde birleşme epitelinin tamamen yeniden oluştuğunu, ancak henüz granülasyon dokusunun olgunlaşmamış ve kolajen lifler ile yer değiştirmemiş olduğunu rapor edilmiştir (Waerhaug, 1978; Sculean ve ark., 2014). Kolajen lifleri 4-6 haftada tam olarak olgunlaştıklarından dolayı, yumuşak dokuların diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesine cevabı 4 ila 6 hafta sonra değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Biagini ve ark., 1988; Kaldahl ve ark., 1988). Ayrıca CPT sonrası doku iyileşmesi 3 ayda tamamlandığı bildirilmiştir (Badersten ve ark., 1984). CPT sonrası 12 aya kadarki süreçte, bağ

dokusunun iyileşmesi ve olgunlaşması devam edebilmekte ve bu durum klinik parametrelerde bazı minör değişiklikler ile gözlenebilmektedir (Adriaens ve Adriaens, 2004).

CPT ile SD'de azalma, dişeti çekilmesi ve klinik ataşman kazancına bağlı olarak gözlemlenebilmektedir. SD'deki azalmanın miktarı başlangıç SD ve dokuların enflamasyonu ile ilişkilidir (Saito ve ark., 2008). SD'de azalmaya yönelik en fazla değişimin 1-3 aylar arasında olduğu bildirilmiştir (Morrison ve ark., 1980; Badersten ve ark., 1981; Proye ve ark., 1982; Cercek ve ark., 1983; Kaldahl ve ark., 1996; Preshaw ve ark., 1999; Cugini ve ark., 2000). Bu nedenle yapılan CPT sonucu periodonsiyumun cevabının değerlendirilmesi için en az 4 hafta beklenmesi gereklidir (Caton ve ark., 1982; Dahlén ve ark., 1992; Kaldahl ve ark., 1996). Ceplerin daha derin ve enflamasyonun daha fazla olduğu interproksimal bölgelerde daha fazla dişetinin apikale yer değiştirmesi görülebilmektedir (Badersten ve ark., 1984). Yapılan uzun dönem çalışmalarda, diş yüzeyi temizliğinin ve kök yüzeyi düzleştirmesinin özellikle orta derinlikteki periodontal ceplerde, hastalığın ilerlemesini durdurmada cerrahi işlemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Lindhe ve ark., 1984; Delatola ve ark., 2014). Ancak derin periodontal ceplerde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi sonucu kök yüzeyinde eklenti kalma oranının %40'tan yüksek olduğu tespit edilmiştir (Heitz-Mayfield ve Lang, 2013).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Gücünün Hesaplanması

Hasta sayısının belirlenmesinde benzer hasta grubu ve dizaynına sahip Rangbulla ve ark.'nın (Rangbulla ve ark., 2017) yaptığı çalışma referans alınarak periodontitis ile periodontal sağlıklı grup arasındaki tükürük MMP-8 seviyesi farkı 614,23 ng/ml, standart sapma 411 ng/ml ve 0,05 α değeri alınarak yapılan güç analizinde %90'lık güç için her grupta bulunması gereken birey sayısı 15 olarak belirlendi. Hastaların çalışmadan ayrılması göz önünde bulundurularak her gruba en az 20 birey dahil edildi.

5.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran periodontal ve sağlıklı 20 birey, generalize gingivitis teşhisi konmuş 20 birey, Evre III Derece B periodontitis (P-III-B) teşhisi konmuş 20 birey ve Evre III Derece C periodontitis (P-III-C) teşhisi konmuş 25 birey olmak üzere toplam 85 birey katıldı. Araştırmaya dahil edilen bireylerde;

- Gönüllü olması,
- Sistemik sağlıklı olması
- Sigara kullanmaması,
- Son 3 ayda antibiyotik kullanmamış olması,
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmemiş olması,
- Ağzında mevcut en az 20 doğal dişi olması (3. molar dişler hariç),
- Sağlıklı grupta yer alan bireylerde SD ve KAS'nin ≤3 mm, SK'nin ≤%10 olması, radyografik kemik kaybı bulunmaması (Lang ve Bartold, 2018),
- Gingivitis olan bireylerde enflamasyondan etkilenen diş sayısının >%30 olması, KAK olmaması, radyografik kemik kaybı bulunmaması (Trombelli ve ark., 2018),
- Evre III periodontitisi olan bireylerde birbirine komşu olmayan en az 4 interproksimal bölgede SD≥6 mm olan, KAS≥5mm olan, SK (+), periodontal kaynaklı diş kaybının ≤4 olması (Tonetti ve ark., 2018),
- Derece-B grubunda yer alan hastalarda 0.25≤kemik kaybı/yaş≤1 (Tonetti ve ark., 2018),

- Derece-C grubunda yer alan hastalarda kemik kaybı/yaş>1 (Tonetti ve ark., 2018) ve ailesel geçişlilik olması,
- Hamilelik veya laktasyon döneminde olmaması,
- Kalsiyum kanal blokeri, fenitoin veya siklosporin gibi dişeti büyümesine neden olabilecek ilaçları kullanmaması,
- Düzenli steroid, immunosupresif veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanmaması şartları arandı.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunuldu, 01.06.2018 tarih ve 09.2018.477 numaralı protokol kodu ile onaylandı (Ek 1).

5.3. Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı Tablo 4'te gösterilmektedir. Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, bilgilendirme formları (Ek 2) okutuldu ve araştırmaya katılmayı kabul eden bireylere gönüllü onam formları (Ek 3) imzalatıldı. Sistemik ve dental hikayeleri alınan (Ek 4) hastaların ağız içi fotoğrafları çekildi. Başlangıç klinik indeks ve ölçümleri alındı (Ek 5). Bir gün sonra başlangıç tükürük ve kan örnekleri sabah aç karnına (8-10 saat açlık) toplandı. Tüm bireylere ağız hijyen eğitimi (AHE) verildi. Gingivitis ve periodontitis gruplarına CPT uygulandı. Bu tedavi gingivitis grubu için 2 seans olmak üzere 1 haftada tamamlanırken periodontitis gruplarında ise lokal anestezi altında 4 seans olmak üzere 2 haftada tamamlandı. Tedavi sonrası 1. ve 3. ay takip dönemlerinde ağız içi fotoğraflar alındı, tükürük ve serum örnekleri toplandıktan sonra klinik ölçümler tekrarlandı.

5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler

Çalışmaya başlamadan önce araştırmacının kalibrasyonu için 5 hastadan 2 gün arayla SD ve KAS ölçümleri yapıldı ve ölçüm tekrarlanabilirliği SD için %92, KAS için %90 tespit edildi. Hastaların klinik ölçümleri, ağız aynası ve 0,5 mm çapında 15 mm boyunda periodontal sond[*] kullanılarak yapıldı. Bütün klinik ölçümler 20 yaş dişleri

[*] University of North Carolina PCPUNC15, Hu-Friedy Ins. Co., ABD

Tablo 4. Klinik çalışma planı

Zaman	ÇALIŞMA GRUPLARI		
	Sağlıklı Grup	**Gingivitis Grubu**	**Periodontitis Grupları (P-III-B ve P-III-C)**
-1. Hafta	Anamnez ve onam formu alınması, ağız içi fotoğrafları alınması ve periodontal klinik ölçümlerin (diş sayısı, Pİ, Gİ, SK, SD, KAS) yapıldı.		
0. Gün	AHE verilmesi, tükürük ve serum örnekleri toplandı.	AHE verilmesi, tükürük ve serum örnekleri toplandı, CPT'ye başlandı.	AHE verilmesi, tükürük ve serum örnekleri toplandı, CPT'ye başlandı.
1. hafta		CPT 1 hafta içinde 2 seans olacak şekilde tamamlandı.	
2. hafta			CPT 2 hafta içinde 4 seans olacak şekilde tamamlandı.
5. hafta		Ağız içi fotoğraflarının alınması, tükürük ve serum örneklerinin toplanması, periodontal klinik ölçümlerinin (Pİ, Gİ, SK, SD, KAS) yapıldı, AHE'nin tekrarlandı.	
6. hafta			Ağız içi fotoğraflarının alınması, tükürük ve serum örneklerinin toplanması, periodontal klinik ölçümlerinin (Pİ, Gİ, SK, SD, KAS) yapıldı, AHE'nin tekrarlandı.
9. hafta		AHE'nin tekrarlandı.	
10. hafta			AHE'nin tekrarlandı.
13. Hafta		Ağız içi fotoğraflarının alınması, tükürük ve serum örneklerinin toplandı, periodontal klinik ölçümlerinin (Pİ, Gİ, SK, SD, KAS) yapıldı.	
14. Hafta			Ağız içi fotoğraflarının alınması, tükürük ve serum örneklerinin toplandı, periodontal klinik ölçümlerinin (Pİ, Gİ, SK, SD, KAS) yapıldı.

P-III-B: periodontitis evre III derece B, P-III-C: periodontitis evre III derece C, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, AHE: ağız hijyen eğitimi.

haricindeki tüm dişlerin 6 noktasından (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) yapıldı.

5.4.1. Plak indeks

Dental plak birikimi, dişler kurutulduktan sonra çıplak göz ve periodontal sond ile Silness ve Löe tarafından geliştirilen plak indeks (Pİ) sistemi kullanılarak ölçüldü (Silness ve Löe, 1964). Bu indeks sistemine göre;

0- Diş yüzeyinde ve dişetinde plak yokluğu.

1- Gözle görülebilen plak yoktur; ancak sond ile dişeti oluğu muayenesinde sondun ucunda plak görülmesi

2- Dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilen, ince veya orta kalınlıkta plak varlığı

3- Diş yüzeyinde, dişetinde ve interdental bölgede gözle görülebilen kalın plak tabakası varlığı

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

5.4.2. Gingival indeks

Dişeti iltihabi durumu Löe ve ark. tarafından geliştirilen gingival indeks (Gİ) sistemi ile ölçüldü (Löe ve Silness, 1963). Bu indeks sistemine göre;

0- Sağlıklı dişeti.

1- Hafif iltihap: Dişetinde hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı; dişeti oluğu boyunca sond ile muayenede kanama yokluğu

2- Orta derecede iltihap: Dişetinde kızarıklık, ödem ve parlaklık; dişeti oluğu boyunca sond ile muayenede kanama varlığı

3- Şiddetli iltihap: Dişetinde belirgin kızarıklık, ödem ve parlaklık, ülserasyonlar; dişeti oluğu boyunca sond ile muayenede kanama ve/veya spontan kanamaya eğilim

Tüm ağız Gİ toplamı, ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek ağzın ortalama Gİ değeri hesaplandı.

5.4.3. Sondalama derinliği

Periodontal sond periodontal cebin tabanına kadar nazikçe yerleştirilip, cep tabanı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. Tüm ağız SD toplamı, ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek tüm ağız ortalama SD hesaplandı.

5.4.4. Sondalamada kanama

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

5.4.5. Klinik ataşman seviyesi

KAS mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi. Tüm ağız KAS toplamı ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek ağzın ortalama KAS hesaplandı.

5.5. Klinik İşlemler

5.5.1. Cerrahisiz periodontal tedavi

Araştırmaya dahil edilen hastalara ilk olarak periodontal hastalıkların temel etkeninin dental plak olduğu ve plağın uzaklaştırma yöntemleri hakkında bilgi verildi. CPT; gingivitis grubunda 2 seansta, periodontitis gruplarında 4 seansta ultrasonik cihaz[1] ve *Gracey* küretler[2] kullanılarak tamamlandı. Gingivitis grubunda her seansta tüm ağız supragingival ve subgingival diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilme işlemi yapıldı. Periodontitis gruplarında ise ilk seansta tüm ağız supragingival diş taşı temizliği sonrası seçilen bir kadrandan başlanarak lokal anestezi altında subgingival diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemi yapıldı. Döner aletin ucuna lastik fırça takılarak cila patı yardımıyla polisaj işlemi her seans sonunda gerçekleştirildi. CPT'nin ilk seansında modifiye *Bass* metoduyla diş fırçalama, diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımını içeren AHE verildi. AHE her seans tekrar edildi.

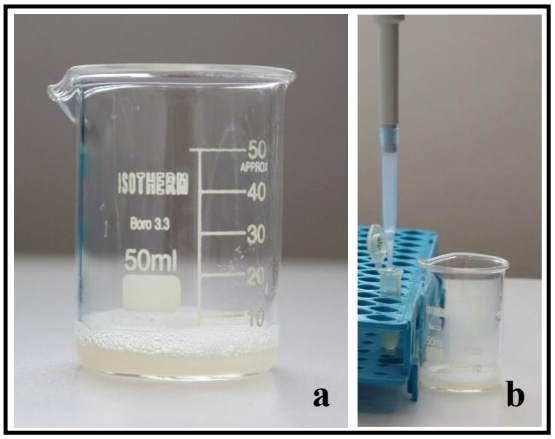
[1] Woodpecker® UDS-A Cavitron, Guilin Woodpecker Medicals Ins. Co., China
[2] EverEdge® Gracey, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy Ins. Co., ABD

5.5.2. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası

Tedavileri tamamlanan hastaların CPT sonrası 1. ve 3. aylarda serum ve tükürük örnekleri alındı, ağız içi fotoğrafları çekildi. Ağız hijyen seviyeleri kontrol edilen hastaların klinik parametre ölçümleri yapıldıktan sonra ihtiyaç duyulduğunda supragingival debridman ve polisaj işlemleri uygulandı. Çalışma takip süresi tamamlandıktan sonra yapılan değerlendirmede gerekli görülen bölgelere cerrahi periodontal tedaviler uygulandı.

5.6. Tükürük ve Serum Örneklerinin Toplanması

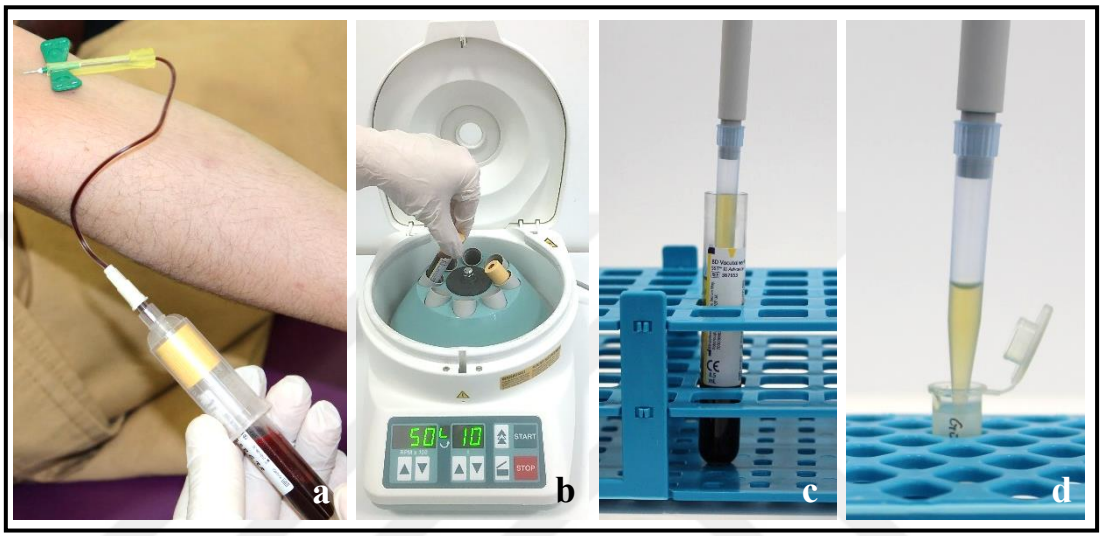
Stimüle olmamış tükürük örneklerinin toplanması için Nazavesh'in (Navazesh, 1993) tanımladığı yöntem kullanıldı. Örnekler; aç karnına sabah 9:00-11:00 saatleri arasında toplandı. Bireyler, örneklerin toplanmasından 3 saat öncesine kadar ağız hijyen işlemlerini (diş fırçalama, diş ipi, gargara) yapmamaları gerektiği konusunda uyarıldı. Su ile ağzını çalkalayıp tüküren hasta 5 dakika dinlendirildi. Dik oturtulan hastadan tükürüğünü emme hareketi yapmadan ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek tükürüğün doğrudan ve yavaş bir şekilde steril cam behere aktarması istendi. Bu işlem için hastaya 5 dakika süre verildi. Hiçbir hastada hiposalivasyon gözlenmedi. Süre sonunda toplanan tükürük örneği (Resim 1a) mikro pipet yardımıyla 2 ml'lik steril propilen tüpe* aktarıldı (Resim 1b). Tükürük örnekleri analiz edilecekleri güne kadar -80°C'de muhafaza edildi.



Resim 1. Tükürük örneklerinin toplanması, **a.** tükürüğün cam beherde toplanması, **b.** toplanan tükürüğün cam beherden propilen tüpe aktarılması

* Eppendorf safe lock tubes 2,0 ml, Hamburg, Almanya

Tükürük örneklerinin toplanmasından sonra hastaların sağ veya sol antekubital bölgelerinden vakumlu kelebek set[1] yardımıyla kan örnekleri 8,5 ml'lik jelli serum separatör vakumlu tüplere[2] alındı (Resim 2a). Test tüpleri oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika pıhtı oluşumu için bekletildi ve 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi (Resim 2b). Daha sonra ayrılan serum örnekleri (Resim 2c) steril polipropilen tüplere boşaltılarak (Resim 2d) analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.



Resim 2. Serum örneklerinin toplanması **a.** kan alma işlemi, **b.** santrifüj öncesi, **c.** santrifüj sonrası elde edilen serumun mikro pipet yardımıyla alınması, **d.** serumun propilen tüpe aktarılması

5.7. Biyokimyasal İşlemler

Serum ve tükürük MMP-8, MAF, MIP-1α, M-CSF, IL-34 seviyeleri *sandwich* ELISA yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla çalışmada her bir proteine spesifik dizayn edilmiş ELISA[3,4,5] kitleri kullanıldı (Resim 3a, b, c, d ve e). Analiz gününde örnekler -80°C'de muhafaza edildikleri dolaptan çıkartılıp oda sıcaklığında 30 dakika çözülmeleri beklendi. Tükürük örnekleri, 5000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten (Resim 4) sonra tükürük ve serum örnekleri hemen analize alındı.

[1] BD Vacutainer Safety-Lok Blood Collection Set, ABD
[2] BD Vacutainer® SST™ II Advance Tubes 8,5 ml, ABD
[3] Human MMP-8, MIP-1α, M-CSF ELISA Kits, Elabsience, Inc., Houston, TX, ABD
[4] Human MAF ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, Çin Halk Cumhuriyeti
[5] Human IL-34 ELISA Kit, MyBioSource, Inc., San Diego, ABD



Resim 4. ELISA kitleri **a.** Elabscience MMP-8 ELISA kiti, **b.** Bioassay Technology Laboratory MAF ELISA kiti, **c.** Elabscience MIP-1α ELISA kiti, **d.** Elabscience M-CSF ELISA kiti, **e.** MyBioSource IL-34 ELISA kiti

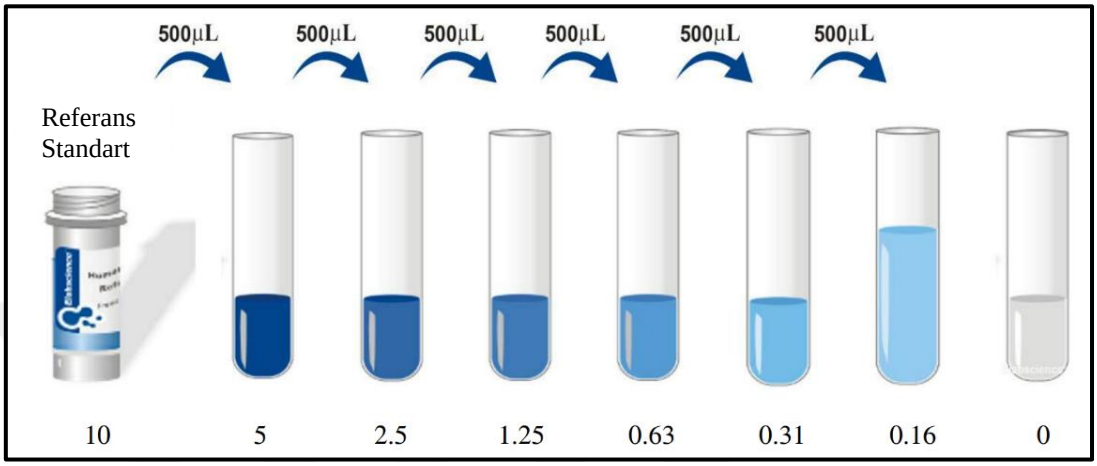


Resim 3. Tükürük santrifüjü

5.7.1. Tükürük ve serum MMP-8 seviyelerinin belirlenmesi

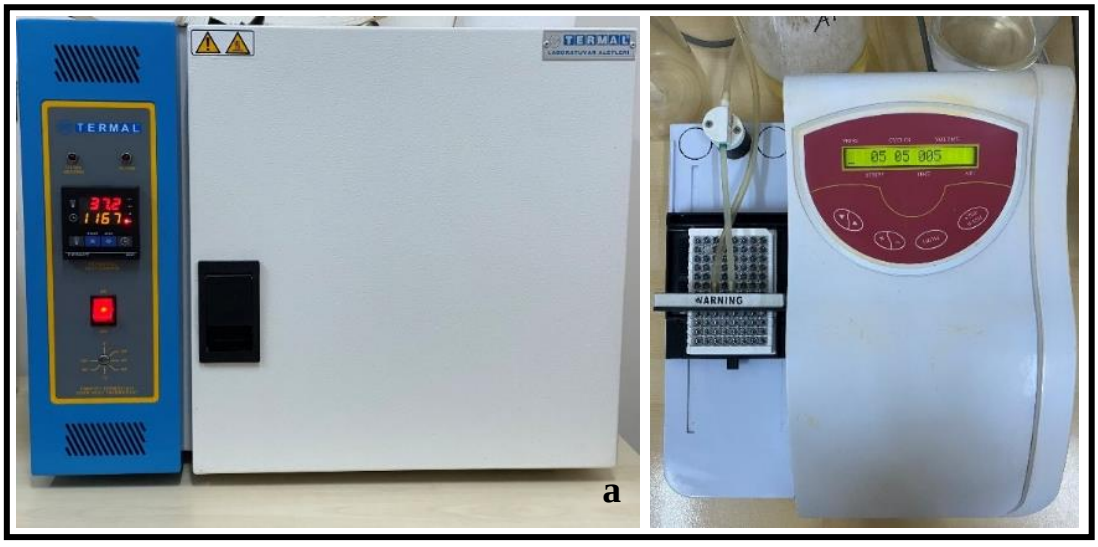
ELISA kiti içerisindeki MMP-8 referans standardına 1,0 ml seyretme solüsyonu ilave edildi. İlk standart 10 ng/ml oldu, 10 dakika çözünmesi için beklendi. Dilüsyon işlemi için ayrılan yedi adet ria tüpüne 500 µl seyreltme solüsyonu eklendi. Hazırlanmış olan

ilk standart çözeltiden birinci tüpe 500 µl ilave edildikten sonra karıştırılarak 5 ng/ml konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 500 µl aktarılması sonucu sırasıyla 5; 2,5; 1,25; 0,63; 0,31; 0,16 ng/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı, son tüp boş bırakıldı (Şekil 5).



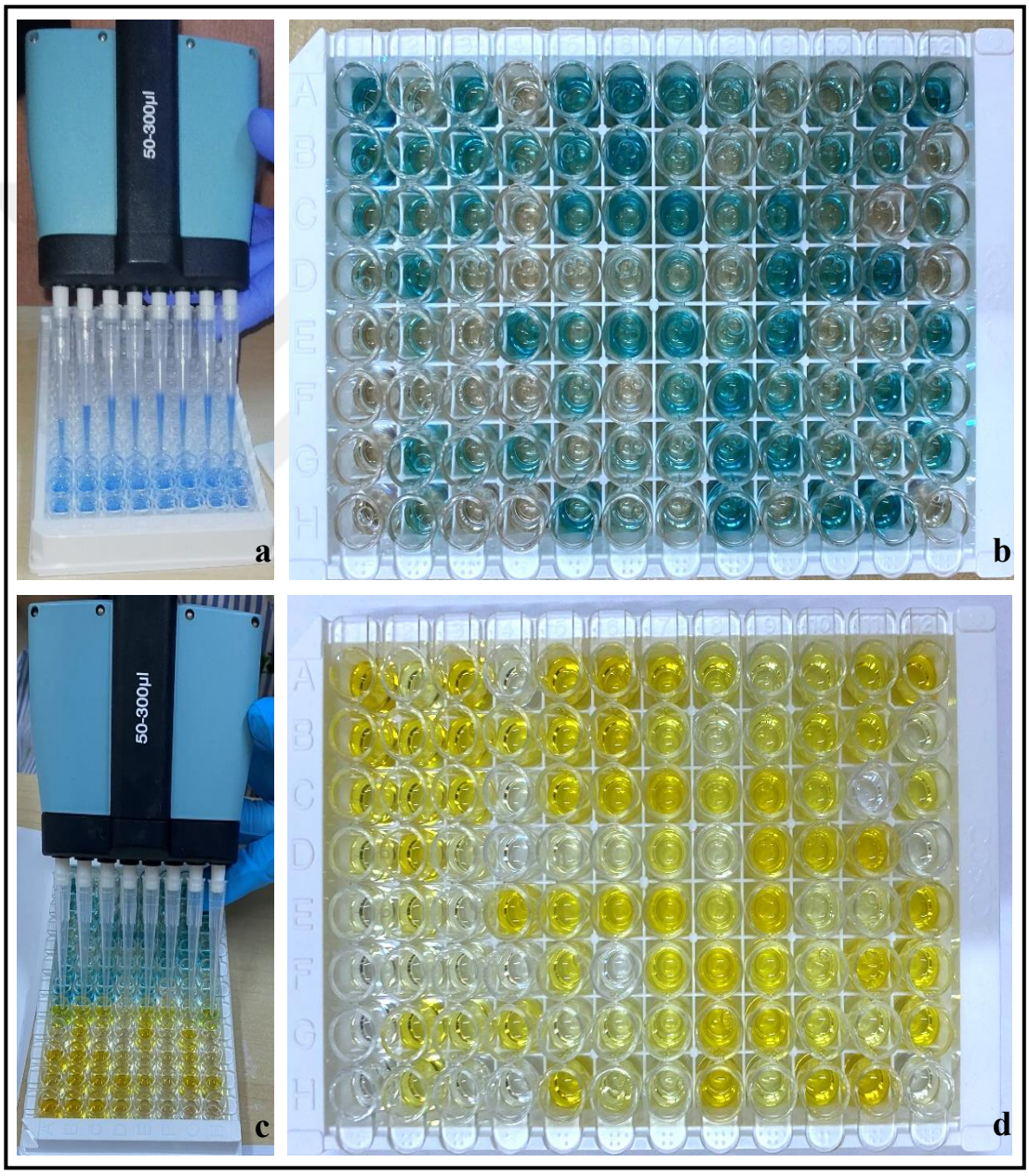
Şekil 5. MMP-8 için standart dilüsyon işlemi

Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakada yer alan kuyucuklara her bir standarttan 100 µl olacak şekilde koyuldu, bir kuyucuk boş bırakıldı. Sonra kalan kuyucuklara 90 µl deney tamponu ardından 10 µl serum veya tükürük örneği ilave edildi. Plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C 90 dakika inkübasyona bırakıldı (Resim 5a). İnkübasyon sonrası otomatik yıkma cihazı ile içindeki sıvılar boşaltıldı (Resim 5b). Takiben plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak



Resim 5. Biyokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar **a.** inkübasyon için kullanılan etüv cihazı, **b.** otomatik yıkama cihazı

içerisindeki sıvı kalmadığından emin olundu. Bu işlem deney süresince her yıkama sonrası tekrarlandı. Her bir kuyucuğa 100 µl biotin ile işaretlenmiş anti-MMP-8 antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama tampon çözeltisi ile otomatik yıkama cihazı kullanılarak kuyucuklar üç kez yıkandı ve boşaltıldı. Yıkama aşamasının ardından her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat solüsyonu eklendi, yapışkan bant ile kaplanıp 30 dakika 37°C'de inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi 5 kez

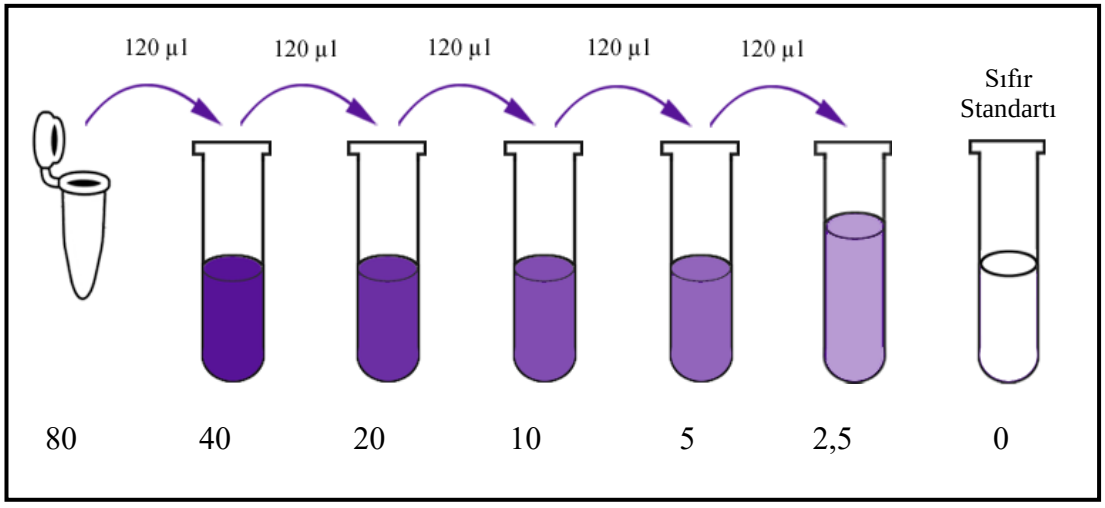


Resim 6. ELISA testi uygulaması **a.** otomatik pipet yardımıyla kuyulara substrat çözeltisinin eklenmesi, **b.** substrat çözeltisi eklendikten sonra plakanın görüntüsü, **c.** otomatik pipet yardımıyla kuyulara durdurma solüsyonu eklenmesi, **d.** durdurma solüsyonu eklendikten sonra plakanın görüntüsü

tekrarlandı. Yıkamanın ardından 90 µl substrat çözeltisi kuyucuklara eklenip (Resim 6a ve b) 37°C'de 15 dakika karanlıkta inkübe edildi. 15 dakika sonra reaksiyonu durdurmak için 50 µl durdurma solüsyonu kuyucuklara eklendi, maviden sarıya renk değişimi gözlendi (Resim 6c ve d).

5.7.2. Tükürük ve serum MAF seviyelerinin belirlenmesi

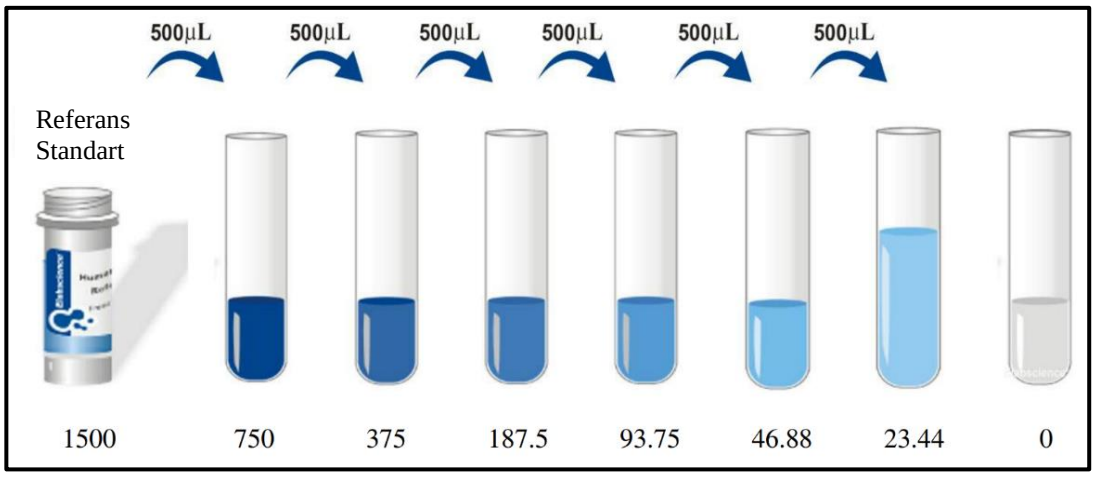
Dilüsyon işlemi için ayrılan altı adet ria tüpüne 120 µl seyreltme solüsyonu eklendi. ELISA kiti içerisindeki 120 µl (80 ng/ml) MAF stok standart çözeltiden ilk tüpe 120 µl ilave edildikten sonra karıştırılarak 40 ng/ml konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 120 µl aktarılması sonucu sırasıyla 40; 20; 10; 5; 2,5 ng/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı (Şekil 6). Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakada yer alan kuyucuklara her bir standarttan 50 µl olacak şekilde koyuldu, 2 kuyucuk boş bırakıldı. Kalan kuyucuklara 40 µl serum veya tükürük örneği, 10 µl anti-MAF antikoru ve 50 µl HRP konjugat solüsyonu ilave edildi. Plaka karıştırıldı ve üzeri yapışkan bant ile kapatılarak 37°C 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama tampon çözeltisi ile otomatik yıkama cihazı kullanılarak kuyucuklar 5 kez yıkandı ve boşaltıldı. Ardından plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak içerisinde sıvı kalmadığından emin olundu. Yıkamanın ardından 50 µl A substrat ve 50 µl B substrat çözeltisi kuyucuklara eklenip yapışkan bant ile kapatılarak 10 dakika 37°C karanlıkta inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µl durdurma solüsyonu kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk değişimi gözlendi.



Şekil 6. MAF için standart dilüsyon işlemi

5.7.3. Tükürük ve serum MIP-1α seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti içerisindeki MIP-1α referans standardına 1,0 ml seyreltme solüsyonu ilave edildi. İlk standart 1500 pg/ml oldu, 10 dakika çözünmesi için beklendi. Dilüsyon işlemi için ayrılan yedi adet ria tüpüne 500 µl seyreltme solüsyonu eklendi. Hazırlanmış olan stok referans standart çözeltiden ilk tüpe 500 µl ilave edildikten sonra karıştırılarak 750 pg/ml konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 500 µl aktarılması sonucu sırasıyla 750; 375; 187,5; 93,75; 46,88; 23,44 pg/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı, son tüp boş bırakıldı (Şekil 7). Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakada yer alan kuyucuklara her bir standarttan 100 µl olacak şekilde koyuldu, bir kuyucuk boş bırakıldı. Sonra kalan kuyucuklara 100 µl serum veya tükürük örneği ilave edildi. Plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası otomatik yıkma cihazı ile içindeki sıvılar boşaltıldı. Ardından plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak içerisindeki sıvı kalmadığından emin olundu. Bu işlem deney süresince her yıkama sonrası tekrarlandı. Her bir kuyucuğa 100 µl biotin ile işaretlenmiş anti-MIP-1α antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama tampon çözeltisi ile otomatik yıkama cihazı kullanılarak kuyucuklar üç kez yıkandı ve boşaltıldı. Yıkama aşamasının ardından her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat solüsyonu eklendi, yapışkan bant ile kaplanıp 30 dakika 37°C inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi 5 kez olacak şekilde tekrarlandı.

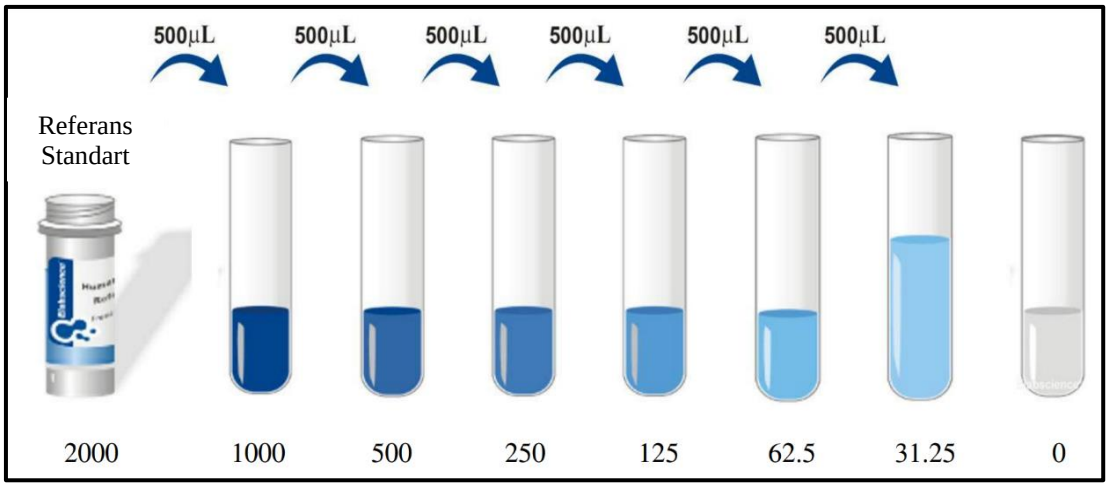


Şekil 7. MIP-1α için standart dilüsyon işlemi

Yıkamanın ardından 90 µl substrat çözeltisi kuyucuklara eklenip 15 dakika 37°C karanlıkta inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µl durdurma solüsyonu kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk değişimi gözlendi.

5.7.4. Tükürük ve serum M-CSF seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti içerisindeki M-CSF referans standardına 1,0 ml seyreltme solüsyonu ilave edildi. İlk standart 2000 pg/ml oldu, 10 dakika çözünmesi için beklendi. Dilüsyon işlemi için ayrılan yedi adet ria tüpüne 500 µl seyreltme solüsyonu eklendi. Hazırlanmış olan stok referans standart çözeltiden ilk tüpe 500 µl ilave edildikten sonra karıştırılarak 1000 pg/ml konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 500 µl aktarılması sonucu sırasıyla 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25 pg/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı, son tüp boş bırakıldı (Şekil 8). Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakada yer alan kuyucuklara her bir standarttan 100 µl olacak şekilde koyuldu, bir kuyucuk boş bırakıldı. Sonra kalan kuyucuklara 100 µl serum veya tükürük örneği ilave edildi. Plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası otomatik yıkma cihazı ile içindeki sıvılar boşaltıldı. Ardından plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak içerisindeki sıvı kalmadığından emin olundu. Bu işlem deney süresince her yıkama sonrası tekrarlandı. Her bir kuyucuğa 100 µl biotin ile işaretlenmiş anti-M-CSF antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama tampon çözeltisi ile otomatik yıkama cihazı kullanılarak kuyucuklar üç kez yıkandı ve

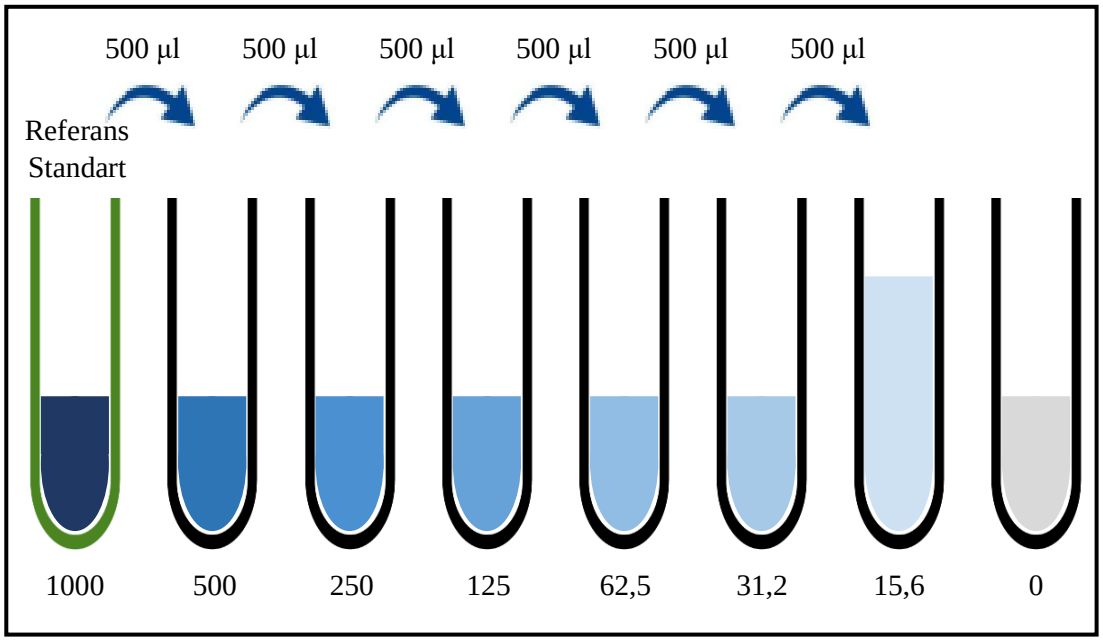


Şekil 8. M-CSF için standart dilüsyon işlemi

boşaltıldı. Yıkama aşamasının ardından her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat solüsyonu eklendi, yapışkan bant ile kaplanıp 30 dakika 37°C inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi 5 kez olacak şekilde tekrarlandı. Yıkamanın ardından 90 µl substrat çözeltisi kuyucuklara eklenip 15 dakika 37°C karanlıkta inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µl durdurma solüsyonu kuyucuklara eklenerek

5.7.5. Tükürük ve serum IL-34 seviyelerinin belirlenmesi

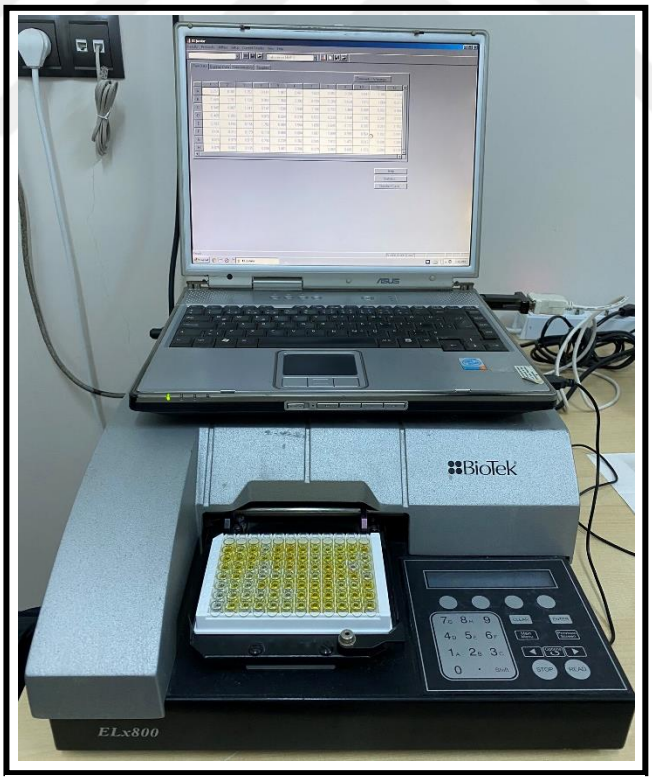
ELISA kiti içerisindeki IL-34 referans standardına 1,0 ml seyreltme solüsyonu ilave edildi. İlk standart 1000 pg/ml oldu, 15 dakika çözünmesi için beklendi. Dilüsyon işlemi için ayrılan yedi adet ria tüpüne 500 µl seyreltme solüsyonu eklendi. Hazırlanmış olan stok referans standart çözeltiden ilk tüpe 500 µl ilave edildikten sonra karıştırılarak 500 pg/ml konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 500 µl aktarılması sonucu sırasıyla 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6 pg/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı (Şekil 9). Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakada yer alan kuyucuklara her bir standarttan 100 µl olacak şekilde koyuldu, bir kuyucuk boş bırakıldı. Sonra kalan kuyucuklara 100 µl serum veya tükürük örneği ilave edildi. Plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası



Şekil 9. IL-34 için standart dilüsyon işlemi

otomatik yıkma cihazı ile içindeki sıvılar boşaltıldı. Ardından plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak içerisindeki sıvı kalmadığından emin olundu. Bu işlem deney süresince her yıkama sonrası tekrarlandı. Her bir kuyucuğa 100 µl Detection Reagent A eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama tampon çözeltisi ile otomatik yıkama cihazı kullanılarak kuyucuklar üç kez yıkandı ve boşaltıldı. Yıkama aşamasının ardından her bir kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B eklendi, yapışkan bant ile kaplanıp 1 saat 37°C inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi 5 kez olacak şekilde tekrarlandı. Yıkamanın ardından 90 µl substrat çözeltisi kuyucuklara eklenip 15 dakika 37°C karanlıkta inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µl durdurma solüsyonu kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk değişimi gözlendi.

Sarı rengin gözlenmesini takiben 15 dk içinde tüm plakalar ELISA okuyucuya* yerleştirilerek spektrofotometrik ölçüm ile 450 nm'deki absorbansları okundu (Resim 7).



Resim 7. Plakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi

* BioTek ELx800 absorbance microplate reader, Winooski, VT, ABD

5.8. İstatiksel Değerlendirme

SD verileri; SD=4-6 mm, SD>6 mm ve SD≥5 mm+SK olan bölgelerin yüzdesi ile başlangıçta SD=4-6 mm ve SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD olarak kategorize edildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 24 paket programı[*] kullanıldı. Dağılıma *Shapiro-Wilk* testi ile bakıldı. Parametrelerin çoğu normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan testler kullanıldı. Dört grubun gruplar arası karşılaştırmasında *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı, anlamlılık tespit edilen parametrelerin ikili karşılaştırılmasında *Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney U* testi uygulandı. Aynı gruba ait tekrarlayan verilerin grup içi değerlendirilmesinde *Friedman* testi kullanıldı. Bu test sonucunda anlamlılık tespit edilen parametrelerin dönemler arası ikili karşılaştırmasında *Bonferroni* düzeltmeli *Wilcoxon* testi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlara, *Spearman* korelasyon testi kullanılarak bakıldı. Lojistik regresyon analizi ile biyokimyasal parametrelerin periodontal hastalıklar ile ilişkisi incelendi. Alıcı işlem karakteristikleri analizi (*Receiver Operating Characteristic* [ROC]); duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan (Area under the curve [AUC]) hesaplanarak tükürük ve serum MMP-8, MAF, MIP-1α, M-CSF ve IL-34'ün periodontal hastalıkları teşhis edebilme özelliğine bakıldı. Bu test için her periodontal hastalık teşhisi ayrı ayrı incelenmesinin yanı sıra bireyler periodontitis olmayan (sağlıklı ve gingivitis) ve periodontitis (P-III-B ve P-III-C) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi. Klinik veriler medyan, çeyreklik (Q)1-Q3, ortalama, standart sapma olarak verilirken laboratuvar verileri medyan, Q1-Q3 olarak verildi.

[*] IBM SPSS Statistic for Windows, version 24.0. Win64 IBM Inc., ABD

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Çalışmaya yaşları 20 ile 51 arasında değişen 44'ü kadın, 41'i erkek olmak üzere 85 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik verileri Tablo 5'te gösterilmektedir.

Bireylerin yaş ortalaması sağlıklı grupta 34,75±7,83, gingivitis grubunda 26,25±5,53, P-III-B grubunda 39±6,67 ve P-III-C grubunda 34,28±5,84 olarak hesaplandı. Gruplar arası yaş ortalamaları karşılaştırıldığında gingivitis grubunun yaş ortalaması diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,0001). Gruplar arası cinsiyet dağılımının benzer olduğu saptandı (p=0,769). Hastaların total diş sayısı gruplar arasında benzer bulunurken (p=0,103), periodontal nedenle kaybedilen diş sayısının P-III-C grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (p<0,0001). Günde ≥2 kere diş fırçalayanların sayısının, P-III-B grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu görüldü (p<0,05).

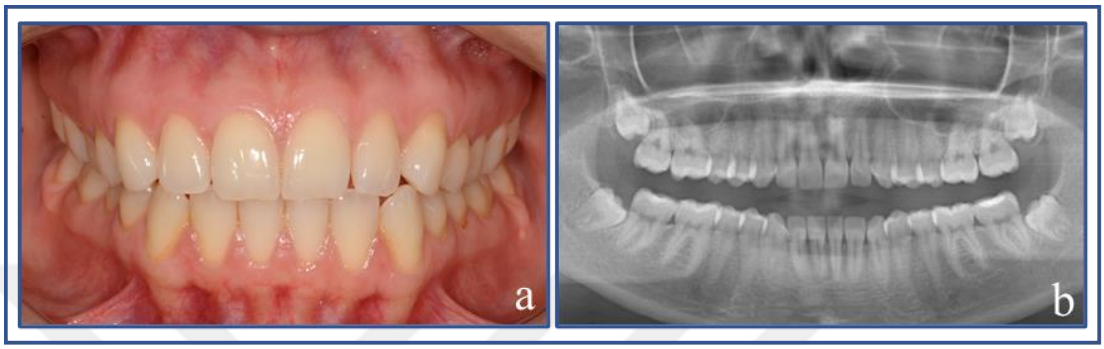
Tablo 5. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

Demografik veriler		Sağlıklı N=20	Gingivitis N=20	P-III-B N=20	P-III-C N=25	p^*	p^{**}
Yaş	**Medyan** **Q1–Q3** **Ort±SS**	32,50 29,75–41,75 34,75±7,83	24,00 22,75–28,25 26,25±5,53	39,00 36,25–43,25 39,00±6,67	33,00 30,00–37,00 34,28±5,84	**<0,0001**	
Cinsiyet N (%)	**Kadın** **Erkek**	11 (%55) 9 (%45)	12 (%60) 8 (%40)	9 (%45) 11 (%55)	12 (%48) 13 (%52)	0,769	
Total Diş Sayısı	**Medyan** **Q1–Q3** **Ort±SS**	28,00 26,75–28,00 26,90±1,71	27,00 26,75–28,00 27,05±1,10	27,00 26,00–28,00 26,40±1,96	26,00 24,00–27,00 25,40±2,20	0,103	
Periodontal nedenle kaybedilen diş sayısı	**Medyan** **Q1–Q3** **Ort±SS**	-	-	0 0–0 0,15±0,49	1 0–2 1,36±1,47		**<0,0001**
Fırçalama Sıklığı N (%)	**Günde ≤ 1** **Günde ≥2**	5 (%25) 15 (%75)	11 (%55) 9 (%45)	16 (%80) 4 (%20)	12 (%48) 13 (%52)	**0,006**	

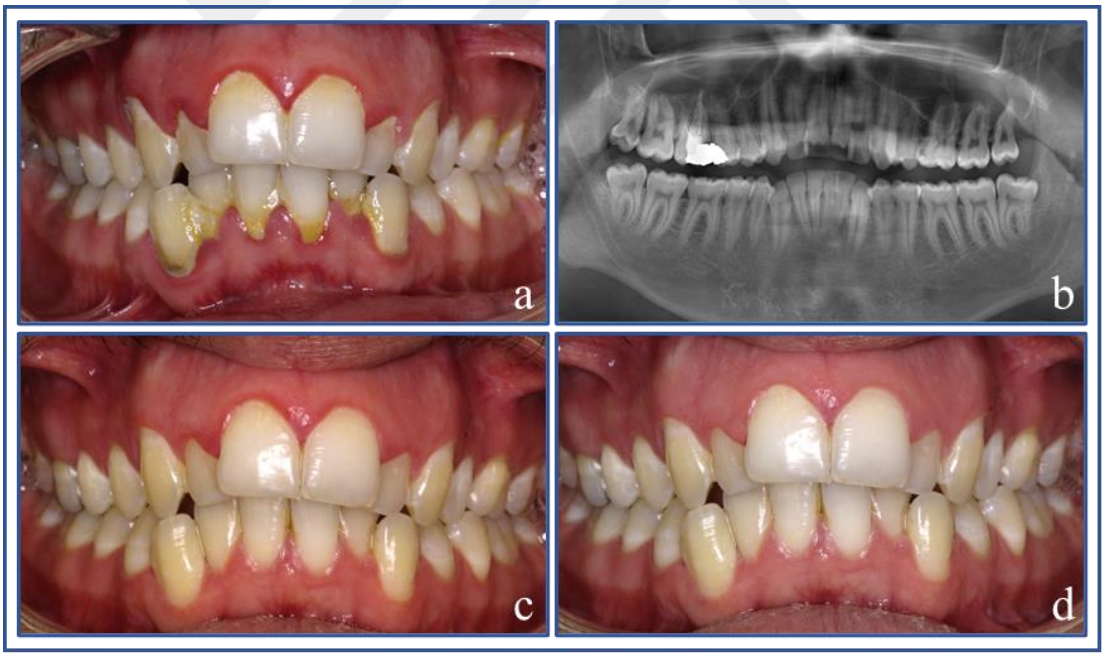
**Kruskal Wallis* veya *Chi-square* testi, ***Mann Whitney-U* testi p<0,05. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. Ort.:aritmetik ortalama, SS: standart sapma, P-III-B: periodontitis evre III derece B, P-III-C: periodontitis evre III derece C

6.2. Klinik Veriler

Çalışmanın 4 grubuna ait temsili birer hastanın başlangıç radyografisi ile CPT öncesi ve sonrası ağız içi klinik görüntüsü Resim 8, 9, 10 ve 11'de görülmektedir. CPT uygulanan hastaların hiçbirinde herhangi bir komplikasyona veya alerjik reaksiyona rastlanmadı.



Resim 8. Sağlıklı gruba ait bir hastanın **a.** ağız içi klinik görüntüsü, **b.** radyografik görüntüsü



Resim 9. Gingivitis grubuna ait bir hastanın **a.** CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, **b.** CPT öncesi radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, **d.** CPT sonrası ağız içi klinik görüntüsü



Resim 10. P-III-B grubu bir hastanın **a.** CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, **b.** CPT öncesi radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, **d.** CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü



Resim 11. P-III-C grubu bir hastanın **a.** CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, **b.** CPT öncesi radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, **d.** CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü

Çalışmaya katılan bireylere ait klinik periodontal parametrelere ilişkin karşılaştırma Tablo 6'da gösterilmektedir. Başlangıç Pİ, Gİ, SK yüzdesi, SD ve KAS değerlerinde gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda fark tespit edildi (p<0,0001).

Yapılan ikili karşılaştırmalarda başlangıç Pİ değeri; sağlıklı grupta diğer çalışma gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken (p<0,05), tedavi grupları arasında benzerdi (p<0,05). Pİ değeri, CPT sonrası 1. ve 3. aylarda başlangıca göre tüm tedavi gruplarında istatiksel olarak azaldı (p<0,0001). Bu dönemlerde tedavi grupları azasında ise benzerdi (p>0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki Pİ'deki değişim gingivitis ve P-III-C gruplarına kıyasla en fazla P-III-B grubunda görüldü (sırasıyla p=0,022 ve p=0,034).

Başlangıç Gİ ve SK yüzdesi değerleri gingivitis grubunda P-III-B grubu ile benzerken (p<0,05) P-III-C grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla p=0,039 ve p=0,003). Bu değerler periodontitis grupları arasında benzer bulundu (p<0,05). Gİ ve SK yüzdesi CPT sonrası 1. ve 3. aylarda başlangıca göre tüm tedavi gruplarında istatiksel olarak azaldı (p<0,0001), bu dönemlerde tedavi grupları azasında ise benzerdi (p>0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki Gİ değerindeki değişim P-III-C grubunda gingivitis grubuna göre daha fazlaydı (p=0,005). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki SK yüzdesindeki değişim gingivitis grubunda P-III-B ve P-III-C gruplarına göre daha düşüktü (sırasıyla p=0,004 ve p=0,001).

Başlangıç SD ve KAS değerleri sağlıklı ve gingivitis gruplarında bezerdi (p>0,05) ve iki periodontitis grubundan daha düşük tespit edildi (p<0,05). Bu değerler periodontitis grupları arasında ise benzerdi (p<0,05). SD ve KAS değerleri CPT sonrası 1. ve 3. aylarda başlangıca göre tüm tedavi gruplarında istatiksel olarak azaldı (p<0,0001). Bu değerler CPT sonrası 1. ve 3. aylarda gingivitis grubunda periodontitis gruplarına göre hep düşüktü (p<0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki SD ve KAS değerlerindeki değişim periodontitis grupları azasında benzerdi (p>0,05) ve gingivitis grubundan daha yüksekti (p<0,0001).

Tablo 6. Tüm çalışma gruplarına ait klinik parametrelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

Klinik parametreler	Zaman	(A) Sağlıklı N=20	(B) Gingivitis N=20	(C) P-III-B N=20	(D) P-III-C N=25	(A-B-C-D) p^{*}	(A-B) p^{**}	(A-C) p^{**}	(Kong ve ark.) p^{**}	(B-C-D) p^{*}	(B-C) p^{**}	(B-D) p^{**}	(C-D) p^{**}
Pİ	**Başlangıç**	0,13 (0,07–0,19) 0,14±0,08	1,69 (1,55–1,87) 1,74±0,28	2,13 (1,78–2,37 2,10±0,35	1,70 (1,48–2,09) 1,84±0,51	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	–	0,214	1,000	0,249
	1. ay	–	0,18 (0,10–0,28) 0,22±0,18‡	0,23 (0,13–0,32) 0,23±0,15‡	0,16 (0,06–0,25) 0,18±0,15‡	–	–	–	–	0,389	–	–	–
	3. ay	–	0,14 (0,10–0,21) 0,17±0,11‡	0,12 (0,09–0,19) 0,17±0,15‡	0,21 (0,05–0,28) 0,20±0,14‡	–	–	–	–	0,506	–	–	–
	$p^{\dagger}$	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	1,54 (1,38–1,72) 1,57±0,28	1,90 (1,71–2,20) 1,93±0,35	1,49 (1,27–1,83) 1,63±0,49	–	–	–	–	**0,005**	**0,022**	1,000	**0,034**
Gİ	**Başlangıç**	0,08 (0,06–0,10) 0,08±0,04	1,66 (1,49–1,84) 1,64±0,28‡	1,80 (1,69–1,98) 1,81±0,26	1,96 (1,86–2,10) 1,91±0,26	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	–	1,000	**0,039**	1,000
	1. ay	–	0,12 (0,10–0,21) 0,16±0,09‡	0,18 (0,12–0,24) 0,21±0,15‡	0,15 (0,07–0,22) 0,18±0,15‡	–	–	–	–	0,474	–	–	–
	3. ay	–	0,11 (0,10–0,159 0,13±0,06	0,13 (0,10–0,19 0,14±0,08‡	0,14 (0,09–0,21) 0,16±0,09‡	–	–	–	–	0,765	–	–	–
	$p^{\dagger}$	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	1,55 (1,36–1,66) 1,51±0,28	1,69 (1,59–1,80) 1,67±0,27	1,81 (1,71–1,90) 1,76±0,27	–	–	–	–	**0,003**	0,532	**0,005**	0,694
SK (%)	**Başlangıç**	6,73 (5,51–9,01) 7,11±2,12	67,30 (60,25–81,67) 69,05±14,62	89,34 (77,93–93,46) 84,91±13,80	95,06 (85,71–100) 89,04±16,89	**<0,0001**	**0,003**	**<0,0001**	**<0,0001**	–	0,117	**0,003**	1,000
	1. ay	–	11,54 (8,39–18,02) 13,59±9,73‡	14,46 (11,33–20,03) 15,65±7,87‡	14,74 (9,09–18,18) 16,64±9,93‡	–	–	–	–	0,389	–	–	–
	3. ay	–	10 (8,59–15,14) 12,13±5,15‡	11,27 (7,95–15,33) 12,47±6,39‡	14,39 (11,80–22,62) 16,31±6,84‡	–	–	–	–	0,051	–	–	–
	$p^{\dagger}$	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	56,28 (50,67–62,48) 56,91±12,15	74,19 (63,62–79,96) 72,44±12,21	73,48 (68,52–82,64) 72,72±16,94	–	–	–	–	**<0,0001**	**0,004**	**0,001**	1,000

Kruskal Wallis testi, **Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney-U* testi, †*Friedman* testi, ‡başlangıca göre anlamlı fark, §1.aya göre anlamlı fark. $p<0,05$. Veriler medyan (Q1-Q3) ve ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. P-III-B: periodontitis evre III derece B, P-III-C: periodontitis evre III derece C, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama

Tablo 6. Tüm çalışma gruplarına ait klinik parametrelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması (Devam)

Klinik parametreler	Zaman	(A) Sağlıklı N=20	(B) Gingivitis N=20	(C) P-III-B N=20	(D) P-III-C N=25	(A-B-C-D) p^{*}	(A-B) p^{**}	(A-C) p^{**}	(Kong ve ark.) p^{**}	(B-C-D) p^{*}	(B-C) p^{**}	(B-D) p^{**}	(C-D) p^{**}
SD (mm)	Başlangıç	1,89 (1,81–1,92) 1,86±0,12	2,42 (2,34–2,57) 2,45±0,18	3,89 (3,49–4,31) 3,98±0,66	4,34 (4,02–4,75) 4,38±0,64	**<0,0001**	0,076	**<0,0001**	**<0,0001**	–	**0,002**	**<0,0001**	1,000
	1. ay	–	2,07 (1,95–2,18) 2,07±0,20‡	2,70 (2,44–3,08) 2,83±0,50‡	2,91 (2,80–3,52) 3,07±0,47‡	–	–	–	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	1,000
	3. ay	–	2,05 (1,89–2,09) 2±0,19‡	2,51 (2,36–3,02) 2,65±0,42‡	2,83 (2,61–3,12) 2,89±0,45‡§	–	–	–	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,996
	$p^{\dagger}$	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	0,42 (0,33–0,59) 0,45±0,16	1,24 (1,01–1,62) 1,33±0,51	1,44 (1,16–1,86) 1,49±0,45	–	–	–	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	1,000
KAS (mm)	Başlangıç	1,90 (1,81–1,92) 1,86±0,12	2,41 (2,34–2,57) 2,47±0,17	4,22 (3,72–4,84) 4,30±0,69	4,65 (4,22–5,31) 4,74±0,70	**<0,0001**	0,068	**<0,0001**	**<0,0001**	–	**0,002**	**<0,0001**	1,000
	1. ay	–	2,12 (1,99–2,20) 2,01±0,51‡	3,27 (2,89–3,65) 3,33±0,65‡	3,83 (3,49–4,33) 3,90±0,64‡	–	–	–	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,287
	3. ay	–	2,05 (2–2,12) 2,05±0,19‡	3,17 (2,62–3,50) 3,18±0,63‡	3,70 (3,40–4,03) 3,68±0,62‡	–	–	–	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,371
	$p^{\dagger}$	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	0,37 (0,33–0,50) 0,42±0,14	0,98 (0,82–1,30) 1,12±0,58	0,97 (0,69–1,35) 1,07±0,58	–	–	–	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	1,000

**Kruskal Wallis* testi, ***Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney-U* testi, †*Friedman* testi, ‡başlangıca göre anlamlı fark, §1.aya göre anlamlı fark. $p<0,05$. Veriler medyan (Q1-Q3) ve ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. P-III-B: periodontitis evre III derece B, P-III-C: periodontitis evre III derece C, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi

Periodontitis gruplarına ait SD=4-6 mm yüzdesi, SD>6 mm yüzdesi, SD≥5 mm+SK yüzdesi, başlangıçta SD=4-6 mm ve SD>6mm olan bölgelerin ortalamaları iki grup arası ve grup içi karşılaştırıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Periodontitis gruplarının SD=4-6 mm yüzdesi, SD>6 mm yüzdesi, SD≥5 mm+SK yüzdesi, başlangıçta SD=4-6 mm ve SD> 6mm olan bölgelerin ortalamalarının karşılaştırılması

Klinik parametreler	Zaman	P-III-B N=20	P-III-C N=25	p^*
SD 4-6 mm (%)	Başlangıç	44,76 (33,79–47,73) 43,06±10,83	38,89 (28,85–41,02) 37,11±11,82	**0,038**
	1. ay	16,37 (10,49–25,42) 20,03±12,64‡	21,02 (17,43–28,03) 23,71±10,23‡	0,135
	3. ay	10,15 (6,75–18,51) 14,11±10,85‡§	16,67 (14,20–25,01) 18,73±10,36‡	0,063
	$p^\dagger$	**<0,0001**	**<0,0001**	
	Δ0-3	29,42 (18,42–38,03) 28,95±10,59	18,51 (14,99–21,21) 18,38 ± 12,69	**0,007**
SD>6 mm (%)	Başlangıç	3,94 (1,90–14,44) 8,98±9,26	12,96 (8,33–21,97) 17,54±11,84	**0,003**
	1. ay	0 (0–1,54) 1,70±2,95‡	1,92 (0,76–7,47) 4,39±4,40‡	**0,007**
	3. ay	0 (0–1,81) 1,31±2,56‡	1,79 (0,64–4,55) 3,12±3,48‡	**0,012**
	$p^\dagger$	**<0,0001**	**<0,0001**	
	Δ0-3	3,78 (1,90–13,37) 7,68 ± 8,04	10,42 (6,55–18,18) 14,42 ± 10,20	**0,004**
SD≥5 mm+SK (%)	Başlangıç	26,67 (20,47–45,86) 33,82±17,94	42,59 (37,12–51,39) 42,55±13,62	0,058
	1. ay	3,87 (2,16–8,80) 5,19±4,43‡	5,76 (3,70–9,09) 6,72±4,30‡	0,138
	3. ay	1,86 (0,64–6,97) 3,91±4,13‡	6,17 (3,09–9,85) 6,24±4,61‡	0,073
	$p^\dagger$	**<0,0001**	**<0,0001**	
	Δ0-3	25,46 (20,24–40,49) 29,91±15,58	37,65 (26,54–46,38) 36,31±12,37	0,126
Başlangıçta SD=4-6 mm olan bölgelerin ortalama SD (mm)	Başlangıç	4,78 (4,60–4,98) 4,81±0,26	4,94 (4,80–5) 4,93±0,31	0,174
	1. ay	3,09 (2,81–3,56) 3,21±0,51‡	3,16 (2,96–3,60) 3,59±1,75‡	0,392
	3. ay	2,79 (2,64–3,30) 2,94±0,47‡	2,91 (2,84–3,21) 2,99±0,37‡	0,451
	$p^\dagger$	**<0,0001**	**<0,0001**	
	Δ0-3	1,84 (1,52–2,17) 1,86±0,46	1,97 (1,68–2,17) 1,94±0,39	0,458
Başlangıçta SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD (mm)	Başlangıç	7,19 (7–7,50) 6,96±1,68	7,53 (7,25–7,86) 7,63±0,46	**0,007**
	1. ay	4,56 (3,99–5,32) 4,53±1,38‡	4,91 (4,25–5,42) 5,02±0,90‡§	0,253
	3. ay	3,99 (3,62–4,84) 4,05±1,33‡§	4,59 (3,89–5) 4,59±0,93‡§	0,126
	$p^\dagger$	**<0,0001**	**<0,0001**	
	Δ0-3	3,50 (2,09–3,86) 2,91±1,27	3,16 (2,49–3,64) 3,04±0,89	0,758

**Mann Whitney-U* testi, †*Friedman* testi, ‡başlangıca göre anlamlı fark, §1.aya göre anlamlı fark. $p<0,05$. Veriler medyan (Q1-Q3) ve ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. P-III-B: periodontitis evre III derece B, P-III-C: periodontitis evre III derece C, SD: sondalama derinliği, SK: sondalamada kanama.

Başlangıç SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi P-III-B grubunda P-III-C grubuna göre daha yüksek bulundu (p=0,038). İki grupta da başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda düştü (p<0,0001), bu dönemlerde iki grup arasında benzerdi (sırasıyla p=0,135 ve p=0,063). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişim P-III-B grubunda P-III-C grubuna göre daha fazlaydı (p=0,007). SD>6mm olan bölgelerin yüzdesi her ölçüm döneminde P-III-C grubunda daha yüksek tespit edildi (p<0,05). İki periodontitis grubunda da başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda düştü (p<0,0001). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki SD>6mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişim P-III-C grubunda daha fazla bulundu (p=0,004).

SD≥5 mm+SK olan bölgelerin yüzdesi ve başlangıçta SD=4-6 mm olan bölgelerin ortalama SD değerleri her ölçüm döneminde iki periodontitis grubunda da benzerdi (p<0,05). Bu değerler başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda periodontitis gruplarında iyileşme gösterdi (p<0,0001).

Başlangıçta SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD değerleri P-III-C grubunda daha yüksek tespit edildi (p=0,007). İki grupta da başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda başlangıçta SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD değerlerinde düşüş gözlendi (p<0,0001) ve bu dönemlerde iki periodontitis grupları arasında benzer bulundu (sırasıyla p=0,253 ve p=0,126).

6.3. Biyokimyasal Veriler

ELISA'da tükürük MIP-1α'nın %2,8'i, tükürük M-CSF'nin %6,1'i, serum MIP-1α'nın %2,3'ü, serum M-CSF'nin %1,9'u ve serum IL-34'ün %31,2'si okunamadı. Okunamayan değerlere minimum tespit edilen değerin yarısı verildi. Serum IL-34'ün okunamayan değerlerinin oranı fazla olduğu (%31,2) için istatiksel olarak değerlendirilmeye alınmadı.

Çalışma gruplarına ait tükürükteki biyokimyasal veriler Tablo 8'de gösterilmektedir. Başlangıçta tükürük MMP-8 seviyesi sağlıklı bireylerde tedavi gruplarının hepsinden daha düşük bulundu (p<0,05). Başlangıç tükürük MMP-8 seviyesinin gingivitis ile P-III-B hastaları arasında benzer (p>0,05) ve P-III-C grubunda hem gingivitis hem de P-III-B grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p=0,024 ve p=0,044). Tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalarda tükürük MMP-8 seviyesi CPT sonrası 1. ve 3. aylarda benzer tespit edildi (p>0,05).

Tablo 8. Tüm çalışma gruplarına ait tükürük biyokimyasal verilerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Zaman	(A) Sağlıklı N=20	(B) Gingivitis N=20	(C) P-III-B N=20	(D) P-III-C N=25	(A-B-C-D) p^{*}	(A-B) p^{**}	(A-C) p^{**}	(Kong ve ark.) p^{**}	(B-C-D) p^{*}	(B-C) p^{**}	(B-D) p^{**}	(C-D) p^{**}
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	**Başlangıç**	1,66 (1,59–1,73)	1,85 (1,65–2,57)	1,96 (1,76–2,13)	2,67 (1,98–6,83)	**<0,0001**	**0,019**	**0,010**	**<0,0001**	–	1,000	**0,024**	**0,044**
	1. ay	–	1,69 (1,64–1,74)	1,68 (1,62–1,78)‡	1,78 (1,66–1,91)‡	–	–	–	–	0,156	–	–	–
	3. ay	–	1,66 (1,62–1,74)	1,62 (1,59–1,73)‡	1,63 (1,47–1,70)‡§	–	–	–	–	0,259	–	–	–
	$p^{\dagger}$	–	0,078	**<0,0001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	0,25 (-0,04–0,90)	0,17 (0,05–0,43)	1,02 (0,35–5,27)	–	–	–	–	**0,005**	1,000	**0,022**	**0,014**
Tükürük MAF (ng/ml)	**Başlangıç**	8,60 (8,20–9,66)	9,39 (8,60–9,95)	9,49 (8,59–10,66)	10,08 (9,33–10,63)	**0,038**	1,000	**0,041**	**0,031**	–	1,000	0,975	1,000
	1. ay	–	9,03 (6,65–11,17)	7,18 (6,18–8,22)‡	6,89 (6,05–7,47)‡	–	–	–	–	0,066	–	–	–
	3. ay	–	7,55 (6,62–8,41)‡	7,31 (6,83–8,30)‡	7,58 (6,87–8,33)‡	–	–	–	–	0,930	–	–	–
	$p^{\dagger}$	–	**0,006**	**0,001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	1,65 (0,79–2,99)	2,38 (1,02–3,41)	1,91 (0,95–3,23)	–	–	–	–	0,953	–	–	–
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	**Başlangıç**	15,62 (14,42–16,66)	15,62 (14,87–16,81)	18,01 (15,02–23,40)	18,81 (16,21–26,59)	**0,011**	1,000	0,466	**0,043**	–	0,435	**0,039**	1,000
	1. ay	–	16,51 (2,74–23,55)	3,13 (1,88–6,82)‡	5,64 (3,76–11,30)‡	–	–	–	–	0,074	–	–	–
	3. ay	–	3,92 (2,50–8,61)	4,55 (2,11–14,98)‡	20,79 (5,50–48,13)§	–	–	–	–	**<0,0001**	1,000	**0,002**	**0,005**
	$p^{\dagger}$	–	0,086	**0,004**	**0,003**								
	Δ0-3	–	12,15 (5,82–13,71)	13,16 (2,93–17,03)	0,40 (-21,54–12,52)	–	–	–	–	0,050	–	–	–
Tükürük M-CSF (pg/ml)	**Başlangıç**	457,87 (331,33–545,78)	326,92 (234,83–520,30)	344,49 (259,21–412,01)	269,48 (164,77–541,49)	0,203	–	–	–	–	–	–	–
	1. ay	–	356,17 (271,91–567,09)	252,35 (217,27–330,61)	217,61 (168,53–392,64)	–	–	–	–	0,091	–	–	–
	3. ay	–	264,11(141,32–316,93)§	227,46 (123,21–288,89)	63,69 (12,99–207,07)‡§	–	–	–	–	**0,018**	1,000	**0,026**	0,097
	$p^{\dagger}$	–	**0,007**	0,086	**0,009**								
	Δ0-3	–	40,97 (-65,01–241,05)	126,89 (-49,84–258,27)	161,42 (-17,68–324,95)					0,581			
Tükürük IL-34 (pg/ml)	**Başlangıç**	5,53 (2,67–7,92)	10,91 (5,32–17,28)	10,45 (3,60–18,38)	18,73 (8,40–25,54)	**0,009**	**0,049**	0,886	**0,005**	–	1,000	1,000	0,397
	1. ay	–	13,41 (7,07–32)	15,59 (9,43–22,28)	30,29 (13,05–54,51)	–	–	–	–	0,095	–	–	–
	3. ay	–	10,65 (7,47–20,72)	14,26 (7,01–30,34)	18,67 (8,80–36,68)	–	–	–	–	0,349	–	–	–
	$p^{\dagger}$	–	0,308	0,157	0,069								
	Δ0-3	–	-3,66 (-11,21–7,63)	-3,76 (-9,87–0,87)	-1,14 (-11,96–8,57)	–	–	–	–	0,724	–	–	–

**Kruskal Wallis* testi, ***Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney-U* testi, †*Friedman* testi, ‡başlangıca göre fark, §1.aya göre fark. p<0,05. Veriler medyan (Q1-Q3) olarak verildi. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. P-III-B: periodontitis evre III derece B, P-III-C: periodontitis evre III derece C, MMP: matriks Metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.

Sadece periodontitis gruplarında tükürük MMP-8 seviyesinde CPT sonrası 1. ve 3.aylarda başlangıca göre anlamlı düşüş gözlendi (p<0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki tükürük MMP-8 seviyesindeki değişim ise P-III-C grubunda hem gingivitis hem de P-III-B gruplarına göre daha fazla bulundu (sırasıyla p=0,022 ve p=0,014).

Tükürük MAF seviyesi başlangıçta sağlıklı grupta P-III-B ve P-III-C gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0,041 ve p=0,031). CPT sonrası 1. ve 3. aylarda tedavi grupları arasında tükürük MAF seviyesi benzer tespit edildi (p>0,05).

Gingivitis grubunda başlangıca göre CPT sonrası 3.ayda, periodontitis gruplarında ise CPT sonrası 1. ve 3. aylarda tükürük MAF seviyesinde düşüş gözlendi (p<0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki tükürük MAF seviyesindeki değişim tedavi grupları arasında benzerdi (p>0,05).

Tükürük MIP-1α seviyesinin başlangıçta P-III-C grubunda, sağlıklı ve gingivitis gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p=0,043 ve p=0,039). CPT sonrası 1. ayda tedavi grupları arasında benzer seviyelerde tespit edildi (p>0,05). Tükürük MIP-1α seviyesi CPT sonrası 3. ayda P-III-C grubunda, gingivitis ve P-III-B gruplarına göre daha yüksekti (sırasıyla p=0,002 ve p=0,005).

Tükürük MIP-1α seviyesinde P-III-B grubunda başlangıca göre hem 1. hem de 3. ayda düşüş gözlenirken (sırasıyla p=0,005 ve p=0,034) P-III-C grubunda sadece 1. ayda düşüş gözlendi (p=0,004). P-III-C grubunda CPT sonrası 1. aya göre 3. ayda seviyesi artarak (p=0,033) başlangıç ile benzer seviyelere geldi (p>0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki tükürük MIP-1α seviyesindeki değişim tedavi grupları arasında benzerdi (p=0,05).

Tükürük M-CSF seviyesi başlangıçta gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05). CPT sonrası 1. ayda da tedavi grupları arasında benzer seviyelerde tespit edildi (p>0,05). CPT sonrası 3. ayda tükürük M-CSF seviyesinin gingivitis grubunda P-III-C grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu (p=0,026).

Tükürük M-CSF seviyesinde CPT ile gingivitis grubunda 1. aya göre 3. ayda düşüş gözlenirken (p=0,005) P-III-C grubunda başlangıca ve 1. aya göre 3. ayda düşüş tespit edildi (sırasıyla p=0,017 ve p=0,033). P-III-B grubunda tedavi süresi boyunda tükürük M-CSF seviyesinde değişiklik olmadı (p>0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay

arasındaki tükürük M-CSF seviyesindeki değişim tedavi grupları arasında benzerdi (p>0,05).

Tükürük IL-34 seviyesi başlangıçta sağlıklı grubunda, gingivitis ve P-III-C gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (sırasıyla p=0,049 ve p=0,005). Gruplar arası diğer dönemlerde anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

Tedavi gruplarında başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda tükürük IL-34 seviyelerinin benzerdi (p>0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki tükürük IL-34 seviyesindeki değişim tedavi grupları arasında benzer olduğu görüldü (p>0,05).

Çalışma gruplarına ait serumdaki biyokimyasal veriler Tablo 9'da gösterilmektedir. Serum MMP-8 seviyesi başlangıçta gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05). CPT sonrası 1. ayda da tedavi grupları arasında benzer seviyelerde tespit edildi (p>0,05). CPT sonrası 3. ayda serum MMP-8 seviyesinin P-III-C grubunda gingivitis ve P-III-B gruplarına göre daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla; p=0,025 ve p=0,004).

Gingivitis grubunda CPT sonrası başlangıca ve 1. aya göre 3. ayda serum MMP-8 seviyesinde düşüş (sırasıyla p=0,024 ve p=0,008), P-III-B grubunda başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda düşüş (sırasıyla; p=0,005 ve p=0,034), P-III-C grubunda ise başlangıca göre 3. ayda düşüş gözlendi (p=0,009). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki serum MMP-8 seviyesindeki değişim tedavi grupları arasında benzerdi (p>0,05).

Serum MAF seviyesi başlangıçta ve CPT sonrası 1. ayda gingivitis grubunda P-III-B ve P-III-C gruplarına göre daha yüksek bulundu (p<0,05), ancak CPT sonrası 3.ayda tedavi grupları arasında benzer seviyelere geldi (p>0,05).

Gingivitis grubunda CPT sonrası 3. ayda başlangıca göre serum MAF seviyesi düştü (p<0,0001). P-III-B ve P-III-C gruplarında ise başlangıca göre CPT sonrası hem 1. hem de 3. ayda seviyesinde düşüş olduğu tespit edildi (p<0,05). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki serum MAF seviyesindeki değişimin gingivitis grubunda P-III-C grubuna göre daha fazla olduğu görüldü (p=0,009).

Serum MIP-1α seviyesi başlangıçta P-III-C grubunda, sağlıklı ve gingivitis gruplarına göre daha yüksek tespit edildi (sırasıyla p=0,012 ve p=0,045). CPT sonrası 1. ayda P-III-C grubunda gingivitis grubuna göre seviyesi daha yüksekti (p=0,049). CPT sonrası 3. ayda ise P-III-C grubunda hem gingivitis hem de P-III-B grubuna göre serum MIP-1α seviyesinin daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla p=0,001 ve p=0,002).

Tablo 9. Tüm çalışma gruplarına ait serum biyokimyasal verilerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Zaman	(A) Sağlıklı N=20	(B) Gingivitis N=20	(C) P-III-B N=20	(D) P-III-C N=25	(A-B-C-D) p^{*}	(A-B) p^{**}	(A-C) p^{**}	(Kong ve ark.) p^{**}	(B-C-D) p^{*}	(B-C) p^{**}	(B-D) p^{**}	(C-D) p^{**}
Serum MMP-8 (ng/ml)	**Başlangıç**	20 (5,62–30,98)	25,12 (6,30–55,02)	24,28 (15,81–59,43)	16,50 (7,71–45,77)	0,346	–	–	–	–	–	–	–
	1. ay	–	22,96 (6,47–80,95)	14,17 (9,81–48,60)‡	7,26 (3,14–29,13)	–	–	–	–	0,092	–	–	–
	3. ay	–	18,26 (3,01–37,39)‡§	17,99 (6,67–42,20)‡	3,40 (1,76–7,43)‡	–	–	–	–	**0,002**	1,000	**0,025**	**0,004**
	$p^{\dagger}$	–	**0,008**	**0,004**	**0,009**								
	Δ0-3	–	5,19 (-3,33–18,06)	4,63 (-0,65–14,67)	13,85 (-0,25–34,32)	–	–	–	–	0,180	–	–	–
Serum MAF (ng/ml)	**Başlangıç**	8,54 (4,85–44,98)	17,61 (6,46–64,62)	5,77 (5,15–7,50)	5,63 (4,55–5,97)	**0,021**	1,000	1,000	0,775	–	**0,023**	**0,019**	1,000
	1. ay	–	13,42 (5,42–49,22)	2,69 (2,49–4,09)‡	2,99 (2,59–4,86)‡	–	–	–	–	**0,001**	**0,001**	**0,019**	0,914
	3. ay	–	6,73 (3,80–21,26)‡	3,45 (3,04–5,03)‡	4 (3,39–4,56)‡	–	–	–	–	0,084	–	–	–
	$p^{\dagger}$	–	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**								
	Δ0-3	–	4,71 (2,00–23,62)	2,41 (1,73–3,08)	1,59 (0,85–2,51)	–	–	–	–	**0,012**	0,331	**0,009**	0,580
Serum MIP-1α (pg/ml)	**Başlangıç**	5,35 (3,67–11,42)	5,72 (4,71–11,75)	7,20 (4,35–27,59)	15,17 (8,60–39,97)	**0,003**	1,000	0,848	**0,005**	–	1,000	**0,019**	0,431
	1. ay	–	11,85 (8–15,10)‡	28,22 (11,49–42,29)	22,90 (10,77–47,14)	–	–	–	–	**0,035**	0,105	**0,049**	1,000
	3. ay	–	22,97 (10,65–27,92)‡	18,42 (10,19–31,13)	53,14 (28,25–119,88)‡	–	–	–	–	**<0,0001**	1,000	**0,001**	**0,002**
	$p^{\dagger}$	–	**<0,0001**	0,086	**0,009**								
	Δ0-3	–	-8,84 (-22,91–-3,35)	-5,38 (-12,62–3,76)	-22,44 (-80,17–-1,36)	–	–	–	–	0,081	–	–	–
Serum M-CSF (pg/ml)	**Başlangıç**	14,92 (9,08–29,91)	13,66 (8,92–26,12)	32,60 (15,86–72,20)	33,22 (17,44–48,37)	**0,002**	1,000	**0,030**	**0,009**	–	**0,036**	**0,008**	1,000
	1. ay	–	12,34 (3,51–31,33)	24,02 (7,87–60,67)	71,58 (27,12–204,22)	–	–	–	–	**0,001**	0,330	**0,001**	0,115
	3. ay	–	30,13 (11,14–85,97)	46,27 (13,76–178,96)	125,63 (48,78–250,51)‡	–	–	–	–	**0,012**	1,000	**0,012**	0,180
	$p^{\dagger}$	–	0,116	0,086	**0,008**								
	Δ0-3	–	-11,45 (-52,59–1,48)	-4,54 (-92,36–4,18)	-74,97 (-152,88–-13,96)	–	–	–	–	0,168	–	–	–

*Kruskal Wallis testi, **Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi, †Friedman testi, ‡başlangıca göre fark, §1.aya göre fark. p<0,05. Veriler medyan (Q1-Q3) olarak verildi. . İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. P-III-B: periodontitis evre III derece B, P-III-C: periodontitis evre III derece C, MMP: matriks Metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.

Gingivitis grubunda başlangıca göre CPT sonrası hem 1. hem de 3. ayda serum MIP-1α seviyesinde artış olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Serum MIP-1α seviyesi P-III-C grubunda CPT sonrası 3. ayda başlangıca göre anlamlı olarak arttı ($p=0,009$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki serum MIP-1α seviyesindeki değişim tedavi grupları arasında benzerdi ($p>0,05$).

Serum M-CSF seviyesi başlangıçta sağlıklı ve gingivitis gruplarında, iki periodontitis gruplarına göre de daha düşük tespit edildi ($p<0,05$). CPT sonrası 1. ve 3.ayda P-III-C grubunda gingivitis grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,012$).

Gingivitis ve P-III-B gruplarında CPT sonrası dönemlerde serum M-CSF seviyesinde değişiklik olmadı ($p>0,05$). P-III-C grubunda serum M-CSF seviyesi başlangıca göre 3. ayda arttı ($p=0,006$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki serum M-CSF seviyesindeki değişim tedavi grupları arasında benzerdi ($p>0,05$).

6.4. Korelasyonlar

6.4.1. Tüm bireylerin yaş başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Tüm çalışma gruplarının dahil olduğu başlangıçtaki biyokimyasal parametrelerin klinik parametreler ve birbirleri ile korelasyonu Tablo 10'da gösterilmektedir.

Yaş ile başlangıç serum MIP-1α ve M-CSF arasında pozitif ($p=0,001$), serum MAF arasında negatif ($p=0,003$) korelasyon saptandı.

Başlangıçta tükürük MMP-8, MAF ve MIP-1α seviyeleri ile Gİ, SK yüzdesi, SD ve KAS arasında pozitif korelasyonlar saptandı ($p<0,05$ veya $p<0,01$).

Başlangıçta tükürük M-CSF seviyesi ile KAS arasında negatif ilişki tespit edildi ($p<0,05$).

Tükürük IL-34, serum MIP-1α ve M-CSF seviyeleri ile Pİ, Gİ, SK yüzdesi, SD ve KAS arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$ veya $p<0,01$).

Serum MAF seviyesi başlangıçta SK yüzdesi, SD ve KAS ile negatif korelasyon gösterdi ($p<0,05$).

Tükürük MMP-8 ile serum MIP-1α arasında başlangıçta pozitif ilişki tespit edildi ($p<0,0001$).

Tablo 10. Tüm bireylerin başlangıç biyokimyasal parametrelerinin yaş, klinik parametreler ile korelasyonları

Başlangıç N=85		Tükürük MMP-8	Tükürük MAF	Tükürük MIP-1α	Tükürük M-CSF	Tükürük IL-34	Serum MMP-8	Serum MAF	Serum MIP-1α	Serum M-CSF
Yaş	r	-0,041	-0,035	0,047	-0,156	0,094	-0,056	**-0,314****	**0,362****	**0,365****
Pİ	r	0,207	0,148	0,152	-0,116	**0,321****	0,140	-0,086	**0,299****	**0,287****
Gİ	r	**0,232***	**0,237***	**0,215***	-0,107	**0,358****	0,163	-0,121	**0,334****	**0,384****
SK (%)	r	**0,291****	**0,258***	**0,301****	-0,199	**0,371****	0,082	**-0,215***	**0,289****	**0,357****
SD (mm)	r	**0,448****	**0,397****	**0,315****	-0,197	**0,294****	0,130	**-0,261***	**0,352****	**0,378****
KAS (mm)	r	**0,424****	**0,327****	**0,317****	**-0,243***	**0,302***	0,090	**-0,235***	**0,382****	**0,430****
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	r	–	0,194	0,176	-0,105	0,130	-0,088	0,076	**0,445****	0,194
Tükürük MAF (ng/ml)	r		–	0,182	0,056	**0,291****	0,137	-0,048	0,117	0,118
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	r			–	-0,128	**0,242***	-0,206	-0,155	0,050	0,118
Tükürük M-CSF (pg/ml)	r				–	-0,081	**0,219***	**0,245***	-0,066	-0,096
Tükürük IL-34 (pg/ml)	r					–	-0,011	**-0,225***	0,173	0,123
Serum MMP-8 (ng/ml)	r						–	**0,328****	-0,016	-0,078
Serum MAF (ng/ml)	r							–	0,047	-0,064
Serum MIP-1α (pg/ml)	r								–	**0,415****
Serum M-CSF (pg/ml)	r									–

Spearman korelasyon testi, **p*<0,05, ***p*<0,05. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. r: korelasyon katsayısı, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, MMP: matriks metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.

Tükürük IL-34'ün tükürük MAF, MIP-1α ile arasında pozitif (sırasıyla p=0,007 ve p=0,025), serum MAF ile arasında ise negatif korelasyonu olduğu görüldü (p=0,038). Serum MMP-8, serum MAF ile pozitif korelasyon gösterdi (p=0,002) ve bu iki molekülün tükürük M-CSF ile ayrı ayrı pozitif ilişkileri tespit edildi (sırasıyla p=0,044 ve p=0,024)

Serum MIP-1α ile serum M-CSF arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü (p<0,0001).

6.4.2. Tedavi gruplarının başlangıç ve 3. ay biyokimyasal ve klinik parametreler arasındaki korelasyonlar

Tedavi gruplarının dahil olduğu biyokimyasal parametrelerin klinik parametreler ve birbirleri ile başlangıç ve CPT sonrası 3. aydaki korelasyonu Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tükürük MMP-8, M-CSF ve serum MMP-8'in başlangıçta klinik parametrelerin hiçbiriyle korelasyonu saptanmadı (p>0,05).

Tükürük MAF başlangıçta yalnızca SD ile pozitif korelasyon gösterirken (p=0,010) CPT sonrası 3. ayda korelasyon tespit edilmedi (p=0,536).

Başlangıçta saptanan tükürük MIP-1α ile SK yüzdesi, SD ve KAS arasındaki pozitif korelasyonlardan (sırasıyla; p=0,030; p=0,024 ve p=0,020), CPT sonrası 3.ayda SD ve KAS ile olan korelasyonlar devam etti (sırasıyla p=0,022 ve p=0,015).

Tükürük IL-34 başlangıçta SK yüzdesi ile pozitif korelasyon (p=0,033), CPT sonrası devam etmedi (p=0,436).

Başlangıçta serum MAF ile hem SD hem de KAS arasında negatif korelasyon bulundu (sırasıyla p=0,013 ve p=0,003), ancak CPT sonrası tespit edilemedi (sırasıyla p=0,096 ve p=0,062).

Başlangıçta tespit edilen serum MIP-1α ile Gİ, SD ve KAS arasındaki pozitif ilişkilerden (sırasıyla p=0,027; p=0,011 ve p=0,003) CPT sonrası 3. ayda sadece KAS devam etti (p=0,022).

Başlangıçta serum M-CSF ile Pİ, Gİ, SK yüzdesi, SD ve KAS arasında pozitif korelasyon (sırasıyla p=0,024; p=0,001; p=0,004; p=0,001 ve p<0,0001), CPT sonrası 3. ayda sadece KAS'de devam etti (p=0,008).

Tablo 11. Tedavi gruplarının biyokimyasal parametrelerinin klinik parametreler ile başlangıç ve CPT sonrası 3. aydaki korelasyonları

Başlangıç N=65		**Tükürük MMP-8**	**Tükürük MAF**	**Tükürük MIP-1α**	**Tükürük M-CSF**	**Tükürük IL-34**	**Serum MMP-8**	**Serum MAF**	**Serum MIP-1α**	**Serum M-CSF**
Pİ	r	-0,182	-0,107	0,010	0,101	0,179	0,085	-0,068	0,244	**0,280***
Gİ	r	-0,155	0,083	0,112	0,054	0,241	0,098	-0,134	0,275*	**0,401****
SK (%)	r	-0,054	0,102	**0,270***	-0,084	**0,265***	-0,008	**-0,307***	0,203	**0,352****
SD (mm)	r	0,232	**0,317***	**0,279***	-0,084	0,136	0,050	**-0,367****	**0,313***	**0,400****
KAS (mm)	r	0,184	0,203	**0,287***	-0,169	0,149	-0,012	**-0,316***	**0,362****	**0,497****
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	r	–	0,121	0,150	-0,081	0,020	-0,160	0,054	**0,433****	0,097
Tükürük MAF (ng/ml)	r		–	0,171	0,115	0,199	0,163	-0,037	-0,010	0,033
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	r			–	-0,130	**0,272***	**-0,352****	**-0,246***	-0,002	0,155
Tükürük M-CSF (pg/ml)	r				–	-0,080	**0,334****	**0,324****	-0,054	-0,063
Tükürük IL-34 (pg/ml)	r					–	-0,043	-0,203	0,043	0,101
Serum MMP-8 (ng/ml)	r						–	**0,324****	-0,008	-0,126
Serum MAF (ng/ml)	r							–	0,112	-0,090
Serum MIP-1α (pg/ml)	r								–	**0,375****
Serum M-CSF (pg/ml)	r									–
CPT sonrası 3. ay N=65										
Pİ	r	0,015	0,028	0,112	0,029	-0,022	**-0,251***	-0,127	0,113	-0,052
Gİ	r	0,121	0,092	0,053	-0,084	-0,114	-0,124	0,046	-0,018	-0,022
SK (%)	r	0,088	0,148	0,013	-0,112	0,098	**-0,250***	-0,173	0,091	0,172
SD (mm)	r	-0,117	0,078	**0,284***	-0,217	0,129	-0,199	-0,208	0,222	0,189
KAS (mm)	r	-0,154	0,078	**0,300***	**-0,279***	0,107	**-0,279***	-0,233	**0,283***	**0,326****
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	r	–	0,042	0,160	-0,226	-0,123	-0,123	0,119	-0,066	-0,021
Tükürük MAF (ng/ml)	r		–	0,176	-0,202	-0,024	-0,125	0,090	0,123	0,161
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	r			–	-0,261	-0,084	**-0,429****	0,097	**0,295***	0,200
Tükürük M-CSF (pg/ml)	r				–	-0,230	**0,291***	-0,025	**-0,467****	**-0,382****
Tükürük IL-34 (pg/ml)	r					–	-0,062	-0,095	0,145	0,024
Serum MMP-8 (ng/ml)	r						–	0,097	-0,047	-0,057
Serum MAF (ng/ml)	r							–	0,130	0,167
Serum MIP-1α (pg/ml)	r								–	**0,556****
Serum M-CSF (pg/ml)	r									–

Spearman korelasyon testi, *p<0,05, **p<0,01. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. r: korelasyon katsayısı, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, MMP: matriks metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.

Başlangıçta tükürük MMP-8 ile serum MIP-1α arasındaki pozitif korelasyon (p<0,0001) CPT sonrası 3. ayda ortadan kalktı (p=0,604).

Başlangıçta tükürük MIP-1α ile tükürük IL-34 arasında pozitif ilişki saptandı (p=0,029); ancak CPT sonrası 3. ayda devam etmedi (p=0,505).

Başlangıçta serum MMP-8 ile MAF arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,008). Bu iki molekül başlangıçta tükürük MIP-1α ile negatif (sırasıyla p=0,004 ve p=0,049) ve M-CSF ile de pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla p=0,007 ve p=0,008). CPT sonrası 3. ayda serum MMP-8'in tükürük MIP-1α ile negatif (sırasıyla p<0,0001) ve M-CSF ile de pozitif korelasyonu devam etti (p=0,019).

Hem başlangıçta hem de CPT sonrası 3. ayda serum MIP-1α ve M-CSF arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla p=0,002 ve p<0,0001).

6.5. Biyokimyasal Parametrelerin Gingivitis, P-III-B ve P-III-C Hasta Grupları ile İlişkileri

Biyokimyasal parametrelerin çalışma grupları ile aralarındaki ilişkililer Tablo 12'de gösterilmektedir. Referans olarak sağlıklı grup seçilmiştir.

Yaşa göre düzeltilmemiş verilerde gingivitis ile tükürük MMP-8, MAF ve IL-34 seviyelerinin ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla p=0,040; p=0,046 ve p=0,047). Veriler yaşa göre düzeltildiğinde tükürük MMP-8 ve IL-34 'ün gingivitis ile ilişkilisi devam etti (sırasıyla p=0,047 ve p=0,015).

Yaşa göre düzeltilmemiş ve düzeltilmiş verilerde P-III-B ile tükürük MMP-8, IL-34 serum M-CSF seviyelerinin ilişkili olduğu bulundu (p<0,05).

Hem yaşa göre düzeltilmemiş hem de yaşa göre düzeltilmiş verilerde P-III-C ile tükürük MMP-8, MAF, IL-34 ve serum M-CSF'ün P-III-C ile ilişkili olduğu görüldü (p<0,05).

Tablo 12. Biyokimyasal parametrelerin gingivitis, P-III-B ve P-III-C hastalıkları ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi

Biyokimyasal parametreler	Gingivitis				P-III-B				P-III-C			
	Yaşa göre düzenlenmemiş Fark Oranı (%95 GA)	*p*	Yaşa göre düzenlenmiş Fark Oranı (%95 GA),	*p*	Yaşa göre düzenlenmemiş Fark Oranı (%95 GA)	*p*	Yaşa göre düzenlenmiş Fark Oranı (%95 GA),	*p*	Yaşa göre düzenlenmemiş Fark Oranı (%95 GA)	*p*	Yaşa göre düzenlenmiş Fark Oranı (%95 GA),	*p*
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	10,537 (1,111–88,910)	**0,040**	8,591 (1,051–78,577)	**0,047**	9,876 (1,041–93,723)	**0,046**	8,365 (1,035–76,303)	**0,049**	11,684 (1,233–110,752)	**0,032**	9,626 (1,056–87,734)	**0,045**
Tükürük MAF (ng/ml)	1,482 (0,879–2,498)	0,140	1,518 (0,965–2,388)	0,071	1,522 (1,041–2,354)	**0,048**	1,626 (1,027–2,573)	**0,038**	1,596 (1,048–2,431)	**0,029**	1,590 (1,043–2,424)	**0,031**
Tükürük MIP-1α (ng/ml)	0,979 (0,906–1,059)	0,598	0,996 (0,933–1,063)	0,905	1,002 (0,952–1,055)	0,942	1,005 (0,952–1,060)	0,866	1,027 (9,86–1,070)	0,197	1,028 (0,986–1,072)	0,200
Tükürük M-CSF (ng/ml)	0,999 (0,997–1,001)	0,473	0,998 (0,996–1,001)	0,153	0,999 (0,996–1,001)	0,222	0,999 (0,997–1,001)	0,371	0,999 (0,996–1,001)	0,166	0,999 (0,996–1,001)	0,166
Tükürük IL-34 (ng/ml)	1,080 (1,002–1,166)	**0,047**	1,197 (1,033–1,387)	**0,017**	1,077 (0,997–1,164)	0,061	1,068 (0,989–1,155)	0,095	1,112 (1,030–1,199)	**0,006**	1,119 (1,036–1,209)	**0,004**
Serum MMP-8 (ng/ml)	1,022 (0,997–1,048)	0,087	1,019 (0,991–1,048)	0,186	1,021 (0,995–1,046)	0,112	1,024 (0,997–1,051)	0,077	1,013 (0,989–1,039)	0,289	1,014 (0,989–1,040)	0,282
Serum MAF (ng/ml)	1,009 (0,989–1,030)	0,381	0,993 (0,967–1,019)	0,575	0,975 (0,946–1,006)	0,113	0,978 (0,948–1,008),	0,149	0,983 (0,959–1,008)	0,185	0,983 (0,958–1,008)	0,173
Serum MIP-1α (ng/ml)	1,000 (0,961–1,042)	0,983	1,020 (0,975–1,066)	0,395	1,026 (0,993–1,060)	0,121	1,022 (0,987–1,059)	0,219	1,030 (0,998–1,063)	0,071	1,034 (0,999–1,071)	0,057
Serum M-CSF (ng/ml)	0,986 (0,942–1,031)	0,530	1,016 (0,968–1,066)	0,523	1,038 (1,004–1,073)	**0,030**	1,037 (1,002–1,073)	**0,040**	1,037 (1,004–1,072)	**0,029**	1,041 (1,006–1,078)	**0,023**

Multinominal lojistik regresyon analizi, referans grup: sağlıklı grup, $p<0,05$. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. GA: güven aralığı, MMP: matriks metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.

6.6. Alıcı İşlem Karakteristik Analizi

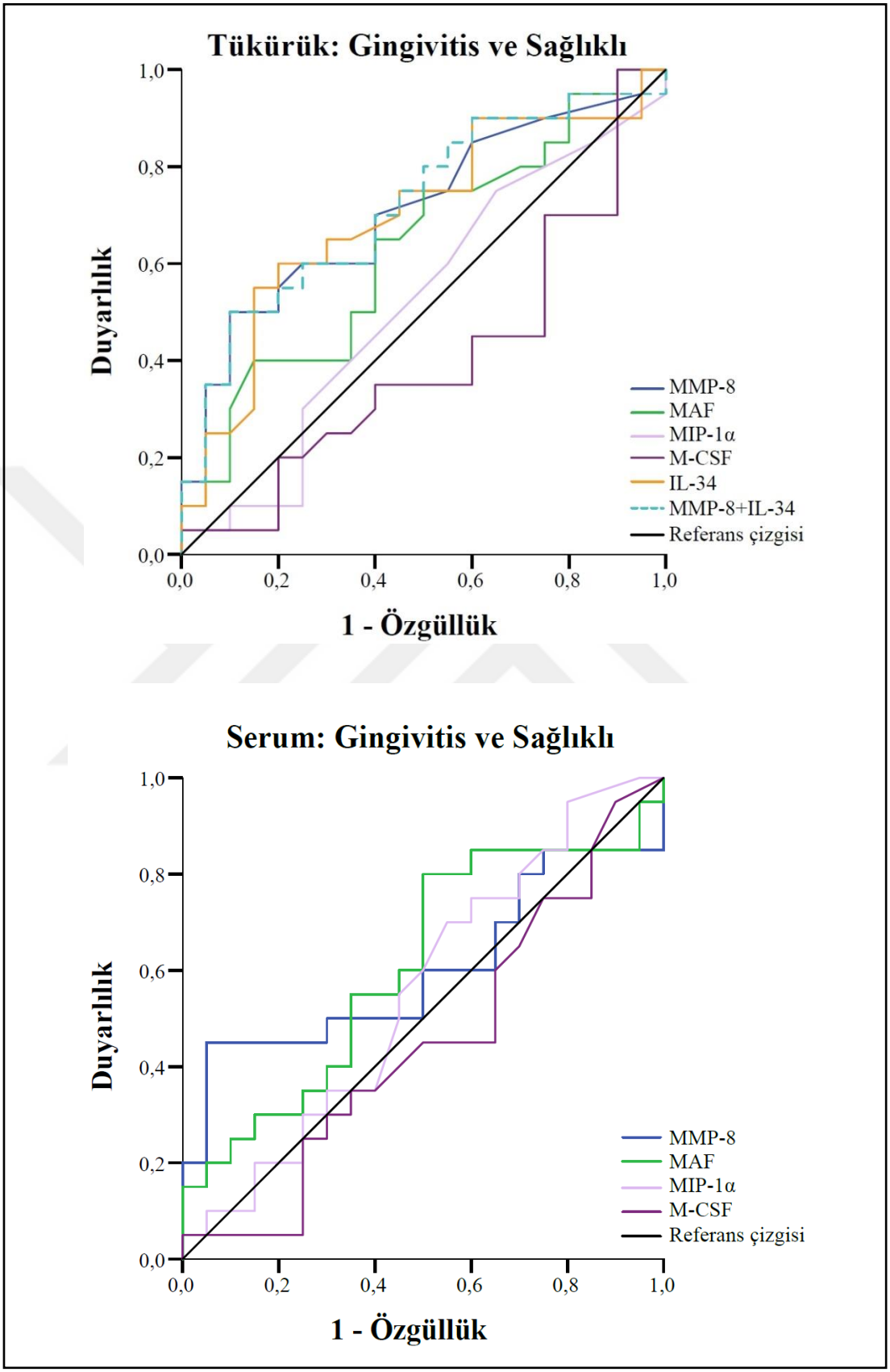
6.6.1. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyleri ve gingivitisli hastaları ayırt etme yetenekleri

Biyokimyasal parametrelerin gingivitis ve sağlıklı bireyleri ayırt etme yetenekleri hesaplamak için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 13 ve Şekil 11'de gösterilmektedir. Tükürük MMP-8 (AUC:0,71; *p*=0,025) ile IL-34'ün (AUC:0,70; *p*=0,034) gingivitisi teşhis edebildiği görüldü. Bu iki molekülün kombinasyonu incelendiğinde tek başına tükürük MMP-8'den az bir farkla da olsa daha iyi gingivitisi teşhis edebildiği görüldü (AUC: 0,72; *p*=0,019).

Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin gingivitis grubu için ROC analizi

Biyokimyasal Parametreler	AUC	%95 (GA)	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	*p*
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	0,71	0,544–0,871	1,68	0,70	0,60	**0,025**
Tükürük MAF (ng/ml)	0,63	0,457–0,805	8,96	0,65	0,60	0,156
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	0,52	0,334–0,699	15,32	0,60	0,45	0,860
Tükürük M-CSF (pg/ml)	0,40	0,202–0,580	408,53	0,45	0,40	0,279
Tükürük IL-34 (pg/ml)	0,70	0,529–0,863	7,31	0,65	0,70	**0,034**
Tükürük MMP-8+IL-34 (pg/ml)	0,72	0,557–0,878	1681,16	0,70	0,60	**0,019**
Serum MMP-8 (ng/ml)	0,60	0,416–0,784	18,31	0,60	0,50	0,279
Serum MAF (ng/ml)	0,61	0,249–0,786	12,57	0,60	0,55	0,245
Serum MIP-1α (pg/ml)	0,56	0,375–0,736	5,54	0,55	0,55	0,552
Serum M-CSF (pg/ml)	0,45	0,267–0,630	14,92	0,45	0,50	0,579

p<0,05. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. AUC: eğrinin altında kalan alan, GA: güven aralığı, MMP: matriks Metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.



Şekil 10. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin gingivitis grubu için ROC eğrileri

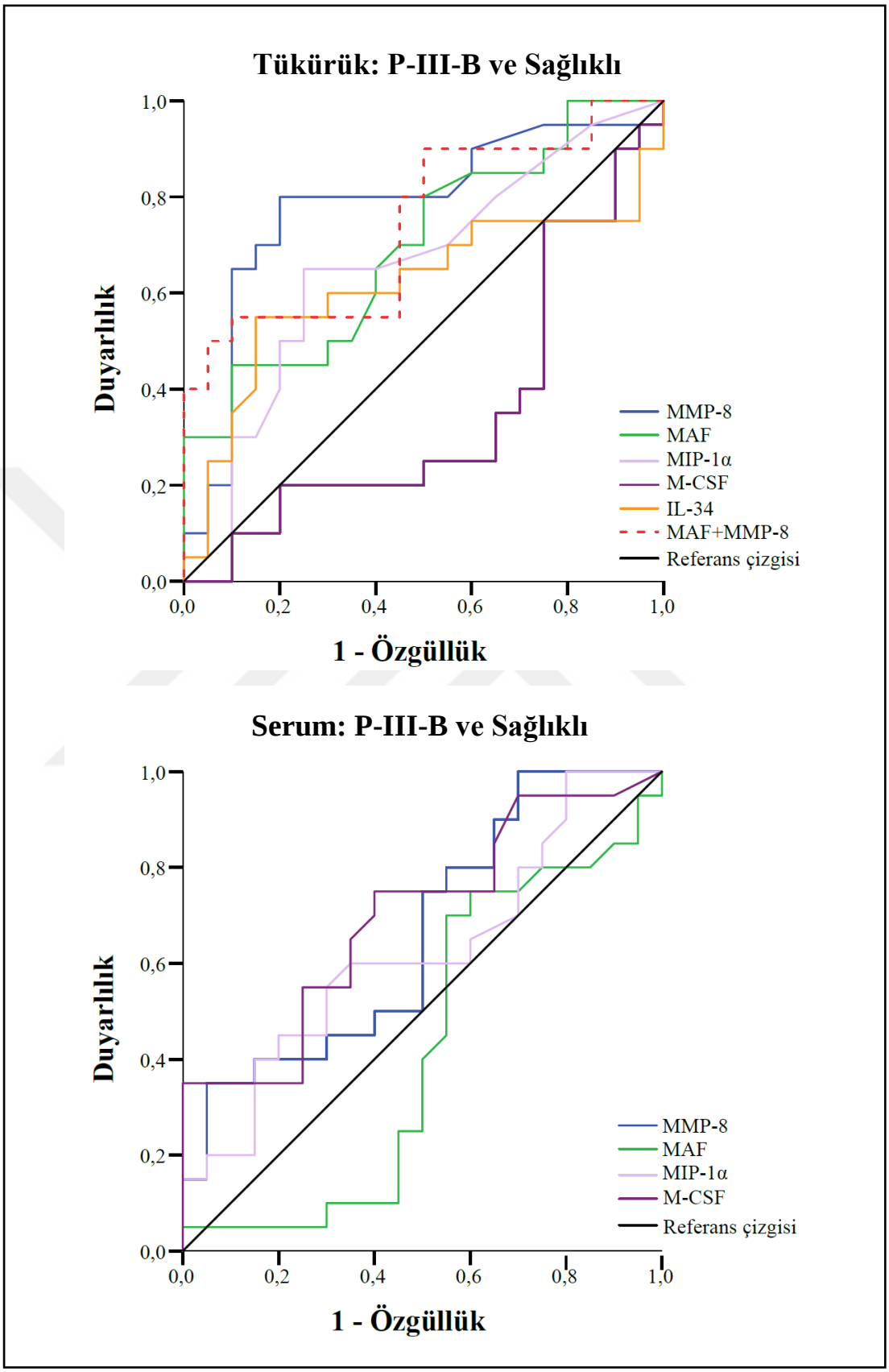
6.6.2. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyleri ve P-III-B hastaları ayırt etme yetenekleri

Biyokimyasal parametrelerin tek ve kombinasyon olarak P-III-B ve sağlıklı bireyleri ayırt etme yetenekleri hesaplamak için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 14 ve Şekil 12'de gösterilmektedir. Tükürük MMP-8 ile MAF'nin, P-III-B teşhis edebildiği görüldü (sırasıyla AUC:0,78; *p*=0,002 ve AUC:0,70; *p*=0,034). Bunun yanında tükürük MMP-8 ve MAF kombinasyonun, tükürük MMP-8 kadar yüksek AUC değerine sahip olmasa da P-III-B hastalarını teşhis edebildiği bulundu (AUC:0,74; *p*=0,009). Serumda ise M-CSF'ün P-III-B teşhis edebildiği tespit edildi (AUC: 0,70; *p*=0,034).

Tablo 14. Biyokimyasal parametrelerin P-III-B grubu için ROC analizi

Biyokimyasal Parametreler	AUC	%95 (GA)	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	*p*
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	0,78	0,63–0,93	1,76	0,80	0,80	**0,002**
Tükürük MAF (ng/ml)	0,70	0,53–0,86	9,14	0,65	0,60	**0,034**
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	0,65	0,48–0,83	16,51	0,65	0,75	0,099
Tükürük M-CSF (pg/ml)	0,35	0,17–0,53	379,33	0,35	0,35	0,105
Tükürük IL-34 (pg/ml)	0,61	0,43–0,80	6,91	0,60	0,65	0,095
Tükürük MMP-8+MAF (ng/ml)	0,74	0,59–0,90	10,37	0,80	0,55	**0,009**
Serum MMP-8 (ng/ml)	0,66	0,49–0,83	23,05	0,50	0,50	0,083
Serum MAF (ng/ml)	0,42	0,24–0,61	5,82	0,45	0,45	0,409
Serum MIP-1α (pg/ml)	0,62	0,45–0,80	5,90	0,60	0,60	0,185
Serum M-CSF (pg/ml)	0,70	0,53–0,86	18,71	0,65	0,65	**0,034**

p<0,05. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. AUC: eğrinin altında kalan alan, GA: güven aralığı, MMP: matriks metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.



Şekil 11. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin P-III-B grubu için ROC eğrileri

6.6.3. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyleri ve P-III-C hastaları ayırt etme yetenekleri

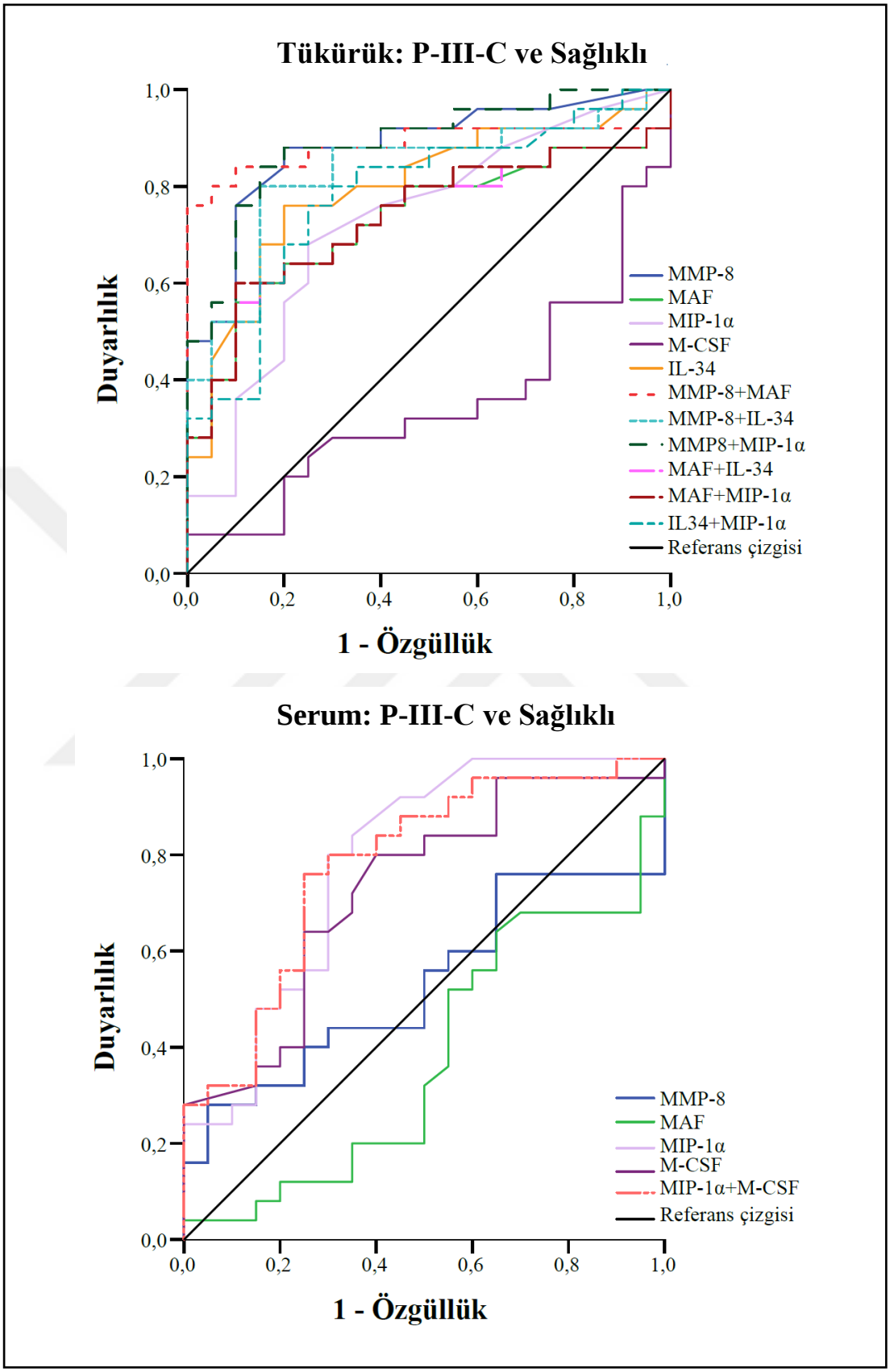
Biyokimyasal parametrelerin tek ve kombinasyon olarak P-III-C ve sağlıklı bireyleri ayırt etme yetenekleri hesaplamak için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 15 ve Şekil 13'te gösterilmektedir. Tükürük MMP-8 (AUC:0,88; p<0,0001), MAF (AUC:0,73; p=0,009), MIP-1α (AUC:0,73; p=0,010), IL-34 (AUC:0,80; p=0,001), serum MIP-1α (AUC:0,76; p=0,003) ve M-CSF'nin (AUC:0,73; p=0,009) P-III-C teşhis edebildiği görüldü.

Bunun yanında tükürük MMP-8+MAF (AUC:0,89; p<0,0001), tükürük MMP-8+MIP-1α (AUC:0,88; p<0,0001), tükürük MMP-8+IL-34 (AUC:0,90; p<0,0001), tükürük MAF+MIP-1α (AUC:0,74; p=0,007), tükürük MAF+IL-34 (AUC:0,73; p=0,009), tükürük MIP-1α+IL-34 (AUC:0,78; p=0,001), serum MIP-1α+M-CSF (AUC:0,78; p=0,001) kombinasyonlarının da P-III-C grubunu teşhis edebildiği tespit edildi.

Tablo 15. Biyokimyasal parametrelerin P-III-C grubu için ROC analizi

Biyokimyasal Parametreler	AUC	%95 (GA)	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	*p*
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	0,88	0,78–0,98	1,77	0,88	0,80	**<0,0001**
Tükürük MAF (ng/ml)	0,73	0,58–0,88	9,43	0,72	0,65	**0,009**
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	0,73	0,57–0,88	16,51	0,68	0,75	**0,010**
Tükürük M-CSF (pg/ml)	0,35	0,19–0,51	384,67	0,36	0,35	0,089
Tükürük IL-34 (pg/ml)	0,80	0,66–0,93	8,26	0,76	0,80	**0,001**
Tükürük MMP-8+MAF (ng/ml)	0,89	0,77–0,99	11630	0,84	0,90	**<0,0001**
Tükürük MMP-8+MIP-1α (pg/ml)	0,88	0,79–0,98	1781,21	0,88	0,80	**<0,0001**
Tükürük MMP-8+IL-34 (pg/ml)	0,90	0,80–0,99	1781,9	0,88	0,80	**<0,0001**
Tükürük MAF+MIP-1α (pg/ml)	0,74	0,59–0,88	9533,31	0,68	0,70	**0,007**
Tükürük MAF+IL-34 (pg/ml)	0,73	0,58–0,88	9114,55	0,76	0,60	**0,009**
Tükürük MIP-1α+IL-34 (pg/ml)	0,78	0,65–0,92	26,775	0,76	0,75	**0,001**
Serum MMP-8 (ng/ml)	0,53	0,36–0,70	15,42	0,56	0,50	0,732
Serum MAF (ng/ml)	0,38	0,21–0,54	5,54	0,52	0,45	0,085
Serum MIP-1α (pg/ml)	0,76	0,62–0,91	6,65	0,80	0,70	**0,003**
Serum M-CSF (pg/ml)	0,73	0,58–0,88	18,08	0,72	0,65	**0,009**
Serum MIP-1α+M-CSF (pg/ml)	0,78	0,64–0,92	34,975	0,77	0,75	**0,001**

p<0,05. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. AUC: eğrinin altında kalan alan, GA: güven aralığı. MMP: matriks metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.



Şekil 12. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin P-III-C grubu için ROC eğrileri

6.6.4. Biyokimyasal verilerin periodontitisli bireyleri periodontitis olmayan bireylerden ayırt etme yetenekleri

Çalışma grupları periodontitis olmayan (sağlıklı ve gingivitis) ve periodontitis olan (P-III-B ve P-III-C) olarak iki ayrılıp biyokimyasal verilerin teşhis yetenekleri analiz edildi. Sonuçlar Tablo 16 ve Şekil 14'de gösterilmektedir.

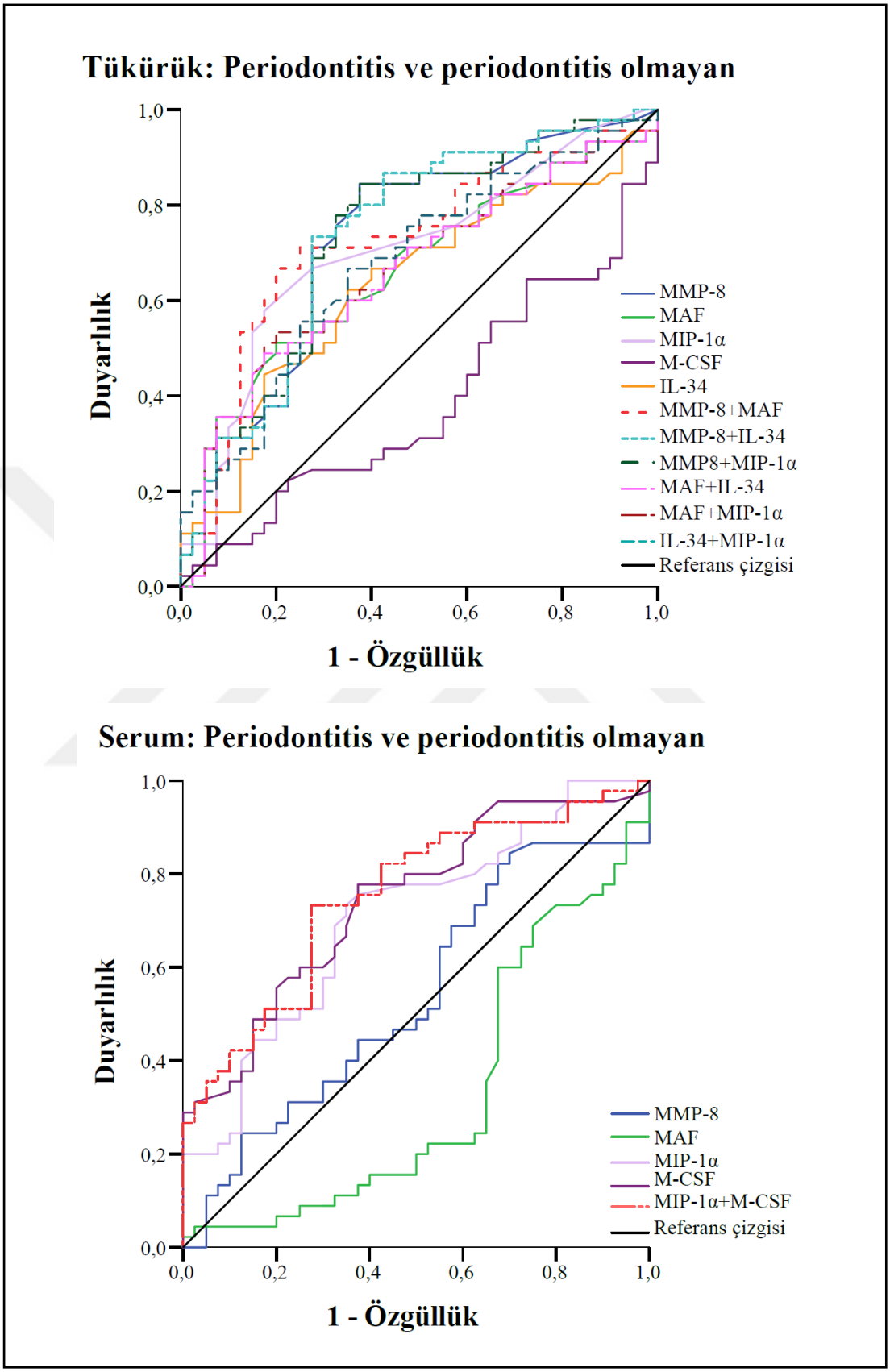
Tükürük MMP-8 (AUC:0,73; p<0,0001), MAF (AUC:0,66; p=0,012), MIP-1α (AUC:0,70; p=0,001) ve IL-34'ün (AUC:0,63; p=0,037) periodontitisi teşhis edebildiği görüldü. Bu moleküllerin ikili kombinasyonları incelendiğinde tekli yapılan analizlere göre bir üstünlük olmadığı görüldü.

Serum MIP-1α (AUC:0,70; p=0,001) ve M-CSF'nin (AUC:0,74; p<0,0001) periodontitisi teşhis edebildiği tespit edildi. Bu iki molekülün kombinasyonun periodontitis teşhisinde yüksek sonuçlar verdiği görüldü (AUC:0,75; p<0,0001).

Tablo 16. Biyokimyasal parametrelerin periodontitis grupları için ROC analizi

Biyokimyasal Parametreler	AUC	%95 (GA)	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	*p*
Tükürük MMP-8 (ng/ml)	0,73	0,62-0,84	1,92	0,71	0,73	**<0,0001**
Tükürük MAF (ng/ml)	0,66	0,54-0,78	9,52	0,60	0,65	**0,012**
Tükürük MIP-1α (pg/ml)	0,70	0,59-0,82	16,51	0,67	0,73	**0,001**
Tükürük M-CSF (pg/ml)	0,39	0,27-0,51	345,79	0,44	0,40	0,072
Tükürük IL-34 (pg/ml)	0,63	0,51-0,75	9,06	0,62	0,65	**0,037**
Tükürük MMP-8+MAF (ng/ml)	0,72	0,62-0,83	11,64	0,71	0,75	**<0,0001**
Tükürük MMP-8+MIP-1α (pg/ml)	0,73	0,62-0,84	1915,92	0,71	0,70	**<0,0001**
Tükürük MMP-8+IL-34 (pg/ml)	0,73	0,63-0,84	1921,44	0,73	0,73	**<0,0001**
Tükürük MAF+MIP-1α (pg/ml)	0,66	0,55-0,78	9458,01	0,62	0,63	**0,010**
Tükürük MAF+IL-34 (pg/ml)	0,66	0,54-0,77	9523,46	0,60	0,65	**0,013**
Tükürük MIP-1α+IL-34 (pg/ml)	0,68	0,56-0,79	25,91	0,69	0,60	**0,005**
Serum MMP-8 (ng/ml)	0,54	0,41-0,66	21,36	0,51	0,53	0,567
Serum MAF (ng/ml)	0,33	0,21-0,45	5,86	0,37	0,35	**0,006**
Serum MIP-1α (pg/ml)	0,70	0,59-0,82	6,65	0,69	0,68	**0,001**
Serum M-CSF (pg/ml)	0,74	0,64-0,85	18,08	0,69	0,65	**<0,0001**
Serum MIP-1α+M-CSF (pg/ml)	0,75	0,65-0,85	33,79	0,73	0,73	**<0,0001**

p<0,05. İstatiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi. AUC: eğrinin altında kalan alan, GA: güven aralığı. MMP: matriks metalloproteinaz, MAF: makrofaj aktive edici faktör, MIP: makrofaj enflamatuvar protein, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre.



Şekil 13. Tükürük ve serumda biyokimyasal parametrelerin periodontitis grupları için ROC eğrileri

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontal hastalıklar; dişeti, periodontal ligament ve alveolar kemik olmak üzere dişi çevreleyen yapıları etkileyen kronik enflamatuvar hastalıklardır (Chapple ve ark., 2007). Biofilm içindeki mikroorganizmalar ve ürünlerine konağın verdiği cevap sonucu periodontal hastalıklar gelişebilmektedir (Genco ve Slots, 1984; Kornman, 2008). Periodontal hastalıkların patolojisi, enflamasyon, bağ dokusu yıkımı ve alveolar kemiğin yıkımı olmak üzere 3 aşamada gerçekleşmektedir (Korte ve Kinney, 2016). Makrofajlar bu 3 aşamada da rol oynamaktadırlar. Bu süreçlerde makrofajlardan salınan ve makrofajların fonksiyonunu etkileyen birçok farklı molekül vardır (O'Mahony ve ark., 2006).

Enflamasyonun erken evresinde genellikle dişetinde kanama, ödem ve kızarıklık gibi klinik bulgularının tespit edilebildiği basamaktır. MAF makrofajların kümeleşmesi, aktivasyonu ve fonksiyonunda görev alarak makrofaj aktivasyonunu stimüle edebilmekte ve makrofajların fagositozuna katkıda bulunmaktadır (Jou ve ark., 2013). Enflamasyon, bu erken aşamada nötrofiller ve makrofajların fonksiyonu ile sınırlı kalabilir ve ortadan kaldırılır ya da diğer hücrelerin ve yapıların dahil olduğu kronik enflamatuvar bir lezyona dönüşebilmektedir. Enflamatuvar sürecin uzaması ve kronikleşmesi durumunda, enflamasyon nedeniyle direkt doku yıkımına bağlı olarak alveolar kemik dahil olmak üzere yumuşak ve sert dokuların yıkımı gözlenmektedir (Van Dyke ve Serhan, 2003; Serhan ve ark., 2008; Ohlrich ve ark., 2009). MIP-1α şiddetli enflamatuvar bir etkiye neden olmakta ve diğer proenflamatuvar sitokinlerin sentezinde ve dağılmasında rol oynamaktadır (Korte ve Kinney, 2016). MMP-8 seviyesinin artması sonucu, bağ dokusu ve alveolar kemikten kolajen yıkımı başlamaktadır (Kinane ve ark., 2003). Kemik rezorpsiyonu; makrofajların osteoklastlara farklılaşması sonucunda gözlenmektedir. M-CSF, monositlerin, makrofajların, osteoklast progenitör hücrelerinin hayatta kalmasının, proliferasyonun ve farklılaşmasının asıl düzenleyicisidir (Pixley ve Stanley, 2004; Wei ve ark., 2010; Yang ve ark., 2014). IL-34; M-CSF'nin yerini alabilir ve M-CSF'nin yaptığı gibi makrofajların osteoklasta farklılaşmasını destekleyebildiği için osteoklastogenezde önemli rol oynamaktadır (Baud'Huin ve ark., 2010).

Yeni periodontal hastalıklar ve durumların sınıflamada sigara ve diyabet risk faktörleri olarak gelecekteki periodontal yıkım olasılığını tahmin etmek için dahil edilmesine rağmen, hastalığın aktivitesini ve ne zaman ortaya çıkacağını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, yeni sınıflandırma sistemine biyobelirteçlerin eklenmesi aktif periodontitis dönemlerinin tanımlanmasını, hastalık prognozunun takibi ve periodontal tedavinin yönetilmesi konusunda önem arz etmektedir (Tonetti ve ark., 2018). Çalışmamızda alveolar kemik yıkımı olmayan ve dişeti enflamasyonun görüldüğü gingivitis ile enflamasyona bağlı alveolar kemik yıkımının olduğu periodontitis hastalarında, periodontal hastalıkların patolojisinin farklı aşamalarında görev alan MMP-8, MAF, MIP-1α, M-CSF ve IL-34 incelendi.

Yeni sınıflamada periodontitisin şiddetine göre KAK, radyolojik kemik kaybı veya periodontal diş kaybına bakımından periodontitis I, II, III, IV olarak 4 evreye ayrılmıştır (Caton ve ark., 2018). Tedavinin etkinliğinin daha net ortaya koyulması amacıyla periodontitis şiddetinin ileri olduğu en az 20 dişi olan evre III hastaları çalışmaya dahil edildi. Evre IV periodontitis, evre III'den farklı olarak çiğneme disfonksiyonu olduğu için periodontoloji, ortodonti ve protetik diş tedavisi gibi birden fazla disiplinin bir arada olduğu daha ileri tedavi yöntemlerine gereksinim olmaktadır (Papapanou ve ark., 2018). Evre IV periodontitiste tedavi cevabını etkileyen diş mobiliteleri, dentisyonun kaybına neden olacak kadar periodontal nedenlerle çoklu diş kayıpları ve kapanış çökmesi gibi periodontitisin karmaşıklığını arttıran faktörler (Tonetti ve ark., 2018) nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Yeni sınıflamada periodontitis hastalığın ilerleme hızına göre A, B, ve C olarak 3 dereceye ayrılmıştır (Caton ve ark., 2018). Çalışmamıza ilerleme hızı farklı olan evre III derece-B ve derece-C periodontitis grupları dahil edilmiştir.

CPT, hastaya AHE'nin verilmesi ve mekanik olarak supra ve subgingival bakteriyel plağın küretler ve ultrasonik cihazlarla uzaklaştırılmasını ve gerektiği durumlarda antimikrobiyal ajanların uygulanmasını kapsamaktadır (Heitz-Mayfield ve ark., 2002). Avrupa Periodontoloji Federasyonu 2020 yılında evre I, II ve III periodontitisin tedavi yöntemlerini değerlendirerek klinik pratik uygulamaları için bir kılavuz hazırlamışlardır (Sanz ve ark., 2020). Subgingivial enstrümentasyonu el aletleri veya sonik/ultrasonik aletler ile yapılmasını önermişleridir. Subgingival lazer uygulamalarını, lokal veya sistemik non-steroid anti- enflamatuvar ilaç kullanımlarını

önermediklerini, subgingival antiseptiklerin ve antibiyotiklerin kullanımının önerilmesi için yeterli kanıt olmadığı bildirmişleridir (Sanz ve ark., 2020). Literatürde periodontal hastalığı olan bireylerde CPT'nin pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini azaltıcı, anti-enflamatuvar sitokin seviyelerini de arttırıcı etki gösterdiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Kinney ve ark., 2007; Sexton ve ark., 2011; Beiler ve ark., 2020). Tüm bu bilgiler ışığında gingivitis ve periodontitis hastalarına sadece AHE, mekanik olarak supra ve subgingival bakteriyel plağın küretler ve ultrasonik cihazlarla uzaklaştırılmasını içeren CPT uygulandı.

Bilgimiz dahilinde tükürük ve serumda MIP-1α, MAF, MMP-8, M-CSF, IL-34 seviyelerini periodontal sağlıklı, gingivitisli, P-III-B'li ve P-III-C'li bireylerde inceleyerek CPT öncesi ile sonrasını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada farklı periodontal durumlarda tükürük ve serum MIP-1α, MAF, MMP-8, M-CSF, IL-34 seviyelerini karşılaştırmak ve CPT'nin bu seviyelere etkisini değerlendirmek hedeflendi.

Genetik, çevresel ve kazanılmış risk faktörleri periodontal hastalıkların ilerleyişini etkileyebilmektedirler (Page ve ark., 1997). Çevresel faktörlerden biri olan sigara kullanıma bağlı periodontal hastalıkların görülme sıklığı ve şiddeti artmakta ve hastalığın seyrini belirleyen konak cevabı değişmektedir (Preber ve Bergström, 1986; Koundouros ve ark., 1996; Könönen ve ark., 2019). Bununla birlikte sigaranın CPT'nin klinik sonuçlarını olumsuz etkilediği, sigara içen hastalarda içmeyen hastalara göre CPT sonrasında SD değerinde daha düşük seviyede azalma ve daha az klinik ataşman kazancı elde edildiği görülmüştür (Machtet ve ark., 1992; Baumert Ah ve ark., 1994; Kinane ve Radvar, 1997; Chang ve ark., 2021). Bu nedenle çalışmamıza sigara içen bireyler dahil edilmedi.

Periodontal hastalıklar obezite, metabolik sendrom, solunum sistemi ile ilgili hastalıklar, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı ve kanser gibi çeşitli sistemik hastalık ve durumlardan etkilenmektedir (Linden ve ark., 2013; Könönen ve ark., 2019). Bu sebeple çalışmaya dahil edilen bireyler sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşmaktadır.

Son 3 ayda anti-enflamatuvar, kortikosteroit gibi ilaçlar kullanan, son 6 ayda periodontal tedavi gören, antibiyotik kullanan, hamile ya da emzirme döneminde olan

hastalar bu durumlarda konak yanıtı değişebileceğinden dolayı çalışmaya dahil edilmedi (Deas ve Mealey, 2010; Teughels ve ark., 2020).

CPT'nin klinik sonucunu değerlendirmek için literatürde 2 hafta ile 6 ay arasında değişen birçok farklı zaman aralığı bildirilmiştir (Segelnick ve Weinberg, 2006). CPT'de önemli olan yumuşak dokuların tedaviye nasıl yanıt verdiğidir. Waerhaug (Waerhaug, 1978), birleşme epitelinin tamamen yeniden oluşmasının CPT'den sonra 2 hafta içinde meydana geldiğini, ancak bu aşamada granülasyon dokusu hala olgunlaşmamış ve kolajen lifler ile yer değiştirmemiş olduğunu rapor etmiştir. Kolajen lifleri 4-6 haftada tam olarak olgunlaştıklarından dolayı, yumuşak dokuların diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesine cevabı 4 ila 6 hafta sonra değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Biagini ve ark., 1988; Kaldahl ve ark., 1988). Morrison ve ark. (Morrison ve ark., 1980) CPT'den 1 ay sonra periodontitisin klinik şiddetinin önemli ölçüde azaldığı, SD azalmasında ve KAS kazancındaki değişikliklerin en fazla 1 ila 3 ay içinde gerçekleştiği belgelenmiş ve CPT sonrası doku iyileşmesinin 3 ayda tamamlandığı bildirilmiştir (Badersten ve ark., 1984). Bu nedenle Claffey ve Polyzois (Claffey ve Polyzois, 2008), tedavinin etkinliğini değerlendirmek için başlangıç ve 3. ay ölçümlerin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda periodontal hastalarda tükürük ve serum molekül seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla başlangıç ve CPT sonrası 1. ile 3. aylarda klinik ölçümler ve tükürük ile serum örnekleri alındı ve incelendi.

Çalışmamızda periodontal hastalığı teşhis etmek ve CPT etkinliğini değerlendirmek amacıyla Pİ, Gİ, SD, SK ve KAS değerleri incelendi. Periodontopatojenlerin bulunduğu dental plağın diş yüzeyinden uzaklaştırılması ve hastaların iyi bir ağız hijyeni sağlaması, periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (Lowenguth ve Greenstein, 1995). Bu nedenle çalışmamızda dental plak birikimini belirlemek ve ağız hijyenini değerlendirmek için Pİ kayıt edildi. Gİ, diş etinin rengi, kıvamı ve kanamanın varlığı değerlendirmek enflamasyonun derecesi belirlemek için kullanılan bir parametredir (Löe ve Silness, 1963). SK ise yüzde cinsinden ifade edilir ve diş eti oluğu veya periodontal cep içerisindeki enflamasyon hakkında daha objektif bilgi vermektedir (Lang ve ark., 1986). SD periodontal hastalık varlığını ve seviyesini değerlendirmek için kullanılır. KAS ise ölçüm yapılan zamana kadar gerçekleşen periodontal yıkımı değerlendirmek için kullanılır. Bireyin hem

geçmişteki hem de güncel periodontal durumunun ve tedaviye verdiği klinik yanıtın değerlendirilmesinde SD ve KAS parametreleri birlikte kullanıldığında daha etkin çıkarımlar yapılabilmektedir (Collins ve ark., 2005; Page ve Eke, 2007).

SD değeri tüm ağız ortalamalarını kapsadığı için hem sağlıklı (SD<4 mm) hem de hastalıklı bölgeleri (SD≥4 mm) içermektedir. Farklı SD kategorilerinde CPT'ye alınan yanıtın değiştiği bilinmektedir (Cobb, 1996). Suvan ve ark. (Suvan ve ark., 2020) meta-analizlerinde SD=4-6 mm olan bölgeleri orta derinlikte cepler, SD>6 mm olan bölgeleri derin cepler olarak tanımlamıştır. CPT sonrası SD≥5mm+SK olan bölgelere rezidüel cep tanımı kullanılmaktadır ve hastalık aktivitesi ile KAK'nin devam ettiği bildirilmiştir (Claffey ve ark., 1990; Matuliene ve ark., 2008; Chapple ve ark., 2018). Bu nedenle çalışmamızda SD=4-6 mm, SD>6 mm, SD≥5 mm+SK yüzdeleri ile başlangıçta SD=4-6 mm, SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD değerleri hesaplanarak sonuçlar detaylı incelendi. Sağlıklı ve gingivitis gruplarının dahil edilme kriterlerinde belirtildiği gibi 3 mm üzerinde SD'ye sahip değillerdi. Dolayısıyla bu hesaplamalar sadece P-III-B ve P-III-C grupları için yapıldı.

Periodontal hastalık şiddetini, tedaviye verdiği yanıtı ve hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılan güncel klinik ölçümler değerlendirme için yararlıdır; ancak tek başına mevcut hastalık aktivitesini veya gelecekteki yapısal kayıp riskini belirleyememektedir (Zhang ve ark., 2009). Bu nedenle, son yıllarda periodontal hastalıkların doku cevabı ve potansiyel biyobelirteçlerin farklı vücut sıvılarında analizi ile erken teşhis, hastalık aktivite tespiti ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kullanımları amaçlanmıştır (Pussinen ve ark., 2007; Korte ve Kinney, 2016).

Tükürük invaziv olmayan toplama yöntemi ve bireylerden genellikle kolayca yeterli miktarda elde edilebilen bir biyolojik materyaldir. İçeriğinde tükürük bezlerinin salgıları, DOS, nazal ve bronşiyal salgılar, serum, dökülmüş epiteli artıkları, mikroorganizmalar ve besin artıkları vardır. Ağız hastalıkları ile ilişkili biyobelirteçlerin keşfi ve hastalık teşhisinde kullanılabildiği için son yıllarda araştırmacılar tükürük üzerine yoğunlaşmıştır (Kaufman ve Lamster, 2002; Loo ve ark., 2010; Korte ve Kinney, 2016). Tükürük uyarılarak toplandığında DOS'de da artışa neden olduğu için tükürük içeriğindeki moleküllerin konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir (Loo ve ark., 2010). Serum ve plazma gibi kan ürünleri ise vücuttaki tüm organları ve dokuları dolaştığı için klinik testlerde en kabul görmüş ve

tercih edilen biyolojik materyallerdir. Serum veya plazmadaki özel proteinlerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, hastalığın teşhis ve takibinde sıklıkla kullanılmasının (Gümüş ve ark., 2014) yanında periodontal hastalık kaynaklı oluşan sistemik enflamatuvar cevap hakkında da bilgi verebilen bir biyolojik materyaldir (D'Aiuto ve ark., 2004). Bu çalışmada biyobelirteçlerin analizi için hastalardan uyarılmamış tükürük ve serum örnekleri toplanarak hem lokal hem de sistemik olarak periodontal hastalıkların olası sonuçları ve CPT'nin etkisi değerlendirildi.

Antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik testlerden biri olan ELISA yöntemi antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugat ve enzim substratı kullanılarak renk oluşumu esasına dayanan bir analizdir (Leng ve ark., 2008). *Sandwich* ELISA ise tüm ELISA yöntemleri arasında özgüllüğü en yüksek olanıdır (Shah ve Maghsoudlou, 2016). ELISA analizleri vücut sıvılarında birden çok proteinlerin tespitinde altın standarttır (Silbereisen ve ark., 2020). Bu çalışmada tükürük ve serum örneklerindeki MMP-8, MAF, MIP-1α, M-CSF ve IL-34 seviyeleri *sandwich* ELISA yöntemiyle belirlendi.

Multinominal lojistik regresyon analizi bağımlı değişkenin en az üç veya daha fazla kategori içerdiği durumlarda bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki neden sonuç ilişkilerini açıklamaya yönelik bir istatiksel analizdir (Hosmer ve Lemeshow, 2000). ROC analizi tanı testlerinin değerlendirilmesinde ve testin ayırt etme gücünün belirlenmesinde kullanılmaktadır (Dirican, 2001). AUC değerleri yorumlanırken 0,90-1,00 arası mükemmel; 0,80-0,90 arası iyi; 0,70-0,80 arası orta; 0,60-0,70 zayıf; 0,50-0,60 başarısız olarak derecelendirilmektedir (Dirican, 2001; Hoyer ve Kuss, 2020). Çalışmamızda grup içi, gruplarlar arası karşılaştırmalar ve korelasyon analizlerine ek olarak biyokimyasal analizlerin periodontal hastalıklar ile ilişkileri ile periodontal hastalıkları teşhis edebilme özellikleri de incelendi.

Çalışmamızdaki bireylerin yaş ortalaması sağlıklı grupta 34,75±7,83, gingivitis grubunda 26,25±5,53, P-III-B grubunda 39±6,67 ve P-III-C grubunda 34,28±5,84 olarak hesaplandı ve yaş ortalaması gingivitis gruplarında diğer gruplardan daha düşük bulundu (p<0,0001). Tadjoedin ve ark. (Tadjoedin ve ark., 2017) gingivitisin çoğunlukla geç ergenlik döneminde (18-25 yaş), periodontitisin ise erken yaşlılık döneminde (46-55 yaş) daha sıklıkla görüldüğünü bildirmiştir. Akpınar ve ark. (Akpınar ve ark., 2012) ülkemizde periodontoloji kliniğine başvuran gingivitis

hastalarının yaş ortalamasını 25,1; KP'li bireylerin 42,1 ve AgP'li bireylerin ise 31,8 olarak bildirmişlerdir. Yaş arttıkça KAK'de artış ve periodontitis prevalansında artış olmaktadır (Billings ve ark., 2018; Eke ve ark., 2020; Germen ve ark., 2021). Dişeti enflamasyonun bulunduğu bölgelerde ilerleyen dönemde yaşın artmasıyla birlikte KAK ihtimali de artar (Schätzle ve ark., 2003; Ramseier ve ark., 2017). Bu nedenle de gingivitis hastalarının tedavisi ve uzun dönem takibi periodontitise geçiş olmasını engelleyebilmektedir (Ramseier ve ark., 2017). Gruplar arasındaki yaş farkı ve periodontitis prevalansının yaş ile atması nedeniyle multinominal regresyon analizinde verilerimiz yaşa göre düzenlenerek de hesaplandı.

Yetersiz ağız hijyeni ve profesyonel ağız bakımının yapılmaması nedeniyle oluşan dental plak birikimi periodontitis için bilinen en büyük risk faktörüdür (Bakdash, 1994; Lertpimonchai ve ark., 2017). Çalışmamızda P-III-B grubunun %80'ini günde 1 veya daha az sıklıkla dişlerini fırçalan bireyler oluştuğu ve bu durumun diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,006). Bu bulgumuza paralel olarak Pİ değeri de her ne kadar gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmada anlamlı olmasa da P-III-B grubunda daha yüksekti (p>0,05). Yetersiz ağız hijyeni periodontitis vakalarının %90'ının nedeni olarak görülmektedir (Rose, 1985). Uygun ağız hijyenin sağlanabilmesi için günde 2 kere dişlerin doğru bir yöntemle fırçalanması gereklidir (Slot ve Van der Weijden, 2015; Sälzer ve ark., 2020).

Çalışmamızda, beklenildiği gibi başlangıçta sağlıklı grubun Pİ değeri periodontal hastalığı olan gruplardan anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0,0001). Daha önce de belirtildiği gibi periodontal hastalıkların oluşmasında primer etiyolojik faktör dental plak olduğundan dolayı (Bakdash, 1994; Lertpimonchai ve ark., 2017) gingivitis ve periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre yüksek Pİ değerlerinin bulunması beklenen bir sonuçtur. Literatürde Pİ değerlerinin bu gruplar arasında karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (Syndergaard ve ark., 2014; Özcan ve ark., 2016; Lira-Junior ve ark., 2017; Martinez ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2019; Şaştım ve ark., 2020).

Pİ değerlerinin grup içi karşılaştırmasında gingivitis, P-III-B ve P-III-C gruplarında başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi (p<0,05). CPT ile mevcut plağın uzaklaştırılması ve ağız hijyeninin sağlanması sonucunda Pİ değerindeki azalma beklenen bir durumdur. Üç grubun da takip

dönemlerindeki Pİ değerlerinin 0,5'in altında sağlıklı seviyelerde tespit edilmesi (p>0,05) bireylerin yeterli düzeyde ağız hijyenini sağladıklarını göstermektedir. Bulgularımız diğer çalışmaların sonuçlarıyla da uyumludur (Syndergaard ve ark., 2014; Özcan ve ark., 2016; Akram ve ark., 2017; Martinez ve ark., 2017; Rangbulla ve ark., 2017; Yashima ve ark., 2019; Afacan ve ark., 2020).

Başlangıçta Gİ ve SK yüzdesi beklenildiği gibi sağlıklı grupta diğer gruplara kıyasla daha düşük tespit edildi (p<0,05). Gİ, diş etinin iltihabi durumunu belirlemede kullanılan bir parametreyken (Löe ve Silness, 1963) SK, enflamasyonun objektif bir göstergesi ve periodontal hastalığı sağlıktan ayırmada kullanılan bir parametre (Lang ve ark., 1986; Caton ve ark., 2018) olduğu için periodontal hastalığın olduğu gruplarda sağlıklı gruba göre yüksek olması beklenmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar, sağlıklı ile periodontitis veya sağlıklı ile gingivitis gruplarını karşılaştıran birçok çalışmanın sonuçlarıyla da uyumluluk göstermektedir (Emingil ve ark., 2005; Ramseier ve ark., 2009; Al-Sabbagh ve ark., 2012; Meschiari ve ark., 2013; Syndergaard ve ark., 2014; Gupta ve ark., 2016; Noack ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2020; Kim ve ark., 2020; Yadav ve ark., 2020). Başlangıç Gİ ve SK yüzdesi parametrelerinin, gingivitis grubunda P-III-C grubuna göre daha düşük olduğu bulundu (p<0,05). SK yüzdesi ile subgingival plağın birikimi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Checchi ve ark., 2009). Derece C periodontitiste plak miktarına göre daha fazla enflamasyon ve periodontal yıkım olduğu rapor edilmiştir (Tonetti ve ark., 2018). Bu nedenle gingivitis ve P-III-C grupları başlangıçta benzer Pİ değerlerine sahip olmalarına rağmen P-III-C grubunda daha yüksek Gİ ve SK yüzdesi olduğunu düşünmekteyiz. Yine bu sonucumuz da gingivitis grubu ile P-III-C'ye benzer periodontitis grubunun dahil edildiği literatürlerin sonuçları ile uyumludur (Ababneh ve ark., 2012; Ertugrul ve ark., 2013; Lira-Junior ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2019; Bostanci ve ark., 2021). Gİ ve SK yüzdesi değerlerinin grup içi karşılaştırmasında gingivitis, P-III-B ve P-III-C gruplarında başlangıca göre tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi (p<0,05). Gİ ve SK yüzdesi değerlerindeki bu değişimin, CPT sonrası enflamasyonun çözülmesine bağlı olarak sulkusun yumuşak doku duvarında meydana gelen iyileşme ile ilişkili olduğu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki çalışmalar ile uyumludur (Kinney ve ark., 2011; Özcan ve ark., 2016; Martinez ve ark., 2017; Yashima ve ark., 2019; Afacan ve ark., 2020).

SD ve KAS değerleri; sağlıklı ve gingivitis gruplarında, P-III-B ve P-III-C gruplarına göre beklenildiği gibi başlangıçta anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,05), CPT sonrası 1. ve 3. aylarda da periodontitis gruplarında gingivitis grubuna göre daha yüksekti (p<0,001). Periodontitis gruplarında SD ve KAS parametreleri periodontitis hikayesi olmayan, alveolar kemik kaybı ve ataşman kaybının olmadığı gingivitis ve sağlıklı gruplarına göre daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Bulgularımız pek çok çalışma ile uyumludur (Ramseier ve ark., 2009; Kinney ve ark., 2011; Nizam ve ark., 2014; Lira-Junior ve ark., 2017; Martinez ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2019).

Çalışmamızda CPT sonrası 1. ve 3. ayda tüm tedavi gruplarında başlangıca göre SD ve KAS değerinde iyileşmenin olduğu görüldü (p<0,0001). Periodontal hastalık durumunda sayıca artmış enflamatuvar hücreler ve mediyatörler nedeniyle ödemli olan bağ dokusu, CPT sonrasında kolajenden zengin, organize ve sıkı bağ dokusuna dönüşmektedir (Caton ve Zander, 1979). Uzun bağlantı epitelinin oluşması ve bağ dokusundaki kolajen fibrillerin sayısının artmasıyla klinik olarak SD'de azalma ve/veya ataşman kazancı görülebilmektedir (Lindhe ve ark., 1980). Diğer çalışmamalar da bulgularımızla paralellik göstermektedir (Kinney ve ark., 2011; Martinez ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2020; Kanmaz ve ark., 2020; Lira-Junior ve ark., 2021).

Başlangıçta P-III-B grubunda P-III-C grubuna göre SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi daha fazlayken (p=0,038) SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesi daha düşüktü (p=0,003). Bunun yanında P-III-C grubunda P-III-B grubuna göre SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesi CPT sonrası her dönemde de anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,05). P-III-C grubunda, CPT sonrası ileri periodontal cerrahi tedavi ihtiyacın da daha fazla olacağı ortaya koyuldu. Hastaların ileri periodontal cerrahi tedavileri çalışma kapsamı dışında gerçekleştirildi.

İki periodontitis grubunda da SD=4-6 mm ve SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesinde başlangıca göre 1. ve 3. ayda literatürle benzer olarak anlamlı iyileşmeler gözlendi (p<0,05) (Kanmaz ve ark., 2020; Kim ve ark., 2020; Petit ve ark., 2021). Citterio ve ark.'nın (Citterio ve ark., 2022) meta-analizinde CPT sonrası SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi ortalama %33,63, SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesi ise ortalama %7,33 oranında kalabildiğini bildirmiştir. Çalışmamızda 3. ayda SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi P-III-B grubunda %14,11±10,85, P-III-C grubunda %18,73±10,36

oranında kaldığı bulundu. SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesinin ortalaması 3. ayda P-III-B grubunda %1,31±2,56, P-III-C grubunda ise %3,12±3,48 olarak tespit edildi. Çalışmamızın sonuçları hem orta hem de derin SD değerlerinin yüzdesinin azaltılmasında CPT etkinliğini ortaya koymaktadır.

SD≥5 mm+SK yüzdesi periodontitis grupları arasında başlangıçta ve CPT sonrası her dönemde benzer tespit edildi (p>0,05). CPT ile başlangıca göre 3. ayda iki periodontitis grubunda da azalmalar gözlendi (p<0,05); ancak P-III-B grubunda ortalama 3,91±4,13 P-III-C grubunda ise 6,24±4,61 rezidüel cep kaldığı tespit edildi. Citterio ve ark.'ın (Citterio ve ark., 2022) meta analizinde rezidüel ceplerin CPT sonrası %11,71 oranında kalabileceği rapor edilmiştir. CPT özellikle molarların furkasyon bölgelerinde, derin ceplerde ve mobil dişlerde yetersiz kalabildiği için (Serino ve ark., 2001; D'Aiuto ve ark., 2005; Jiao ve ark., 2017) tedavi sonrası rezidüel cepler kalması olasıdır (Sanz-Sánchez ve ark., 2020). CPT sonrası SD≥5 mm+SK olan bölgelerde KAK'nin devam ettiği ve periodontal hastalığın da tekrarlama riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Claffey ve ark., 1990; Quirynen ve ark., 1995; Matuliene ve ark., 2008; Chapple ve ark., 2018). Bu nedenle rezidüel ceplerin eliminasyonu periodontal tedavinin başarısında büyük önem arz etmektedir.

Başlangıçta SD=4-6 mm olan bölgelerin ortalama SD'leri her ölçüm döneminde her iki periodontitis grubunda da benzerdi (p>0,05). Başlangıçta SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD ise sadece başlangıçta P-III-C grubunda daha yüksekti (p=0,007), ancak CPT sonrası 1. ve 3. ayda benzer seviyelere düştü (p>0,05). İki periodontitis grubunda da CPT'nin etkinliği açısından fark olmadığı ortaya koyuldu.

Çalışmamızda başlangıçta SD=4-6 mm ve SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD'leri CPT sonrası P-III-B ve P-III-C gruplarında başlangıca göre 1. ve 3. aylarda iyileşme gösterdi (p<0,05). Başlangıçta SD=4-6 mm olan bölgelerin ortalama SD değerlerinin başlangıca göre CPT sonrası 3. ay değişimi, P-III-B grubunda 1,86±0,46 mm, P-III-C grubunda ise 1,94±0,39 mm tespit edildi. Başlangıçta SD>6 mm olan bölgelerin ortalama SD değerlerinin değişimi ise, P-III-B grubunda 2,91±1,27 mm, P-III-C grubunda 3,04±0,89 mm bulundu. Suvan ve ark. (Suvan ve ark., 2020) orta ve derin ceplerin ortalamasındaki değişimi inceledikleri sistematik derlemelerinde SD=4-6 mm olan bölgelerin ortalamasındaki değişimi 1,5 mm, SD>6 mm olan bölgelerin ortalamasındaki değişimi ise 2,6 mm olarak bildirmişlerdir. SD'deki azalmanın

miktarı başlangıç SD ile ilişkili olduğundan dolayı (Saito ve ark., 2008) çalışmalar arasında farklı sonuçlar olabilmektedir. Çalışmamızın sonuçları başlangıçta orta ve derin olan bölgelerin SD değerlerinin azaltılmasında CPT etkinliğini göstermektedir.

Bakteriyel yüke yanıt olarak, PMN'ler ve makrofajlar enflamasyon bölgelerine göç eder ve MMP-8'i degranüle ederler (Sorsa ve ark., 2006; Sorsa ve ark., 2016). MMP-8, tip I ve tip III kolajen yıkımı yaparak bağ dokusu hasarına neden olmaktadır (Sodek ve Overall, 1992; Birkedal-Hansen, 1993; Sorsa ve ark., 2006). Çalışmamızda MMP-8 seviyesini periodontal hastalıklı gruplarda sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu tespit edildi (p<0,0001). Periodontal hastalık durumunda dokularda artmış kolajenolitik aktivitenin sonucunda tükürükte MMP-8 seviyesinin arttığı öne sürülmüştür (Silbereisen ve ark., 2020; Bostanci ve ark., 2021). Pek çok çalışma da bunu destekler nitelikte sağlıklı gruba göre gingivitis ve periodontitis gruplarında artmış tükürük MMP-8 seviyeleri rapor etmiştir (Miller ve ark., 2006; Gursoy ve ark., 2010; Ebersole ve ark., 2015; Gupta ve ark., 2016; Özcan ve ark., 2016; Noack ve ark., 2017; Rangbulla ve ark., 2017; Bostanci ve ark., 2021; Lira-Junior ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2021).

Çalışmamızda başlangıç tükürük MMP-8 seviyesi gingivitis grubunda P-III-C grubuna göre daha düşük tespit edildi (p=0,024). Gingivitiste dişetindeki kolajenler enflamatuvar hücre infiltrasyonu için yıkıma uğramaktadır. Hastalık periodontitise ilerledikçe kolajen yıkımı artar; çünkü alveol kemiği ve periodontal liflerin de yıkımı gözlenmektedir (Kinane ve ark., 2003). Bunun yanında MMP-8'in periodontal hastalıklarda doku yıkımının kantitatif bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (Al-Majid ve ark., 2018; de Morais ve ark., 2018). Bu nedenle de kolajen yıkımın aktivitesinin daha fazla olduğu P-III-C grubunda gingivitis grubunda göre daha yüksek tükürük MMP-8 seviyeleri olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde benzer çalışma gruplarının olduğu çalışmalarla sonuçlarımız tutarlılık göstermektedir (Keles Yucel ve ark., 2020; Öztürk ve ark., 2021).

Başlangıç tükürük MMP-8 seviyesi P-III-C grubunda P-III-B grubuna göre daha yüksek tespit edildi (p=0,044). Eski sınıflamanın kullanıldığı çalışmalarda KP ile AgP gruplarında tükürük MMP-8 seviyesini değerlendiren çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Nizam ve ark. iki grup arasında fark olmadığını bildirirken (Nizam ve ark., 2014); Skurska ve ark. ise sonuçlarımızı destekler nitelikte AgP'de seviyesinin

daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Skurska ve ark., 2010). Yeni sınıflamanın kullanıldığı çalışmalarda tükürük MMP-8'in periodontitis dereceleri arasında en yüksek derece C periodontitiste bulunduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak da MMP-8'in aktif formunun periodontitis derecesi ile ilişkili olduğu ve yeni sınıflamaya dahil edilebileceğini bildirmişleridir (Sorsa ve ark., 2020; Deng ve ark., 2021). Bu nedenle tükürük MMP-8'in periodontitisin ilerleme hızına etki edebileceğini düşünmekteyiz.

Gingivitisli bireylerde CPT tükürük MMP-8 seviyesinde etkisini inceleyen sadece iki çalışma mevcuttur ve CPT sonrası tükürük MMP-8 seviyesinde anlamlı düşüş olduğunu bildirmişleridir (Syndergaard ve ark., 2014; Martinez ve ark., 2017). CPT sonrası 3. ayda gingivitis grubunda tükürük MMP-8 seviyesi düşme eğilimindeydi ancak istatiksel anlamlılık göstermedi (p>0,05). CPT sonrası 3. ayda başlangıçta yüksek olan tükürük MMP-8 seviyesi gingivitis grubunda sağlıklı ile benzer seviyelere geldi (p=0,807). CPT sonrası P-III-B ve P-III-C gruplarında tükürük MMP-8 seviyesi azaldı (p<0,05). Bu bulgumuz literatürdeki pek çok çalışma ile paralellik göstermektedir (Kinney ve ark., 2011; Sexton ve ark., 2011; Meschiari ve ark., 2013; Özcan ve ark., 2016; Rangbulla ve ark., 2017; Lira-Junior ve ark., 2021). CPT ile MMP-8 seviyelerinde azalma olmasından dolayı MMP-8'in periodontal enflamasyon ile ilişkili olduğu ve periodontal hastalık patolojinde yer aldığı öne sürülmüştür (Özcan ve ark., 2016; Sorsa ve ark., 2016; Umeizudike ve ark., 2022).

Çalışmamızda tükürük MMP-8; GI, SK yüzdesi, SD ve KAS ile pozitif korelasyon gösterdi (p<0,05). Regresyon analizi ile gingivitis, P-III-B ve P-III-C hastalıklarıyla da ilişkili bulundu (p<0,05) ve ROC analizi ile bu hastalıkları teşhis edebildiği görüldü (p<0,05). Tüm bu sonuçlarımız tükürük MMP-8'in periodontal hastalık patolojisinde yer aldığını, hastalığın şiddeti ve hızı ile ilişkili olduğunu ve teşhis için kullanılma potansiyeli olduğunu görüşünü desteklemektedir.

Başlangıç serum MMP-8 seviyesi çalışmamızda gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05) ve hiçbir klinik parametre ile korelasyon göstermedi (p>0,05). Literatürde serum MMP-8 seviyesinin değerlendirildiği çalışmaların sonuçları tutarlılık göstermemektedir. Periodontitis ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında serum MMP-8 seviyesinin benzer olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (Özçaka ve ark., 2011; Nizam ve ark., 2014; Noack ve ark., 2017); periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Lira-Junior ve ark.,

2017; Keles Yucel ve ark., 2020). Serum MMP-8, periodontal hastalıkların yanı sıra kardiyovasküler hastalıkların şiddeti (Kato ve ark., 2005) ve hatta orta yaşlı bireylerde subklinik aterosklerozis ile de ilişkili olduğu (Tuomainen ve ark., 2007) için literatürde farklı sonuçların olduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar tüm hastalarımız sistemik olarak sağlıklı olduklarını beyan etmiş olsalar da aterosklerozis gibi subklinik veya asemptomatik enflamasyon varlığı serum MMP-8 seviyesini etkilemiş olabilir. Sonuçlarımızı destekler nitelikte Lahdentausta ve ark. (Lahdentausta ve ark., 2018) serum MMP-8'in sağlıklı kontrollerden periodontitisi değil kardiyovasküler hastalığı teşhis edebildiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda CPT sonrası tüm tedavi gruplarında başlangıca göre 3. ayda serum MMP-8 seviyesinde düşüş gözlendi (p<0,05) Bilgimiz dahilinde çalışmamız gingivitisli bireylerde serum MMP-8 üzerine CPT tedavinin etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Marcaccini ve ark. (Marcaccini ve ark., 2009) da periodontitisli bireylerde serum MMP-8 seviyesinin CPT sonrası düştüğünü bildirmiştir. Serum MMP-8 seviyesindeki bu düşüşlerin periodontal enflamasyonun sistemik etkisinin CPT sonrası azalmasının göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Serum MMP-8 üzerine CPT'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı olmasına nedeniyle bu konunun aydınlatılabilmesi için farklı periodontal hastalık gruplarının dahil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tükürük MAF seviyesi başlangıçta sağlıklı grubunda P-III-B ve P-III-C gruplarına göre daha düşük bulundu (p<0,05) ve klinik parametreler ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi (p<0,05). Bunun yanında regresyon analizi ile hem P-III-B hem de P-III-C ile ilişkili olduğu bulundu (p<0,05) ve ROC analiziyle hem P-III-B hem de P-III-C teşhisinde kullanılabileceği görüldü (p<0,05). Bilgimiz dahilinde MAF seviyesini inceleyen tek bir çalışma vardır. Bulgularımıza benzer olarak Zhang ve ark. (Zhang ve ark., 2016) periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre tükürük MAF seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada farklı şiddete periodontitis gruplarında tükürük MAF seviyeleri incelenmiş ve periodontitis şiddeti arttıkça tükürük MAF seviyesinin de arttığını rapor etmişlerdir (Zhang ve ark., 2016). Çalışmamızda tükürük MAF seviyesinde CPT sonrası tüm tedavi gruplarında başlangıca göre 3. ayda azalma gözlendi (p<0,05). Hem periodontitiste seviyesinin artması hem de CPT ile seviyesinin düşmesi nedeniyle periodontitis evre III teşhisi

için umut vadeden bir biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz. Ancak MAF ile periodontal hastalık ilişkisi hakkında çok sınırlı sayıda çalışma olduğu için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda serum MAF seviyesi ise başlangıçta gingivitis grubunda P-III-B ve P-III-C gruplarına göre daha yüksek bulundu (p<0,05). Klinik parametreler ile negatif korelasyonu (p<0,05) da bu bulguyu desteklemektedir. Bilgimiz dahilinde çalışmamız, serum MAF seviyesini periodontal hastalıklarda değerlendiren ilk çalışmadır. Garaicoa Pazmino ve ark.'nın (Garaicoa Pazmino ve ark., 2019) gingivitis ve periodontitisli bireylerin dişeti biyopsisi üzerine yaptığı çalışmada gingivitiste, periodontitise oranla yaklaşık 2 kat daha fazla makrofaj sayısı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak MAF makrofaj aktivasyonunda görev alan bir molekül olduğu için (Jou ve ark., 2013) serumda seviyesinin gingivitiste daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hem serum MAF seviyesinde CPT sonrası tüm tedavi gruplarında başlangıca göre 3. ayda azalma gözlendi (p<0,05). CPT ile periodontal enflamasyonun çözülmesiyle sistemik olarak da MAF seviyelerinde düşüş olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız bilgimiz dahilinde biyolojik sıvılarda MAF seviyesi ile CPT ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

MIP-1α, monosit/osteoklast progenitör hücrelerini stimüle ederek aktif osteoklastlara dönüşmelerini sağlayan bir kemokindir (Terpos ve ark., 2005). Bu bilgiye paralel olarak tükürük ve serum MIP-1α seviyesinin başlangıçta P-III-C grubunda, sağlıklı ve gingivitis gruplarına göre daha yüksek olduğunu görüldü (p<0,05). Literatürde de periodontitis ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, periodontitisli bireylerde sağlıklı ve gingivitisli bireylere göre daha yüksek tükürük ve serum MIP-1α seviyesi bildirilmiştir (Fine ve ark., 2009; Al-Sabbagh ve ark., 2012; Ebersole ve ark., 2015; Nisha ve ark., 2018; Ridha ve Kadri, 2018). Ancak Haytural ve ark. (Haytural ve ark., 2015) DOS'de periodontitis grubunda daha yüksek MIP-1α seviyesi, serumda ise sağlıklı grupta daha yüksek MIP-1α seviyesi bildirmişleridir. MIP-1α her ne kadar birçok immün hücrenin kemotaksisinden sorumlu olup enflamasyonu şiddetlendirse de (Menten ve ark., 2002) osteoklastogenezisteki rolünden (Terpos ve ark., 2005) dolayı yıkımın şiddetli olduğu periodontitis gruplarında etkisinin daha net gözlemlenebildiğini düşünmekteyiz. Ryu ve ark. (Ryu ve ark., 2007) yaptıkları hücre

çalışması sonucu MIP-1α'nın periodontitisin ileri evrelerinde kemik yıkımında rolü olduğunu öne sürmüştür.

Gingivitis grubunda CPT sonrası tükürük MIP-1α seviyesinde değişiklik olmadı (p>0,05). Syndergaard ve ark. (Syndergaard ve ark., 2014) sonuçlarımıza paralel olarak gingivitisli bireylerde CPT'nin tükürük MIP-1α seviyesini değiştirmediğini tespit etmişlerdir. P-III-B grubunda başlangıca göre 3. aylarda azalma (p<0,05) görülürken P-III-C grubunda seviyesi değişmedi (p>0,05). Sexton ve ark. (Sexton ve ark., 2011) periodontitis hastalarında CPT sonrası tükürük MIP-1α seviyesinde değişiklik olmadığını bildirirken Grande ve ark. (Grande ve ark., 2020) ise CPT sonrası seviyesinin arttığını rapor etmişlerdir. Serum MIP-1α seviyesinde ise CPT sonrası tüm tedavi gruplarında başlangıca göre 3. ayda artış görüldü; bu artış gingivitis ve P-III-C grubunda anlamlıyken (p<0,05) P-III-B grubunda anlamlı değildi (p>0,05). Periodontitisli bireylerde CPT sonrası tükürük ve serum MIP-1α seviyesini değerlendiren çalışmalar çok kısıtlı ve birbirleriyle çelişkilidir. Ayrıca P-III-C grubunda hem tükürükte hem de serumda yüksek MIP-1α seviyeleri bulmamıza (p<0,05) rağmen, regresyon analizinde MIP-1α hiçbir periodontal hastalık ile ilişkili tespit edilemedi (p>0,05). MIP-1α'nın periodontal hastalıklardaki rolünün netleşebilmesi amacıyla tüm periodontitis evre ve derecelerinin olduğu büyük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

M-CSF, osteoklast formasyonunu stimüle edebildiği için enflamasyona bağlı kemik yıkımı ile ilişkilendirilmiştir (Boström ve Lundberg, 2013). M-CSF'nin kanser, otoimmün bozukluklar ve periodontal hastalıklar gibi enflamasyon durumlarında rol oynadığı bildirilmiştir (Ushach ve Zlotnik, 2016). Ancak çalışmamızda tükürük M-CSF seviyesi başlangıçta tüm gruplar arasında benzer bulundu (p=0,203). Çalışmamıza paralel olarak Lira-Junior ve ark. (Lira-Junior ve ark., 2017) çalışmasında sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli hastalar arasında fark olmadığını ve klinik parametreler ile anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Ancak periodontitis grubunda sağlıklı grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tükürük M-CSF seviyesi tespit eden çalışmalar da mevcuttur (Martinez ve ark., 2017; Lira-Junior ve ark., 2021). Yaş ile tükürük M-CSF seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğu rapor edilmiştir (Lira-Junior ve ark., 2017). Sağlıklı ile periodontitis grupları arasında tükürük M-CSF seviyesinde fark bulan tüm çalışmaların grupları incelendiğinde sağlıklı gruplarının

anlamlı olarak daha genç olduğu görüldü. Bu nedenle sonuçlarımızın farklı olduğunu düşünmekteyiz.

Tükürük M-CSF seviyesi çalışmamızda CPT sonrası P-III-C grubunda 3. ayda başlangıca göre azalma gösterdi (p<0,05). Martinez ve ark. (Martinez ve ark., 2017), gingivitis ve periodontitis gruplarında CPT sonrası tükürük M-CSF seviyesinde düşüş olduğunu bildirirken Lira-Junior ve ark. (Lira-Junior ve ark., 2021) değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir. CPT sonrası tükürük M-CSF ün seviyesinin azalması periodontal hastalık patolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir; ancak net bir ilişki için uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum M-CSF seviyesi başlangıçta sağlıklı ve gingivitis gruplarında, P-III-B ve P-III-C gruplarına göre daha düşük tespit edildi (p<0,05) Enflamasyona bağlı alveolar kemik kaybı ile ilişkilendirilen M-CSF'nin (Kimura ve ark., 2014) kemik kaybı olan periodontitisli grupta daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Literatürde serumda M-CSF seviyesini sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre daha yüksek (Martinez ve ark., 2017; Martins ve ark., 2019) veya benzer (Lira-Junior ve ark., 2017) seviyelerde olduğu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

CPT sonrası 3. ayda gingivitis ve P-III-B grubunda serum M-CSF seviyesinde değişiklik tespit edilmezken (p>0,05) P-III-C grubunda artış gözlendi (p=0,006). Martinez ve ark. (Martinez ve ark., 2017) periodontitis grubunda CPT sonrası seviyesinde değişiklik olmadığını bildirirken Martin ve ark. (Martins ve ark., 2019) seviyesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Serum M-CSF ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıda sonuçları tutarlı değildir. Periodontitis episodik bir hastalıktır, aktif ve pasif dönemleri vardır. Periodontitis hastaları örnek toplama anında pasif veya aktif dönemlerinde olabilmektedirler. Bu da biyolojik sıvılardaki kemik yıkımın göstergesi olan molekül seviyelerinin farklı olmasında neden olabilmektedir (Miller ve ark., 2006). Ayrıca M-CSF osteoklastogenezisteki pro-enflamatuvar rolünün yanında (Giannobile, 2008) Mϕ makrofajların anti-enflamatuvar M2 makrofajlarına farklılaşmasında görev almaktadır (Trus ve ark., 2020). Bu nedenle de CPT sonrası M2 makrofaj polarizasyonunun artmasına bağlı olarak serumda M-CSF atmış olabilir. Periodontitis hastalarında CPT'nin serum M-CSF seviyesi üzerine etkinliğinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Korelasyon analizi sonucu tükürük M-CSF hiçbir klinik parametre ile korelasyon göstermedi (p>0,05). Regresyon ve ROC analizleri de hiçbir anlamlılık tespit edilmedi (p>0,05). Bunun yanında tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösteren serum M-CSF (p<0,05) aynı zamanda periodontitis evre III ile de ilişkili bulundu (p<0,05). Ayrıca yapılan ROC analizinde hem P-III-B hem de P-III-C teşhisi için uygun bir molekül olduğu görüldü (p<0,05). M-CSF'nin periodontitis patolojisinde yer alabileceğini gösteren yeterli kanıt ortaya konulamamıştır.

Başlangıç tükürük IL-34 seviyesi sağlıklı grupta, gingivitis ve P-III-C gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (p>0,05). DOS'de IL-34'ün periodontitis gruplarında kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu pek çalışma tarafından rapor edilmiştir (Guruprasad ve Pradeep, 2018; Guruprasad ve Pradeep, 2018; Guruprasad ve Pradeep, 2018; Doğan ve ark., 2021). Ancak tükürük IL-34 seviyesinin gingivitis ve periodontitis gruplarında, sağlıklı grubuna göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Martinez ve ark., 2017; Lira-Junior ve ark., 2021). Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçların kullanılan farklı periodontitis sınıflamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

CPT sonrası tedavi gruplarında tükürük IL-34 seviyesinde değişiklik tespit edilmedi (p<0,05). Martinez ve ark. (Martinez ve ark., 2017) gingivitis ve periodontitis gruplarında da CPT sonrası seviyesinin değişmediğini bildirmiştir. Lira-Junior ve ark. (Lira-Junior ve ark., 2021) ise periodontitiste CPT sonrası tükürük IL-34 seviyesinin arttığını bildirmiştir. IL-34 hem anti-enflamatuvar hem de pro-enflamatuvar görevleri olan bir sitokindir; hem M1 hem de M2 makrofaj farklılaşmasında görev aldığı bilinmektedir (Muñoz-Garcia ve ark., 2021). Bu nedenle çalışmaların sonuçlarının birbirleri ile tutarlı olmadığını düşünmekteyiz.

Korelasyon analizi sonucu tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösteren tükürük IL-34 (p<0,05) regresyon analizi sonucunda hem gingivitis hem de P-III-C ile ilişkili bulundu (p<0,05). Ayrıca ROC analizi ile gingivitis ve P-III-C teşhisinde kullanılabilme potansiyelleri olduğu görüldü (p<0,05). Ancak CPT'nin tükürük IL-34 seviyeleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bulundu (p>0,05). IL-34'ün periodontal hastalıklardaki rolünün aydınlatılabilmesi için tükürük ve DOS'nin birlikte değerlendirildiği büyük örneklem büyüklüğüne sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Başlangıçta hiçbir biyokimyasal parametre serum ile tükürükteki seviyeleriyle pozitif korelasyon göstermedi (p>0,05). Serumdaki moleküller, ağız sağlığı dışında da birçok faktörden etkilenmektedir. Bunun yanında periodontal hastalıklar ile ilişkili enflamatuar moleküller serumda tükürüğe kıyasla daha seyreltilmiş halde bulunmaktadır. Bütün tükürükte bulunan proteinlerin yaklaşık %27'si aynı zamanda serum içinde bulunmaktadır (Loo ve ark., 2010). Williamson ve ark. (Williamson ve ark., 2012) inceledikleri 27 molekülün sadece 3 tanesinin tükürük ve serumda birbirleri ile korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu nedenle de tükürük ve serumdaki aynı molekül birbiri ile korelasyon göstermeyebileceğini düşünmekteyiz.

Periodontitis teşhisi için MMP-8, M-CSF, MIP-1α, MAF ve IL-34 moleküllerini değerlendirmek adına ROC analizi yapıldı. Bireyler, kemik yıkımı olan (P-III-B ve P-III-C) ve olmayan (sağlıklı ve gingivitis) olarak iki gruba ayrıldı. Serum M-CSF, tükürük MMP-8, tükürük ve serum MIP-1α, tükürük MAF ve tükürük IL-34'ün periodontitisi teşhis edebildiği görüldü (p<0,05). Serum M-CSF (AUC:0,74; p<0,0001), tükürük MMP-8 (AUC:0,73; p<0,0001), tükürük MIP-1α (AUC:0,70; p=0,001) ve serum MIP-1α (AUC:0,70; p=0,001) periodontitisi iyi bir derece ile teşhis edebilmektedir. Tükürük MAF (AUC: 0,66; p=0,012) ve tükürük IL-34 (AUC:0,63; p=0,037) ise periodontitisi zayıf da olsa teşhis edebilmektedir. Tükürük MMP-8'in duyarlılık ve özgüllük değerlendirilmelerinin yapıldığı 16 çalışmadan yola çıkarak hazırlanan bir sistematik derlemede tükürük MMP-8'in duyarlılığı 0,72 özgüllüğü ise 0,71 olduğu sonucuna varılmıştır (Arias-Bujanda ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda da benzer olarak tükürük MMP-8'in duyarlılığı 0,71 ve özgüllüğü 0,73 tespit edildi. Tükürük MIP-1α için ise Al-Sabbagh ve ark. (Al-Sabbagh ve ark., 2012) duyarlılığı 0,95 özgüllüğü 0,97 tespit ederken, Ebersole ve ark. (Ebersole ve ark., 2015) duyarlılığı 0,66 özgüllüğü 0,68 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda tükürük MIP-1α için duyarlılığı 0,67 özgüllüğü 0,73 tespit ettik. Bilgimiz dahilinde diğer moleküller için periodontitis teşhisinin değerlendirildiği herhangi bir literatür bulunmamaktadır. Konak ve/veya mikroorganizma kaynaklı biyobelirteçler kombine edildiğinde periodontitisin teşhis başarısı artmaktadır (Hyvärinen ve ark., 2009; Ramseier ve ark., 2009; Ebersole ve ark., 2015). Bu nedenle çalışmamızda biyokimyasal parametrelerin kombinasyonlarının da periodontal hastalıkları teşhis yetenekleri incelendi. Tükürükte

en iyi tükürük MMP-8+IL-34 kombinasyonun (AUC:0,73; p<0,0001), serumda ise en iyi serum MIP-1α+M-CSF kombinasyonun periodontitisi teşhis edebildiği görüldü.

Çalışmamızın en büyük limitasyonu bulgularımızı karşılaştırabileceğimiz DOS'nin olmamasıdır. Çalışma popülasyonu sigara içmeyen ve sistemik sağlıklı bireylerden oluştuğu için sonuçlarımız tüm popülasyonunu yansıtmamaktadır. Tüm periodontitis evre ve derecelerinin dahil edildiği daha büyük örneklem sayısının olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak;

- Gingivitis, P-III-B ve P-III-C gruplarında CPT sonrası 1. ve 3. ayda tüm klinik parametrelerde iyileşme tespit edildi.
- Derin ceplerin yüzdesi ve bu ceplerin ortalamaları P-III-C grubunda P-III-B grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. SD=4-6 mm olan bölgelerin ortalaması, tedavi sonrası iki periodontitis grubunda da benzer seviyelere düşerken; SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesi ise P-III-C grubunda P-III-B grubuna göre daha yüksek kaldı. P-III-C tedavisinde CPT sonrasında ileri cerrahi operasyonlara duyulan ihtiyacın daha fazla olabileceği ortaya koyuldu.
- Tükürük MMP-8'in periodontal hastalıkların patogenezinde yer aldığı bu çalışmanın sonuçları tarafından doğrulanmasının yanı sıra P-III-B ve P-III-C teşhisinde kullanılabileceği gösterildi.
- Sadece tükürük MMP-8 seviyesi, başlangıçta P-III-C grubunda P-III-B grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu için tükürük MMP-8 seviyesinin periodontitisin ilerleme hızında rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.
- Tükürük MAF seviyeleri periodontitiste sağlıklıya göre yüksekti ve CPT sonrası seviyelerinde düşüş görüldü. Ayrıca P-III-B ve P-III-C ile ilişkili bulunan tükürük MAF'nin P-III-B ve P-III-C teşhisinde kullanılabileceği gösterildi.
- Tükürük IL-34, P-III-C ile ilişkili olduğu ve P-III-C'yi teşhis edebildiği gösterildiği için bu molekülün periodontal enflamasyon ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. CPT'nin etkisinin incelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

- Serum MMP-8 ve serum MAF periodontal hastalık ile sağlıklı arasında farklılık göstermemesine rağmen; CPT sonrası tedavi gruplarında seviyelerinin düşmesi periodontal enfeksiyonun sistemik olarak da çözüldüğünün bir göstergesi olabilir.

8. KAYNAKLAR

Ababneh KT, Abu Hwaij ZM, Khader YS. Prevalence and risk indicators of gingivitis and periodontitis in a multi-centre study in North Jordan: A cross sectional study. BMC Oral Health. 2012;12:1.

Abumaree M, Al Jumah M, Kalionis B, Jawdat D, Al Khaldi A, Abomaray F, Fatani A, Chamley L, Knawy B. Human placental mesenchymal stem cells (pMSCs) play a role as immune suppressive cells by shifting macrophage differentiation from inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 macrophages. Stem Cell Rev. 2013;9:620-41.

Adler L, Modin C, Friskopp J, Jansson L. Relationship between smoking and periodontal probing pocket depth profile. Swed Dent J. 2008;32:157-63.

Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. Periodontol 2000. 2004;36:121-45.

Afacan B, Keleş Yücel ZP, Paşali Ç, Atmaca Ilhan H, Köse T, Emingil G. Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in generalized aggressive periodontitis patients. J Periodontol. 2020;91:1495-502.

Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1α, VEGF, and TNF-α levels in periodontal health and disease. J Periodontol. 2019;90:788-97.

Akpınar A, Toker H, Çalışır M. Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda periodontal durum ve sistemik hastalıkların değerlendirilmesi. Cumhuriyet Dent J. 2012;15:93-100.

Akram Z, Baharuddin NA, Vaithilingam RD, Rahim ZH, Chinna K, Krishna VG, Saub R, Safii SH. Effect of nonsurgical periodontal treatment on clinical periodontal variables and salivary resistin levels in obese Asians. J Oral Sci. 2017;59:93-102.

Al-Majid A, Alassiri S, Rathnayake N, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 as an inflammatory and prevention biomarker in periodontal and peri-implant diseases. Int J Dent. 2018;2018:7891323.

Al-Sabbagh M, Alladah A, Lin Y, Kryscio RJ, Thomas MV, Ebersole JL, Miller CS. Bone remodeling-associated salivary biomarker MIP-1α distinguishes periodontal disease from health. J Periodontal Res. 2012;47:389-95.

Al-Sabbagh M, Alladah A, Lin Y, Kryscio RJ, Thomas MV, Ebersole JL, Miller CS. Bone remodeling-associated salivary biomarker MIP-1α distinguishes periodontal disease from health. J Periodontal Res. 2012;47:389-95.

Albandar JM. Validity and reliability of alveolar bone level measurements made on dry skulls. J Clin Periodontol. 1989;16:575-9.

Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2002;29:177-206.

Albandar JM. Aggressive periodontitis: Case definition and diagnostic criteria. Periodontol 2000. 2014;65:13-26.

Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: An overview. Periodontol 2000. 2002;29:7-10.

Albandar JM, Rams TE. Risk factors for periodontitis in children and young persons. Periodontol 2000. 2002;29:207-22.

Aldred MJ, Bartold PM. Genetic disorders of the gingivae and periodontium. Periodontol 2000. 1998;18:7-20.

Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020;47:2-18.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999;4:1-6.

Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 1984;11:63-76.

Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 1981;8:57-72.

Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. J Periodontol. 1971;42:516-20.

Baer PN, Stanley HR, Brown K, Smith L, Gamble J, Swerdlow H. Advanced periodontal disease in an adolescent (periodontosis). J Periodontol. 1963;34:533-9.

Båge T, Lindberg J, Lundeberg J, Modéer T, Yucel-Lindberg T. Signal pathways JNK and NF-κB, identified by global gene expression profiling, are involved in regulation of TNFα-induced mPGES-1 and COX-2 expression in gingival fibroblasts. BMC Genomics. 2010;11:241.

Bakdash B. Oral hygiene and compliance as risk factors in periodontitis. J Periodontol. 1994;65(Suppl 5):539-44.

Bar-Shavit Z. The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. J Cell Biochem. 2007;102:1130-9.

Barros MHM, Hauck F, Dreyer JH, Kempkes B, Niedobitek G. Macrophage polarisation: An immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. PloS One. 2013;8:80908.

Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. Periodontol 2000. 2010;53:55-69.

Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. Periodontol 2000. 2006;40:29-49.

Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. Periodontol 2000. 2000;24:28-55.

Baud'Huin M, Renault R, Charrier C, Riet A, Moreau A, Brion R, Gouin F, Duplomb L, Heymann D. Interleukin-34 is expressed by giant cell tumours of bone and plays a key role in RANKL-induced osteoclastogenesis. J Pathol. 2010;221:77-86.

Baumert Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwart KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. J Clin Periodontol. 1994;21:91-7.

Beiler T, de Mello Neto JM, Alves JC, Hamlet S, Ipe D, da Silva Figueredo CM. Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. Odontology. 2020;108:646-52.

Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. Periodontol 2000. 2011;55:36-47.

Bhavsar I, Miller CS, Al-Sabbagh M. Macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha)/CCL3: As a biomarker. In: Preedy V, Patel V, eds. General Methods in Biomarker Research and Their Applications. 1st ed. New York: Springer; 2015, p:223-249.

Biagini G, Checchi L, Miccoli MC, Vasi V, Castaldini C. Root curettage and gingival repair in periodontitis. J Periodontol. 1988;59:124-9.

Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. J Periodontol. 2018;89(Suppl 1):140-58.

Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. J Periodontol. 1993;64:474-84.

Bostanci N, Mitsakakis K, Afacan B, Bao K, Johannsen B, Baumgartner D, Müller L, Kotolová H, Emingil G, Karpíšek M. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. Sci Rep. 2021;11:1-12.

Boström EA, Lundberg P. The newly discovered cytokine IL-34 is expressed in gingival fibroblasts, shows enhanced expression by pro-inflammatory cytokines, and stimulates osteoclast differentiation. PloS One. 2013;8:81665.

Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery: A 5-year follow-up. J Clin Periodontol. 1998;25:194-201.

Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2011;13:235.

Brodie D. Inflammatory cells: Structures & function. In: Stites D, Terr A, eds. Basic and Clinical Immunology. 7th ed. London: Prentice Hall International; 1991, p:141-153.

Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. The rationale for periodontal therapy. Periodontol 2000. 1995;9:7-13.

Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. J Clin Periodontol. 2002;29:771-6.

Campbell IK, Rich MJ, Bischof RJ, Hamilton JA. The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: Exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF. J Leukoc Biol. 2000;68:144-50.

Caton J, Proye M, Polson A. Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. J Periodontol. 1982;53:420-4.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions–Introduction and key changes from the 1999 classification. J Periodontol. 2018;89(Suppl 1):1-8.

Caton JG, Zander HA. The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. J Periodontol. 1979;50:462-6.

Cercek JF, Kiger RD, Garrett S, Egelberg J. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. J Clin Periodontol. 1983;10:46-56.

Chang J, Meng HW, Lalla E, Lee CT. The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2021;48:61-76.

Chapple I. Periodontal disease diagnosis: Current status and future developments. J Dent. 1997;25:3-15.

Chapple I, Brock G, Milward M, Ling N, Matthews J. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: Cause or effect? J Clin Periodontol. 2007;34:103-10.

Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M. 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):74-84.

Checchi L, Montevecchi M, Checchi V, Zappulla F. The relationship between bleeding on probing and subgingival deposits. An endoscopical evaluation. Open Dent J. 2009;3:154-60.

Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. Biomed Pap. 2018;162:79-82.

Citterio F, Gualini G, Chang M, Piccoli GM, Giraudi M, Manavella V, Baima G, Mariani GM, Romano F, Aimetti M. Pocket closure and residual pockets after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2022;49:2-14.

Claffey N, Nylund K, Kiger R, Garrett S, Egelberg J. Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss. 3 1/2 years of observation following initial periodontal therapy. J Clin Periodontol. 1990;17:108-14.

Claffey N, Polyzois I. Non-surgical periodontal therapy. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, eds. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5th ed. Copenhagen, Denmark: Blackwell Munksgaard; 2008, p:766-779.

Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: Mechanical. Ann Periodontol. 1996;1:443-90.

Collins J, Carpio AM, Bobadilla M, Reyes R, Gúzman I, Martínez B, Gamonal J. Prevalence of clinical attachment loss in adolescents in Santo Domingo, Dominican Republic. J Periodontol. 2005;76:1450-4.

Costa-Rodrigues J, Fernandes M. Paracrine-mediated differentiation and activation of human haematopoietic osteoclast precursor cells by skin and gingival fibroblasts. Cell Proliferat. 2011;44:264-73.

Cugini M, Haffajee A, Smith C, Kent Jr R, Socransky S. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. J Clin Periodontol. 2000;27:30-6.

D'Aiuto F, Ready D, Parkar M, Tonetti MS. Relative contribution of patient-, tooth-, and site-associated variability on the clinical outcomes of subgingival debridement. I. Probing depths. J Periodontol. 2005;76:398-405.

D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is

associated with a reduction in serum inflammatory markers. J Dent Res. 2004;83:156-60.

Dahlén G, Lindhe J, Sato K, Hanamura H, Okamoto H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. J Clin Periodontol. 1992;19:802-9.

Darveau RP. The oral microbial consortium's interaction with the periodontal innate defense system. DNA Cell Biol. 2009;28:389-95.

de Gaetano M, Crean D, Barry M, Belton O. M1-and M2-type macrophage responses are predictive of adverse outcomes in human atherosclerosis. Front Immunol. 2016;7:275.

de Morais EF, Pinheiro JC, Leite RB, Santos PPA, Barboza CAG, Freitas RA. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. J Periodontal Res. 2018;53:156-63.

Deas DE, Mealey BL. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. Periodontol 2000. 2010;53:154-66.

Delatola C, Adonogianaki E, Ioannidou E. Non-surgical and supportive periodontal therapy: Predictors of compliance. J Clin Periodontol. 2014;41:791-6.

Deng K, Pelekos G, Jin L, Tonetti MS. Diagnostic accuracy of a point-of-care aMMP-8 test in the discrimination of periodontal health and disease. J Clin Periodontol. 2021;48:1051-65.

Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. Periodontol 2000. 1997;14:54-78.

Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. Periodontol 2000. 2013;61:16-53.

Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigareté smoking on gingival bleeding. J Periodontol. 2004;75:16-22.

Dirican A. Evaluation of the diagnostic test’s performance and their comparisons. Cerrahpaşa J Med. 2001;32:25-30.

Doğan ŞB, Dede FÖ, Ballı U, Sertoğlu E. Emerging roles of Interleukin-34 together with receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin levels in periodontal disease. Cytokine. 2021;144:155584.

Domeij H, Modeer T, Yucel-Lindberg T. Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in human gingival fibroblasts: The role of protein kinase C. J Periodontal Res. 2004;39:308-14.

Dommisch H, Kebschull M. Chronic periodontitis. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology. 12th ed. Canada: Elsevier Health Sciences; 2015, p:309-319.

Droin N, Solary E. CSF1R, CSF-1, and IL-34, a "ménage à trois" conserved across vertebrates. J Leukoc Biol. 2010;87:745-7.

Ebersole JL, Dawson III DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, Gonzaléz OA. Periodontal disease immunology: Double indemnity'in protecting the host. Periodontol 2000. 2013;62:163-202.

Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). Front Cell Infect Microbiol. 2015;5:62.

Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. Periodontol 2000. 2020;82:257-67.

Emingil G, Atilla G, Başkesen A, Berdeli A. Gingival crevicular fluid EMAP-II, MIP-1α and MIP-1β levels of patients with periodontal disease. J Clin Periodontol. 2005;32:880-5.

Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan N, Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. J Periodontal Res. 2013;48:44-51.

Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. Periodontol 2000. 2006;40:50-76.

Fine DH, Markowitz K, Fairlie K, Tischio-Bereski D, Ferrandiz J, Godboley D, Furgang D, Gunsolley J, Best A. Macrophage inflammatory protein-1α shows predictive value as a risk marker for subjects and sites vulnerable to bone loss in a longitudinal model of aggressive periodontitis. PloS One. 2014;9:98541.

Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M, Donnelly R, Gunsolley J. Macrophage inflammatory protein-1α: A salivary biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? J Periodontol. 2009;80:106-13.

Fine DH, Patil AG, Loos BG. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2018;45:95-111.

Fiorellini JP, Stathopoulou PG. Anatomy of the periodontium. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology. 12th ed. Canada: Elsevier Health Sciences; 2015, p:9-39.

Flavell S, Hou T, Lax S, Filer A, Salmon M, Buckley C. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. Brit J Pharmacol. 2008;153(Suppl 1):241-6.

Fukazawa Y, Kagaya K, Miura H. Biological and biochemical characterization of macrophage activating factor (MAF) in murine lymphocytes: Role of mannopyranosyl residue of the MAF molecule in macrophage activation. Microbiol Immunol. 1981;25:1163-72.

Gangbar S, Overall CM, McCulloch CA, Sodek J. Identification of polymorphonuclear leukocyte collagenase and gelatinase activities in mouthrinse samples: Correlation with periodontal disease activity in adult and juvenile periodontitis. J Periodontal Res. 1990;25:257-67.

Garaicoa Pazmino C, Fretwurst T, Squarize CH, Berglundh T, Giannobile WV, Larsson L, Castilho RM. Characterization of macrophage polarization in periodontal disease. J Clin Periodontol. 2019;46:830-9.

Garlet G. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. J Dent Res. 2010;89:1349-63.

Garlet GP, Martins Jr W, Ferreira BR, Milanezi CM, Silva JS. Patterns of chemokines and chemokine receptors expression in different forms of human periodontal disease. J Periodontal Res. 2003;38:210-7.

Genco RJ, Slots J. Host responses host responses in periodontal diseases. J Dent Res. 1984;63:441-51.

Germen M, Baser U, Lacin CC, Fıratlı E, İşsever H, Yalcin F. Periodontitis prevalence, severity, and risk factors: A comparison of the AAP/CDC case definition and the EFP/AAP classification. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:3459.

Giannobile WV. Host-response therapeutics for periodontal diseases. J Periodontol. 2008;79(Suppl 8):1592-600.

Giannobile WV, Braun TM, Caplis AK, Doucette-Stamm L, Duff GW, Kornman KS. Patient stratification for preventive care in dentistry. J Dent Res. 2013;92:694-701.

Gjermo P, Bellini HT, Santos VP, Martins JG, Ferracyoli JR. Prevalence of bone loss in a group of Brazilian teenagers assessed on bite-wing radiographs. J Clin Periodontol. 1984;11:104-13.

Grande MA, Belstrøm D, Damgaard C, Holmstrup P, Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Salivary concentrations of macrophage activation-related chemokines are influenced by non-surgical periodontal treatment: A 12-week follow-up study. J Oral Microbiol. 2020;12:1694383.

Gul SS, Abdulkareem AA, Sha AM, Rawlinson A. Diagnostic accuracy of oral fluids biomarker profile to determine the current and future status of periodontal and peri-implant diseases. Diagnostics. 2020;10:838.

Gupta N, Gupta ND, Goyal L, Moin S, Khan S, Gupta A, Garg S. The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study. J Oral Biol Craniofac Res. 2016;6(Suppl 1):39-43.

Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Sorsa T. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 2010;37:487-93.

Guruprasad C, Pradeep A. Effect of nonsurgical periodontal therapy on interleukin-34 levels in periodontal health and disease. Indian J Dent Res. 2018;29:280-5.

Guruprasad C, Pradeep A. Interleukin-34 levels in gingival crevicular fluid and plasma in healthy and diseased periodontal tissue in presence or absence of obesity: A clinico-biochemical study. Bull Tokyo Dent Coll. 2018;59:79-86.

Guruprasad C, Pradeep A. Interleukin-34 levels in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease with and without type-2 diabetes mellitus. J Invest Clin Dent. 2018;9:12317.

Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, Özçaka Ö, Buduneli N. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1β in generalized aggressive or chronic periodontitis. J Periodontol. 2014;85:40-6.

Hanemaaijer R, Sorsa T, Konttinen YT, Ding Y, Sutinen M, Visser H, van Hinsbergh VW, Helaakoski T, Kainulainen T, Rönkä H. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells regulation by tumor necrosis factor-α and doxycycline. J Biol Chem. 1997;272:31504-9.

Hassel T. Tissues and cells of the periodontium. Periodontol 2000. 1993;3:9-38.

Haytural O, Yaman D, Ural E, Kantarci A, Demirel K. Impact of periodontitis on chemokines in smokers. Clin Oral Investig. 2015;19:979-86.

Heitz-Mayfield L, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2002;29(Suppl 3):92-102.

Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. Periodontol 2000. 2013;62:218-31.

Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. Aust Dental J. 2009;54(Suppl 1):11-26.

Hood JL. Melanoma exosome induction of endothelial cell GM-CSF in pre-metastatic lymph nodes may result in different M1 and M2 macrophage mediated angiogenic processes. Med Hypotheses. 2016;94:118-22.

Hormdee D, Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Kobayashi H, Koshy G, Noguchi K, Nitta H, Ishikawa I. Protein kinase-A-dependent osteoprotegerin production on interleukin-1 stimulation in human gingival fibroblasts is distinct from periodontal ligament fibroblasts. Clin Exp Immunol. 2005;142:490-7.

Hosmer DW, Lemeshow S. Multiple logistic regression. In: Shewhart WA, Wilks SS, eds. Applied Logistic Regression. 2 ed. New York: John Wiley and Sons; 2000, p:31-46.

Høsrmand J, Frandsen A. Juvenile periodontitis localization of bone loss in relation to age, sex, and teeth. J Clin Periodontol. 1979;6:407-16.

Hoyer A, Kuss O. Meta-analysis of full ROC curves with flexible parametric distributions of diagnostic test values. Res Synth Methods. 2020;11:301-13.

Hyvärinen K, Laitinen S, Paju S, Hakala A, Suominen-Taipale L, Skurnik M, Könönen E, Pussinen PJ. Detection and quantification of five major periodontal pathogens by single copy gene-based real-time PCR. Innate Immun. 2009;15:195-204.

Jiao J, Shi D, Cao ZQ, Meng HX, Lu RF, Zhang L, Song Y, Zhao JR. Effectiveness of non-surgical periodontal therapy in a large Chinese population with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2017;44:42-50.

Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. J Periodontol. 2004;75:196-209.

Jou I, Lin C-F, Tsai K-J, Wei S-J. Macrophage-mediated inflammatory disorders. Mediators Inflamm. 2013;2013:316482.

Kabashima H, Yoneda M, Nagata K, Hirofuji T, Maeda K. The presence of chemokine (MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, IP-10, RANTES)-positive cells and chemokine receptor (CCR5, CXCR3)-positive cells in inflamed human gingival tissues. Cytokine. 2002;20:70-7.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE, Jr. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. J Periodontol. 1988;59:783-93.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: II. Incidence of sites breaking down. J Periodontol. 1996;67:103-8.

Kanmaz B, Lappin DF, Nile CJ, Buduneli N. Effects of smoking on non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis stage III or IV, and grade C. J Periodontol. 2020;91:442-53.

Kariyawasam A, Dawes C. A circannual rhythm in unstimulated salivary flow rate when the ambient temperature varies by only about 2 degrees C. Arch Oral Biol. 2005;50:919-22.

Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Plasma matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with the presence and severity of coronary artery disease. Circ J. 2005;69:1035-40.

Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva- A review. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13:197-212.

Kavanagh D, O'mullane D, Smeeton N. Variation of salivary flow rate in adolescents. Arch Oral Biol. 1998;43:347-52.

Keles Yucel ZP, Afacan B, Emingil G, Tervahartiala T, Kose T, Sorsa T. Local and systemic levels of aMMP-8 in gingivitis and stage 3 grade C periodontitis. J Periodontal Res. 2020;55:887-94.

Kiili M, Cox S, Chen H, Wahlgren J, Maisi P, Eley B, Salo T, Sorsa T. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: Molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. J Clin Periodontol. 2002;29:224-32.

Kim HD, Kim S, Jeon S, Kim SJ, Cho HJ, Choi YN. Diagnostic and prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. J Clin Periodontol. 2020;47:1191-200.

Kimura K, Kitaura H, Fujii T, Ishida M, Hakami Z, Takano-Yamamoto T. An anti-c-Fms antibody inhibits osteoclastogenesis in a mouse periodontitis model. Oral Dis. 2014;20:319-24.

Kinane D, Darby I, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, Mäntylä P. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. J Periodontal Res. 2003;38:400-4.

Kinane D, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. J Periodontol. 1997;68:467-72.

Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17038.

Kinney J, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr A, Sugai J, Shelburne C, Rayburn L, Singh A, Giannobile W. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. J Dent Res. 2011;90:752-8.

Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1098:230-51.

Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I, Tan H-L, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature. 1999;397:315-23.

Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: A new look. J Periodontol. 2008;79:1560-8.

Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. Periodontol 2000. 1997;14:33-53.

Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: An update of salivary biomarkers for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016;70:26-37.

Koundouros E, Odell E, Coward P, Wilson eR, Palmer R. Soluble adhesion molecules in serum of smokers and non-smokers, with and without periodontitis. J Periodontal Res. 1996;31:596-9.

Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A multifaceted disease of tooth-supporting tissues. J Clin Med. 2019;8:1135.

Kulkarni C, Kinane DF. Host response in aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2014;65:79-91.

Lahdentausta LSJ, Paju S, Mäntylä P, Buhlin K, Tervahartiala T, Pietiäinen M, Alfthan H, Nieminen MS, Sinisalo J, Sorsa T, Pussinen PJ. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease. J Clin Periodontol. 2018;45:1045-55.

Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus report: Aggressive periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4:53.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Periodontol. 2018;89(Suppl 1):9-16.

Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? J Clin Periodontol. 1986;13:590-6.

Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression: A systematic review. J Clin Periodontol. 2015;42(Suppl 16):59-70.

Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). Oral Health Prev Dent. 2003;1:7-16.

Laxman VK, Annaji S. Tobacco use and its effects on the periodontium and periodontal therapy. J Contemp Dent Pract. 2008;9:97-107.

Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. J Gerontol A Biol Sci. 2008;63:879-84.

Lerner U. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. J Dent Res. 2006;85:596-607.

Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj-Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. Int Dent J. 2017;67:332-43.

Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, Pollard JW. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. J Exp Med. 2001;193:727-40.

Lin H, Lee E, Hestir K, Leo C, Huang M, Bosch E, Halenbeck R, Wu G, Zhou A, Behrens D. Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. Science. 2008;320:807-11.

Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: Review of the evidence. J Periodontol. 2013;84(Suppl 4):8-19.

Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. J Periodontol. 1980;51:264-9.

Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, Löe H, Schoor R. Consensus report: Chronic periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4:38.

Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Haffajee A. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. J Clin Periodontol. 1984;11:448-58.

Lira-Junior R, Åkerman S, Gustafsson A, Klinge B, Boström EA. Colony stimulating factor-1 in saliva in relation to age, smoking, and oral and systemic diseases. Sci Rep. 2017;7:1-8.

Lira-Junior R, Bissett SM, Preshaw PM, Taylor JJ, Boström EA. Levels of myeloid-related proteins in saliva for screening and monitoring of periodontal disease. J Clin Periodontol. 2021;48:1430-40.

Lira-Junior R, Öztürk VÖ, Emingil G, Bostanci N, Boström EA. Salivary and serum markers related to innate immunity in generalized aggressive periodontitis. J Periodontol. 2017;88:1339-47.

Loo J, Yan W, Ramachandran P, Wong D. Comparative human salivary and plasma proteomes. J Dent Res. 2010;89:1016-23.

Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. Periodontol 2000. 1995;9:14-22.

Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. Acta Odontol Scand. 1963;21:533-51.

Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol. 1965;36:177-87.

Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. New Engl J Med. 1998;338:436-45.

Machtet EE, Christersson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of “established periodontitis”. J Periodontol. 1992;63:206-14.

Madianos P, Bobetsis Y, Kinane D. Generation of inflammatory stimuli: How bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. J Clin Periodontol. 2005;32:57-71.

Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. Periodontol 2000. 2007;43:41-55.

Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. Immunity. 2005;23:344-6.

Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends Immunol. 2002;23:549-55.

Marcaccini AM, Novaes Jr AB, Meschiari CA, Souza SL, Palioto DB, Sorgi CA, Faccioli LH, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. Clin Chim Acta. 2009;409:117-22.

Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol. 1999;4:7-17.

Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community–implications for health and disease. BMC Oral Health. 2006;15(Suppl 1):14.

Marsh PD, Devine DA. How is the development of dental biofilms influenced by the host? J Clin Periodontol. 2011;38:28-35.

Marshall D, Cameron J, Lightwood D, Lawson AD. Blockade of colony stimulating factor-1 (CSF-1) leads to inhibition of DSS-induced colitis. Inflamm Bowel Dis. 2006;13:219-24.

Martinez G, Majster M, Bjurshammar N, Johannsen A, Figueredo C, Boström E. Salivary colony stimulating factor-1 and interleukin-34 in periodontal disease. J Periodontol. 2017;88:140-9.

Martins E, César-Neto J, Albuquerque-Souza E, Rebeis E, Holzhausen M, Pannuti C, Mayer M, Saraiva L. One-year follow-up of the immune profile in serum and selected sites of generalized and localized aggressive periodontitis. Cytokine. 2019;116:27-37.

Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, Lang NP. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth

loss: Results after 11 years of maintenance. J Clin Periodontol. 2008;35:685-95.

McKee M, Zalzal S, Nanci A. Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: Localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. Anat Rec. 1996;245:293-312.

Mealey BL. Diabetes and periodontal diseases. J Periodontol. 1999;70:935-49.

Meng H, Ren X, Tian Y, Feng X, Xu L, Zhang L, Lu R, Shi D, Chen Z. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2011;56:87-101.

Menten P, Wuyts A, Van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. Cytokine Growth Factor Rev. 2002;13:455-81.

Merin RL. Results of periodontal treatment. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology. 12th ed. Canada: Elsevier Health Sciences; 2015, p:677-683.

Meschiari CA, Marcaccini AM, Moura BCS, Zuardi LR, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Salivary MMPs, TIMPs, and MPO levels in periodontal disease patients and controls. Clin Chim Acta. 2013;421:140-6.

Miller CS, King Jr CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: A cross-sectional study. J Am Dent Assoc. 2006;137:322-9.

Morelli T, Moss KL, Preisser JS, Beck JD, Divaris K, Wu D, Offenbacher S. Periodontal profile classes predict periodontal disease progression and tooth loss. J Periodontol. 2018;89:148-56.

Morrison E, Ramfjord S, Hill R. Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). J Clin Periodontol. 1980;7:199-211.

Muñoz-Garcia J, Cochonneau D, Télétchéa S, Moranton E, Lanoe D, Brion R, Lézot F, Heymann M-F, Heymann D. The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: Masterful conductors of macrophage homeostasis. Theranostics. 2021;11:1568-98.

Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple IL. Dental plaque–induced gingival conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 1):17-27.

Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. Periodontol 2000. 2006;40:11-28.

Navazesh M. Methods for collecting saliva. Ann NY Acad Sci. 1993;694:72-7.

Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Int J Health Sci (Qassim). 2017;11:72-80.

Needleman I, Garcia R, Gkranias N, Kirkwood KL, Kocher T, Iorio AD, Moreno F, Petrie A. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):112-29.

Nisha K, Suresh A, Anilkumar A, Padmanabhan S. MIP-1α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease. Saudi Dent J. 2018;30:292-8.

Nishikawa M, Yamaguchi Y, Yoshitake K, Saeki Y. Effects of TNFα and prostaglandin E2 on the expression of MMPs in human periodontal ligament fibroblasts. J Periodontal Res. 2002;37:167-76.

Nizam N, Gümüş P, Pitkänen J, Tervahartiala T, Sorsa T, Buduneli N. Serum and salivary matrix metalloproteinases, neutrophil elastase, myeloperoxidase in patients with chronic or aggressive periodontitis. Inflammation. 2014;37:1771-8.

Noack B, Kipping T, Tervahartiala T, Sorsa T, Hoffmann T, Lorenz K. Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. J Periodontal Res. 2017;52:824-31.

Noguchi K, Shitashige M, Ishikawa I. Involvement of cyclooxygenase-2 in interleukin-1α-induced prostaglandin production by human periodontal ligament cells. J Periodontol. 1999;70:902-8.

O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, Kavanagh E, Kirwan WO, Redmond HP, Collins JK. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290:839-45.

Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. Ann Periodontol. 1996;1:821-78.

Ohlrich E, Cullinan M, Seymour G. The immunopathogenesis of periodontal disease. Aust Dental J. 2009;54(Suppl 1):2-10.

Owen CA, Hu Z, Lopez-Otin C, Shapiro SD. Membrane-bound matrix metalloproteinase-8 on activated polymorphonuclear cells is a potent, tissue inhibitor of metalloproteinase-resistant collagenase and serpinase. J Immunol. 2004;172:7791-803.

Özcan E, Işıl Saygun N, Serdar MA, Umut Bengi V, Kantarcı A. Non-surgical periodontal therapy reduces saliva adipokine and matrix metalloproteinase levels in periodontitis. J Periodontol. 2016;87:934-43.

Özçaka Ö, Bıçakcı N, Pussinen P, Sorsa T, Köse T, Buduneli N. Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis. Oral Dis. 2011;17:68-76.

Öztürk VÖ, Emingil G, Umeizudike K, Tervahartiala T, Gieselmann D-R, Maier K, Köse T, Sorsa T, Alassiri S. Evaluation of active matrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) chair-side test as a diagnostic biomarker in the staging of periodontal diseases. Arch Oral Biol. 2021;124:104955.

Padbury Jr A, Eber R, Wang HL. Interactions between the gingiva and the margin of restorations. J Clin Periodontol. 2003;30:379-85.

Page RC. Oral health status in the United States: Prevalence of inflammatory periodontal diseases. J Dental Educ. 1985;49:354-67.

Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol. 2007;78:1387-99.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontol 2000. 1997;14:216-48.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976;34:235-49.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F. 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;89:173-82.

Papapanou PN, Wennström JL, Gröndahl K. Periodontal status in relation to age and tooth type: A cross-sectional radiographic study. J Clin Periodontol. 1988;15:469-78.

Papapanou PN, Wennström JL, Gröndahl K. A 10–year retrospective study of periodontal disease progression. J Clin Periodontol. 1989;16:403-11.

Payne JB, Johnson G, Reinhardt RA, Dyer J, Maze C, Dunning DG. Nicotine effects on PGE2 and IL-1β release by LPS-treated human monocytes. J Periodontal Res. 1996;31:99-104.

Petit C, Anadon-Rosinach V, Tuzin N, Davideau J-L, Huck O. Influence of depression and anxiety on non-surgical periodontal treatment outcomes: A 6-month prospective study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:9394.

Pixley FJ, Stanley ER. CSF-1 regulation of the wandering macrophage: Complexity in action. Trends Cell Biol. 2004;14:628-38.

Preber H, Bergström J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. Eur J Oral Sci. 1986;94:102-8.

Preshaw PM, Lauffart B, Zak E, Jeffcoat MK, Barton I, Heasman PA. Progression and treatment of chronic adult periodontitis. J Periodontol. 1999;70:1209-20.

Prikk K, Maisi P, Pirilä E, Reintam M-A, Salo T, Sorsa T, Sepper R. Airway obstruction correlates with collagenase-2 (MMP-8) expression and activation in bronchial asthma. Lab Invest. 2002;82:1535-45.

Proye M, Caton J, Polson A. Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. J Periodontol. 1982;53:296-301.

Pussinen PJ, Paju S, Mantyla P, Sorsa T. Serum microbial-and host-derived markers of periodontal diseases: A review. Curr Med Chem. 2007;14:2402-12.

Quinn J, Neale S, Fujikawa Y, McGee J, Athanasou N. Human osteoclast formation from blood monocytes, peritoneal macrophages, and bone marrow cells. Calcified Tissue Int. 1998;62:527-31.

Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: Short-term clinical and microbiological observations. J Dent Res. 1995;74:1459-67.

Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, Lulic M, Cullinan MP, Seymour GJ, Faddy MJ, Bürgin W, Schätzle M, Lang NP. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. J Clin Periodontol. 2017;44:1182-91.

Ramseier CA, Eick S, Brönnimann C, Buser D, Brägger U, Salvi GE. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. Clin Oral Implants Res. 2016;27:211-7.

Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, Rayburn LA, Tran HM, Singh AK, Giannobile WV. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. J Periodontol. 2009;80:436-46.

Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C, Salvi GE. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. J Clin Periodontol. 2015;42:150-9.

Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, interleukin-1beta and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. Chin J Dent Res. 2017;20:43-51.

Ridha HS, Kadri ZH. Assessment of some immunological biomarkers in saliva and serum of Iraqi patients with chronic periodontitis disease. J Pharm Sci Res. 2018;10:2998-3000.

Roodman GD. Regulation of osteoclast differentiation. Ann NY Acad Sci. 2006;1068:100-9.

Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol. 1985;14:32-8.

Ryu OH, Choi SJ, Linares AMG, Song IS, Kim YJ, Jang KT, Hart TC. Gingival epithelial cell expression of macrophage inflammatory protein-1α induced by interleukin-1β and lipopolysaccharide. J Periodontol. 2007;78:1627-34.

Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: The Hisayama study. J Dent Res. 2008;87:319-22.

Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNFα secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. J Clin Periodontol. 1997;24:8-16.

Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Periodontol. 1997;68:127-35.

Sälzer S, Graetz C, Dörfer CE, Slot DE, Van der Weijden FA. Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease. Periodontol 2000. 2020;84:35-44.

Sanz-Sánchez I, Montero E, Citterio F, Romano F, Molina A, Aimetti M. Efficacy of access flap procedures compared to subgingival debridement in the treatment of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020;47(Suppl 22):282-302.

Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. J Clin Periodontol. 2020;47(Suppl 22):4-60.

Schätzle M, Löe H, Bürgin W, Ånerud Å, Boysen H, Lang NP. Clinical course of chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2003;30:887-901.

Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. J Periodontol. 1959;30:7-16.

Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. Periodontol 2000. 2006;40:77-93.

Schenkein HA, Van Dyke TE. Early-onset periodontitis: Systemic aspects of etiology and pathogenesis. Periodontol 2000. 1994;6:7-25.

Schenkels LC, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. Crit Rev Oral Biol Med. 1995;6:161-75.

Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. Eur J Clin Invest. 2011;41:1361-6.

Schroeder HE. The periodontium. In: Oksche A, Vollrath L, eds. Handbook of Microscopic Anatomy. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1986, p:252-325.

Scott D, Singer D. Suppression of overt gingival inflammation in tobacco smokers–clinical and mechanistic considerations. Int J Dent Hyg. 2004;2:104-10.

Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. J Clin Periodontol. 2014;41(Suppl 15):6-22.

Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? J Periodontol. 2006;77:1598-601.

Seidler B, Miller SC, Wolf W. Systemic aspects of precocious advanced alveolar bone destruction: Preliminary report. J Am Dent Assoc. 1950;40:49-58.

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol. 2008;8:349-61.

Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. J Clin Periodontol. 2001;28:910-6.

Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson III DR, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. J Clin Periodontol. 2011;38:434-41.

Shaddox L, Wiedey J, Calderon N, Magnusson I, Bimstein E, Bidwell J, Zapert E, Aukhil I, Wallet S. Local inflammatory markers and systemic endotoxin in aggressive periodontitis. J Dent Res. 2011;90:1140-4.

Shah K, Maghsoudlou P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): The basics. Br J Hosp Med. 2016;77:98-101.

Sicher H. Anatomy and oral pathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1962;15:1264-9.

Sigmund S. Socransky, Haffajee AD. Periodontal infections. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, eds. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5th ed. Copenhagen, Denmark: Blackwell Munksgaard; 2008, p:207-267.

Silbereisen A, Alassiri S, Bao K, Grossmann J, Nanni P, Fernandez C, Tervahartiala T, Nascimento GG, Belibasakis GN, Heikkinen AM. Label-free quantitative proteomics versus antibody-based assays to measure neutrophil-derived enzymes in saliva. Proteomics Clin Appl. 2020;14:1900050.

Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand. 1964;22:121-35.

Skurska A, Pietruska M, Paniczko-Drężek A, Dolińska E, Żelazowska-Rutkowska B, Żak J, Pietruski J, Milewski R, Wysocka J. Evaluation of the influence of ozonotherapy on the clinical parameters and MMP levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. Adv Med Sci. 2010;55:297-307.

Slaughter YA, Malamud D. Oral diagnostics for the geriatric populations: Current status and future prospects. Dent Clin North Am. 2005;49:445-61.

Slot DE, Van der Weijden FA. Group A. Initiator paper. Plaque control: Home remedies practiced in developing countries. J Int Acad Periodontol. 2015;17(Suppl 1):4-15.

Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2010;53:45-54.

Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. J Periodontol. 1992;63:322-31.

Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: A historical perspective. Periodontol 2000. 1994;5:7-25.

Sodek J, Overall C. Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodelling. Matrix Suppl. 1992;1:352-62.

Sorsa T, Alassiri S, Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Nwhator SO, Gieselmann D-R, Sakellari D. Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification. Diagnostics. 2020;10:61.

Sorsa T, Gieselmann D, Arweiler NB, Hernández M. A quantitative point-of-care test for periodontal and dental peri-implant diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17069.

Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J, Gursoy M, Könönen E, Emingil G, Pussinen PJ. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016;70:142-63.

Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mäntylä P. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. Ann Med. 2006;38:306-21.

Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. Oral Dis. 2004;10:311-8.

Spielmann N, Wong DT. Saliva: Diagnostics and therapeutic perspectives. Oral Dis. 2011;17:345-54.

Sun X, Gao J, Meng X, Lu X, Zhang L, Chen R. Polarized macrophages in periodontitis: Characteristics, function, and molecular signaling. Front Immunol. 2021;12:763334.

Suvan J, Leira Y, Moreno Sancho FM, Graziani F, Derks J, Tomasi C. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. J Clin Periodontol. 2020;47(Suppl 22):155-75.

Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. J Periodontol. 2014;85:295-303.

Şaştım ÇY, Gürsoy M, Könönen E, Kasurinen A, Norvio S, Gürsoy UK, Doğan B. Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. Clin Oral Investing. 2021;25:1117-26.

Taba M, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005;49:551-71.

Tadjoedin FM, Fitri AH, Kuswandani SO, Sulijaya B, Soeroso Y. The correlation between age and periodontal diseases. J Int Dent Med Res. 2017;10:327-32.

Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. J Periodontal Res. 2005;40:287-93.

Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. J Mol Med. 2005;83:170-9.

Takayanagi H. Osteoimmunology: Shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat Rev Immunol. 2007;7:292-304.

Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: The key to bone resorption in periodontal disease. J Periodontol. 2005;76:2033-41.

Terpos E, Politou M, Viniou N, Rahemtulla A. Significance of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1α) in multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2005;46:1699-707.

Tervahartiala T, Pirilä E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, Kallio P, Törnwall J, Srinivas R, Konttinen Y. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2,-8,-13, and-14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. J Dent Res. 2000;79:1969-77.

Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020;47:257-81.

Tian Y, Shen H, Xia L, Lu J. Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-34 in rheumatoid arthritis: Possible association with disease progression via interleukin-17 production. J Interf Cytok Res. 2013;33:398-401.

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018;89(Suppl 1):159-72.

Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. J Clin Periodontol. 2019;46:398-405.

Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):44-67.

Trus E, Basta S, Gee K. Who's in charge here? Macrophage colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor: Competing factors in macrophage polarization. Cytokine. 2020;127:154939.

Tuomainen AM, Nyyssönen K, Laukkanen JA, Tervahartiala T, Tuomainen T-P, Salonen JT, Sorsa T, Pussinen PJ. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:2722-8.

Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. Periodontol 2000. 2003;31:77-104.

Uitto VJ, Suomalainen K, Sorsa T. Salivary collagenase. Origin, characteristics and relationship to periodontal health. J Periodontal Res. 1990;25:135-42.

Umeizudike KA, Lähteenmäki H, Räisänen IT, Taylor JJ, Preshaw PM, Bissett SM, Tervahartiala T, S ON, Pärnänen P, Sorsa T. Ability of matrix metalloproteinase-8 biosensor, IFMA, and ELISA immunoassays to differentiate between periodontal health, gingivitis, and periodontitis. J Periodontal Res. 2022;57:558-67.

Ushach I, Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. J Leukoc Biol. 2016;100:481-9.

Van Dyke T, Serhan C. Resolution of inflammation: A new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. J Dent Res. 2003;82:82-90.

Veerman E, Van den Keybus P, Vissink A, Amerongen AN. Human glandular salivas: Their separate collection and analysis. Eur J Oral Sci. 1996;104:346-52.

Vieira AR, Albandar JM. Role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2014;65:92-106.

Vissink A, Spijkervet FKL, Amerongen AVN. Aging and saliva: A review of the literature. Spec Care Dentist. 1996;16:95-103.

Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. I. As observed in human biopsy material. J Periodontol. 1978;49:1-8.

Wahlgren J, Maisi P, Sorsa T, Sutinen M, Tervahartiala T, Pirilä E, Teronen O, Hietanen J, Tjäderhane L, Salo T. Expression and induction of collagenases (MMP-8 and-13) in plasma cells associated with bone-destructive lesions. J Pathol. 2001;194:217-24.

Wang Y, Smith W, Hao D, He B, Kong L. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds. Int Immunopharmacol. 2019;70:459-66.

Wehmeyer MM, Corwin CL, Guthmiller JM, Lee JY. The impact of oral health literacy on periodontal health status. J Public Health Dent. 2014;74:80-7.

Wei S, Nandi S, Chitu V, Yeung YG, Yu W, Huang M, Williams LT, Lin H, Stanley ER. Functional overlap but differential expression of CSF-1 and IL-34 in their CSF-1 receptor-mediated regulation of myeloid cells. J Leukoc Biol. 2010;88:495-505.

Wheeler RC. Complete crown form and the periodontium. J Prosthet Dent. 1961;11:722-34.

Whittaker CJ, Klier CM, Kolenbrander PE. Mechanisms of adhesion by oral bacteria. Annu Rev Microbiol. 1996;50:513-52.

Wijesundera KK, Izawa T, Murakami H, Tennakoon AH, Golbar HM, Katou-Ichikawa C, Tanaka M, Kuwamura M, Yamate J. M1-and M2-macrophage polarization in thioacetamide (TAA)-induced rat liver lesions; a possible analysis for hepato-pathology. Histol Histopathol. 2014;29:497-511.

Wikner S, Söder P-Ö, Frithiof L, Wouters F. The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli*. Arch Oral Biol. 1990;35(Suppl):213-5.

Williams RC. Understanding and managing periodontal diseases: A notable past, a promising future. J Periodontol. 2008;79:1552-9.

Williamson S, Munro C, Pickler R, Grap MJ, Elswick RK, Jr. Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults. Nurs Res Pract. 2012;2012:246178.

Wilson Jr TG, Carnio J, Schenk R, Myers G. Absence of histologic signs of chronic inflammation following closed subgingival scaling and root planing using the dental endoscope: Human biopsies–A pilot study. J Periodontol. 2008;79:2036-41.

Yadav VS, Mir RA, Bhatia A, Yadav R, Shadang M, Chauhan SS, Dhingra K, Kharbanda OP, Yadav R, Garg R. Metallothionein levels in gingival crevicular

fluid, saliva and serum of smokers and non-smokers with chronic periodontitis. J Periodontol. 2020;92:1329-38.

Yamaguchi R, Sakamoto A, Yamamoto T, Narahara S, Sugiuchi H, Yamaguchi Y. Differential regulation of IL-23 production in M1 macrophages by TIR8/SIGIRR through TLR4-or TLR7/8-mediated signaling. Cytokine. 2017;99:310-5.

Yan W, Apweiler R, Balgley BM, Boontheung P, Bundy JL, Cargile BJ, Cole S, Fang X, Gonzalez-Begne M, Griffin TJ. Systematic comparison of the human saliva and plasma proteomes. Proteomics Clin Appl. 2009;3:116-34.

Yang Y, Qin J, Lan L, Li N, Wang C, He P, Liu F, Ni H, Wang Y. M-CSF cooperating with NFκB induces macrophage transformation from M1 to M2 by upregulating c-Jun. Cancer Biol Ther. 2014;15:99-107.

Yashima A, Morozumi T, Yoshie H, Hokari T, Izumi Y, Akizuki T, Mizutani K, Takamatsu H, Minabe M, Miyauchi S. Biological responses following one-stage full-mouth scaling and root planing with and without azithromycin: Multicenter randomized trial. J Periodontal Res. 2019;54:709-19.

Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. Expert Rev Mol Med. 2013;15:7.

Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. Periodontol 2000. 2009;51:25-37.

Zhang P, Fan Y, Li Q, Chen J, Zhou W, Luo Y, Zhang J, Su L, Xue X, Zhou X. Macrophage activating factor: A potential biomarker of periodontal health status. Arch Oral Biol. 2016;70:94-9.

Zhang W, Fang M, Song F, Windsor LJ. Effects of cigarette smoke condensate and nicotine on human gingival fibroblast-mediated collagen degradation. J Periodontol. 2011;82:1071-9.

Zhang W, Song F, Windsor L. Effects of tobacco and *P. gingivalis* on gingival fibroblasts. J Dent Res. 2010;89:527-31.

Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, Cai Y. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. BMC Oral Health. 2021;21:266.

Zimmermann BG, Park NJ, Wong DT. Genomic targets in saliva. Ann N Y Acad Sci. 2007;1098:184-91.

EK-2

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

(KONTROL GRUBU)

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen periodontitis, mikrobiyal dental plak ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde iltihap ile başlayan, dişeti çekilmesi ve kemik erimesi ile ilerleyen kronik iltihabi bir periodontal hastalıktır. Eğer tedavi edilmezse dişlerin kaybına neden olabilir. Dişeti hastalığının tedavisi olarak el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılarak 4 seans içinde dişin üzerinde ve kök yüzeyindeki diştaşının temizliği ve kök yüzeyi pürüzlülüğünün giderilmesini içeren başlangıç periodontal tedavi gerçekleştirilir. Periodontal hastalıklar kaynaklı bazı moleküllerin tükürük ve kanda seviyeleri artabilir veya azalabilir.

"Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Makrofaj İlişkili Moleküller Üzerine Etkisi" isimli çalışmamızda, periodontal hastalığı olan hastalar ile periodontal açıdan sağlıklı hastalarda; tükürük ve serumda MIP-1α, MAF, MMP-8, M-CSF ve IL-34 moleküllerinin seviyelerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık. Gönüllü olarak katılımınızla sizden elde edilen veriler periodontal hastalığı olan bireylerle karşılaştırılacak. Bu çalışmada size;

Yapılacak İşlemler

- Fırçalama ve ara yüz metotlarının detaylı olarak anlatılması
- Ağız içi fotoğraflarınızın çekilmesi
- Klinik ölçümlerinizin yapılması
- Tükürük ve serum örneklerinizin sabah aç karnına (8-10 saatlik açlık) toplanmasıdır.

Bu araştırmada 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. Tükürük toplarken ağzınızda tükürüğünüzü toplayıp bir kerede elinizdeki cam huni yardımı ile plastik tüpe tükürmeniz istenecektir. Sizden ayrıca bir tüp (10 ml) kan alınacak. Bu kan alınma esnasında acı hissedebilirsiniz, küçük çapta enfeksiyon ve cilt altı kanama veya morluk da oluşabilir. Toplam geleceğiniz seans sayısı 2'dir.

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

- ☐ **Alınan örneklerin <u>sadece bu çalışmada</u> 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 ayrılsanız 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 ayrılsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabileceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Başak Doğan: Tel: 0 216 421 16 21 (Dahili: 1142)
Dt. Nimet Gül Görgülü Tel: 0 216 421 16 21 (Dahili: 1131)

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

(GİNGİVİTİS TEDAVİ GRUBU)

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen periodontitis, mikrobiyal dental plak ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde iltihap ile başlayan, dişeti çekilmesi ve kemik erimesi ile ilerleyen kronik iltihabi bir periodontal hastalıktır. Eğer tedavi edilmezse dişlerin kaybına neden olabilir. Dişeti hastalığının tedavisi olarak el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılarak dişin üzerinde ve kök yüzeyindeki diştaşının temizliği ve kök yüzeyi pürüzlülüğünün giderilmesini içeren başlangıç periodontal tedavi gerçekleştirilir. Periodontal hastalıklar kaynaklı bazı moleküllerin tükürük ve kanda seviyeleri artabilir veya azalabilir.

"Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Makrofaj İlişkili Moleküller Üzerine Etkisi" isimli çalışmamızda, periodontal hastalığı olan hastalar ile periodontal açıdan sağlıklı hastalarda; tükürük ve serumda MIP-1α, MAF, MMP-8, M-CSF ve IL-34 moleküllerinin seviyelerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmada size;

Yapılacak İşlemler

- Fırçalama ve ara yüz metotlarının detaylı olarak anlatılması
- Ağız içi fotoğraflarınızın çekilmesi
- Klinik ölçümlerinizin yapılması
- Tükürük ve serum örneklerinizin sabah aç karnına (8-10 saatlik açlık) toplanmasıdır.
- 1 hafta içinde 2 seansta başlangıç periodontal tedavinizin tamamlanması
- Tedavi sonrası 1. ve 3. ay dönemlerinde klinik ölçümlerinizin yeniden yapılıp, tükürük ve serum örneklerinizin tekrar toplanması.

Bu araştırmada 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. Tükürük toplarken ağzınızda tükürüğünüzü toplayıp bir kerede elinizdeki cam huni yardımı ile plastik tüpe tükürmeniz istenecektir. Sizden ayrıca bir tüp (10 ml) kan alınacak. Bu kan alınma esnasında acı hissedebilirsiniz, küçük çapta enfeksiyon ve cilt altı kanama veya morluk da oluşabilir.

Dişeti tedaviniz el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılarak 2 seansta tamamlanacak. Bu işlem dişeti altında ve üstünde konumlanan tüm diştaşlarının temizlenmesini kapsamaktadır. İşlem sırasında kısas süreli kanama oluşabilir ve hafif bir hassasiyet hissedebilirsiniz. Dişeti tedaviniz tamamlandıktan sonra tükürük ve kan örnekleri 1. ve 3. ayda tekrardan alınacaktır. Toplam geleceğiniz seans sayısı 6'dir.

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

- ☐ **Alınan örneklerin <u>sadece bu çalışmada</u> 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 ayrılsanız 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 ayrılsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabileceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Başak Doğan: Tel: 0 216 421 16 21 (Dahili: 1142)
Dt. Nimet Gül Görgülü Tel: 0 216 421 16 21 (Dahili 1131)

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

(PERİODONTİTİS TEDAVİ GRUBU)

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen periodontitis, mikrobiyal dental plak ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde iltihap ile başlayan, dişeti çekilmesi ve kemik erimesi ile ilerleyen kronik iltihabi bir periodontal hastalıktır. Eğer tedavi edilmezse dişlerin kaybına neden olabilir. Dişeti hastalığının tedavisi olarak el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılarak 4 seans içinde dişin üzerinde ve kök yüzeyindeki diştaşının temizliği ve kök yüzeyi pürüzlülüğünün giderilmesini içeren başlangıç periodontal tedavi gerçekleştirilir. Periodontal hastalıklar kaynaklı bazı moleküllerin tükürük ve kanda seviyeleri artabilir veya azalabilir.

"Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Makrofaj İlişkili Moleküller Üzerine Etkisi" isimli çalışmamızda, periodontal hastalığı olan hastalar ile periodontal açıdan sağlıklı hastalarda; tükürük ve serumda MIP-1α, MAF, MMP-8, M-CSF ve IL-34 moleküllerinin seviyelerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmada size;

Yapılacak İşlemler

- Fırçalama ve ara yüz metotlarının detaylı olarak anlatılması
- Ağız içi fotoğraflarınızın çekilmesi
- Klinik ölçümlerinizin yapılması
- Tükürük ve serum örneklerinizin sabah aç karnına (8-10 saatlik açlık) toplanmasıdır.
- 2 hafta içinde 4 seansta başlangıç periodontal tedavinizin tamamlanması
- Tedavi sonrası 1. ve 3. ay dönemlerinde klinik ölçümlerinizin yeniden yapılıp, tükürük ve serum örneklerinizin tekrar toplanması.

Bu araştırmada 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. Tükürük toplarken ağzınızda tükürüğünüzü toplayıp bir kerede elinizdeki cam huni yardımı ile plastik tüpe tükürmeniz istenecektir. Sizden ayrıca bir tüp (10 ml) kan alınacak. Bu kan alınma esnasında acı hissedebilirsiniz, küçük çapta enfeksiyon ve cilt altı kanama veya morluk da oluşabilir.

Dişeti tedaviniz el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılarak 4 seansta tamamlanacak. Bu işlem dişeti altında ve üstünde konumlanan tüm diştaşlarının temizlenmesini kapsamaktadır. İşlem sırasında kısas süreli kanama oluşabilir ve hafif bir hassasiyet hissedebilirsiniz. Dişeti tedaviniz tamamlandıktan sonra tükürük ve kan örnekleri 1. ve 3. ayda tekrardan alınacaktır. Toplam geleceğiniz seans sayısı 8'dir.

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

- ☐ **Alınan örneklerin <u>sadece bu çalışmada</u> 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 ayrılsanız 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 ayrılsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabileceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Başak Doğan: Tel: 0 216 421 16 21 (Dahili 1142)
Dt. Nimet Gül Görgülü Tel: 0 216 421 16 21 (Dahili 1131)

EK-3

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

(KONTROL GRUBU)

Çalışmanın İsmi:
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN MAKROFAJ İLİŞKİLİ MOLEKÜLLER ÜZERİNE ETKİSİ

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 Dt. Nimet Gül Görgülü 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 olacağının 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, Dt. Nimet Gül Görgülü'yü 0216 421 16 21-1131 numaralı telefondan, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Başıbüyük Mahallesi, Başıbüyük Yolu 9/3, 34854 Başıbüyük /Maltepe/İstanbul adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla

karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime 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.

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 Araştırıcının Adı-Soyadı:
İmzası
Tarih:
Adresi:
Tel:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:
İmzası
Tarih:
Adresi:
Tel:

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

(GİNGİVİTİS TEDAVİ GRUBU)

Çalışmanın İsmi:
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN MAKROFAJ İLİŞKİLİ MOLEKÜLLER ÜZERİNE ETKİSİ

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 Dt. Nimet Gül Görgülü 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 olacağının 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, Dt. Nimet Gül Görgülü'yü 0 216 421 16 21 – 1131 numaralı telefondan, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Başıbüyük Mahallesi, Başıbüyük Yolu 9/3, 34854 Başıbüyük /Maltepe/İstanbul adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime 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.

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 Araştırıcının Adı-Soyadı:
İmzası
Tarih:
Adresi:
Tel:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:
İmzası
Tarih:
Adresi:
Tel:

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

(PERİODONTİTİS TEDAVİ GRUBU)

Çalışmanın İsmi:
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN MAKROFAJ İLİŞKİLİ MOLEKÜLLER ÜZERİNE ETKİSİ

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 Dt. Nimet Gül Görgülü 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 olacağının 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, Dt. Nimet Gül Görgülü'yü 0216 421 16 21 – 1131 numaralı telefondan, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Başıbüyük Mahallesi, Başıbüyük Yolu 9/3, 34854 Başıbüyük /Maltepe/İstanbul adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime 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.

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 Araştırıcının Adı-Soyadı:
İmzası
Tarih:
Adresi:
Tel:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:
İmzası
Tarih:
Adresi:
Tel:

EK-4

M.Ü. DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ A.D. HASTA KARTI

SEANS BAŞLANGIÇLARI:

Tarih : ..... Tarih : ..... Tarih : .....
Box İmzası : ..... Box İmzası : ..... Box İmzası : .....

Tarih : ..... Tarih : ..... İşlendi imzası : .....
Box İmzası : ..... Box İmzası : ..... (Sekreter)

HASTA BİLGİLERİ:

Adı, Soyadı : ..... Meslek : .....
Yaş, Cinsiyet : ..... Protokol no : .....
Tel (Cep) : ..... Gönderen: .....
Adres : .....

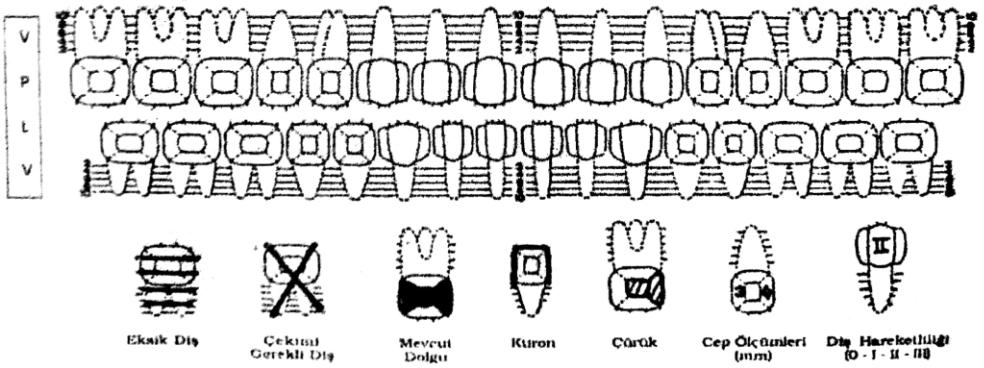
TEDAVİ EDEN HEKİM: Adı, Soyadı : ..... Sınıfı : .....

DENTAL ANAMNEZ:

Ağrı : ..... Tek taraflı çiğneme (sağ/sol) : .....
Kanama : ..... Tırnak yeme : .....
Dişetinde ödem/hiperplazi : ..... Sigara kullanımı / günde : .....
Dişeti çekilmesi : ..... Daha önce diştaşı temizliği yapıldı mı? : .....
Ağız kokusu : ..... (ne zaman, nerede)
Dişlerde yer değiştirme / sallantı : ..... Daha önce dişeti tedavisi yapıldı mı? : .....
Diş sıkma / gıcırdatma : ..... (ne zaman, nerede)
Ağızdan solunum : ..... Diş fırçalama sıklığı / şekli : .....

SİSTEMİK ANAMNEZ:

Hastanede yattınız mı, neden? : ..... Kalp-damar hastalıkları : .....
Sarılık : ..... Sindirim sist. hastalıkları : .....
Tuberküloz / AIDS : ..... Karaciğer hastalığı : .....
Ateşli romatizma : ..... Böbrek hastalığı : .....
Diabet : ..... Solunum sist. hastalığı : .....
Hipertansiyon : ..... Kan hastalığı, anemi : .....
Hormonal hastalıklar : ..... Kanama zamanı : .....
Sürekli kullanılan ilaç : ..... Pıhtılaşma zamanı : .....
Ailedeki genel hastalıklar : ..... Alerji sorunu var mı? : .....
Ailedeki dişeti hastalıkları : ..... (gıda, penisilin, anestezik madde, ağrı kesici)



HASTANIN ŞİKAYETİ: .....
TEŞHİS: .....

EK-5

No:

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

Doktora Öğrencisi: **Dt. Nimet Gül Görgülü**	Danışman: **Prof.Dr. Başak Doğan**
Hasta Adı Soyadı:	Yaşı:
Hasta Kodu:	T.C. No:
Periodontal Durum:	Ölçüm Tarihi/Dönemi:
Serum Örnek Kodu:	Tarih:
Tükürük Örnek Kodu:	Tarih:

Plak İndeks:

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

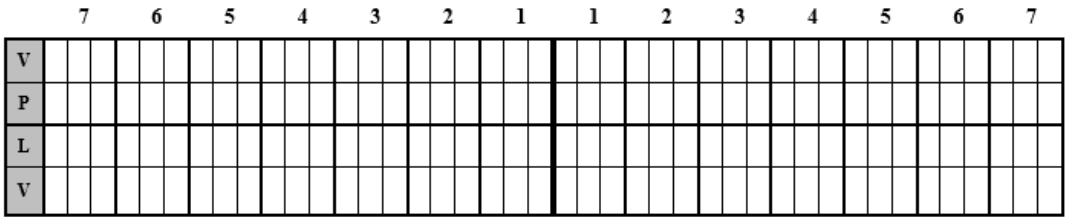
Gingival İndeks:

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

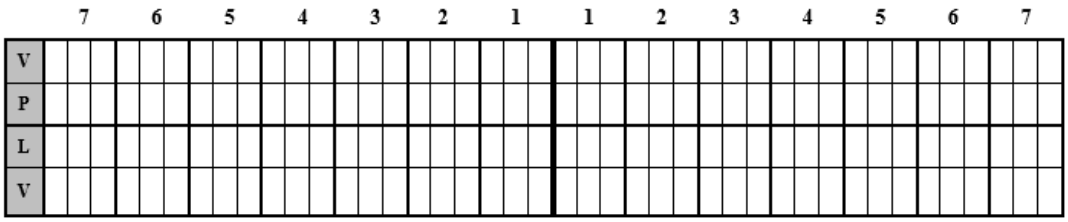
Sondalama Derinliği:

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

Dişeti Kenarı Konum Değişikliği:



Sondalamada Kanama:



Klinik Ataşman Seviyesi:

