TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAŞLANGIÇ PERİODONTAL TEDAVİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

NADİN GEMREKOĞLU

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi H. SELİN YILDIRIM

İSTANBUL – 2023

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.

Nadin Gemrekoğlu

TEŞEKKÜR

Lisans eğitimiyle başlayıp doktora eğitimi boyunca hem akademik hem de klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, hiçbir zaman emeğini esirgemeyen, sabrıyla, sevgisiyle ve güler yüzüyle en zor anlarda üstesinden gelmemi sağlayan ve her koşulda destekleyen sevgili danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice Selin YILDIRIM'a,

Engin bilgi ve tecrübesini her zaman büyük bir zevkle paylaşan ve her ihtiyaç duyduğumda tüm desteğiyle yanımda olan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Leyla KURU'ya,

Doktora süresince, akademik ve klinik bilgilerini içtenlikle ve büyük özveriyle paylaşan, her zaman yardım elini uzatan çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Başak DOĞAN'a,

Teorik ve pratik her türlü konuda yol gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Birkan AĞRALI, Dr. Öğr. Üyesi Kemal N. KÖSE ve Dr. Öğr. Üyesi Hafize ÖZTÜRK ÖZENER'e,

Doktora eğitimim boyunca beraber yürüdüğüm ve hep hayatımı kolaylaştıran yol arkadaşlarım Ayşe SAATMAN YILDIZ, Gül GÖRGÜLÜ, Kübra KUNDAK, Bahadır KIRALİ, Ece TAŞKIN BAŞ, Mümin ÇALIK, Volkan ARIKAN, Onur EROĞLU ve Ece YETİŞ'e,

Doktora eğitimimi öğretici, eğlenceli ve samimi bir ortamda keyifle ve huzurla geçirmemi sağlayan eski ve yeni tüm çalışma arkadaşlarıma ve Periodontoloji Anabilim Dalı personeline,

Koşulsuz sevgileriyle ve varlıklarıyla bana zorluklarla başa çıkma gücünü veren, annem Azad GEMREKOĞLU, babam Varujan GEMREKOĞLU ve hem abim hem de en yakın arkadaşım Saro GEMREKOĞLU'na,

Lisans ve doktora eğitimim boyunca beni hep destekleyen Kardelen TANIR ve Şükrü Can AKMANSOY'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından SAG-C-DRP-241018-0575 numara ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....vii
RESİMLER LİSTESİ.....viii
TABLOLAR LİSTESİ.....ix
1. ÖZET.....1
2. SUMMARY.....2
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....3
4. GENEL BİLGİLER.....7
4.1. Periodonsiyum.....7
4.2. Periodontal Hastalıklar ve Durumlar.....8
4.2.1. Periodontal sağlık.....8
4.2.2. Periodontal hastalıklar.....8
4.2.3. Periodontitis.....10
4.2.4. Periodontal hastalıkların patogenezi.....15
4.3. Sitokinler.....18
4.3.1. İnterlökin 6.....19
4.3.2. İnterlökin 26.....21
4.3.3. İnterlökin 10.....24
4.4. Periodontal Hastalıkların Tedavisi.....27
4.4.1. Başlangıç periodontal tedavi.....27
5.GEREÇ ve YÖNTEM.....29
5.1. Örneklem Sayısının Hesaplanması.....29
5.2. Hasta Seçimi.....29
5.3. Çalışma Planı.....30
5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler.....31
5.4.1. Plak indeks.....32

5.4.2. Gingival indeks.....32
5.4.3. Sondalama derinliği.....32
5.4.4. Sondalamada kanama.....33
5.4.5. Klinik ataşman seviyesi.....33
5.5. Serum, Tükürük ve Diş eti Oluğu Sıvısı Örneklerin Toplanması.....33
5.5.1. Serum örneklerinin toplanması.....33
5.5.2. Tükürük örneklerinin toplanması.....34
5.5.3. Diş eti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması.....35
5.6. Klinik İşlemler.....36
5.6.1. Başlangıç periodontal tedavi.....36
5.7. Biyokimyasal İşlemler.....37
5.7.1. Tükürük örneklerinin hazırlanması.....37
5.7.2. Diş eti oluğu sıvısı örneklerinin hazırlanması.....38
5.7.3. Serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı IL-6 seviyelerinin belirlenmesi.....39
5.7.4. Serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı IL-26 seviyelerinin belirlenmesi.....42
5.7.5. Serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı IL-10 seviyelerinin belirlenmesi.....43
5.8. İstatiksel Değerlendirme.....44
6. BULGULAR.....46
6.1. Demografik Veriler.....46
6.2. Klinik Veriler.....46
6.3. Biyokimyasal Veriler.....52
6.3.1. Serum IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri.....52
6.3.2. Tükürük IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri.....54
6.3.3. Diş eti oluğu sıvısı IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri.....57
6.4. Korelasyonlar.....60
6.4.1. Grupların başlangıç biyokimyasal ve klinik parametreleri arasında korelasyonlar.....60
6.4.2. Tedavi edilen grupların başlangıç ve üçüncü ay klinik ve biyokimyasal parametreleri arasında korelasyonlar.....61
6.5. Biyokimyasal Parametrelerin EIII-DB-P ve EIII-DC-P Grupları ile İlişkileri.....65
6.6. Alıcı İşlem Karakteristik Analizi.....67

6.6.1. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyler ile EIII-DB-P hastalarını ayırt etme yetenekleri....68
6.6.2. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyler ile EIII-DC-P hastalarını ayırt etme yetenekleri....68
7. TARTIŞMA ve SONUÇ....70
8. KAYNAKLAR....86
9. EKLER....116
10. ÖZGEÇMİŞ....133

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

%: Yüzde

°C: Santigrat derece

α: Alfa

AUC: Eğri altında kalan alan

BPT: Başlangıç periodontal tedavi

CRP: C-reaktif protein

CSF: *Colony-stimulting factor*

dk: Dakika

DOS: Diş eti oluğu sıvısı

DYT: diş yüzey temizliği

EIII-DB-P: evre III derece B periodontitis

EIII-DC-P: evre III derece C periodontitis

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

GA: Güven aralığı

GCF: Gingival crevicular fluid

Gİ: Gingival indeks

HbA1c: Glikolize hemoglobin

IL: İnterkökin

IL-6R: İnterlökin 6'nın ligand bağlayıcı reseptörü

IPT: Initial periodontal treatment

KAK: Klinik ataşman kaybı

kDA: Kilo dalton

KAS: Klinik ataşman seviyesi

KYD: Kök yüzeyi düzleştirmesi

l: Litre

LPS: Lipopolisakkarit

max: Maksimum

MDP: mikrobiyal dental plak

mg: Miligram

min: Minimum

μl: Mikrolitre

ml: Mililitre

mm: Milimetre

NK: Natural killer

NFκβ: Nükleer faktör kappa B

ng: Nanogram

Ort: Aritmetik ortalama

Pİ: Plak indeks

pg: Pikogram

PMNL: Polimorf nüveli lökosit

PTF: Pro-enflamatuvar transkripsiyon faktör

RANKL: Nüklear faktör kappa B'nin reseptör aktivatör ligandı

ROC: Receiver Operating Characteristic

rpm: Round per minute

SIII-GB-P: Stage III grade B periodontitis

SIII-GC-P: Stage III grade C periodontitis

SD: Sondalama Derinliği

SK: Sondalamada Kanama

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SS: Standart sapma

STAT: Transkripsiyonun sinyal ileticileri ve aktivatörleri

Th: T *helper*

TLR: *Toll-like pattern-recognition* reseptör

TNF α: Tümör nekrozitan faktör alfa

Treg: Regülatör T hücreleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Diş etinin yapısı (Muñoz-Carrillo ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı).....7
Şekil 2. Periodontitis patogenezi (Muñoz-Carrillo ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)……..…18
Şekil 3. IL-6'nın kemik yıkımındaki rolü (Leite ve ark. 2015'den değiştirilerek kullanıldı).....20
Şekil 4. IL-26'nın altı tane α heliksten oluşan üç boyutlu yapısı (Larochette ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)……...22
Şekil 5. IL-26'nın kronik enflamatuvar hastalıklardaki rolü (Larochette ve ark., 2019).....23
Şekil 6. IL-10'un periodontal dokulardaki rolü (Huang ve ark., 2021).....26
Şekil 7. Çalışma planı.....31
Şekil 8. IL-6 için standart dilüsyon işlemi……..….....40
Şekil 9. IL-26 için standart dilüsyon işlemi…….……...43
Şekil 10. IL-10 için standart dilüsyon işlemi.....43
Şekil 11. Serum (a), tükürük (b) ve DOS (c) biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P grubu için ROC eğrileri.....68
Şekil 12. Serum (a), tükürük (b) ve DOS (c) biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P grubu için ROC eğrileri.....69

RESİMLER

Sayfa No

Resim 1. Serum örneklerinin toplanması **a.** Kan alma işlemi, **b.** santrifüj işlemi, **c.** santrifüj sonrası elde edilen serumun alınması,**d.** serumun steril polipropilen tüpe aktarılması……..……..34
Resim 2. Tükürük örneklerinin toplanması; **a.** tükürüğün cam beherde toplanması, **b.** toplanan tükürüğün cam beherden steril polipropilen tüpe aktarılması.....35
Resim 3. Diş eti oluğu sıvısı toplanması.....36
Resim 4. ELISA kitleri **a.** *Thermo Scientific* IL-6 ELISA kiti, **b.** *Thermo Scientific* IL-10 ELISA kiti, **c.** BT-LAB IL-26 ELISA kiti.....37
Resim 5. Tükürüğün hazırlanmasında santrifüj işlemi……38
Resim 6. Elüsyon işlemi için özel olarak hazırlanmış *beckman* tüpü……..….38
Resim 7. Diş eti oluğu sıvısı hazırlanmsında santrifüj işlemi……..…..…39
Resim 8. Biyokimyasal analizde **a**. yatay karıştırıcıda inkübasyon işlemi, b. otomatik yıkama cihazinda yıkama işlemi……...…...40
Resim 9. a. Her bir kuyucuğa durudurma solüsyonu eklenmesi, **b.** bütün kuyucuklarda sarı renge değişim için beklenmesi işlemi…….....41
Resim 10. Mikroplakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi ve absorbansların okunması işlemi……..……42
Resim 11. Periodontal olarak sağlıklı guruba ait bir bireyin **a**. klinik görüntüsü, **b**. panaromik radyografik görüntüsü……..47
Resim 12. EIII-DB-P gurubundan bir bireyin, **a.** klinik görüntü BPT öncesi, **b.** BPT öncesi panaromik radyografik görüntüsü, **c.** klinik görüntü BPT sonrası 1. ay, **d.** klinik görüntü BPT sonrası 3. ay……47
Resim 13. EIII-DC-P gurubundan bir bireyin, **a.** klinik görüntü BPT öncesi, **b.** BPT öncesi panaromik radyografik görüntüsü, **c.** klinik görüntü BPT sonrası 1. ay, **d.** klinik görüntü BPT sonrası 3. ay……..…….47

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflaması (Caton ve ark. 2018'den değiştirilerek kullanıldı)……...10
Tablo 2. Periodontitis evreleri (Papapanou ve ark. 2018'den değiştirilerek kullanıldı)……..……....11
Tablo 3. Periodontitis dereceleri (Papapanou ve ark. 2018'den değiştirilerek kullanıldı)……..14
Tablo 4. Çalışma gruplarına ait demografik veriler.....46
Tablo 5. Klinik parametrelerin ve DOS hacminin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....50
Tablo 6. Çalışma gruplarının serum IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması…….....53
Tablo 7. Çalışma gruplarının tükürük IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması…….…56
Tablo 8. Çalışma gruplarının diş eti oluğu sıvısı IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması……...59
Tablo 9. Bütün bireylerin başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar……..……..61
Tablo 10. Tedavi edilen bireylerin başlangıç ve BPT sonrası 3. ay klinik ve biyokimyasal parametreler arası korelasyonları……..…...64
Tablo 11. Biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi……..……..66
Tablo 12. Biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P grubu için ROC analizi.....67
Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin EIII-DC-P grubu için ROC analizi.....69

1.ÖZET

Başlangıç Periodontal Tedavinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisinin Değerlendirilmesi

Öğrenci Adı: Nadin Gemrekoğlu

Danışman Adı: Dr. Öğr. Üyesi H. Selin Yıldırım

Anabilim Dalı: Periodontoloji AD

Amaç: Bu çalışmanın amacı, periodontal ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde, evre III derece B periodontitis (EIII-DB-P) ve evre III derece C periodontitis (EIII-DC-P)'li hastalarda serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) interlökin (IL)-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerini ve başlangıç periodontal tedavinin (BPT) klinik parametreler ve bu sitokin seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, periodontal olarak sağlıklı 25, EIII-DB-P'li 25 ve EIII-DC-P'li 25 birey olmak üzere toplam 75 birey dahil edildi. Başlangıçta tüm bireylerden, BPT sonrası 1. ve 3. aylarda periodontitisli gruplardan serum, tükürük ve DOS örnekleri toplandı ve klinik parametreler ölçüldü. IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri ELISA kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Başlangıçta periodontitisli gruplardaki klinik parametrelerin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu ve BPT sonrasında azaldığı görüldü ($p<0,0001$). Periodontitisli gruplarda sağlıklı gruba göre serum, tükürük ve DOS IL-6, tükürük ve DOS IL-26 seviyeleri yüksek, tükürük ve DOS IL-10 seviyeleri düşük bulundu ($p<0,05$) ve BPT sonrasında periodontitisli gruplarda tükürük ve DOS IL-6, DOS IL-26 seviyelerinde azalma, tükürük ve DOS IL-10 seviyelerinde artış saptandı ($p<0,05$). Tükürük ve DOS IL-6 ve IL-26 ile EIII-DB-P ve EIII-DC-P arasında ilişkili bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, tükürük ve DOS IL-6 ve IL-26'nın periodontitis patolojisinde enflamasyonla ilişkili pro-enflamatuvar sitokinler olarak rol oynayabileceklerini ve periodontitis teşhisinde kullanılma potansiyellerinin olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Diş eti oluğu sıvısı, interlökin, periodontitis, serum, tükürük

1. SUMMARY

Evaluation of the Effect of Initial Periodontal Treatment on Clinical and Biochemical Parameters

Student Name: Nadin Gemrekoğlu

Name of Supervisor: Assistant Dr. H. Selin Yıldırım

Department: Periodontology

Objective: The objectives of the study were to evaluate the levels of interleukin (IL) 6, -26, and -10 in serum, saliva, and gingival crevicular fluid (GCF) in periodontally and systemically healthy individuals, stage III grade B periodontitis (SIII-GB-P) and stage III grade C periodontitis (SIII-GC-P) patients, and to examine the effect of initial periodontal treatment (IPT) on clinical parameters and these cytokines.

Material and Methods: 75 individiuals were enrolled in the sudy, including 25 periodontally healthy individuals, 25 SIII-GB-P and 25 SIII-GC-P patients. Serum, saliva and GCF samples were collected and clinical periodontal parameters were measured at baseline from all participants, 1 and 3 months after IPT only in periodontitis groups. The levels of IL-6, -26, and -10 in serum, saliva and GCF were analized by using ELISA.

Results: It was observed that the clinical parameters in the periodontitis groups were higher than the healthy group at baseline and decreased after IPT ($p<0,0001$). At baseline, serum, saliva and GCF IL-6, saliva and GCF IL-26 levels were higher, and saliva and GCF IL-10 level were lower in periodontitis groups than healthy group ($p<0.05$). Following IPT, there was a decrease in the levels of saliva and GCF IL-6, GCF IL-26, and an increase in saliva and GCF IL-10 ($p<0.05$). Salivary and GCF IL-6 and -26 were associated with SIII-GB-P and SIII-GC-P ($p<0.05$).

Conclusion: Saliva and GCF IL-6 and IL-26 may play a role as pro-inflammatory cytokines in the pathology of periodontitis, and have the potential to be used in diagnosis of periodontitis.

Key words: Gingival crevicular fluid, interleukin, periodontitis, saliva, serum

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis, mikrobiyal dental plak (MDP) ve bu plağa karşı gelişen konak yanıtı tarafından oluşan multifaktöriyel enflamatuvar bir hastalıktır (Han ve ark., 2007). Klinik olarak ataşman kaybı ve radyografik olarak da kemik kaybı şeklinde görülmektedir ve tedavi edilmediğine diş kaybına neden olabilir (Graves ve ark., 2011). MDP içerisinde bulunan mikroorganizmalar periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktördür. Ancak, hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde tek başına yeterli olmamaktadır. Periodontitisin başlaması, şiddeti ve ilerleme hızında MDP ile konağın mikroorganizmalara karşı oluşturduğu yanıt arasındaki dengenin bozulması etkilidir (Williams, 2008; Darveau, 2009). Bu denge bozulduğunda doğal bağışıklık yanıt aktive olur ve enflamasyonun ilerlemesiyle edinsel bağışıklık yanıt etkili olmaya başlar (Berglundh ve Donati, 2005). Doğal bağışıklık yanıttaki ilk basamağı nötrofiller oluşturur. Salgıladıkları lizozomal enzimler ve sitokin gibi enflamatuvar mediyatörler vasıtasıyla periodontal doku yıkımına sebep olurlar. Ayrıca konağı, monosit, lenfosit ve sitokin gibi enflamatuvar mediyatör salınımı için uyarırlar (Oliver ve ark., 1993). Dolaşımda bulunan monositler, doku içerisine geçtiklerine makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, kolajen yıkımında ve osteoklastogenezisde yer alan interlökin (IL) -1 ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler, tümor nekrotizan faktör-α (TNF-α), matriks metalloproteinaz gibi enzimler üretir ve salgılarlar (Könönen ve ark., 2019). Bu aşamada klinik olarak kızarıklık ve ödem gibi klinik belirtiler tespit edilebilinir. Diş etinde bulunan en yaygın lenfositler CD4+ T ve CD8+ T hücreleridir ve salgıladıkları sitokinlerle kolajen yıkımına sebep olurlar (Campbell ve ark., 2016). Bağlantı epitelinin apikale migrasyonu ile periodontal cep oluşur (Bosshardt ve Lang, 2005). Enflamasyon kronik hale geldiğinde B ve plazma hücreleri baskın hale gelir (Pussinen ve ark., 2011). B hücreleri, salgıladıkları enflamatuvar mediyatörlerle osteoklast prekürsörlerinin farklılaşmasına, osteoklastların aktivasyonuna ve alveol kemiğinin yıkımına yol açarlar (Oliver ve ark., 1993).

Temel görevleri hücre sinyalizasyonu ve iletişimi olan sitokinler, hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını, bağışıklık yanıtlarını kontrol ederek enflamatuvar süreçte önemli bir role sahiptir (Graves, 2008). Pro- ve anti-enflamatuvar sitokinler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Enflamasyonu tetikleyen sitokinler pro-enflamatuvar sitokinler, enflamasyonu baskılayarak sınırlandıran sitokinler ise anti-enflamatuvar

sitokinler olarak bilinmektedir (Dinarello, 2000). Vücut sıvılarındaki sitokinlerin seviyesi, periodontitisin şiddeti, ilerleme hızı ve doku yıkımının yayılması ile ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle vücut sıvılarında sitokinlerin seviyelerinin incelenmesi periodontitisin teşhisini, şiddet ve ilerleme hızını belirlemeye ve periodontal tedaviye yanıtı değerlendirmeye yardımcı olabilmektedir.

IL-6, periodontitiste enflamatuvar konak yanıtlarının düzenlenmesinde anahtar moleküllerdendir (Garlet ve ark., 2006). Yapılan çalışmalar, sistemik (serum) ve lokal (tükürük ve diş eti oluğu sıvısı (DOS)) IL-6 seviyelerinin periodontitiste sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu bildirilmişlerdir (Geivelis ve ark., 1993; Costa ve ark., 2010; Shimada ve ark., 2010). Bu bulgular, IL-6'nın lokal ve sistemik olarak periodontal sağlık ve hastalığı ayırt edebilme kapasitesinin olduğunu göstermektedir.

Periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavinin (BPT) serum ve tükürük IL-6 seviyeleri üzerine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda ve tutarsız veriler bulunmaktadır. Keles ve ark. (Keles Yucel ve ark., 2020), Yashima ve ark. (Yashima ve ark., 2019) yaptığı çalışmalarda BPT ile serum IL-6 seviyesinde azalma olduğu tespit edilirken, Marozumi ve ark. (Morozumi ve ark., 2018), Göze ve ark. (Goze Kara ve ark., 2015) yaptığı çalışmalarda serum IL-6 seviyesinde herhangi bir değişim olmadığı bulunmuştur. BPT'nin tükürük IL-6 seviyesine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları incelendiğinde ise, BPT sonrası azalma olduğunu bildiren bir çalışma (Torumtay ve ark., 2016) bulunmakla beraber herhangi bir değişim olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Prakasam ve Srinivasan, 2014; Lee ve ark., 2018). Yapılan çalışmaların sonuçları BPT'nin serum ve tükürük IL-6 seviyelerine etkisini anlayabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. BPT'nin DOS IL-6 seviyesi üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar ise azalma saptandığını bildirmişlerdir (Duzagac ve ark., 2016; Zekeridou ve ark., 2017; Morozumi ve ark., 2018; Yashima ve ark., 2019; Keles Yucel ve ark., 2020). Bu bulgular, IL-6'nın periodontitisin patogenezinde pro-enflamatuvar sitokin olarak görevi olduğunu ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde lokal bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olabileceğini göstermektedir.

IL-10, lökositleri hedef alarak artmış enflamatuvar yanıtı baskılamada etkili anti-enflamatuvar bir sitokindir (Commins ve ark., 2008). Çalışmalarda, periodontitisli ve sağlıklı bireylerin serum ve tükürük ve IL-10 seviyelerine ilişkin bulgular tartışmalıdır.

Serum IL-10 seviyelerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu (Passoja ve ark., 2010; Andrukhov ve ark., 2011,Gümüş, 2014 #690; Duzagac ve ark., 2016; Torumtay ve ark., 2016, Bostanci, 2017 #534), düşük olduğunu (Tan ve ark., 2020) veya benzer olduğunu (Goze Kara ve ark., 2015, Chauhan, 2016 #708) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar periodontitisli hastaların tükürük IL-10 seviyelerini sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu (Prakasam ve Srinivasan, 2014; Öngöz Dede ve ark., 2017) veya benzer olduğunu (Reddahi ve ark., 2022, Teles, 2009 #709) rapor etmişlerdir. BPT sonrasında periodontitisli hastaların IL-10 seviyesinde tükürükte artış olduğu (Prakasam ve Srinivasan, 2014, Bostanci, 2017 #534; Duzagac ve ark., 2016; Öngöz Dede ve ark., 2017) veya azalma (Torumtay ve ark., 2016) olduğu bildirilmiştir. DOS IL-10 seviyesinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyede olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Duzagac ve ark., 2016; Bostanci ve ark., 2017; Öngöz Dede ve ark., 2017). Periodontal sağlık ve hastalık arasında ayırım yapabildiği düşünülmektedir. BPT sonrasında periodontitisli hastaların DOS IL-10 seviyesinin artığı (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008) gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlardan yola çıkarak, IL-10'un periodontitiste enflamasyonu baskıladığı ve tedavisi ile seviyelerinin sağlıklı bireylerde olduğu gibi artığı gösterilmiştir.

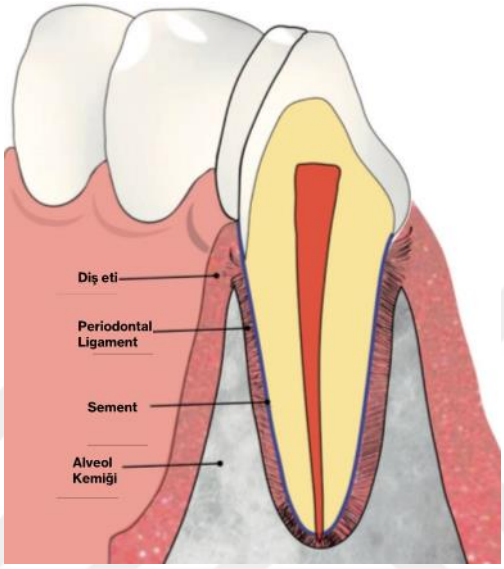
IL-26, IL-10 sitokin ailesinin en yeni üyelerinden biridir. Makrofajlar, T yardımcı hücreler ve *natural killer* (NK) hücreler dahil olmak üzere epitelyal ve immün hücreler tarafından salgılanır (Larochette ve ark., 2019). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, IL-26'nın, NK hücreler ve monositler tarafından IL-6 salgılanmasını arttırdığı bildirilmiştir (Che ve ark., 2014; Stephen-Victor ve ark., 2016). IL-26'nın enflamasyondaki görevleri belirsizliğini korumakla beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda, psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit ve astım gibi kronik enflamatuvar hastalıklar ve bu hastalıkların enflamatuvar aktiviteleri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Corvaisier ve ark., 2012; Che ve ark., 2014; Fujii ve ark., 2017; Larochette ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). IL-26'nın periodontal hastalıklardaki rolü henüz aydınlanmamıştır. Bilgimiz dahilinde, IL-26'nın periodontitis patogenezindeki görevi ve BPT'nin bu sitokin üzerindeki lokal ve sistemik etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak, bu çalışmanın amacı, periodontal olarak sağlıklı bireylerde ve EIII-DB-P,

EIII-DC-P'li hastalarda serum, tükürük ve DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerini ve BPT uygulanan periodontitisli hastalarda BPT sonrası klinik parametrelerdeki ve serum, tükürük, DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerindeki değişimi incelemektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum, kan damarları, sinirler ve fibrillerden zengin, dişi destekleyen alveol kemiği, sement, periodontal ligament ve diş etinden oluşan bir yapıdır (Nanci ve Bosshardt, 2006; Ansari ve ark., 2018) (Şekil 1).



Şekil 1. Diş etinin yapısı (Muñoz-Carrillo ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)

Alveol kemiğinin görevi; sement ve periodontal ligament ile çiğneme kuvvetlerine karşı dişi korumaktır. Dişlerin sürmesiyle meydana gelir. Morfolojisini, desteklediği dişin şekli, konumu ve fonksiyonu belirler (Cho, 2000).

Sement, dentin ile periodontal ligament arasında kalan, tüm kök yüzeyini kaplayan avasküler, mineralize bir bağ dokusudur (Hassel, 1993; Lindhe ve ark., 2017). Görevi, sementte gömülü halde bulunan periodontal ligament ile dişin alveol kemiği içinde tutulmasını sağlamaktır. Bu durum, dişin komşu ve karşıt dişlerle ilişkisini sürdürmesini sağlar (Ansari ve ark., 2018).

Periodontal ligament, sement ve alveol kemiği arasında bulunan ve kan damarlarından zengin özelleşmiş bir bağ dokudur (Nanci ve Bosshardt, 2006). Sement, kemik ve diş etinin beslenmesini sağlar, gelen okluzal kuvvetleri kemiğe iletir ve dişi kemiğe bağlar. Periodontal ligament hücreleri, sement ve kemik yapım-yıkımında katkıda bulunur (Picton ve Davies, 1967; McCulloch ve Melcher, 1983; Blaushild ve ark., 1992).

Diş eti, alveol kemiği ve dişin boyun kısmını sıkıca saran bir dokudur. Anatomik olarak serbest, yapışık ve interdental diş eti; histolojik olarak ise, epitel ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Rejenerasyon kapasitesi yüksektir. Epitel ve bağ dokusu diş eti iltihabı gelişimi ile ilişkili yanıtların düzenlenmesinden sorumludur (Bartold ve ark., 2000).

4.2. Periodontal Hastalıklar ve Durumlar

4.2.1. Periodontal sağlık

Dünya Sağlık Örgütü sağlığı, hastalık veya sakatlık olmaması, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır (Kühn ve Rieger, 2017). Bu tanıma göre periodontal sağlık, periodontal dokularda enflamatuvar periodontal hastalık bulunmaması, bireyin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi ve geçmişte geçirilen hastalık sonucunda herhangi bir ruhsal veya fiziksel problem kalmaması durumu olarak tanımlanabilmektedir (Lang ve Bartold, 2018).

Periodontal sağlık hem klinik hem de radyografik olarak değerlendirilmektedir. Klinik olarak sağlıklı periodonsiyumda diş etinin rengi pembe görülmekle birlikte şişlik ve iltihap gibi enflamasyon belirtileri görülmez. Diş eti, kemiğe ve dişe sıkıca tutunur ve sondalamada kanama tüm bölgelerin %10'undan daha azında tespit edilebilir (Lang ve Bartold, 2018). Radyografik olarak ise, lamina dura bütünlüğü bozulmamıştır ve alveol kemiği kaybı saptanmaz (Schei ve ark., 1959; Wikner ve ark., 1990). Ancak, hastanın yaşı, dişin konumu ve diş yüzeylerinde aşınma olması gibi faktörler, alveol kreti ile mine-sement bileşimi arasındaki yüksekliği etkileyebileceğinden radyografik değerlendirme yapılırken bu faktörlere dikkat edilmelidir (Lang ve Bartold, 2018). Önceden geçirilmiş olan periodontitise nedeniyle ataşman ve kemik kaybının da olmaması gereklidir. Sağlıklı periodonsiyumun histolojisinde periodontal hastalık başlamasına sebep olmayacak seviyede enflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunmakta ve ince vasküler kapiller ağ görülmektedir (Lang ve Bartold, 2018).

4.2.2. Periodontal hastalıklar

Ağız ve diş sağlığı ile ilgili hastalıklar ve durumlar tüm toplumlarda, farklı sosyoekonomik ve eğitim düzeylerine sahip bireylerde farklı sıklıklarda görülebilen halk sağlığı problemlerindendir (Santucci ve Attard, 2015). Periodontal hastalıklar, her yaşta ve cinsiyette, dünya genelinde birçok bireyde görülen, erken dönemde teşhis edildiğinde tedavi edilebilen ve periodonsiyumu etkileyen enflamatuvar hastalıklardır

(Kinane ve ark., 2017). Bu hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi, dişlerin fonksiyonda kalmasını sağlayarak bireyin hayat kalitesinin artmasına yardımcı olmaktadır (Graves ve ark., 2011).

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak (MDP) ve bu plağa karşı gelişen konak yanıtı tarafından oluşan enflamatuvar hastalıklardır (Han ve ark., 2007). MDP içerisinde bulunan mikroorganizmalar periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktördür. Ancak, hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde tek başına yeterli olmamaktadır. Periodontal hastalığın başlaması, şiddeti ve ilerleme hızında MDP ile konağın mikroorganizmalara karşı oluşturduğu yanıt arasındaki dengenin bozulması etkilidir (Williams, 2008; Darveau, 2009).

Gottlieb (Gottlieb, 1928) tarafından 1928 yılında ilk periodontal hastalık sınıflaması yapılmıştır. Günümüze kadar periodontal hastalıkların sınıflamasında çeşitli değişiklikler meydana gelmiştir. Amerikan Periodontololji Akademisi'nin (Armitage, 1999) 1999 yılında yaptığı sınıflama 17 yıl boyunca hem klinik uygulamalarda hem de bilimsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Bu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar, gingivitis ve periodontitis olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Gingivitiste, MDP'taki mikroorganizmaların sebep olduğu enflamasyon diş eti ile sınırlıdır ve etkilenen dişte ataşman ve alveol kemiği kaybı görülmemektedir (Mariotti, 1999). Periodontitis, bir grup ve/veya spesifik mikroorganizmaların sebep olduğu, ataşman kaybı ve alveol kemiğinin yıkımıyla sonuçlanan diş destek dokularının enflamatuvar bir hastalığıdır. Periodontitis; kronik periodontitis, agresif periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar ve periodontal apseler olmak üzere beşe ayrılmaktadır (Armitage, 1999).

Yapılan klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik araştırmalar sonucunda Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1999 yılı sınıflamasında yer alan kronik ve agresif periodontitisin hastalık sebepleri, patojenik mekanizmaları ve klinik belirtilerine göre farklı hastalıklar olmadığı kabul edilmiş ve periodontal hastalıklar için yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkmıştır (Tonetti ve ark., 2018). Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Fedarasyonu 2018 yılında bir toplantı düzenleyerek periodontal hastalıkları yeniden sınıflandırmışlardır (Caton ve ark., 2018) (Tablo 1). Bu sınıflamada periodontitis; nekrotizan periodontitis, sistemik

hastalıkların belirtisi olan periodontitis ve periodontitis olmak üzere üçe başlık altında toplanmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

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

PERİODONTAL VE PERİ-İMPLANT 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
c. Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
d. Travmatik Oklüzal Kuvvetler
e. 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

4.2.3. Periodontitis

Periodontitis, disbiyotik MDP'a bağlı diş etinde gelişen enflamasyonun, klinik olarak ataşman kaybı ve radyografik olarak da kemik kaybı şeklinde ortaya çıkan dişi destekleyen dokuların yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Tedavi edilmediğine diş kaybına neden olabilir. Dünyadaki yetişkin popülasyonun yaklaşık %50'sini etkileyen diş kaybının başlıca sebebi olarak gösterilmektedir. Genetik, çevresel ve kazanılmış risk faktörleri hastalığın gelişiminde ve ilerleme hızında etkili olabilir (Könönen ve ark., 2019).

Periodontitis tanısı koymak için birbirine komşu olmayan en az iki dişin interdental bölgesinde klinik ataşman kaybı (KAK) veya en az iki dişin bukkal ya da vestibul yüzeyinde en az 3 mm sondalama derinliği (SD) ve en az 3 mm KAK ölçülmesi gibi periodontal doku yıkımı miktarını belirten iki klinik kriterden birinin saptanması gerekmektedir. Mevcut KAK'nın travmaya bağlı diş eti çekilmesi, servikal bölgeye uzanan çürük, periodontal aralıktan drene olan endodontik lezyon, vertikal kök kırığı, ikinci molar dişin distalindeki malpozisyon veya üçüncü molar dişin çekimi sebebiyle olmaması gerekmektedir (Papapanou ve ark., 2018).

Periodontitiste klinik olarak diş eti renginde ve kıvamında değişiklik, enflamasyon varlığı, SD'de artış, periodontal cep oluşumu, sondalamada kanama (SK), süpürasyon, furkasyon bölgelerinin etkilenmesi, diş eti çekilmesi ve/veya büyümesi, dişlerde mobilite ve/veya patolojik migrasyon görülebilmektedir. Radyografik olarak, ataşman kaybı sebebiyle periodontal ligament aralığını gösteren lamina durada genişleme, horizontal ve/veya vertikal alveol kemiği kaybı gözlenmektedir (Mehrotra ve Singh, 2022).

Periodontal hastalığın nekrozitan periodontitis ve sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis olmadığı tespit edildikten sonra hastalığın evre ve derecesi belirlenir (Papapanou ve ark., 2018). Evre, hastalığın şiddeti ve gerekli olan tedavinin zorluk seviyesine göre belirlenir (Tablo 2) (Papapanou ve ark., 2018).

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

Periodontitisin Evreleri		**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Evre IV**
Şiddet	**En fazla kemik kaybının olduğu bölgede interdental KAK**	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Kuronal üçlüde (<%15)	Kuronal üçlüde (%15 - %33)	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanan	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanan
	Diş kaybı	Periodontitis kaynaklı diş kaybı yok		Periodontitis kaynaklı diş kaybı≤4	Periodontitis kaynaklı diş kaybı ≥5
Karmaşıklık	**Lokal**	En fazla SD≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	En fazla SD≤5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: • SD≥6 mm • Vertikal kemik kaybı≥3 mm • Sınıf II veya III furkasyon tutulumu • Orta seviye alveol kreti kaybı	Evre III'e ek olarak: • Çiğneme disfonksiyonu • İkincil olarak okluzal travma (diş mobilitesi≥ 2) • Şiddetli alveol kreti kaybı • Okluzal boyutun azalması, dişlerde yer değiştime • Kalan diş sayısının 20'den az olması (karşılıklı 10 çift)
Yaygınlık ve dağılım	**Evreye tanımlayıcı olarak ekle**	Her evre için yaygınlık, lokalize (etkilenen diş sayısı <%30), generalize veya molar/kesici tutulumu olarak tanımla			

KAK: Klinik ataşman kaybı, SD: sondalama derinliği

Evre I periodontitis, diş eti enflamasyonu ve biyofilmdeki disbiyosiz sonucu gelişmektedir. Gingivitisten periodontitise geçişi, ataşman kaybının ve hastalığın başlangıç lezyonu safhasını temsil etmektedir. Bu evre; birbirine komşu olmayan en az iki dişin interdental bölgesinde 1-2 mm'lik KAK bulunması, radyografik olarak diş kökünün kuronal üçlüsünde (<%15) kemik kaybının görülmesi ve periodontitis

sebebiyle diş kaybının bulunmaması ile belirlenir. Bu evrenin tedavisini zorlaştıran en fazla 4 mm SD ve horizontal kemik yıkımı olması gibi iki kriter belirlenmiştir. Ağız hijyen eğitimi, diş yüzey temizliği (DYT) ve kök yüzey düzleştirmesi (KYD) işlemlerinden oluşan başlangıç periodontal tedavi (BPT) ile hastalığın bu evresi kontrol altına alınabilmektedir. Hastalığın erken safhasında klinik olarak KAK'ı tespit edilemeyebilir. Bu sebeple, Evre I periodontitisin başladığı dönem olan erken safhada tespit edebilmesi için vücut sıvılarında hastalık teşhisinde kullanılabilecek biyobelirteçlerden ve/veya yeni görüntüleme teknolojilerinden yararlanılabilinir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre II periodontitis, periodontitisin yerleşik lezyon safhasını temsil etmektedir. Periodontitisin klinik olarak dişi destekleyen dokularda yıkıma sebep olduğu görülür. Bu evre, birbirine komşu olmayan en az iki dişin interdental bölgesinde 3-4 mm KAK tespit edilmesi, radyografik olarak diş kökünün kuronal üçlüsünde (%15-%30) kemik kaybı görülmesi ve periodontitis nedeniyle diş kaybı bulunmaması ile belirlenmektedir. Ağız hijyen eğitimi, DYT ve KYD işlemlerini içeren BPT ile hastalık kontrol altına alınıp tedavi edilebilir. Evre II periodontitisli hastanın BPT'ye verdiği yanıtının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Hastalığın derecesi ve tedavi yanıtı, hastalığın kontrol altına alınabilmesi için daha kompleks bir tedavi ihtiyaç duyulmasına sebep olabilir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre III periodontitis, 5 mm ve üzeri KAK saptanması, radyografik olarak orta veya apikal üçlüye uzanan kemik kaybının görülmesi ve periodontal hastalık sebebiyle en fazla 4 diş kaybı bulunması ile belirlenir. 6 mm ve üzeri SD, 3 mm ve üzeri vertikal kemik kaybı, furkasyon tutulumu ve orta derecede alveol kreti defekti bulunması evrenin tedavisini zorlaştırmaktadır. Evre III'te diş kaybı olmuş olmasına rağmen çiğneme fonksiyonu korunmaktadır (Tonetti ve ark., 2018).

Evre IV periodontitis, 5 mm ve üzeri KAK saptanması, radyografik olarak orta veya apikal üçlüye uzanan kemik kaybının görülmesi ve evre III periodontitisten farklı olarak periodontal hastalık sebebiyle en az 5 ve üzeri diş kaybı bulunması ile belirlenir. Hastalığın bu evresinin kontrol altına alınmaması ve tedavisinin yapılmaması diş kaybı riskini artırmaktadır. 6 mm ve üzeri SD, 3 mm ve üzeri vertikal kemik kaybı olması, furkasyon tutulumu gibi hastalığın tedavisini zorlaştıran Evre III'te tespit edilen lokal faktörlere ilaveten çiğneme fonksiyonun bozulması, sekonder okluzal travma ve

dişlerde 2 ve üzeri mobilite skoru olması, ileri alveol kreti defektlerinin bulunması, posterior bölgedeki diş kayıpları sebebiyle dikey boyutta azalma ve dişlerde yer değişimlerin olması bu evrenin kontrol altına alınmasını ve tedavisin zor hale getirebilir. Hastalığın tedavisinde, çiğneme fonksiyonunun sağlanabilmesi için dişlerin stabilizasyonu ve restorasyonu gerekmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitisin evreleri belirlenirken, yaygınlığı da değerlendirilir. Periodontal hastalık ile oluşan periodontal doku yıkımından etkilenmiş dişlerin oranı %30'udan az ise lokalize, %30 veya daha fazla ise generalize periodontitis olarak tanımlanır (Papapanou ve ark., 2018).

Derece; hastalığın beklenen ilerleme hızı, ilerlemesini etkileyen risk faktörleri ve periodontitis ile genel sistemik sağlık arasındaki çift yönlü ilişkiye göre belirlenir (Papapanou ve ark., 2018). Periodontitisin ilerleme hızı evreden bağımsız olarak bireyden bireye farklı olabilmektedir. Bazı hastalarda periodontitis tedavisine verilen yanıt beklenilen seviyede olmamaktadır. Bununla birlikte periodontitis hastanın genel sağlığını ve/veya var olan sistemik hastalığını da etkileyebilir. Derece, bireye ait risk faktörlerinin belirlenmesi, periodontitisin ilerlemesi ve diş kaybı riskinin tahmin edilebilmesini sağlar (Giannobile ve ark., 2013; Lang ve ark., 2015; Morelli ve ark., 2018).

Periodontitisin dereceleri, direkt veya indirekt kanıtların tespitini içeren primer kriterlere göre belirlenir (Tablo 3). Direkt kanıt olarak hastanın 5 yıldır var olan radyografik kayıtları değerlendirilir. Direkt kanıtların bulunmadığı durumlarda, radyografik olarak en fazla kemik kaybı görülen dişin kemik kaybı %'desi tespit edilir. Bu değerin hastanın yaşına bölünmesi ise elde edilen indirekt kanıta göre de belirlenebilir (Tonetti ve ark., 2018). Periodontitisin primer kriterlere göre belirlenen derecesi, hastalığı modifiye eden risk faktörlerinin varlığında değişebilmektedir (Papapanou 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 ve Klinik ataşman kaybı)**	Son 5 yılda kemik kaybı yok	Son 5 yılda kemik kaybı <2mm olması	Son 5 yılda kemik kaybı≥2mm
		%kemik kaybı/yaş	<0,25	0,25-1,0	>1,0
	İlerlemenin indirekt göstergeleri	**Vaka fenotipi**	Yoğun biyofilm birikimi ile birlikte az seviyede yıkım	Biyofilm birikimi ile uyumlu yıkım	Biyofilm birikim mikatrından fazla yıkım; hızlı ilerleme periyodunu ve/veya ehastalığın erken başladığını düşündüren spesifik klinik bulgular
Dereceyi modifiye eden faktörler	**Risk faktörleri**	**Sigara içme durumu**	Sigara içmeyen	Günde <10 sigara içen	Günde ≥10 sigara içen
		Diyabet hastalığı durumu	Normoglisemik /Diyabet teşhisi yok	Diyabet hastası HbA1c<%7,0	Diyabet hastası HbA1c≥%7,0
Periodontitisin sistemik etki riski	**Enflamatuvar yük**	**Yüksek hassasiyetli CRP**	<1 mg/l	1–3 mg/l	>3 mg/l
Biyobelirteçler	**Klinik ataşman kaybı/kemik kaybı indikatörleri**	**Tükürük, diş eti oluğu sıvısı, serum**	?	?	?

HbA1c: glikolize hemoglobin, CRP: C-reaktif protein.

Derece A'nın direkt kanıtı; son 5 yıl içerisinde radyografik kemik kaybı saptanmamasıdır. İndirekt göstergesi olarak ise kemik kaybı/yaş değerinin 0,25'ten az tespit edilmesi ve yoğun MDP bulunmasına rağmen kemik kaybının az olması ile belirlenir. Derece A'yı belirlerken, hastaların sigara içmiyor olması ve diyabet hastalığı bulunmamasına dikkat edilmelidir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece B, direkt kanıt olarak 5 yıl boyunca 2 mm'den az radyografik kemik kaybı saptanması, indirekt kanıt olarak ise; kemik kaybı/yaş değerinin 0,25 ile 1,00 arasında bulunması ve MDP birikimiyle orantılı kemik kaybı bulunmasına göre değerlendirilir. Hastalığın derecesini etkileyebilen risk faktörlerinden, günlük içilen sigara sayısının 10'dan az olması ve/veya teşhis edilmiş diyabet hastalığı mevcut ise HbA1c değerinin 7,0'den küçük olmasına dikkat edilmelidir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece C; direkt kanıt olarak 5 yıl boyunca 2 mm'den fazla radyografik kemik kaybı saptanması, indirekt kanıt olarak ise; kemik kaybı/yaş değerinin 1,00'den büyük ve MDP birikimiyle orantısız kemik kaybı bulunmasına göre değerlendirilir. Günlük 10 adet veya daha fazla sigara içilmesi, diyabet tanısı konmuş ve HbA1c değerinin 7,0 veya fazla olması periodontitisin primer kriterlere göre belirlenen derecesini modifiye ederek derece C'ye değiştirmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

4.1.1. Periodontal hastalıkların patogenezi

Periodontal hastalıkların patogenezi, yaygın ve kompleks bir hastalık olan periodontitisin önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Periodontal hastalıkların ana etiyolojik faktörü olan MDP; içeriğinde pek çok patojen mikroorganizma bulunmaktadır. İçerisinde en fazla tespit edilen periodontopatojenler, *Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Camphylobacter rectus, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Aggregatibacter actinomycetemcommitans* (sıklıkla serotip b), *Peptostreptococcus micros, Eubacterium nodatum, Leptotrichia buccalis, Treponema denticola, Selenomonas türleri ve Enterobacter* türleri'dir (Flemmig, 1999). Bu patojen mikroorganizmalar, salgıladıkları proteolitik enzimler yoluyla direkt, lipoteikasitler ve lipopolisakkaritler (LPS) gibi virülans faktörleri yardımıyla konağın doğal ve edinsel bağışıklık yanıtını etkileyerek de indirekt olarak periodontal doku yıkım mekanizmalarını aktive ederler (Offenbachbr ve ark., 1985; Morikawa ve ark., 2008). Enflamasyon; dokularda travma, yaralanma ve/veya mikroorganizmalar gibi endojen ve eksojen faktörlere karşı, doğal bağışıklık yanıtın bir süreci olarak oluşmaktadır. Bu süreç, kızarıklık, şişlik, ateş, ağrı ve işlev bozukluğu gibi belirtilerle karakterize koruyucu bir tepkidir (Muñoz Carrillo ve ark., 2017).

Enflamatuvar yanıtın;

1- Mikroorganizmalardan ve hasarlı hücrelerden salgılanan eksojen ve endojen faktörler, 2- Bu faktörleri tanıyan *toll-like pattern-recognition* reseptörler (TLR) gibi hücresel reseptörler,

3- Sitokin, kemokin, kompleman sistemi gibi pro-enflamatuvar mediyatörler,

4- Bu mediyatörlerin etki ettiği hedef hücre veya dokular, olmak üzere 4 temel bileşeni bulunmaktadır (Carrillo ve ark., 2018; Muñoz-Carrillo ve ark., 2018).

Bununla birlikte, enflamatuvar yanıt; pro-enflamatuvar mediyatörlerin üretildiği ve salgılandığı birinci faz, vasküler dilatasyon ve permeabilitenin artığı vasküler faz, enflamasyon hücrelerinin yara bölgesine infiltrasyonunu içeren hücresel faz ve enflamatuvar cevabın çözülmesi fazını içeren 4 safhadan oluşmaktadır (Muñoz-Carrillo ve ark., 2018).

Bağlantı epiteli mikroorganizmalarla karşılaşan ilk periodontal dokudur (Noguchi ve ark., 2017). Bu epitel, mikroorganizmalara karşı fiziksel bir bariyer oluştururken, ürettiği çeşitli antimikrobiyal peptitler ile kimyasal bir engel de oluşturmaktadır. Bununla birlikte, doğal ve edinsel bağışıklık yanıtlar ile enfeksiyona dahil olabilmektedir. Mikroorganizmalar tarafından uyarılan bağlantı epiteli hücreleri doğal bağışıklık cevaptaki akut enflamatuvar yanıtı başlatır ve pro-enflamatuvar sitokinler salgılarlar. Bunun sonucunda da kapiller damarlarda vazodilatasyon meydana gelir. Bağlantı epiteli tarafından salgılanan sitokinler ve kemokinler polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) damar dışına çıkmasını ve diş eti oluğuna migrasyonunu uyarırlar (Meyle ve Chapple, 2015). PMNL, bakterilere karşı savunmanın önemli kısmını oluşturmaktadır. DOS PMNL'in granüllerinden salgılanan lizozomal enzimler mikroorganizmaları fagosite ederken PMNL'lerden çıkan diğer ürünler de periodontal dokuların yıkımına sebep olur (Oliver ve ark., 1993). PMNL artışıyla beraber bağlantı epiteli apikale doğru prolifere olarak diş eti oluğu derinleşmeye başlar ve enflamasyonun klinik belirtileri görülebilir (Gemmell ve Seymour, 2004).

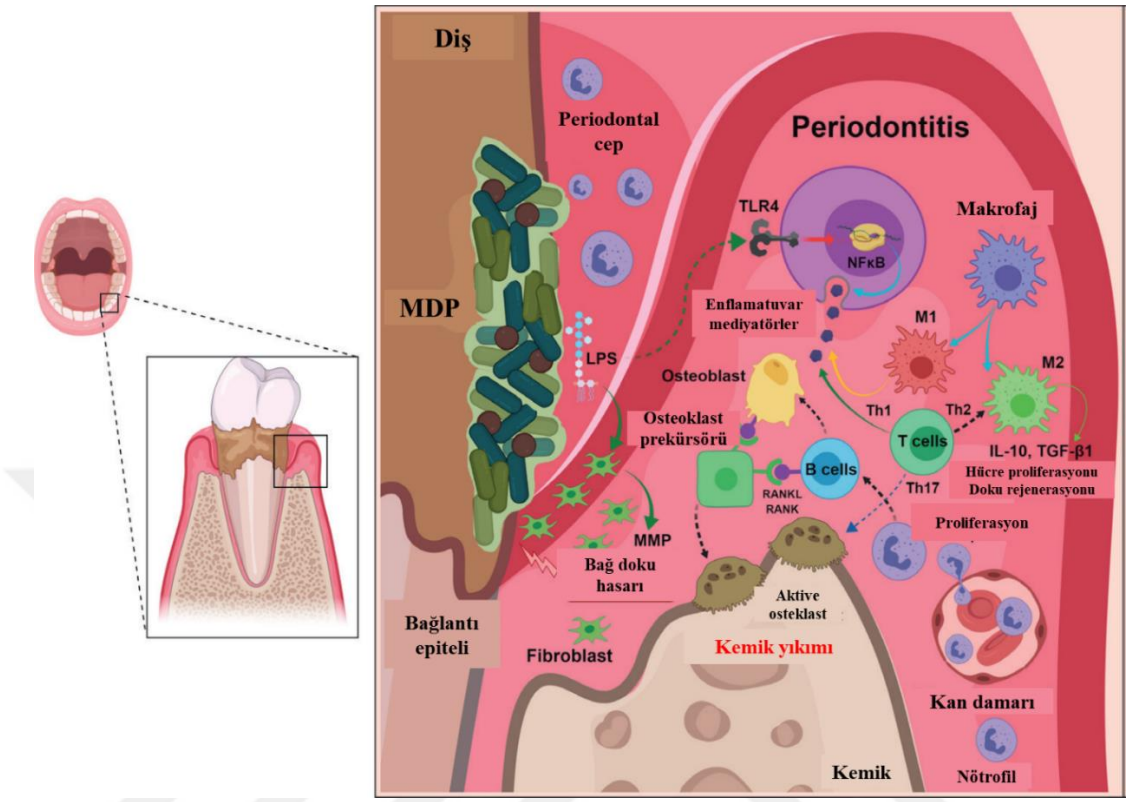
Mikroorganizmalar bağlantı epitelini geçerek bağ dokusuna ulaştıklarında fibroblast, osteoblast ve osteoklastları uyararak enflamatuvar yanıtı başlatırlar (Cavalla ve ark., 2015). LPS gibi bakteriyel antijenler, immün hücreler üzerindeki TLR'lere yapışırlar. TLR, patojen mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için enflamatuvar yanıtı başlatan sinyal iletim yolları ve nükleer faktör kappa B (NFκβ) gibi pro-enflamatuvar transkripsiyon faktörlerini (PTF) aktive eder (Song ve ark., 2017). PTF'ler, enflamatuvar yanıtı uyarmak için makrofaj ve lenfositlerin sentezini, salgılanmasını ve aktivasyonunu uyarırlar (Pöllänen ve ark., 2012; Kang ve ark., 2016).

Monositler damar dışına çıkarak enflamasyon olan bölgeye göç ederek makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, pro-enflamatuvar ve potansiyel fagositik molekülleri salgılayan önemli bir kaynaktır (Hajishengallis ve Korostoff, 2017). Makrofajlar, 1 ve 2 olarak iki alt sınıfa ayrılır: Makrofaj 1, LPS gibi mikrobiyal antijenler veya T *helper* (Th) 1 sitokinler tarafından uyarılır ve fagositik kapasiteleri yüksektir. Makrofaj 2 ise Th2 sitokinler tarafından uyarılır ve IL-10 salgılayarak hücre proliferasyonu ile doku rejenerasyonunu desteklerler (Braga ve ark., 2015; Hajishengallis ve Korostoff, 2017). Bu nedenle makrofajların, bağışıklığı düzenleyici özellikleri bulunmakta ve

lenfositleri uyararak doğal ve edinsel bağışıklık yanıtlar arasında köprü görevi görmektedirler (O'Mahony ve ark., 2006).

Enflamasyon kronik hale geldiğinde doğal bağışıklık yanıtı yerini edinsel bağışıklık yanıta bırakır. Edinsel bağışıklık yanıt, lenfositler, lenfositler tarafından salgılanan sitokin ve antikorlar ile oluşur. Yabancı antijenleri tanıma özelliği bulunan edinsel bağışıklık yanıt, hücresel ve humoral olarak iki şekilde gerçekleşir. Humoral bağışıklıkta B lenfositler ve hücresel bağışıklıkta T lenfositleri etkili ve baskın olarak bulunur (Cekici ve ark., 2014). Enflamasyonun kronik hale gelmesiyle kan akışı bozulur, kolajen dejenerasyonu devam eder, enflamatuvar hücreler derin dokulara penetre olur ve bağlantı epitelinin apikale doğru proliferasyonu devam eder (Brecx, 1991). Klinik olarak, gingivitisin klinik özellikleri olan diş etinde kanama, renk ve kontur değişlikleri görülür (Kinane ve Lappin, 2001). T lenfositleri; $CD4^+$ Th hücreleri (Th1, Th2 ve Th17), $CD8^+$ sitotoksik T hücreleri, regülatör T hücreleri (Treg) olarak üçe ayrılırlar. Th1; hücresel bağışıklığı aktive eder ve makrofajları uyararak mikroorganizmaların fagositozunu sağlar. Th2; sitokinler aracılığıyla humoral bağışıklığı düzenler Enflamasyon olan bölgede Th2 hücrelerinin baskın hale gelmesi B lenfositlerin etkili olduğu humoral bağışıklık yanıtını uyarır. Th17; IL-17 aracılığıyla edinsel bağışıklıkta etkilidir. Makrofajlardan pro-enflamatuvar sitokin salınımını uyarır, kemokinleri stimüle eder, nötrofil infiltrasyonunu aktive eder. Ayrıca, diş eti fibroblastlarından IL-6 ve IL-8 salgılanmasını arttırır. Sitotoksik T hücreleri, patojenleri yok eder. Treg T; T lenfositlerin çoğalmasını ve sitokin üretimini baskılar (Nussbaum ve Sperandio, 2011; Dutzan ve ark., 2012; Ebersole ve ark., 2014). B lenfositler, antijeni hücre içine alarak T lenfositlere sunar. Bu sebeple, hücresel bağışıklık yanıt için T lenfositlerin B lenfositlere ihtiyaçları vardır. Antijenlerin B lenfositleri uyarmasıyla bu hücreler plazma hücrelerine dönüşerek antikor üretirler. Bu antikorlar, patojenleri ve toksinleri nötralize eder, opsonizasyon yoluyla fagositozu kolaylaştırır, sitotoksisitede etkili olur, kompleman aktivasyonuyla hücre yıkımı yapar ve enflamatuvar yanıtın devam etmesini sağlar. Plazma hücrelerinin derin dokulara infiltrasyonu ile kolajen fibrillerde yıkım oluşur ve bağlantı epitelinin apikale proliferasyonu ile periodontal cep derinleşir. Fibroblastlar bozulan kolajen fibrillere yerleşir, osteoklastik kemik rezorpsiyonu aktive olur ve osteoklast hücreleri alveol

kemiğinin yıkımına sebep olur. Bu aşamada ataşman ve kemik kaybı ile periodontitis gelişir (Şekil 2) (Berglundh ve Donati, 2005; Figueredo ve ark., 2019).



Şekil 2. Periodontitis patogenezi (Muñoz-Carrillo ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)

4.3. Sitokinler

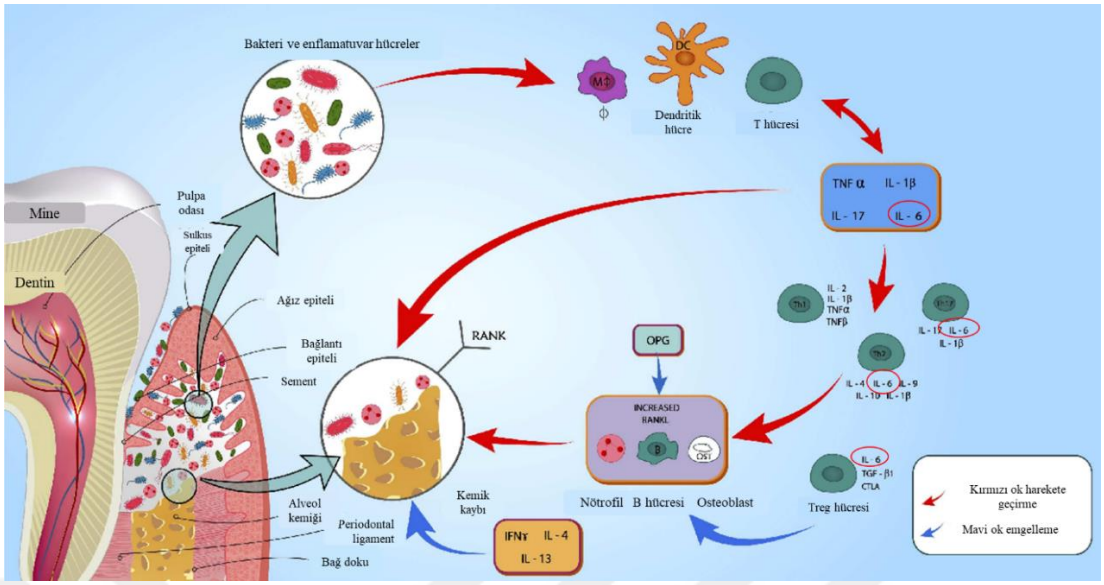
Sitokinler bağışıklığın düzenlenmesinde ve enflamatuvar olaylarda önemli görevleri olan sinyal moleküllerdir (Okada ve Murakami, 1998). 8 ile 40 000 d arasında değişen moleküler ağırlığa sahip küçük proteinlerdir. Spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak hücre içi değişikliklere, çeşitli genetik ve kimyasal regülasyonlara sebep olurlar. Hastalık veya enfeksiyona karşı oluşan lokal ve sistemik konak yanıtlarına katılırlar. Hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını, bağışıklık ve enflamatuvar yanıtları kontrol ederler. Hormona benzemekle beraber çeşitli ve farklı hücreler tarafından üretilip salgılandıkları için hormon olarak kabul edilemezler. Etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Lenfositler, monositler, makrofajlar ve granülositler gibi bağışıklık hücreleri, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir ve salgılanırlar (Dinarello, 2000).

Sitokinler aktivitelerine göre; kemokin, IL ve interferon olarak adlandırılırlar (Lackie, 2010). IL'ler, kimyasal yapılarına göre, enflamatuvar yanıttaki etkilerine ve tümör

büyümesi üzerindeki aktivitelerine göre sınıflandırılabilirler (Lissoni ve ark., 2020). Pro-enflamatuvar IL'ler, enflamasyon sırasında salgılanarak enflamatuvar olayları yönlendirirler, enflamatuvar yanıtın gelişmesi ve devam etmesini sağlarlar (Dinarello, 2000); anti-enflamatuvar IL'ler ise aşırı enflamatuvar yanıtın zararlı etkilerini sınırlarlar (Opal ve DePalo, 2000).

4.2.1. İnterlökin 6

IL-6, farklı hücrelerden çeşitli biyolojik olaylarda salgılanan önemli bir pro-enflamatuvar sitokindir (Kishimoto ve Tanaka, 2015). IL-6'nın reseptörü, ligand bağlayıcı reseptörden (IL-6R) ve hücre yüzeyinde bulunan sinyal dönüştürücü glikoprotein 130'dan oluşur. Bu sinyal dönüştürücü molekül, sinyalleri IL-6R bulunmasa bile hücre içine iletebilmektedir (Takashiba ve ark., 2003). IL-6'nın en önemli kaynağı enflamasyon bölgesindeki makrofajlar ve monositler olmakla beraber (Gabay, 2006), osteoblastlar (Feyen ve ark., 1989), diş eti fibroblastları ve periodontal ligament hücreleri (Jönsson ve ark., 2008) tarafından da salgılanmaktadır. IL-6, akut ve kronik enflamatuvar yanıtta rol oynamaktadır (Pan ve ark., 2019). B lenfositlerin plazma hücresine dönüşmesiyle ilişkili olduğu (Lin ve ark., 2015) ve immunoglobulin üretiminde etkili olduğu gösterilmiştir (Jones ve ark., 2010). Dentritik hücrelerden salgılanan IL-6, Th1 hücrelerinin Th17 kaynaklı hücrelere farklılaşmasını uyarırken, Treg T hücrelerinin farklılaşmasını inhibe eder. Patojen mikroorganizmalar ile ilişkili uyaranlar ve diğer pro-enflamatuvar sitokinler tarafından aktive olan IL-6, enflamasyonda ve edinsel bağışıklık yanıtta pro-enflamatuvar etkiye sahiptir (Pan ve ark., 2019).



Şekil 3. IL-6'nın kemik yıkımındaki rolü (Leite ve ark. 2015'den değiştirilerek kullanıldı)

Periodontal hastalığa sahip bireylerde MDP birikimiyle periodontal dokularda lenfosit infiltrasyonu ve IL-6 seviyesi artar (Guillot ve ark., 1995; Naruishi ve Nagata, 2018). IL-6 seviyesinin artması lokal ve sistemik enflamasyonu uyarmaktadır. Bununla birlikte, IL-6 T hücreleri aktivasyonunun ve enflamatuvar olayların artmasını sağlar, bunların sonucunda da osteoklastlar uyarılır. Bu etkiler ile IL-6, ataşman ve alveol kemiği kaybıyla sonuçlanan kronik enflamatuvar yanıtın oluşumuna katkıda bulunur (Şekil 3) (Nibali ve ark., 2012).

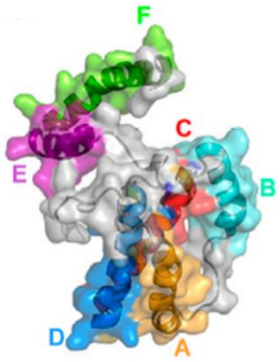
Yapılan çalışmalar, periodontitiste endotel hücrelerinden, fibroblastlardan ve makrofajlardan IL-6 salgılandığını ve diş eti PMNL hücrelerinden IL-6 mRNA ve protein ekspresyonunun yüksek olduğunu göstermiştir (Fujihashi ve ark., 1993; Takahashi ve ark., 1994). Bununla birlikte, in vivo (Yamaji ve ark., 1995; Belibasakis ve ark., 2005) ve in-vitro hayvan (Patil ve ark., 2006; Rogers ve ark., 2007) çalışmalarında periodontopatojen mikroorganizmaların periodontal ligament fibroblastlarından IL-6 salgılanmasını uyardığı tespit edilmiştir. İn-vitro hayvan çalışmalarında IL-6'nın osteoklast formasyonu üzerindeki etkisiyle kemik yıkımını uyardığı saptanmıştır (Palmqvist ve ark., 2002; Ochi ve ark., 2007). Bu etki, PMNL, B lenfositleri ve osteoblast hücrelerini uyararak NFκβ reseptör aktivatörü (Graves ve ark.) seviyesini arttırmasıyla meydana gelmektedir (Palmqvist ve ark., 2002; Ochi ve ark., 2007).

Yapılan çalışmalar, sistemik (serum) ve lokal (tükürük ve DOS) IL-6 seviyelerinin periodontitiste sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu bildirilmişlerdir (Geivelis ve ark., 1993; Costa ve ark., 2010; Shimada ve ark., 2010). Bu bulgular, IL-6'nın lokal ve sistemik olarak periodontal sağlık ve hastalığı ayırt edebilme kapasitesinin olduğunu göstermektedir.

Periodontitisli hastalarda BPT'nin serum ve tükürük IL-6 seviyeleri üzerine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda ve tutarsız veriler bulunmaktadır. Keles ve ark. (Keles Yucel ve ark., 2020), Yashima ve ark. (Yashima ve ark., 2019) yaptığı çalışmalarda BPT ile serum IL-6 seviyesinde azalma olduğu tespit edilirken, Marozumi ve ark. (Morozumi ve ark., 2018), Göze ve ark. (Goze Kara ve ark., 2015) yaptığı çalışmalarda serum IL-6 seviyesinde herhangi bir değişim olmadığı bulunmuştur. BPT'nin tükürük IL-6 seviyesine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları incelendiğinde ise, BPT sonrası azalma olduğunu bildiren bir çalışma (Torumtay ve ark., 2016) bulunmakla beraber herhangi bir değişim olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Prakasam ve Srinivasan, 2014; Lee ve ark., 2018). Yapılan çalışmaların sonuçları BPT'nin serum ve tükürük IL-6 seviyelerine etkisini anlayabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. BPT'nin DOS IL-6 seviyesi üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar ise azalma saptandığını bildirmişlerdir (Duzagac ve ark., 2016; Zekeridou ve ark., 2017; Morozumi ve ark., 2018; Yashima ve ark., 2019; Keles Yucel ve ark., 2020). Bu bulgular, IL-6'nın periodontitisin patogenezinde pro-enflamatuvar sitokin olarak görevi olduğunu ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde lokal bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olabileceğini göstermektedir.

4.2.2. İnterlökin 26

IL-26, IL-10'nun alt grubu olan IL-20 ailesinde yer alan 19 kDa ağırlığında 6 tane α-heliks ve 171 amino asitten oluşan bir proteindir (Şekil 4). IL-26 proteini, interferon (IFN) -γ ve IL-22 genleri arasındaki kromozom 12q15 üzerinde bulunan IL-26 geni tarafından sentezlenmektedir (Sheikh ve ark., 2004; Jones ve Flavell, 2005).



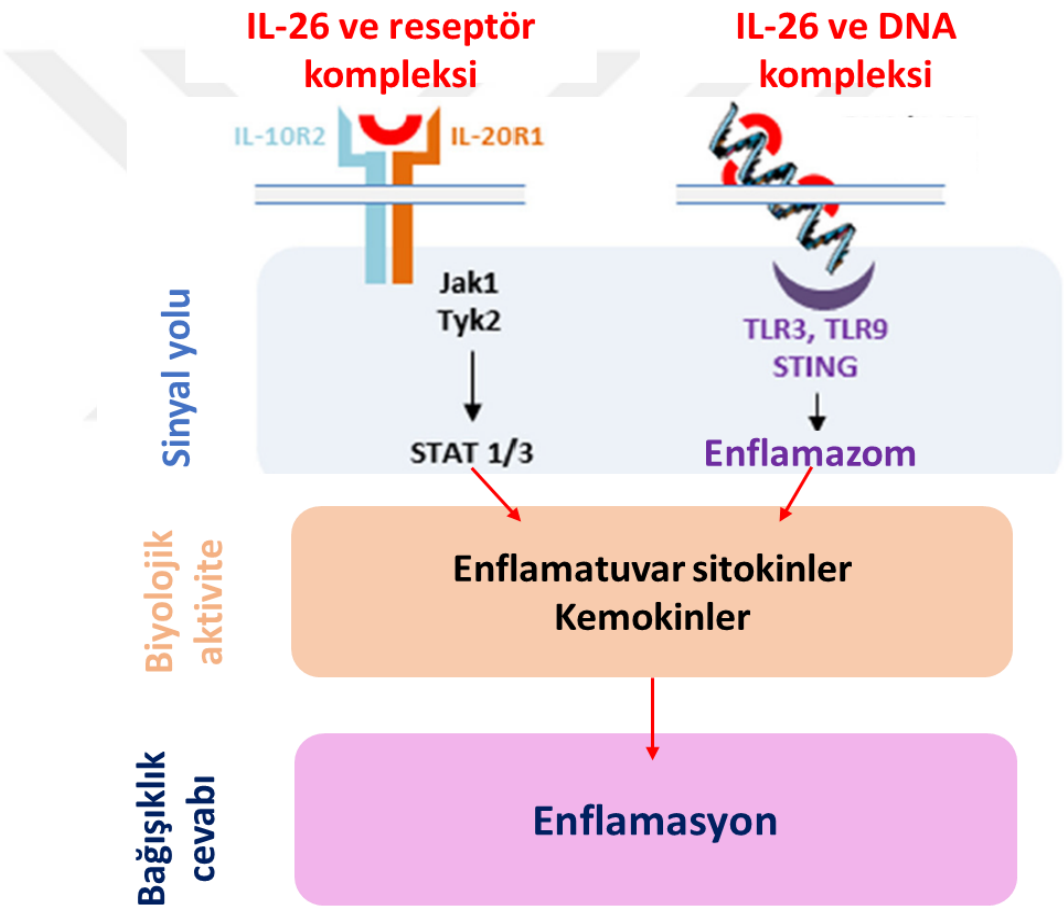
Şekil 4. IL-26'nın altı tane α heliksten oluşan üç boyutlu yapısı (Larochette ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)

IL-26; Th1, Th17, B hücreleri, NK, monositler, makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri ile epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlardan salgılanmaktadır. Epitel hücrelerini, myeloid hücreleri, nötrofilleri, monositleri uyararak da IL-1, IL-6, IL-8 ve tümör nekrozitan faktör-α (TNF-α) salgılanmasını sağlar (Tengvall ve ark., 2016; Larochette ve ark., 2019).

IL-26 görevlerini anlayabilmek için spesifik reseptör komplekslerinin tanımlanması gerekmektedir. IL-26'nın reseptörleri IL-20R1 ve IL-10R2'dir (Hör ve ark., 2004; Sheikh ve ark., 2004) (Tengvall ve ark., 2016). IL-26, reseptörleri ile kompleks oluşturduktan sonra transkripsiyonun sinyal ileticileri ve aktivatörlerini (STAT) uyararak STAT1 ve STAT3 fosforilizasyonunun meydana gelmesini sağlar (Hör ve ark., 2004; Meller ve ark., 2015). STAT1 ve STAT3, nötrofillerin kemotaksisinin artmasında ve Th hücrelerinin farklılaşmasında görev almaktadır (Knappe ve ark., 2000; Hör ve ark., 2004; Sheikh ve ark., 2004). Nötrofil kemotaksisinin artması IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır (Tengvall ve ark., 2016). Th hücrelerinin Th17 farklılaşmasıyla enflamasyona katkıda bulunurlar (Dambacher ve ark., 2009).

Anti-enflamatuvar sitokin IL-10 ile yapısal benzerliğinin olmasına ve IL-10'un reseptörlerinden birini kullanmasına rağmen, IL-26'nın görevinin enflamasyonu baskılanması yerine başlatması ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Tengvall ve ark., 2016). IL-26'nın kronik enflamatuvar yanıtta monositlerden IL-8 ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını tetikleyerek enflamasyonun ilerlemesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Poli ve ark., 2017). IL-26'nın, IL-20R1

reseptörü bulunmadığında bile miyeloid ve NK hücreleri tarafından pro-enflamatuvar sitokin üretimini uyardığı saptanmıştır (Nagalakshmi ve ark., 2004; Wolk ve ark., 2008; Corvaisier ve ark., 2012; Miot ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda, kronik enflamasyonda hücre ölümü ile DNA hücre dışına çıkar. Th1, Th17, NK hücreleri tarafından IL-26 salgılanır. DNA ile IL-26 bir kompleks oluşturarak monositler, Th1, Th17 ve NK hücrelerini pro-enflamatuvar sitokin üretimi ve salgılanması için uyarır. Bu mekanizma, zararlı bir döngü oluştur ve kronik enflamasyonun devam etmesini ve ilerlemesini sağlar (Şekil 5) (Tengvall ve ark., 2016; Poli ve ark., 2017; Larochette ve ark., 2019).



Şekil 5. IL-26'nın kronik enflamatuvar hastalıklardaki rolü (Larochette ve ark., 2019)

IL-26, psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit ve astım gibi kronik enflamatuvar hastalıklar ve bu hastalıkların enflamatuvar aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir (Corvaisier ve ark., 2012; Che ve ark., 2014; Fujii ve ark., 2017; Larochette ve ark., 2019; Li ve ark., 2020). Corvaisier ve ark (Corvaisier ve ark.,

2012), IL-26'nın romatoid artrit patofizyolojisindeki rolünü anlamak için sağlıklı ve romatoid artrite sahip bireyleri çalışmaya dahil etmişler, serum ve sinoviyal sıvıdaki IL-26 seviyesinin romatoid artrite sahip bireylerde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlardan yola çıkarak, romatoid artritte, enflamatuvar yanıt oluşumunda önemli bir role sahip olduğunu belirtmişlerdir. Larochette ve ark. (Larochette ve ark., 2019) romatoid artrite IL-26 seviyesini ve etkisini değerlendirdikleri çalışmada, IL-26 seviyesini serum ve eklem sıvısında sağlıklı bireylere göre yüksek bulmuşlar ve romatoid artritli hastaların IL-26 seviyesinin eklem sıvısında serumdan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu bulgulara göre, IL-26'nın lokal etkisinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Behçet hastalığında IL-26 seviyesini değerlendiren çalışmada, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve beyin omurilik sıvısında IL-26 seviyesindeki artışın, hastalığın şiddeti ve aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. IL-26'nın enflamatuvar bir hastalık olan behçet hastalığının patogenezinde önemli bir role sahip olduğu öne sürülmüştür (Kaabachi ve ark., 2017). Kronik enflamatuvar bağırsak hastalığında IL-26 seviyesini inceleyen çalışmada ise IL-26'nın, enflamatuvar sitokinleri uyararak bağırsak hastalığı patofizyolojisinde pro-enflamatuvar rol oynadığı sonucuna varmışlardır (Fujii ve ark., 2017). Che ve ark (Che ve ark., 2014) yaptığı çalışmada, solunum yollarındaki yüksek IL-26 seviyelerini, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi enflamatuvar solunum yolu hastalıklarıyla ilişkilendirmişlerdir. IL-26'nın, konak savunması ve enflamasyon oluşumunda önemli bir role sahip olduğunu ve hastalık teşhisinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır. Psöriazis hastalarının deri lezyonlarında IL-26 seviyesinin yüksek olduğu ve kronik bir hastalık olan psöriazisin patogenizinde etkili olduğunu bildirilmiştir (Li ve ark., 2020). Bilgimiz dahilinde, IL-26'nın periodontal hastalıklardaki rolü henüz aydınlanmamıştır.

Periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve DOS'ta IL-26 seviyelerini inceleyen veya BPT'nin IL-26 seviyesi üzerine etkisinin değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

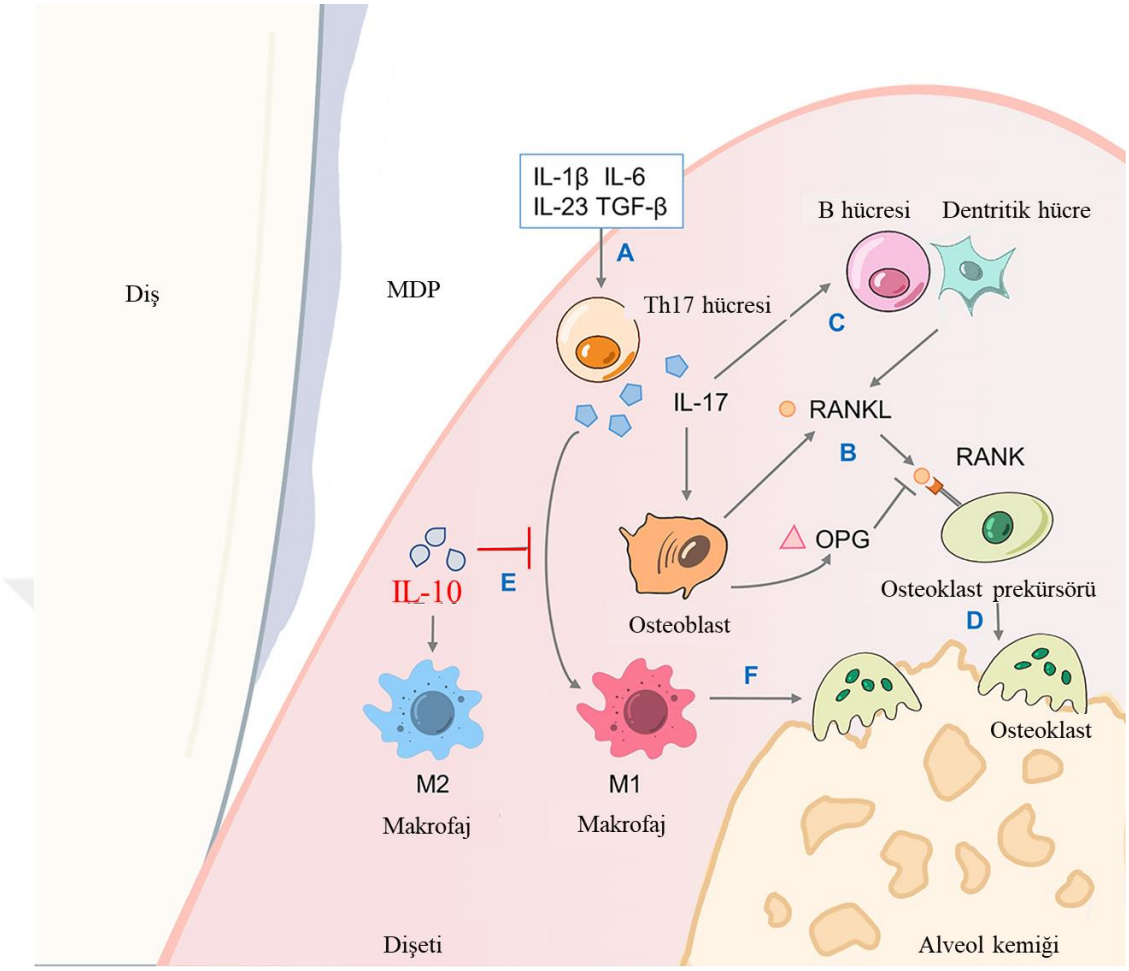
4.2.2. İnterlökin 10

IL-10, ilk olarak Fiorentino ve ark. (Fiorentino ve ark., 1989) tarafından 1989 yılında tanımlanmıştır. IL-10, 160 aminoasitten ve kovalent bağlı olmayan homodimerlerden

oluşmaktadır. IL-10R1 ve IL-10R2 olmak üzere iki farklı reseptöre bağlanır (Ho ve ark., 1993; Liu ve ark., 1994).

IL-10 genomik lokasyonlarına, reseptör kullanımlarına ve biyolojik fonksiyonlarına göre alt gruplara ayrılır. Biyolojik fonksiyonlarına göre; birinci grup, IL-10, ikinci grup, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 ve IL-26'yı içeren IL-20 alt ailesidir. Bu grup, patojen mikroorganizmaların doku içine invazyonunu engeller ve yara iyileşmesinde rol oynar. Üçüncü grup ise IL-28A, IL-28B ve IL-29'u içeren tip III interferonlardır ve daha çok antiviral yanıtta etkilidirler (Babel ve ark., 2006; Ouyang ve ark., 2011).

IL-10 lökositleri hedef alarak artmış enflamatuvar yanıtı baskılamada etkilidir (Commins ve ark., 2008). Bu özelliği ile anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10, periodontal hastalık patogenezinde önemli role sahiptir (Dentino ve ark., 2013). Farklı hücreler tarafından salgılanan IL-10'un en önemli kaynakları monosit, makrofaj ve Th hücreleridir (Sabat ve ark., 2010). Th2 yoluyla enflamatuvar sitokin üretimini baskılamaktadır (Fiorentino ve ark., 1989), bunun yanı sıra timosit, B lenfositleri ve mast hücrelerinin çoğalmasında stimülatif bir etkiye sahiptir (Pestka ve ark., 2004). Monosit ve makrofajları hedef alarak onların immün mediyatör salınımı, antijen sunumu ve fagositoz fonksiyonlarını baskılar. Dolayısıyla hem doğal hem de edinsel bağışıklığın tüm fonksiyonlarını baskıladığı söylenebilmektedir (Sabat ve ark., 2010). IL-1, IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve TNF-α'nın, jelatinaz ve kollajenaz üretiminin azalmasını sağlamaktadır. Bu sayede kemik hemostazında önemli bir role sahiptir (Zhang ve ark., 2014). Osteoklast prekürsörleri üzerinde doğrudan etkilidir, osteoprotegerin ekspresyonunu arttırırken RANKL'ın ve *colony-stimulting factor*-1 (CSF-1)'in ekspresyonunu azaltmaktadır (Mohamed ve ark., 2007). Osteoklast hücreleri olgunlaşma aşamasına geçtikten sonra tek çekirdekli osteoklastlar birleşerek çok çekirdekli olgun osteoklastları oluştururlar. Olgun osteoklastlar, CSF-1 ve RANKL varlığında kemik matriksini rezorbe ederler, IL-10 bu durumu baskılayarak kemik yıkımını engellemektedir (Şekil 6) (Walsh ve ark., 2006; Takayanagi, 2007).



Şekil 6. IL-10'un periodontal dokulardaki rolü (Huang, 2021'den değiştirilerek kullanıldı)

Al-Rasheed ve ark.'nın (Al-Rasheed ve ark., 2003) yaptığı çalışmada; IL-10 bulunmayan ratlarda alveol kemiği kaybının daha fazla olduğu, IL-10'un makrofajlardan metalloproteinaz inhibitörlerinin üretimini arttırarak doku yıkımının engellediği gösterilmiştir.

Yapılan in vivo çalışmalarda, IL-10'un B, mast ve Th1 hücrelerini etkileyerek, pro-enflamatuvar sitokin salınımı azalttığı, osteoklast formasyonunu baskıladığı ve osteoblast farklılaşmasına katkıda bulunduğu ve bu etkilerle periodontal hastalıkların patogenezinde anti-enflamatuvar olarak rol oynağı ortaya konulmuştur (Van Vlasselaer ve ark., 1993; Arai ve ark., 1995; Rosenbaum ve Angell, 1995; Evans ve Fox, 2007; Zhang ve ark., 2014).

Çalışmalarda, periodontitisli ve sağlıklı bireylerin serum ve tükürük ve IL-10 seviyelerine ilişkin bulgular tartışmalıdır. Serum IL-10 seviyelerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu (Passoja ve ark., 2010;

Andrukhov ve ark., 2011,Gümüş, 2014 #690; Duzagac ve ark., 2016; Torumtay ve ark., 2016, Bostanci, 2017 #534), düşük olduğunu (Tan ve ark., 2020) veya benzer olduğunu (Goze Kara ve ark., 2015, Chauhan, 2016 #708) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar periodontitisli hastaların tükürük IL-10 seviyelerini sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu (Prakasam ve Srinivasan, 2014; Öngöz Dede ve ark., 2017) veya benzer olduğunu (Reddahi ve ark., 2022, Teles, 2009 #709) rapor etmişlerdir. BPT sonrasında periodontitisli hastaların IL-10 seviyesinde tükürükte artış olduğu (Prakasam ve Srinivasan, 2014, Bostanci, 2017 #534; Duzagac ve ark., 2016; Öngöz Dede ve ark., 2017) veya azalma (Torumtay ve ark., 2016) olduğu bildirilmiştir. DOS IL-10 seviyesinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyede olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Duzagac ve ark., 2016; Bostanci ve ark., 2017; Öngöz Dede ve ark., 2017). Periodontal sağlık ve hastalık arasında ayırım yapabildiği düşünülmektedir. BPT sonrasında periodontitisli hastaların DOS IL-10 seviyesinin artığı (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008) gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlardan yola çıkarak, IL-10'un periodontitiste enflamasyonu baskıladığı ve tedavisi ile sağlıklı hastalarda olduğu gibi seviyesinin artığı gösterilmiştir.

4.3. Periodontal Hastalıkların Tedavisi

Periodontal tedavi; hastalığın ilerlemesini durdurmayı, hastalık semptomlarını en aza indirmeyi, hastalık sebebiyle kaybedilen dokuları mümkün olduğu durumlarda rejenerasyonunu sağlamayı ve hastalığın tekrar etmesini önlemeyi amaçlamaktadır (Graziani ve ark., 2017). Bu amaçlarla periodontal tedaviler; BPT, cerrahi periodontal tedavi ve destekleyici periodontal tedavi olmak üzere üç basamağa ayrılır (Heitz-Mayfield ve ark., 2002).

4.3.1. Başlangıç periodontal tedavi

BPT, periodontal hastalıkların tedavisinin en önemli ve ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu tedavi, biyolojik olarak uygun kök yüzeyi oluşturmak, diş eti enflamasyonunu ve cep derinliğini azaltmak, ataşman kazancı sağlamak, ağız hijyeni işlemlerinin etkin bir şekilde uygulanabileceği ağız ortamını elde etmek ve periodontal dokuları cerrahi işlemlere uygun hale getirmek amaçlarıyla yapılmaktadır (Caffesse ve ark., 1995; Haffajee ve ark., 1997; Cobb, 2002; Heitz-Mayfield ve ark., 2002; Delatola ve ark., 2014). Tedaviye hastanın periodontal hastalığı, hastalığın sebepleri, risk faktörleri, hastalığın tedavi seçenekleri, bu tedavilerin yararları ve riskleri,

uygulanacak tedavi sonuçları hakkında bilgilendirme yapılarak başlanır. Periodontal tedavinin birinci basamağında hastanın MDP kontrolünü sağlayabilmek için davranış değişikliği oluşturulması gerekmektedir. Hastanın uyguladığı ağız bakımı işlemlerinin etkinliğinin arttırılması amacıyla hastaya ağız hijyen eğitimi verilerek motivasyonu sağlanır. Supragingival plak, diş taşları ve plak retansiyonuna neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması amacıyla DYT, subgingival plak ve diş taşlarının temizlenmesi amacıyla da KYD işlemleri uygulanarak gerekli olduğu durumlarda destekleyici olarak lokal ve sistemik antimikrobiyal ajanlarda kullanılabilinir.

BPT sonrası, periodontal hastalığın etiyolojik faktörlerinin elimine edilmesiyle dokulardaki enflamasyonun kontrol altına alınması sağlanır ve sondalamada kanamada azalma, diş eti çekilmesi, klinik ataşman kazancına bağlı cep derinliğinde azalma ile sonuçlanmaktadır (Greenstein, 1992; Caffesse ve Echeverría, 2019). Diş eti kenarındaki değişim, ceplerin daha derin ve enflamasyonun daha fazla olduğu interproksimal bölgelerde daha fazla görülebilmektedir (Badersten ve ark., 1984). MDP kontrolünün sağlanması, DYT, kök yüzeyindeki nekrotik sementin uzaklaştırılması ve KYD ile diş etindeki enflamasyonunun 3 hafta içerisinde azaldığı ya da tamamen çözüldüğü gözlemlenmiştir (Rabbani ve ark., 1981). Periodontitis, BPT ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir (Badersten ve ark., 1981). Yapılan uzun dönem çalışmalarda, DYT ve KYD'nin sığ periodontal ceplerin (<6 mm) görüldüğü periodontal hastalığın ilerlemesini durdurmada cerrahi işlemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Lindhe ve ark., 1982; Lindhe ve ark., 1984; Delatola ve ark., 2014). Oh ve ark. (Oh ve ark., 2015) yaptığı çalışmada, iltihabın belirtilerinden olan SK, BPT öncesi %92 iken, BPT sonrası 2. ayda %46'ya, 4. ayın sonunda ise %15'e düştüğünü gözlemlemişlerdir. Yapılan bir derlemede, 27 çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda 6 mm üzeri olan periodontal ceplerde BPT sonrası cep derinliğinde ortalama 2,16 mm azalma ve KAS'de ortalama 1,19 mm kazanç olduğunu bildirilmiştir (Drisko, 2001). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarında BPT ile SK, SD ve KAS parametrelerinde iyileşme olduğu görülmüştür (Romano ve ark., 2020; Görgülü ve Doğan, 2022). Bu bulgulardan yola çıkarak, BPT'nin enflamasyonun çözünmesinde, doku iyileşmesinde ve tamirinde etkili olduğunu savunmuşlardır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Örneklem Sayısının Hesaplanması

Çalışmanın örneklem sayısı G Power 3.1.9.2* isimli program ile hesaplandı. Örneklem sayısı belirlenmesinde benzer çalışma dizaynına sahip George ve Janam'ın (George ve Janam, 2013) yaptığı çalışma referans alınarak, periodontal sağlıklı grup ile periodontitisli grup arasındaki serum IL-6 seviyesi farkı 7,86, standart sapma 4,29 ve α 0,05 alınarak yapılan güç analizinde %95'lik güçte, her bir grupta bulunması gereken hasta sayısı 17 olarak belirlendi. Hastaların çalışmadan ayrılma olasılıkları göz önünde bulundurularak her gruba 25 birey dahil edildi.

5.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda dahil edilme kriterlerine uygun periodontal olarak sağlıklı 25 birey, Evre III Derece B periodontitis (EIII-DB-P) teşhisi konmuş 25 hasta ve Evre III Derece C periodontitis (EIII-DC-P) teşhisi konmuş 25 hasta olmak üzere toplam 75 birey dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerde;

- Gönüllü olması,
- Sistemik sağlıklı olması,
- Sigara içmiyor olması,
- Son 3 ay içinde anti-enflamatuvar, antibiyotik veya antimikrobiyal ilaç kullanmamış olması,
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmemiş olması,
- Bireylerde en az iki kadranda 20 diş olması (3. molar dişler hariç),
- Periodontal olarak sağlıklı grupta yer alan bireylerde, SK< %10, SD ve KAS'nin ≤ 3mm olması, radyografik kemik kaybının bulunmaması (Chapple ve ark., 2018),
- Evre III periodontitisi olan bireylerde, birbirine komşu olmayan en az 4 interproksimal bölgede, dişlerin %30 veya daha fazlasında, KAK ≥5 mm, SD ≥ 6 mm ve SK olması ve kökün orta üçlüsüne kadar uzanan kemik kaybı olması, periodontitise bağlı diş kaybının 4'ten fazla olmaması (Papapanou ve ark., 2018),

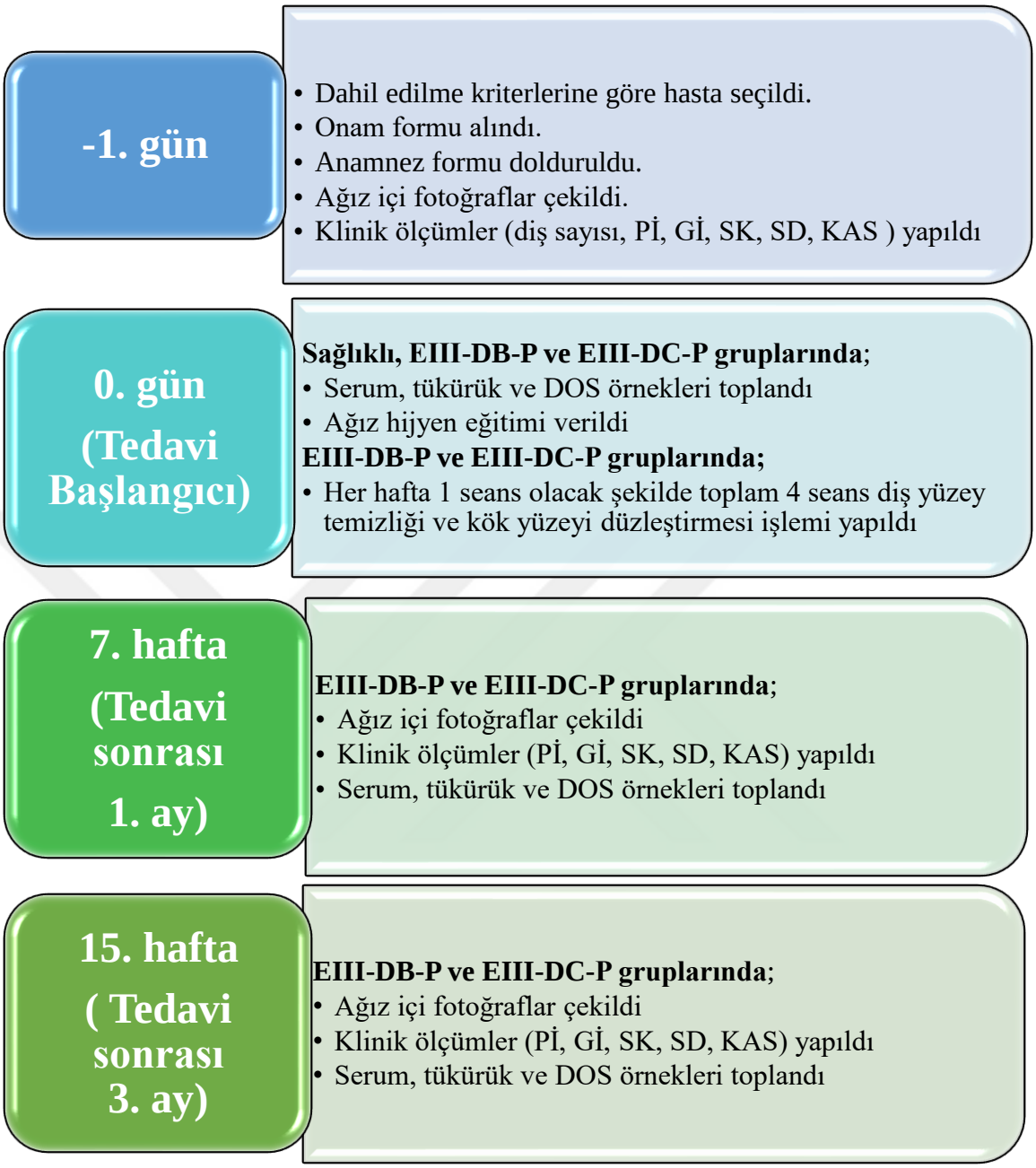
* G* Power Version 3.1.9.2, 2014, University of Kiel, Almanya

- Derece B periodontitis olan bireylerde, 0,25≤%kemik kaybı/yaş≤1 olması (Papapanou ve ark., 2018),
- Derece C periodontitis olan bireylerde, %kemik kaybı/yaş>1 olması (Papapanou ve ark., 2018),
- Kadın hastaların hamilelik ve laktasyon döneminde olmaması kriterleri arandı.

Çalışma protokolü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.07.2018 tarihinde 09.2018.514 protokol numarası ile onaylandı (Ek 1).

5.3. Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı Şekil 7'de gösterilmektedir. Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce periodontal hastalıklar, uygulanacak tedavi, çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verildi ve bilgilendirme formları okutuldu (Ek 2). Araştırmayı kabul eden bireylere, gönüllü onam formları imzalatıldı (Ek 3). Bireylerin sistemik ve dental hikayeleri anamnez formuna kaydedildi (Ek 4), ağız içi fotoğrafları çekildi, başlangıç klinik indeks ve ölçümleri alındı (Ek 5). 0. günde sırasıyla serum, tükürük ve DOS örnekleri toplandı. Tüm bireylere ağız hijyen eğitimi verildi. Ardından periodontitis gruplarında lokal anestezi altında 4 seans olmak üzere 4 haftada BPT tamamlandı. Tedavi sonrası 1. ve 3. ay takip dönemlerinde ağız içi fotoğraflar alındı, serum, tükürük ve DOS örnekleri toplandı, klinik ölçümler tekrarlandı.



Şekil 7. Çalışma planı

5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler

Çalışmaya başlamadan önce araştırmacının kalibrasyonu için çalışmaya dahil edilmeyen 6 hastadan 2 gün arayla SD ölçümleri yapıldı ve ölçüm tekrarlanabilirliği %95 olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların indeks ölçümleri, serum, tükürük ve DOS toplanması ve BPT uygulanması aynı araştırmacı (NG) tarafından yapıldı. Klinik ölçümler ve indeksler için 0,5 mm çapında 15 mm boyunda periodontal

sond* kullanılarak yapıldı. Bütün klinik ölçümler 20 yaş dişleri haricindeki tüm dişlerin meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual olmak üzere 6 noktasından yapıldı.

5.4.1. Plak indeks

MDP birikimi periodontal sond ve çıplak göz ile Silness ve Löe (Silness ve Loe, 1964) tarafından geliştirilen plak indeks (Pİ) ile ölçüldü. Bu indeks sistemine göre;

0- Diş yüzeyinde ve diş etinde plak yok

1- Gözle görülebilen plak yoktur ama diş eti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde sondun ucunda plak görülmesi

2- Diş yüzeyinde ve diş etinde gözle görülebilen ince veya orta kalınlıkta plak varlığı

3- Diş yüzeyinde, diş etinde 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

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

0- Sağlıklı diş eti

1- Hafif iltihap: Diş etinde hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı, diş eti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde kanama olmaması

2- Orta derecede iltihap: Diş etinde kırmızılık, ödem ve parlaklık, diş eti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde kanama varlığı

3- Şiddetli iltihap: Diş etinde belirgin kırmızılık, ödem ve parlaklık, ülserasyonlar, diş eti oluğu girişi boyunca bir sonda gezdirildiğinde kanama ve/veya spontan kanamaya eğilim bulunması

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 yerleştirilip cep tabanı ile diş eti

* University of North Carolina UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD.

kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. Tüm ağız SD toplamı, ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek ağzın ortalama SD değeri hesaplandı.

5.4.4. Sondalamada kanama

SD ölçümü yapıldıktan 30 sn sonra diş etinde kanama görülüyorsa (+), görülmüyorsa (-) değer verildi (Lang ve ark., 1986). Kanamaların var olduğu bölge sayısı tüm ağızdaki bölgelerin sayısına oranlanarak SK yüzdesi hesaplandı.

5.4.5. Klinik ataşman seviyesi

KAS, mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek kaydedildi. Tüm ağız KAS toplamı, toplam bölge sayısına bölünerek ağzın ortalama KAS değeri hesaplandı.

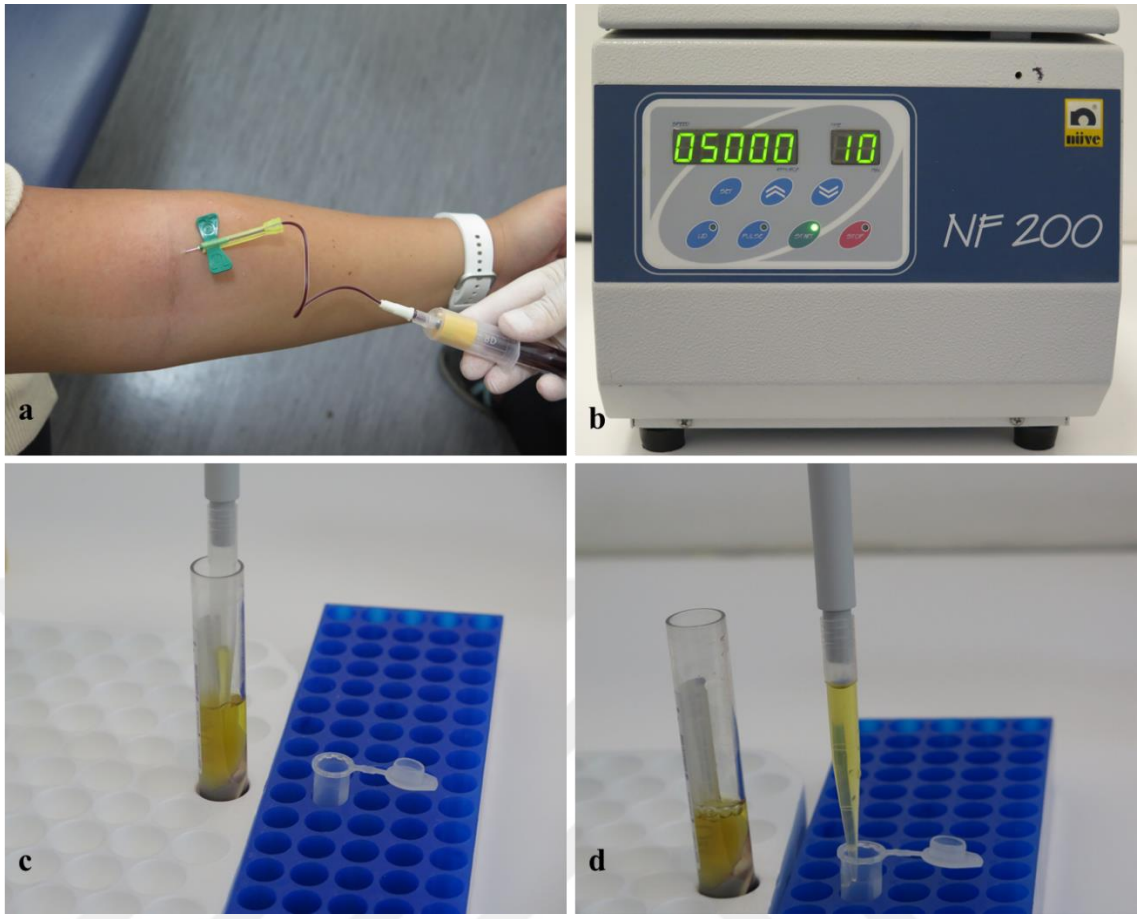
5.5. Serum, Tükürük ve DOS Örneklerinin Toplanması

Serum, tükürük ve DOS örnekleri, başlangıçta tüm gruplardan toplandı. EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarından tedavi sonrası 1. ve 3. ayda tekrar toplandı. Toplanan tüm örnekler analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

5.5.1. Serum örneklerinin toplanması

Serum örnekleri, hastaların sağ veya sol antekübital bölgelerinden vakumlu kelebek seti[1] yardımıyla 8,5 ml'lik jelli serum separatör vakumlu tüplere[2] (Resim 1a) alındıktan sonra 5000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi (Resim 1b). Daha sonra ayrılan serum örnekleri steril polipropilen tüplere[3] boşaltılarak (Resim 1c, 1d) muhafaza edildi.

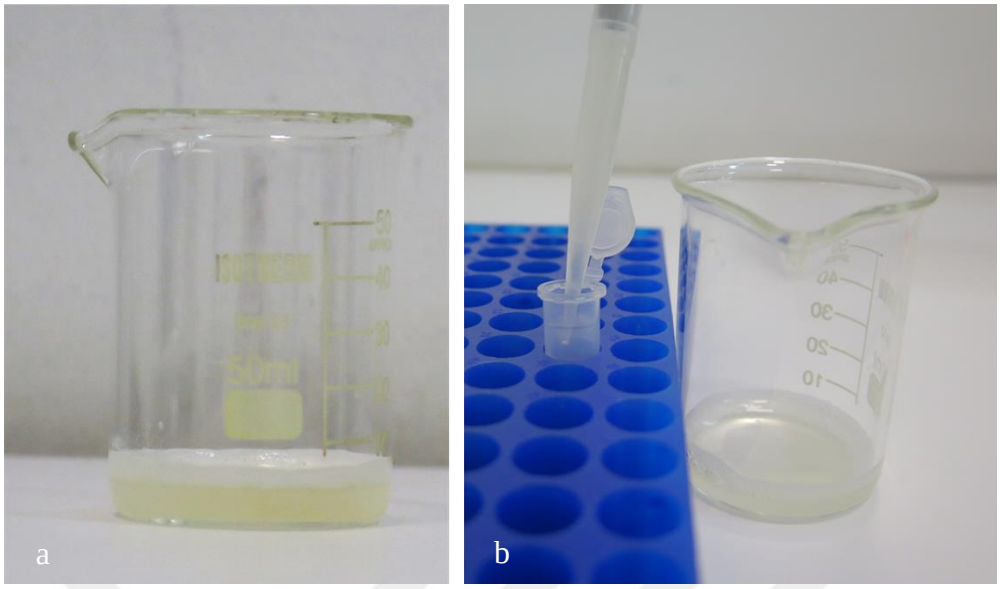
[1] BD Vacutainer Safety-Lok blood Collection Set, ABD
[2] BD Vacutainer® SST II Advance blood collection tube 8,5 ml, ABD
[3] Eppendorf safe lock tubes 1,5 ml, Hamburg, Almanya



Resim 1. Serum örneklerinin toplanması **a.** Kan alma işlemi, **b.** santrifüj işlemi, **c.** santrifüj sonrası elde edilen serumun alınması, **d.** serumun steril polipropilen tüpe aktarılması

5.5.2. Tükürük örneklerinin toplanması

Stimüle olmamış tükürük örnekleri sabah saatlerinde toplandı. Bireylerden tükürük örneği toplanmasından 2 saat öncesine kadar bir şey yiyip içmemesi ve 3 saat öncesine kadar ağız hijyeni işlemlerini yapmamaları istendi. Bireylerin, önce ağızlarını su ile çalkalayıp tükürmeleri, sonra emme hareketi yapmadan 5 dk süre ile ağız içinde tükürüklerini biriktirmeleri ve başlarını öne eğerek tükürüğü yavaş bir şekilde steril cam behere aktarması istendi (Navazesh, 1993). Toplanan tükürük örnekleri mikro pipet yardımıyla steril polipropilen tüpe aktarıldı (Resim 2).



Resim 2. Tükürük örneklerinin toplanması; **a.** tükürüğün cam beherde toplanması, **b.** toplanan tükürüğün cam beherden steril polipropilen tüpe aktarılması

5.5.3. Diş eti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması

DOS örnekleri özel kâğıt şeritlerle* hastaların SD≥6mm olan cep bölgelerinden elde edildi. Örneklerin tükürük ve/veya supragingival plak ile kontamine olmasını engellemek için seçilmiş bölgeler pamuk tamponlar ile izole edilerek aspiratör ucu o bölgelerde gezdirildi. Supragingival plak varlığında, plak küretlerle uzaklaştırıldı (Griffiths ve ark., 1992). DOS örneği toplamak için kullanılacak olan kâğıt şeritler önce steril boş tüplerinin içine konularak hassas terazide ağırlıkları kaydedildi. Sonra kâğıt şerit oluk içine hafif direnç hissedilinceye kadar yerleştirildi ve 30 sn sonra uzaklaştırıldı (Resim 3). DOS örneği içeren kâğıt şeritler, öncesinde içerisinde tartıldıkları tüplere geri konarak tekrar tartıldı. Örnek toplama sonrası ile öncesi arasındaki ağırlık farkı DOS yoğunluğu 1 olarak kabul edilerek hacim=kütle x yoğunluk formülünde DOS hacmi hesaplandı (Kuru ve ark., 1998).

* PerioPaper® GCF Collection Strips, NY, ABD



Resim 3. Diş eti oluğu sıvısı toplanması

5.6. Klinik İşlemler

5.6.1. Başlangıç periodontal tedavi

Dahil edilen hastalara önce periodontal hastalıklar, hastalığın etkeni olan MDP hakkında bilgi verilerek MDP'nin uzaklaştırılmasının önemi anlatıldı. Yumuşak diş fırçası ile *Modifiye Bass* yöntemiyle (Poyato-Ferrera ve ark., 2003) diş fırçalama ve diş ipi/arayüz fırçası kullanımını içeren ağız hijyen eğitimi verildi. Periodontitis gruplarında ultrasonik alet[1] ve el aletleri[2] ile ilk seansta tüm ağız supragingival DYT sonra seçilen bir kadrandan başlanarak lokal anestezi[3] altında subgingival DYT ve KYD işlemi toplam 4 seansta 4 haftada yapıldı. Her seansın sonunda lastik fırça ve cila patı ile polisaj işlemi gerçekleştirildi. BPT süresince hastalara herhangi bir antibiyotik veya antimikrobiyal ilaç verilmedi. Her seans ağız hijyeni eğitimi tekrar edildi.

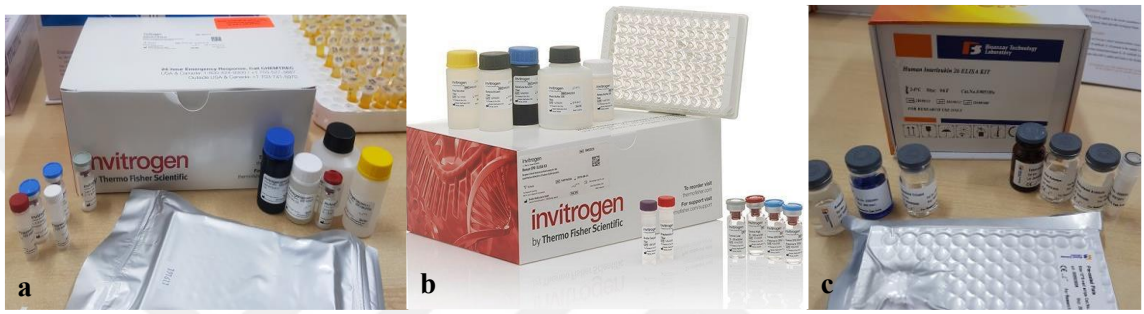
BPT'leri tamamlanan hastaların tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda serum, tükürük ve DOS örnekleri tekrar alındı, ağız içi fotoğrafları çekildi, ağız hijyen seviyeleri kontrol edildi

[1] Woodpecker UDS-A, Guilin Woodpecker Medical Instrument Co., LTD., Çin
[2] EverEdge® Gracey, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy Ins. Co., ABD
[3] Ultracain® D-S forte, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Almanya.

ve klinik ölçümleri tekrar yapıldı. Yapılan değerlendirme sonrasında ihtiyaç duyulan bölgelere supragingival DYT ve polisaj işlemleri uygulandı. Çalışmanın takip süresi tamamlandıktan sonra yapılan değerlendirmede gerekli görülen bölgelere periodontal cerrahi tedaviler yapıldı.

5.7. Biyokimyasal İşlemler

Serum, tükürük ve DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri her bir proteine spesifik dizayn edilmiş *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (Heftdal ve ark.) kitleri[1,2,3] kullanılarak (Resim 4) *sandwic*h ELISA yöntemi ile belirlendi.



Resim 4. ELISA kitleri **a.** *Thermo Scientific* IL-6 ELISA kiti, **b.** *Thermo Scientific* IL-10 ELISA kiti, **c.** BT-LAB IL-26 ELISA kiti

5.7.1. Tükürük örneklerinin hazırlanması

Toplanan tükürükleri örnekleri analiz gününe kadar -80°C'de saklandı. Analiz gününden bir gün önce +4°C'de 1 gece bekletildi, ve skuamöz hücrelerin ve debrislerin uzaklaştırılması için biyokimyasal analiz öncesi tükürük örnekleri 5000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi (Resim 5) (Kaushik ve ark., 2011).

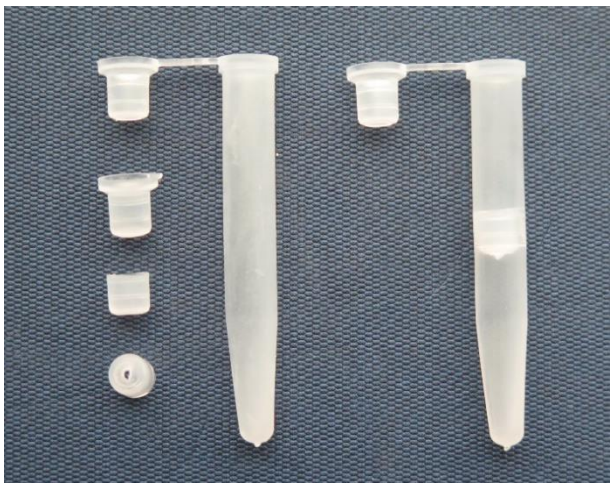
[1]Human IL-6 Elisa kit, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, ABD;
[2]Human IL-26 Elisa Kit, Bioassay Technology Laboratory, Şangay, Çin;
[3]Human IL-10 Elisa kit, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, ABD



Resim 5. Tükürüğün hazırlanmasında santrifüj işlemi

5.7.2. Diş eti oluğu sıvısı örneklerinin hazırlanması

DOS örnekleri -80 C'de muhafaza edildikleri dolaptan çıkartılıp oda sıcaklığında çözülmeleri beklendi. Elüsyon işleminden önce *beckman* tüpleri* özel olarak hazırlandı (Kuru ve ark., 1998). Bu aşamada 500 ml'lik *beckman* tüplerinin iç kısmının yarısına kadar ortasından delinmiş başka bir *beckman* tüpünün kapak kısmı, tüp zarar görmeyecek şekilde yerleştirildi (Resim 6).



Resim 6. Elüsyon işlemi için özel olarak hazırlanmış *beckman* tüpü

DOS içeren kağıt şeritler bu özel olarak hazırlanmış *beckman* tüplerinin içine konuldu ve sonra üzerlerine 50 ml distile su eklenerek 11,000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi

* Beckman® Type 500uL microcentrifuge tubes, Kaliforniya, ABD

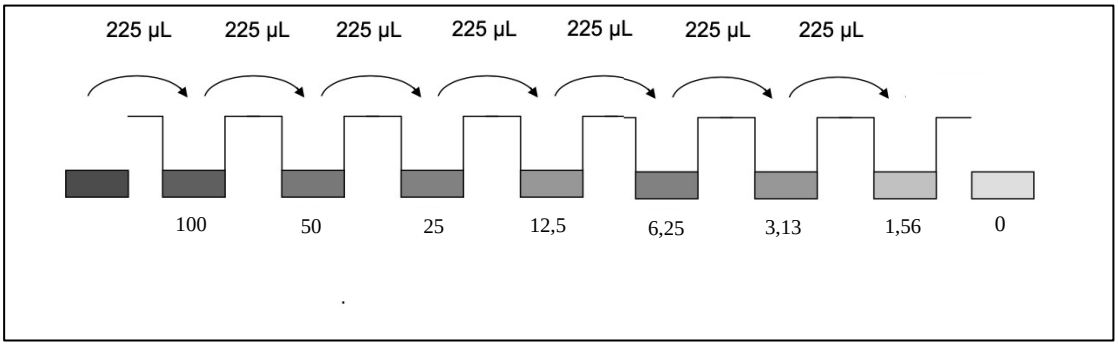
(Resim 7) (Griffiths ve ark., 1988). Bu işlem aynı şekilde sırasıyla 50 ml ve 100 ml distile su eklenerek iki defa daha tekrarlandı. Santrifüj işlemi sonunda *beckman* tüplerinin alt kısmında 200 ml elüsyon sıvısı toplandı. Tüplerin orta kısmı steril bistüri yardımıyla kesildi ve mikro pipet yardımıyla elüsyon sıvısı steril polipropilen tüpe aktarıldı. Örnekler +4°C'de 1 gece bekletildi ve sonra analize alındı.



Resim 7. Diş eti oluğu sıvısı hazırlanmsında santrifüj işlemi

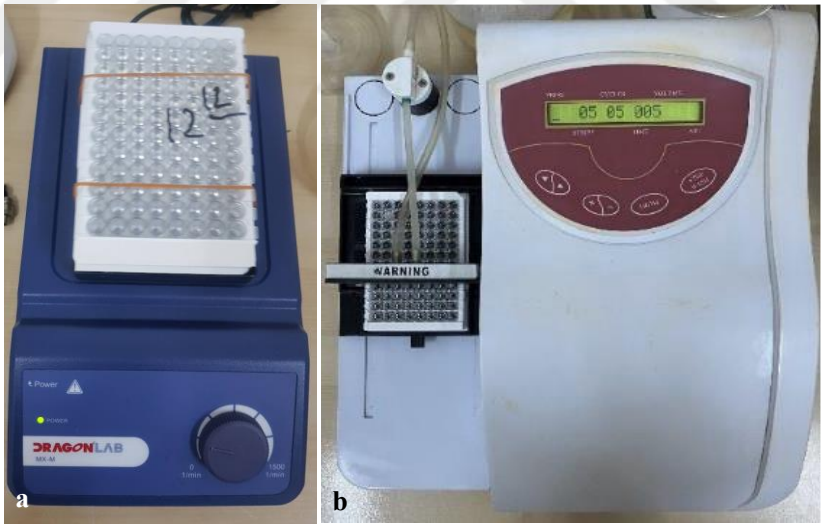
5.7.3. Serum, tükürük ve DOS IL-6 seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti kullanım kılavuzuna göre +4°C'den çıkarılan kit, serum, tükürük ve DOS örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi için 10 dk bekletildi. İlk olarak liyofilize rekombinant IL-6 standardına 300 µl distile su ilave dilerek 200 pg/ml konsantrasyonunda stok çözelti elde edildi. Konsantre formda bulunan *Assay Buffer*'ın (5 ml) üstüne 95 ml distile su ekleyip 100 ml hacme sahip çözelti oluşturuldu. Dilüsyon işlemi için ayrılan 7 tüpün hepsine önceden hazırlanan *Assay Buffer*'dan 225 µl eklendi. Hazırlanan referans standart çözeltiden 225 µl, 1. tüpe eklenip karışıtırıldı ve 100 pg/ml konsantrasyonundaki ilk standart çözelti elde edildi. İlk tüpten 225 µl dilüsyon pipetlendi ve ikinci tüpe aktarıldı. Bu işlem 7 tüp tamamlanana kadar tekrarlandı. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 225 µl aktarılması sonucunda sırasıyla 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56 pg/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler elde edildi. Mikroplaka içindeki standart kuyucuklarına sırasıyla standart çözeltilerden 100 µl eklendi ve bir kuyucuk boş bırakıldı (Şekil 8).



Şekil 8. IL-6 için standart dilüsyon işlemi

Kalan boş kuyucuğa otomatik pipet yardımıyla 100 µl *Assay Buffer* yerleştirildi. Sonra *Assay Buffer*'dan 50 µl örnek kuyucuklarına eklendi ve ardından üzerine serum, tükürük ve DOS örneklerinden 50 µl eklendi. Distile su ile 1:100 oranında dilüe edilen biyotin konjugatından 50 µl tüm kuyucuklara ilave edildi ve mikroplakanın üstü yapışkan bant ile kaplandı. Oda sıcaklığında (18-25°C) 400 rpm yatay karıştırıcıda[1] 2 saat inkübasyona bırakıldı (Resim 8a). İnkübasyon süresinin sonunda otomatik yıkama cihazın[2] ile kuyucukların içindeki sıvılar boşaltıldı. Kuyucuklar, önceden hazırlanmış olan yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı (Resim 8b)

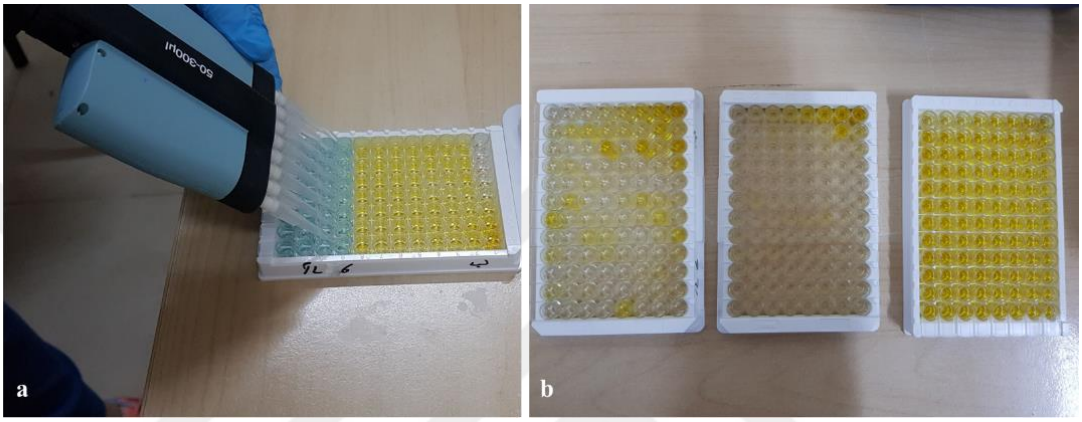


Resim 8. Biyokimyasal analizde **a**. yatay karıştırıcıda inkübasyon işlemi, b. otomatik yıkama cihazında yıkama işlemi

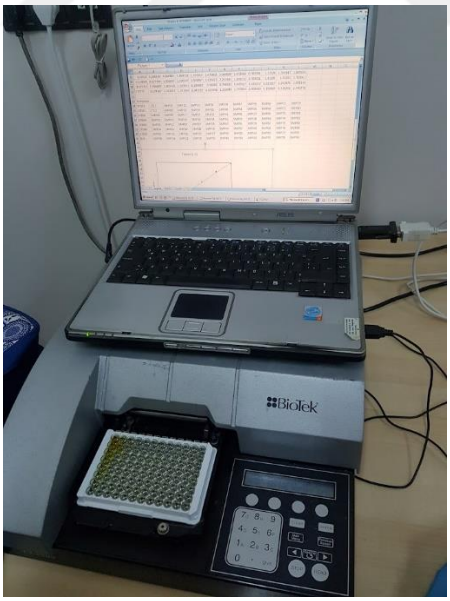
Yıkama işlemini takiben her kuyucuğa 100 µl dilüe edilmiş *Streptavidin-HRP* eklendi ve plakanın üzeri tekrardan adeziv film tabakası ile kapatıldı. Oda sıcaklığında (18-25°C) 400 rpm yatay karıştırıcıda 1 saat inkübe edildi. Belirtilen sürenin sonunda

[1] MX-M yatay karıştırıcı, DLAB, Çin
[2] BioTek El406 mikroplaka yıkama cihazı, Winooski, VT, ABD

kuyucuklar, daha önce uygulanan yıkama işlemleri ile aynı şekilde yıkandı. Yıkama sonrasında, her bir kuyucuğa substrat çözeltisinden 100 µl eklendi. Direkt ışığa maruz kalmasını önleyerek oda sıcaklığında (18-25°C) 10 dk beklendi. Son olarak her kuyucuğa 50 µl durdurucu çözelti eklendi (Resim 9a). Maviden sarı renge renk değişimi gözlemlendi (Resim 9b). Hemen sonrasında mikroplakalar ELISA okuyucuya* yerleştirilerek, standart ve örneklerin bulunduğu kuyucuklar optik yoğunluğu 450 nm'de okutuldu (Resim 10).



Resim 9. a. Her bir kuyucuğa durudurma solüsyonu eklenmesi, **b.** Bütün kuyucuklarda sarı renge değişim için beklenmesi işlemi

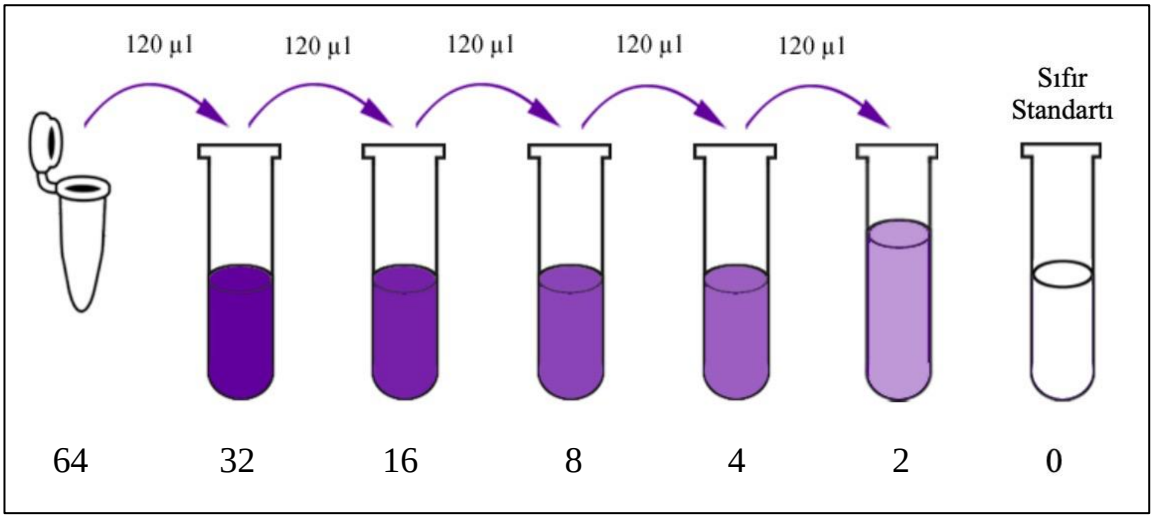


Resim 10. Mikroplakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi ve absorbansların okunması işlemi

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

5.7.4. Serum, tükürük ve DOS IL-26 seviyelerinin belirlenmesi

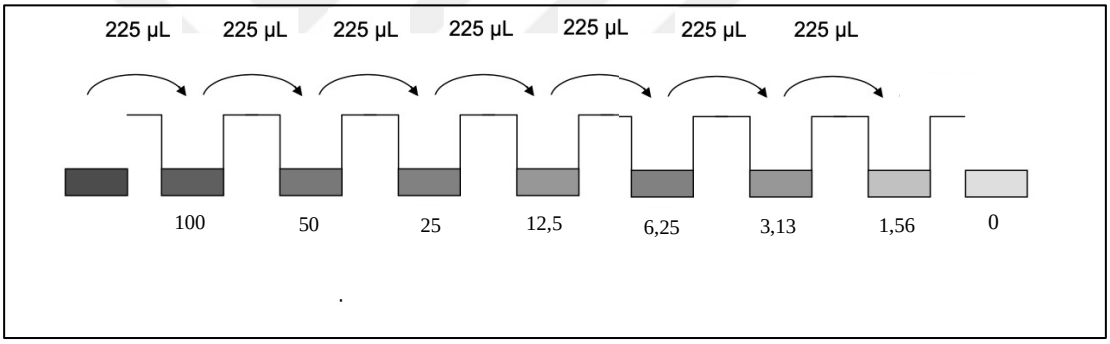
ELISA kiti, serum,tükürük ve DOS örnekleri oda sıcaklığına getirildikten sonra standart çözeltiler hazırlandı. Dilüsyon işlemi için ayrılan 5 adet tüpe 120 µl standart seyreltme solüsyonu eklendi. Kit içerisin bulunan 120 µl (64 ng/ml) IL-26 stok standart çözeltiden ilk tüpe 120 µl ilave edildi. Böylelikle konsantrasyonu 32 pg/ml olan birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 120 µl aktarılması sonucu 1:2 oranında olacak şekilde sırasıyla 32, 16, 8, 4, 2 ng/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı (Şekil 9). Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakada yer alan kuyucuklara her bir standarttan 50 µl olacak şekilde koyuldu, 2 kuyucuk boş bırakıldı. Örnek kuyucuklarına 40 µl serum, tükürük ve DOS örneklerinden eklendi ve üzerine 10 µl anti-IL-26 antikorundan eklendi. Daha sonra tüm standart ve örnek kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Mikroplaka karıştırıldı ve üzeri yapışkan bant ile kapatılarak 37°C 1 saat inkübasyona bırakıldı. Sürenin sonunda daha önceden hazırlanan yıkama solüsyonu ile otomatik yıkama cihazı kullanılarak her bir kuyucuk 5 kez yıkandı ve kağıt havlu ile kurutuldu. Kurulama işlemi sonrası her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat A çözeltisi, sonra 50 µl substrat B çözeltisinden eklendi ve üzeri film ile kapatıldı. Karanlık bir ortamda, 37°C sıcaklıkta 10 dk inkübe edildi. Sürenin sonunda her bir kuyucuğa 50 µl durdurucu çözeltiden eklendi ve 10 dk içerisinde mikroplaka, ELISA okuyucuya yerleştirilerek optik yoğunluğu 450 nm'de okutuldu.



Şekil 9. IL-26 için standart dilüsyon işlemi

5.7.5. Serum, tükürük ve DOS IL-10 seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti kullanım kılavuzuna göre +4°C'den çıkarılan kit, serum, tükürük ve DOS örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi için 10 dk bekletildi. İlk olarak IL-10 referans standardına 300 µl distile su ilave dilerek 200 pg/ml konsantrasyonunda stok çözelti elde edildi. Konsantre formda bulunan *Assay Buffer*'ın (5 ml) üstüne 95 ml distile su ekleyip 100 ml hacme sahip çözelti oluşturuldu. Dilüsyon işlemi için ayrılan 7 tüpün hepsine önceden hazırlanan *Assay Buffer*'dan 225 µl eklendi. Hazırlanan standart çözeltiden 225 µl, birinci tüpe eklenip karışıtırıldı ve 100 pg/ml konsantrasyonundaki ilk standart çözelti elde edildi. İlk tüpten 225 µl dilüsyon pipetlendi ve ikinci tüpe aktarıldı. Bu işlem 7 tüp tamamlanana kadar tekrarladı. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 225µl aktarılması sonucunda sırasıyla 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56 pg/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler elde edildi, son tüp boş bırakıldı (Şekil 10).



Şekil 10. IL-10 için standart dilüsyon işlemi

Doksan altı kuyucuk bulunan mikroplaka içindeki kuyucuklara sırasıyla otomatik pipet ile standart çözeltilerden 100 µl eklendi, bir kuyucuk boş bırakıldı. Kalan boş kuyucuğa otomatik pipet yardımıyla 100 µl *Assay Buffer* yerleştirildi. *Assay Buffer*'dan 50 µl örnek kuyucuklarına eklendi ve ardından üzerine serum, tükürük, DOS örneklerinden 50 µl eklendi. Distile su ile 1:100 oranında dilüe edilen biyotin konjugatından 50 µl tüm kuyucuklara eklendi ve plakanın üstü yapışkan bant ile kaplandı. Oda sıcaklığında (18-25°C) 400 rpm yatay karıştırıcıda 2 saat inkübe edildi. Belirtilen sürenin sonunda kuyucuklardaki sıvılar dikkatle aspire edildi ve kullanım kılavuzuna göre daha önceden hazırlanmış olan yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kez yıkandı. Yıkama işlemini takiben her kuyucuğa 100 µl dilüe edilmiş *Streptavidin-HRP* eklendi ve plakanın üzeri tekrardan adeziv film tabakası ile kapatıldı. Oda sıcaklığında (18-25°C) 400 rpm yatay karıştırıcıda 1 saat inkübe edildi. Belirtilen

sürenin sonunda kuyucuklar, daha önce uygulanan yıkama işlemleri ile aynı olacak şekilde yıkandı. Yıkama sonrasında, her bir kuyucuğa substrat çözeltisinden 100 µl eklendi. Direkt ışığa maruz kalmasını önleyerek oda sıcaklığında (18-25°C) 10 dk beklendi. Son basamak olarak her kuyucuğa 50 µl durdurucu solüsyon konuldu ve maviden sarı renge renk değişimi gözlemlendi. Takiben mikroplaka ELISA okuyucuya yerleştirilerek, standart ve örneklerin bulunduğu kuyucukların optik yoğunluğu 450 nm'de okutuldu.

5.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versiyon 23 paket programı[1] kullanıldı. Klinik ve laboratuvar verilerinin sunulmasında ve değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Bütün klinik ve biyokimyasal verilerin dağılımına *Shapiro-Wilk* testi ile bakıldı. Cinsiyet oranlarının gruplar arası karşılaştırılması *Chi-Square* testi kullanılarak yapıldı. Dağılımın normal olmadığı durumlarda aynı gruba ait tekrarlayan verilerin grup içi çoklu değerlendirilmesinde *Friedman* testi kullanıldı. Bu test sonucunda anlamlılık tespit edilen parametrelerin dönemler arası ikili karşılaştırmasında *Bonferroni* düzeltmeli *Wilcoxon* testi uygulandı. Gruplar arası çoklu karşılaştırmada *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı. Bu test sonucunda anlamlılık tespit edilen parametrelerin gruplar arası ikili karşılaştırmasında *Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney-U* testi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlara *Spearman's Rank* korelasyon testi kullanılarak bakıldı. Periodontal hastalık ile biyokimyasal moleküller arasındaki ilişkileri belirlemek için multinominal lojistik regresyon analizi kullanıldı. Serum, tükürük ve DOS IL-6, IL-10 ve IL-26'nın EIII-DB-P ve EIII-DC-P'i teşhis edebilme özelliği alıcı işlem karakteristikleri analizinde (*Receiver Operating Characteristic* [ROC]); özgüllük, duyarlılık ve eğri altında kalan alan (*Area under the curve* [AUC]) hesaplanarak değerlendirildi. *Cut-off* değeri, duyarlılık ve özgüllük toplamı için en uygun değer olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

[*] IBM SPSS Statistic for Windows, version 23.0. IBM Inc., ABD

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Başlangıçta 75 bireyin dahil edildiği çalışmadan, EIII-DB-P grubunda bir hasta 1. ay kontrol döneminde antibiyotik kullandığı için gruptan çıkartıldı. Yaşları 30 ile 55 arasında değişen 31'i kadın, 43'ü erkek olmak üzere toplam 74 birey çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verilerine ilişkin dağılımlar Tablo 3'te gösterilmektedir.

Bireylerin yaş ortalaması sağlıklı grupta 41,20±6,17; EIII-DB-P grubunda 42,17±7,21 ve EIII-DC-P grubunda 42,54±7,10 olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilemedi (p>0,05). Sağlıklı grubun %52'sinin, EIII-DB-P grubunun %33'ünün, EIII-DC-P grubunun %40'ının kadın olduğu tespit edildi. Gruplar arası cinsiyetler karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05). Sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları diş sayısı açısından değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu (p<0,0001), Sağlıklı grubun diş sayısının EIII-DB-P (p=0,048) ve EIII-DC-P (p<0,0001) grupların diş sayılarına göre daha fazla olduğu görüldü. Periodontitisli gruplar toplam diş sayısı açısından gruplar arası karşılaştırıldığında da EIII-DB-P grubunun EIII-DC-P grubundan anlamlı daha fazla dişi olduğu saptandı (p=0,039).

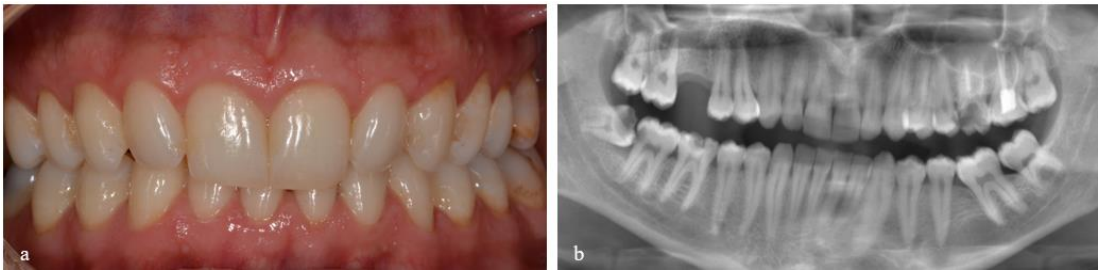
Tablo 3. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

	Sağlıklı Grup (N= 25)	**EIII-DB-P Grubu (N= 24)**	**EIII-DC-P Grubu (N= 25)**	***p****
Yaş				
Medyan	41	45	43	
Ort±SS	41,20±6,17	42,17±7,21	42,54±7,10	0,816
Min-Max	31-49	30-55	30-55	
Cinsiyet n (%)				
Kadın	13 (52)	8 (33)	10 (40)	0,388
Erkek	12 (48)	16 (67)	15 (60)	
Diş sayısı				
Medyan	28	27	26	**<0,0001**
Ort±SS	27,28±1,60	26,25±2,31	25,38±1,98	
Min-Max	22-28	22-28	22-28	

EIII-DB-P: Evre III derece B periodontitis, EIII-DC-P: Evre III derece C periodontitis, Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min-Max: minimum-maksimum, *_Kruskal Wallis_ test veya _Chi-square_ test, p<0,05.

6.2. Klinik Veriler

Çalışmada bulunan 3 gruba ait birer hastanın başlangıç radyografisi ile BPT öncesi ve sonrası ağız içi klinik görüntüsü Resim 11, 12, 13 'te görülmektedir.



Resim 11. Periodontal olarak sağlıklı guruba ait bir hastanın **a**. ağız içi görüntüsü, **b**. panaromik radyografik görüntüsü



Resim 12. EIII-DB-P gurubuna ait bir hastanın **a**. BPT öncesi ağız içi görüntüsü, **b**. BPT öncesi panaromik radyografik görüntüsü, **c.** BPT sonrası 1. ay ağız içi görüntüsü, **d.** BPT sonrası 3. ay ağız içi görüntüsü



Resim 13. EIII-DC-P gurubuna ait bir hastanın **a**. BPT öncesi ağız içi görüntüsü, **b**. BPT öncesi panaromik radyografik görüntüsü, **c.** BPT sonrası 1. ay ağız içi görüntüsü, **d.** BPT sonrası 3. ay ağız içi görüntüsü

Çalışmada yer alan gruplara ait klinik parametrelerin ve DOS hacminin gruplar arası ve grup içi karşılaştımaları Tablo 4'da gösterilmektedir. Başlangıç Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS değerlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırmalarında anlamlı fark bulundu (p<0,0001). Başlangıç Pİ değeri sağlıklı grupta periodontitisli gruplara göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilirken (p<0,0001), periodontitisli gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,052). Pİ değeri tedavi gruplarında grup içi karşılaştırıldığında, başlangıca göre BPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana geldi (p<0,0001). Bu dönemlerde Pİ değerlerinin tedavi grupları arası karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Başlangıç ile BPT sonrası 3. ay arasındaki değişim EIII-DC-P grubuna kıyasla EIII-DB-P grubunda daha yüksek bulundu (p=0,010).

Başlangıç Gİ ve SK değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmalarında, sağlıklı grupta her iki periodontitisli gruptan da istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla, p<0,0001 ve p<0,0001). Başlangıç Gİ değeri periodontitisli gruplar arasında benzer bulunurken (p=0,067); SK değerinin, EIII-DB-P grubunda EIII-DC-P grubuna göre daha düşük olduğu saptandı (p=0,043). Gİ ve SK değerleri periodontitisli gruplarda grup içi karşılaştırıldığında, başlangıca göre BPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (p<0,0001). Bu dönemlerde Gİ değerlerinin tedavi grupları arasında benzer olduğu gözlenirken (p>0,05), SK değerleri EIII-DC-P grubunda EIII-DB-P grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, p=0,024 ve p=0,029). Başlangıç ile BPT sonrası 3. ay arasındaki Gİ ve SK değerlerindeki değişim tedavi gruplarında benzerdi (sırasıyla, p=0,160 ve p=0,350).

Başlangıç SD ve KAS değerleri sağlıklı grupta periodontitisli gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edildi (p<0,0001). Başlangıç SD değerinin periodontitisli gruplar arasında benzer olduğu görülürken (p=0,186), KAS değerinin, EIII-DC-P grubunda EIII-DB-P grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (p=0,008). SD ve KAS değerleri periodontitisli tedavi gruplarında grup içi kıyaslanmasında başlangıca göre BPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatiksel olarak azaldığı tespit edildi (p<0,0001). Bu ölçüm dönemlerinde SD ve KAS değerleri EIII-DC-P grubunda EIII-DB-P grubuna göre anlamlı daha yüksekti (p<0,05). Başlangıç ile BPT sonrası 3. ay arasındaki SD ve KAS değerlerindeki değişim periodontitis grupları arasında benzerdi (sırasıyla, p=0,940 ve p=0,700).

Başlangıç DOS hacminin sağlıklı grupta EIII-DC-P ve EIII-DB-P gruplarına göre daha düşük olduğu (p<0,0001), ancak EIII-DC-P ve EIII-DB-P grupları arasında fark olmadığı gözlendi (p=0,816). Periodontitisli grupların, grup içi çoklu karşılaştırmasında DOS hacminde istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0,0001). Her iki periodontitis grubunda da başlangıca göre 1. ve 3. ayda azalma meydana geldi (p<0,05). Başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki DOS hacmindeki değişim EIII-DC-P ve EIII-DB-P grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=1,000).

Tablo 4. Klinik parametrelerin ve DOS hacminin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

		Sağlıklı Grup (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (A)	**EIII-DB-P Grubu (N=24) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (B)**	**EIII-DC-P Grubu (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (C)**	$p^{*(A-B-C)}$	$p^{\dagger(A-B)}$	$p^{\dagger(A-C)}$	$p^{\dagger(B-C)}$
Pİ	**Başlangıç**	0,11 (0,00-0,27) 0,10±0,06	2,17 (2,11-2,93) 2,41±0,25	2,29 (1,54-3,00) 2,28±0,39	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0.052
	1. ay		0,11 (0,00-0,39) 0,19±0,20	0,20 (0,00-0,83) 0,25±0,24				0,161
	3. ay		0,07 (0,00-0,41) 0,15±0,10	0,17 (0,00-0,68) 0,20±0,12				0,070
	***p*‡**		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		2,25 (2,01-2,85) 2.31±0.27	2,01 (1,37-2,93) 2.08±0.42				**0,010**
Gİ	**Başlangıç**	0,07 (0,00-0,11) 0,05±0,04	1,69 (1,34-2,40) 1,76±0,29	1,92 (1,27-2,08) 1,85±0,24	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,067
	1. ay		0,11 (0,03-0,54) 0,15±0,14	0,16 (0,03-0,36) 0,17±0,11				0,534
	3. ay		0,07 (0,01-0,33) 0,09±0,08	0,10 (0,00-0,40) 0,11±0,10				0,370
	***p*‡**		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		1,63 (1,21-2,39) 1,67±0,30	1,78 (1,27-2,04) 1,74±0,24				0,160
SK (%)	**Başlangıç**	6,55 (1,92-9,26) 6,48±1,85	71,47 (47,02-100,00) 74,60±19,34	91,03 (26,67-100,00) 84,41±20,28	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	**0,043**
	1. ay		12,14 (3,47-27,16) 13,22±7,24	16,67 (2,67-48,72) 22,37±14,47				**0,024**
	3. ay		11,11 (5,95-26,19) 12,18±5,71	14,49 (5,33-40,12) 16,40±8,69				**0,029**
	***p*‡**		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		61,20 (38,69-87,68) 62,42±18,04	76,29 (21,34-90,38) 68,00±19,46				0,350

EIII-DB-P: Evre III Derece B Periodontitis, EIII-DC-P: Evre III Derece C Periodontitis, Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min-Max: minimum-maksimum, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, **Kruskal Wallis* testi, †Bonferroni düzeltmeli *Mann-Whitney U*-testi veya *Mann Whitney U*-testi, ‡*Friedman* testi, p<0,05.

Tablo 4. Klinik parametrelerin ve DOS hacminin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması (Devamı)

		Sağlıklı Grup (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (A)	EIII-DB-P Grubu (N=24) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (B)	EIII-DC-P Grubu (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (C)	$p^{*(A-B-C)}$	$p^{\dagger(A-B)}$	$p^{\dagger(A-C)}$	$p^{\dagger(B-C)}$
SD (mm)	**Başlangıç**	1,87 (1,51-2,32) 1,87±0,17	3,71 (3,44-5,94) 4,02±0,55	4,03 (2,81-7,79) 4,25±0,85	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,186
	1. ay		2,84 (2,14-3,35) 2,78±0,34	3,17 (1,94-4,42) 3,21±0,74				**0,027**
	3. ay		2,52 (2,23-3,06) 2,59±0,25	2,87 (1,85-3,76) 2,89±0,55				**0,022**
	$p^{\ddagger}$		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		1,29 (0,66-2,44) 1,43±0,58	1,39 (0,44-2,03) 1,36±0,46				0,940
KAS (mm)	**Başlangıç**	1,87 (1,52-2,32) 1,88±0,17	4,09 (3,60-5,33) 4,27±0,59	4,59 (1,69-7,66) 4,75±1,20	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	**0,008**
	1. ay		3,18 (2,64-3,84) 3,21±0,35	3,57 (2,95-5,86) 4,17±0,98				**<0,0001**
	3. ay		2,98 (2,61-3,86) 3,07±0,36	3,71 (0,02-5,42) 3,71±1,39				**0,002**
	$p^{\ddagger}$		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		1,07 (0,29-2,50) 1,20±0,67	0,93 (-1,26-4,14) 1,04±1,12				0,700
DOS Hacmi (µl)	**Başlangıç**	0,01 (0,01-0,02) 0,02±0,01	0,06 (0,01-0,20) 0,06±0,05	0,05 (0,01-0,15) 0,06±0,05	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,816
	1. ay		0,02 (0,01-0,08) 0,03±0,02	0,02 (0,01-0,25) 0,04±0,07				0,698
	3. ay		0,02 (0,01-0,06) 0,02±0,01	0,02(0,01-0,05) 0,02±0,01				0,214
	$p^{\ddagger}$		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		-0,01 (-0,19-0,00) -0,04±0,05	-0,02 (-0,13-0,00) -0,04±0,05				1,000

EIII-DB-P: Evre III Derece B Periodontitis, EIII-DC-P: Evre III Derece C Periodontitis, Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min-Max: minimum-maksimum, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, DOS: diş eti oluğu sıvısı, **Kruskal Wallis* testi, †Bonferroni düzeltmeli *Mann-Whitney U*-testi veya *Mann Whitney U*-testi, ‡*Friedman* testi, p<0,05.

6.3. Biyokimyasal Veriler

6.3.1. Serum IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri

Çalışma gruplarının serum IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri Tablo 5'te gösterilmektedir. Başlangıç serum IL-6 seviyelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,001). Sağlıklı bireylerin başlangıç serum IL-6 seviyesinin, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının seviyelerine göre daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla, p=0,002 ve p=0,001). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç ve BPT sonrası 1. ve 3. ay serum IL-6 seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında benzer olduğu tespit edildi (sırasıyla, p=0,683, p=0,801, p=0,426). BPT sonrası 1. ve 3. ayda, periodontitisli grupların serum IL-6 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki serum IL-6 seviyesindeki değişiminin EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında benzer olduğu görüldü (p=0,404).

Sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupların başlangıç serum IL-26 seviyelerinin benzer olduğu tespit edildi (p>0,05). EIII-DB-P grubunun BPT öncesi ve sonrası 1. ve 3. aylardaki serum IL-26 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırmada anlamlı azalma bulundu (p=0,030). EIII-DC-P grubunda ise serum IL-26 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki serum IL-26 seviyesindeki değişim EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında benzer olduğu bulundu (p=1,000).

Sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında başlangıç serum IL-10 seviyeleri karşılaştırıldığında herhangi bir fark tespit edilmedi (p>0,05). Ayrıca, periodontitisli tedavi gruplarının başlangıç, BPT sonrası 1. ve 3. ay serum IL-10 seviyeleri grup içi çoklu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). Başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki serum IL-10 seviyesindeki değişimin EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında benzer olduğu görüldü (p=0,613).

Tablo 5. Çalışma gruplarının serum IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

		Sağlıklı Grup (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (A)	**EIII-DB-P Grubu (N=24) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (B)**	**EIII-DC-P Grubu (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (C)**	***p**(A-B-C)**	***p*†(A-B)**	***p*†(A-C)**	***p*†(B-C)**
IL-6 (pg/ml)	**Başlangıç**	1,17 (0,13–6,82) 1,87±1,68	2,34 (1,26-15,39) 3,88±3,61	2,67 (1,25-8,74) 3,66±2,22	**0,001**	**0,002**	**0,001**	0,683
	1. ay		3,05 (0,76-6,30) 3,23±2,07	1,98 (0,82-7,43) 2,81±1,92				0,801
	3. ay		2,97 (1,18-6,19) 3,50±1,43	3,15 (0,40-6,18) 3,22±1,80				0,426
	***p*‡**		0,959	0,054				
	Δ0-3		-0,19 (-4,67-13,31) 0,38±4,37	0,40 (-4,47-6,47) 0,44±2,61				0,404
IL-26 (pg/ml)	**Başlangıç**	3,47 (1,19-14,60) 3,76±1,45	3,38 (2,97-9,94) 4,30±2,30	3,66 (2,28-11,22) 4,59±2,46	0,753	0,617	0,429	0,876
	1. ay		3,29 (2,32-4,65) 3,36±0,62	3,11 (1,39-10,39) 3,45±1,57				0,521
	3. ay		3,18 (1,64-3,73) 3,00±0,55	3,10 (1,54-4,54) 3,04±0,65				1,000
	***p*‡**		**0,030**	0,152				
	Δ0-3		0,24 (-0,74-7,97) 1,29±2,75	0,53(-1,17-9,24) 1,55±2,75				1,000
IL-10 (pg/ml)	**Başlangıç**	3,63 (1,09-14,60) 4,35±2,76	3,40 (0,09-6,80) 3,21±2,11	3,07 (0,55-10,48) 3,74±2,51	0,369	0,263	0,193	0,785
	1. ay		3,07 (0,79-8,37) 3,50±1,89	4,90 (0,20-9,65) 3,86±2,91				0,938
	3. ay		4,26 (1,19-21,49) 5,70±5,37	3,63 (1,33-11,32) 4,47±2,83				0,669
	***p*‡**		0,446	0,107				
	Δ0-3		-1,11 (-18,78-5,17) -2,49±5,95	-0,84 (-5,23-5,26) -0,73±2,76				0,613

EIII-DB-P: Evre III Derece B Periodontitis, EIII-DC-P: Evre III Derece C Periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum, IL-6: İnterlökin 6, IL-26: İnterlökin 26, IL-10: İnterlökin 10, pg: Pikogram, ml: Mililitre, **Kruskal Wallis* testi, †Bonferroni düzeltmeli *Mann-Whitney U*-testi veya *Mann Whitney U*-testi, ‡*Friedman* testi, p<0,05.

6.3.2. Tükürük IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri

Grupların tükürük IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri Tablo 6'da gösterilmektedir. Başlangıç tükürük IL-6 seviyesinin sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arası çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark saptandı (p<0,0001). Sağlıklı grup tükürük IL-6 seviyesi EIII-DB-P ve E-III-DC-P gruplarına göre daha düşük seviyede tespit edildi (p<0,0001). Periodontitisli grupların başlangıç tükürük IL-6 seviyelerinin ise benzer olduğu görüldü (p=0,341). Her iki periodontitisli grubun BPT öncesi ve sonrası 1. ve 3. aylardaki tükürük IL-6 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,0001). Periodontitisli grupların 1. ve 3. aylardaki tükürük IL-6 seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki tükürük IL-6 seviyesindeki değişim EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında benzer olduğu tespit edildi (p=0,655).

Başlangıçta sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının tükürük IL-26 seviyelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0,0001). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının tükürük IL-26 seviyelerinin sağlıklı grubun seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, p=0,004 ve p<0,0001), ancak her iki periodontitis grubunun başlangıç seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,120). Periodontitisli grupların BPT sonrası 1. ve 3. aylardaki tükürük IL-26 seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının BPT öncesi ve sonrası 1. ve 3. aylardaki tükürük IL-26 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki tükürük IL-26 seviyelerindeki değişim periodontitisli gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05).

Gruplar arası başlangıç tükürük IL-10 seviyelerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark tespit edildi (p=0,032). Sağlıklı grubun başlangıç tükürük IL-10 seviyesinin EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupların seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, p=0,039 ve p=0,015). Bununla birlikte, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,845). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının BPT öncesi ve sonrası tükürük IL-10 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi (p<0,0001). BPT sonrası 1. ve 3. ay tükürük IL-10 seviyeleri periodontitisli

gruplar arasında karşılaştırıldığında 1. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmaz iken (p=0,088), 3. ayda EIII-DB-P grubunda EIII-DC-P grubundan yüksek olduğu saptandı (p=0,002). Başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki tükürük IL-10 seviyelerindeki değişimin periodontitisli gruplar arasında benzer olduğu görüldü (p>0,05).

Tablo 6. Çalışma gruplarının tükürük IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

		Sağlıklı Grup (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (A)	**EIII-DB-P Grubu (N=24) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (B)**	**EIII-DC-P Grubu (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (C)**	***p**(A-B-C)**	***p*†(A-B)**	***p*†(A-C)**	***p*†(B-C)**
IL-6 (pg/ml)	**Başlangıç**	1,51 (0,14–6,54) 2,05±1,97	7,96 (3,32-39,63) 13,89±12,43	8,08 (2,47-34,48) 10,89±8,00	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,341
	1. ay		3,29 (2,32-4,65) 5,31±3,93	3,18 (2,13-20,21) 5,21±5,14				0,068
	3. ay		4,72 (0,88-13,68) 5,43±3,86	2,39 (1,03-13,62) 4,17±4,02				0,268
	***p*‡**		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		4,08 (-2,12-37,07) 8,45±11,56	5,97 (-11,11-18,86) 6,72±7,31				0,655
IL-26 (pg/ml)	**Başlangıç**	5,38 (2,70–7,53) 5,40±0,98	6,02 (5,08-6,78) 5,97±0,47	6,26 (4,68-6,77) 6,14±0,55	**<0,0001**	**0,004**	**<0,0001**	0,120
	1. ay		6,05 (5,42-6,55) 6,00±0,34	5,98 (3,84-7,01) 5,92±0,79				1,000
	3. ay		6,17 (5,00–7,19) 6,08±0,59	6,14 (5,00-6,88) 6,04±0,57				0,726
	***p*‡**		0,223	0,152				
	Δ0-3		-0,01 (-0,95-0,45) -0,11±0,43	0,20 (-1,04-1,31) 0,10±0,73				1,000
IL-10 (pg/ml)	**Başlangıç**	4,18 (0,08–8,02) 3,93 ± 2,00	2,94 (2,30-5,13) 3,17±0,79	2,90 (1,88-4,09) 2,95±0,54	**0,032**	**0,039**	**0,015**	0,845
	1. ay		4,96 (3,23-7,06) 4,81±1,12	3,66 (2,98-7,42) 4,20±1,37				0,088
	3. ay		5,96 (3,06-9,49) 6,00±1,66	4,69 (1,97-8,13) 4,63±1,67				**0,002**
	***p*‡**		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		-2,12 (-6,68-4,72) -2,20±2,83	-1,72 (-5,23-0,84) -1,68±1,69				0,294

EIII-DB-P: Evre III Derece B Periodontitis, EIII-DC-P: Evre III Derece C Periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum, IL-6: İnterlökin 6, IL-26: İnterlökin 26, IL-10: İnterlökin 10, pg: Pikogram, ml: Mililitre, **Kruskal Wallis* testi, †Bonferroni düzeltmeli *Mann-Whitney U*-testi veya *Mann Whitney U*-testi, ‡*Friedman* testi, p<0,05.

6.3.3. Diş eti oluğu sıvısı IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri

Gruplara ait DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri Tablo 7'de verilmektedir. Sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç DOS IL-6 seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlendi (p<0,0001). Sağlıklı grubun DOS IL-6 seviyesi EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarına göre daha düşük bulundu (p<0,0001), EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında ise herhangi bir fark saptanmadı (p=0,907). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının BPT sonrası 1. ve 3. aylardaki DOS IL-6 seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,613 ve p=0,586). Tedavi uygulanan periodontitisli gruplarının BPT öncesi ve sonrası DOS IL-6 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırmasında anlamlı azalma olduğu tespit edildi (p<0.0001). Periodontitis gruplarında başlangıç ve 3. ay arasındaki DOS IL-6 seviyeleri değişiminin benzer olduğu görüldü (p=0,876).

Başlangıç DOS IL-26 seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,0001). DOS IL-26 seviyesi, sağlıklı grupta EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu (p<0,0001). EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında ise başlangıç seviyeleri arasında herhangi bir fark gözlenmedi (p=1,000). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının BPT öncesi ve sonrası DOS IL-26 seviyelerinin grup içi çoklu karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlendi (p<0,0001). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının BPT sonrası 1. ve 3. aylardaki DOS IL-26 seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,641 ve p=0,312). DOS IL-26 seviyelerinde başlangıca göre BPT sonrası 3. aydaki değişim açışından EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında fark gözlenmedi (p>0,05).

Sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç DOS IL-10 seviyelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0,0001). Sağlıklı grupta her iki periodontitisli gruplara göre DOS IL-10 seviyesinin daha yüksek olduğu bulundu (p<0,0001), EIII-DB-P ile EIII-DC-P gruplarının başlangıç değerleri arasında ise herhangi bir fark gözlenmedi (p=0,698). EIII-DB-P ile EIII-DC-P gruplarının BPT sonrası 1. ve 3. ay DOS IL-10 seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında da anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). BPT öncesi ve sonrası 1 ve 3 aylardaki DOS IL-10 seviyelerinin grup içi karşılaştırmasında EIII-DB-P ve EIII-DC-

P gruplarında istatistiksel anlamlı artış olduğu görüldü (sırasıyla p=0,001 ve p<0,0001). Periodontitisli tedavi uygulanan gruplar arasında başlangıç ile BPT sonrası 3 ay değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,586).

Tablo 7. Çalışma gruplarının diş eti oluğu sıvısı IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

		Sağlıklı Grup (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (A)	EIII-DB-P Grubu (N=24) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (B)	EIII-DC-P Grubu (N=25) Medyan (Min-Max) Ort ±SS (C)	$p^{*(A-B-C)}$	$p^{\dagger(A-B)}$	$p^{\dagger(A-C)}$	$p^{\dagger(B-C)}$
IL-6 (pg)	**Başlangıç**	0,01 (0,01–0,05) 0,01±0,01	0,79 (0,02–1,45) 0,62±0,49	0,17 (0,03-3,86) 0,85±1,29	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,907
	1. ay		0,06 (0,01-0,78) 0,17±0,23	0,08 (0,01-1,21) 0,21±0,34				0,613
	3. ay		0,08 (0,01-0,54) 0,14±0,18	0,05 (0,01-0,46) 0,12±0,15				0,586
	$p^{\ddagger}$		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		0,46 (-0,09-1,41) 0,49±0,46	0,12 (0,01-3,64) 0,73±1,14				0,876
IL-26 (pg)	**Başlangıç**	0,02 (0,01–0,07) 0,03±0,02	0,37 (0,04-1,23) 0,38±0,33	0,15 (0,08-0,93) 0,36±0,30	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	1,000
	1. ay		0,09 (0,01-0,48) 0,15±0,15	0,10 (0,02-1,61) 0,26±0,432				0,641
	3. ay		0,09 (0,04-0,38) 0,13±0,11	0,08 (0,02-0,29) 0,10±0,08				0,312
	$p^{\ddagger}$		**<0,0001**	**<0,0001**				
	Δ0-3		0,09 (-0,01-1,14) 0,25±0,33	0,13 (0,00-0,85) 0,26±0,29				0,816
IL-10 (pg)	**Başlangıç**	0,07 (0,02-0,61) 0,13±0,14	0,02 (0,01-0,27) 0,04±0,06	0,02 (0,01-0,23) 0,04±0,06	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	0,698
	1. ay		0,03 (0,01-0,28) 0,06±0,08	0,03 (0,01-0,30) 0,07±0,09				0,641
	3. ay		0,05 (0,01-0,41) 0,10±0,11	0,05 (0,02-0,28) 0,10±0,09				0,437
	$p^{\ddagger}$		**0,014**	**<0,0001**				
	Δ0-3		-0,03 (-0,39-0,25) -0,06±0,13	-0,02 (-0,23-0,01) -0,06±0,08				0,586

EIII-DB-P: Evre III Derece B Periodontitis, EIII-DC-P: Evre III Derece C Periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum, IL-6: İnterlökin 6, IL-26: İnterlökin 26, IL-10: İnterlökin 10, pg: Pikogram, **Kruskal Wallis* testi, †Bonferroni düzeltmeli *Mann-Whitney U*-testi veya *Mann Whitney U*-testi, ‡*Friedman* testi, p<0,05.

6.4. Korelasyonlar

6.4.1. Tüm bireylerin başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreleri arasında korelasyonlar

Sağlıklı, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç biyokimyasal parametreleri ile klinik parametreleri ve birbirleriyle olan korelasyonu Tablo 8'de verilmektedir. Serum IL-6 ile Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS klinik parametreler arasında pozitif korelasyon gözlenirken (p<0,05 veya p<0,01), serum IL-6 ile yaş ve DOS hacmi arasında korelasyon saptanmadı (p>0,05). Serum IL-26 ile yaş, klinik parametreler ve DOS hacmi arasında korelasyon saptanmadı (p>0,05). Serum IL-10 ile Gİ ve DOS hacmi arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla, p<0,01 ve p<0,05), ancak yaş, Pİ, SK, SD ve KAS parametreleri ile aralarında herhangi bir korelasyon gözlenmedi (p>0,05). Başlangıçta, tükürük IL-6 ve IL-26 ile Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS klinik parametreleri arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05 veya p<0,01). Tükürük IL-6, DOS hacmi ile pozitif korelasyon gösterdi (p<0,01). Tükürük IL-10 ise, Gİ, SK ve KAS parametreliyle negatif korelasyon gösterirken (p<0,05 veya p<0,01), yaş, Pİ, SD ve DOS hacmi ile aralarında herhangi bir korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Başlangıç DOS IL-6 ve IL-26 ile Pİ, Gİ, SK, SD, KAS ve DOS hacmi arasında pozitif korelasyon bulunurken (p<0,01), DOS IL-10 ile Pİ, Gİ, SK, SD, KAS arasında negatif korelasyon görüldü (p<0,01).

Serum IL-6 ile DOS ve tükürük IL-6 ve IL-26 arasında pozitif korelasyon bulundu (p<0,05 veya p<0,01). Serum IL-26 ile sadece tükürük IL-26 arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,01). Serum IL-10 ise sadece tükürük IL-10 ile pozitif korelasyon gösterdi (p<0,05).

Tükürük IL-6 ile DOS ve serum IL-6, DOS IL-26 arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,01). Tükürük IL-26 ile DOS ve serum IL-26, serum IL-6 arasında pozitif korelasyon gözlendi (p<0,05 veya p<0,01). Tükürük IL-10 ile biyokimyasal parametrelerden sadece DOS ve serum IL-10 arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p<0,05 veya p<0,01).

DOS IL-6 ile serum, tükürük IL-6 ve DOS IL-26 arasında pozitif korelasyon bulundu (p<0,05 veya p<0,01) . DOS IL-26 ile tükürük IL-26, serum, tükürük ve DOS IL-6'nın seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05 veya p<0,01). DOS IL-10 ile

biyokimyasal parametrelerden sadece tükürük IL-10 arasında pozitif korelasyon görüldü (p<0,01).

Tablo 8. Bütün bireylerin başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Başlangıç parametreler (N=74)	Serum IL-6 (pg/ml) r	Serum IL-26 (pg/ml) r	Serum IL-10 (pg/ml) r	TK IL-6 (pg/ml) r	TK IL-26 (pg/ml) r	TK IL-10 (pg/ml) r	DOS IL-6 (pg) r	DOS IL-26 (pg) r	DOS IL-10 (pg) r
Yaş	-,078	,189	-,162	,167	-,141	,224	,125	,125	,051
Pİ	**,304****	,110	-,212	**,679****	**,240***	-,167	**,690****	**,679****	**-,341****
Gİ	**,277***	,182	**-,316****	**,468****	**,369****	**-,436****	**,587****	**,588****	**-,442****
SK (%)	**,391****	,052	-,221	**,546****	**,388****	**-,346****	**,634****	**,631****	**-,482****
SD (mm)	**,351****	,106	-,024	**,479****	**,426****	**-,253***	**,579****	**,553****	**-,359****
KAS (mm)	**,297****	,044	-,107	**,495****	**,353****	**-,269***	**,458****	**,432****	**-,468****
DOS hacmi (µl)	,073	-,061	**-,247***	**,613****	,215	-,180	**,819****	**,900****	-,144
Serum IL-6 (pg/ml)		,142	-,053	**,362****	**,460****	,005	**,294***	**,280***	-,181
Serum IL-26 (pg/ml)			-,164	-,045	**,334****	-,026	,077	,029	,037
Serum IL-10 (pg/ml)				-,083	,016	**,239***	-,193	-,225	,081
TK IL-6 (pg/ml)					**,266***	,073	**,714****	**,725****	-,172
TK IL-26 (pg/ml)						-,154	**,278***	**,305****	-,193
TK IL-10 (pg/ml)							-,116	-,163	**,345****
DOS IL-6 (pg)								**,928****	-,139
DOS IL-26 (pg)									-,214
DOS IL-10 (pg)									

r: korelasyon katsayısı, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, DOS: diş eti oluğu sıvısı, TK: tükürük, IL: interlökin, pg: pikogram, ml: mililitre, *Spearman* korelasyon testi, *p<0,05, **p<0,01.

6.4.2. Tedavi edilen grupların başlangıç ve 3. ay klinik ve biyokimyasal parametreleri arasında korelasyonlar

Tedavi gruplarının başlangıç ve BPT sonrası 3. aydaki klinik ve biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile korelasyonu Tablo 9'da gösterilmektedir. Serum IL-6 başlangıçta klinik parametrelerle herhangi bir korelasyon göstermedi (p>0,05), BPT sonrası 3. ayda ise klinik parametrelerden sadece KAS ile kuvvetli negatif korelasyon gösterdi (p<0,01). Serum IL-26 başlangıçta klinik parametrelerle korelasyon göstermezken (p>0,05), BPT sonrası 3. ayda Gİ ve SD ile arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05 veya p<0,01). Başlangıçta serum IL-10, klinik parametrelerden sadece Gİ ile negatif korelasyon gösterirken (p<0,05), BPT sonrasında klinik parametrelerle arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı (p>0,05).

Tükürük IL-6, başlangıçta Pİ ile pozitif korelasyon gösterirken, Gİ ve SD ile arasında negatif korelasyon gözlendi (p<0,05 veya p<0,01). Tedavi sonrasında ise tükürük IL-6 ile klinik parametrelerden sadece SK arasında negatif korelasyon bulundu (p<0,05). Başlangıçta tükürük IL-26 seviyesiyle klinik parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunmazken (p>0,05), BPT sonrası 3. ayda Pİ, Gİ, SK ile arasında pozitif

korelasyon gözlendi (p<0,05 veya p<0,01). Tükürük IL-10 seviyesiyle klinik parametrelerden Gİ ve SK arasında negatif korelasyon saptanırken (p<0,01), BPT sonrasında klinik parametreler ile arasında korelasyon görülmedi (p>0,05).

Başlangıçta DOS IL-6 seviyesi ile KAS arasında, DOS IL-26 seviyesi ile SD ve KAS arasında negatif korelasyon tespit edilir iken (p<0,05 veya p<0,01), DOS IL-10 ile klinik parametreler arasında korelasyon gözlenmedi (p>0,05). BPT sonrası 3. ayda DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri ile Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS klinik parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Başlangıçta, serum IL-6 ve IL-26 seviyeleri biyokimyasal parametrelerde sadece tükürük IL-26 seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdi (p<0,05). Tedavi sonrasında ise serum IL-6 seviyesi ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon gözlenmezken (p>0,05), serum IL-26 seviyesi ile DOS IL-6 ve IL-26 seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlendi (p<0,01). Serum IL-10 seviyesi ile sadece tükürük IL-10 ile arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p<0,05). BPT sonrasında ise tükürük IL-26 seviyesi ile arasında pozitif (p<0,05), DOS IL-26 seviyesi ile negatif korelasyon saptandı (p<0,01).

Başlangıçta tükürük IL-6 seviyesi ile tükürük IL-10, DOS IL-6 ve IL-26 seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (p<0,05 veya p<0,01). Tedavi sonrasında ise tükürük IL-6 seviyesi ile sadece tükürük IL-10 seviyesi arasında pozitif korelasyon bulundu (p<0,01). Tükürük IL-26 seviyesi ile serum IL-6 ve IL-26 seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken, BPT sonrasında serum IL-10 ile arasında pozitif, DOS IL-10 ile de arasında negatif korelasyon görüldü (p<0,05 veya p<0,01). Tükürük IL-10 seviyesi ile tükürük IL-6, serum ve DOS IL-10 seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterirken (p<0,05), BPT sonrası 3. ayda sadece tükürük IL-6 seviyesi ile arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,05).

Başlangıçta DOS IL-6 seviyesi ile tükürük IL-6, DOS IL-26 ve IL-10 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulundu (p<0,05 veya p<0,01). BPT sonrasında DOS IL-6 seviyesi ile DOS IL-26 ve IL-10 seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonun devam ettiği ve serum IL-26 seviyesi ile arasında pozitif korelasyon olduğu gözlendi (p<0,05 veya p<0,01). Başlangıçta tükürük ve DOS IL-6, DOS IL-10 seviyeleri ile arasında pozitif korelasyon saptanan DOS IL-26 seviyesinin, BPT sonrasında serum ve DOS IL-6 ve serum IL-26 seviyeleri ile arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü

(p<0,05). DOS IL-10 seviyesi ile tükürük IL-10, DOS IL-6 ve IL-26 seviyeleri arasında başlangıçta pozitif korelasyon bulundu (p<0,05 veya p<0,01); BPT sonrasında ise DOS IL-6 ile arasındaki pozitif korelasyon devam ederken, tükürük IL-26 ile arasında negatif korelasyon gözlendi (p<0,05 veya p<0,01).

Tablo 9. Tedavi edilen bireylerin başlangıç ve BPT sonrası 3. ay klinik ve biyokimyasal parametreler arası korelasyonları

Başlangıç (N=49)	Serum IL-6 (pg/ml) r	Serum IL-26 (pg/ml) r	Serum IL-10 (pg/ml) r	TK IL-6 (pg/ml) r	TK IL-26 (pg/ml) r	TK IL-10 (pg/ml) r	DOS IL-6 (pg) r	DOS IL-26 (pg) r	DOS IL-10 (pg) r
Pİ	-.111	,017	-,137	**,321***	-,225	,252	,136	,099	,201
Gİ	-,079	,204	**-,347***	**-,297***	,173	**-,431****	-,187	-,215	-,058
SK (%)	,011	-,114	-,122	-,132	,152	**-,400****	-,114	-,119	-,204
SD (mm)	-,080	,099	,246	**-,323***	,199	-,093	-,231	**-,350***	,139
KAS (mm)	-,082	,049	,004	-,172	,173	-,151	**-,461****	**-,526****	-,128
Serum IL-6 (pg/ml)		,024	,006	,026	**,310***	-,274	-,249	-,223	,052
Serum IL-26 (pg/ml)			-,242	-,214	**,403****	-,039	-,094	-,168	,137
Serum IL-10 (pg/ml)				,076	,052	**,305***	-,115	-,167	,042
TK IL-6 (pg/ml)					-,019	**,351***	**,355***	**,407****	,242
TK IL-26 (pg/ml)						-,159	-,134	-,109	-,056
TK IL-10 (pg/ml)							,227	,257	**,293***
DOS IL-6 (pg)								**,853****	**,532****
DOS IL-26 (pg)									**,385****
DOS IL-10 (pg)									
Başlangıç periodontal tedavi sonrası 3. ay (N=49)									
Pİ	-,211	,008	,020	-,159	**,431****	-,087	-,215	-,104	-,063
Gİ	,119	**,328***	,052	-,068	**,318***	,042	,056	,044	,000
SK (%)	,047	,068	,235	**-,327***	**,413****	-,207	,093	-,008	-,080
SD (mm)	,141	**,400****	-,112	-,226	-,026	-,272	,179	,176	,051
KAS (mm)	**-,475****	,003	,192	-,232	,079	-,130	-,088	-,154	-,067
Serum IL-6 (pg/ml)		.219	,019	-,064	,246	-,083	-,060	-,052	-,239
Serum IL-26 (pg/ml)			-,166	,268	,158	,046	**,440****	**,451****	,265
Serum IL-10 (pg/ml)				-,103	**,323***	,224	-,278	**-,583****	-,213
TK IL-6 (pg/ml)					-,079	**,422****	,248	,224	,134
TK IL-26 (pg/ml)						,013	-,233	-,108	**-,501****
TK IL-10 (pg/ml)							-,029	-,023	,045
DOS IL-6 (pg)								**,793****	**,296***
DOS IL-26 (pg)									,161
DOS IL-10 (pg)									

r: korelasyon katsayısı, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, DOS: diş eti oluğu sıvısı, TK: tükürük, IL: interlökin, pg: pikogram, ml: mililitre, *Spearman* korelasyon testi, *p<0,05, **p<0,01.

6.5. Biyokimyasal Parametrelerin EIII-DB-P ve EIII-DC-P Grupları ile İlişkileri

Biyokimyasal parametrelerin çalışma grupları ile aralarındaki ilişkililer Tablo 10'da gösterilmektedir. Referans olarak sağlıklı grup seçilmiştir. Yaşa göre düzenlenmemiş verilerde EIII-DB-P ile serum, tükürük ve DOS IL-6, tükürük ve DOS IL-26 seviyelerinin ilişkili olduğu gözlendi (p<0,05). Veriler yaşa göre düzenlendiğinde de serum, tükürük ve DOS IL-6, tükürük ve DOS IL-26 seviyelerinin EIII-DB-P ile ilişkisinin devam ettiği saptandı (p<0,05). Yaşa göre düzenlenmemiş ve düzenlenmiş verilerde serum IL-26 seviyesi ile EIII-DB-P arasında ilişki gözlenmedi (p>0,05). Ayrıca, yaşa göre düzenlenmemiş ve düzenlenmiş verilerde serum, tükürük ve DOS IL-10 seviyelerinin EIII-DB-P ile arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

Yaşa göre düzenlenmemiş ve düzenlenmiş verilerde serum, tükürük ve DOS IL-6, tükürük ve DOS IL-26 seviyelerinin EIII-DC-P ile ilişkili olduğu saptandı (p<0,05). Serum IL-26 seviyesi ile EIII-DC-P arasında ise herhangi bir ilişki görülmedi (p>0,05). Yaşa göre düzenlenmemiş ya da düzenlenmiş verilerde serum, tükürük ve DOS IL-10 seviyelerinin EIII-DC-P ile ilişkili olmadığı saptandı (p>0,05).

Tablo 10. Biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi

Biyokimyasal parametreler	EIII-DB-P				EIII-DC-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*
Serum IL-6 (pg/ml)	1,510 (1,039-2,194)	**0,031**	1,549 (1,050-2,287)	**0,028**	1,663 (1,150-2,406)	**0,007**	1,693 (1,154-2,484)	**0,007**
Serum IL-26 (pg/ml)	1,167 (0,854-1,595)	0,331	1,155 (0,837-1,593)	0,381	1,239 (0,918-1,672)	0,161	1,222 (0,897-1,666)	0,204
Serum IL-10 (pg/ml)	0,820 (0,618-1,089)	0,171	1,354 (0,689-2,662)	1,379	0,908 (0,722-1,142)	0,411	0,487 (0,230-1,032)	0,060
Tükürük IL-6 (pg/ml)	2,525 (1,472-4,329)	**0,001**	2,517 (1,461-4,335)	**0,001**	1,881 (1,260-2,809)	**0,002**	1,988 (1,298-3,044)	**0,002**
Tükürük IL-26 (pg/ml)	2,996 (1,168-7,686)	**0,022**	3,208 (1,198-8,593)	**0,020**	3,813 (1,500-9,692)	**0,005**	3,919 (1,518-10,120)	**0,005**
Tükürük IL-10 (pg/ml)	0,781 (0,504-1,209)	0,267	0,389 (0,104-1,462)	0,162	0,678 (0,427-1,078)	0,101	0,218 (0,046-1,032)	0,055
DOS IL-6 (pg)	1,964 (1,259-3,066)	**0,003**	1,967 (1,261-3,070)	**0,003**	1,799 (1,223-2,648)	**0,003**	1,821 (1,221-2,717)	**0,003**
DOS IL-26 (pg)	44,978 (5,163-391,795)	**0,001**	49,460 (5,288-462,582)	**0,001**	65,896 (6,014-721,965)	**0,001**	78,742 (5,760-1076,471)	**0,001**
DOS IL-10 (pg)	0,846 (0,716-0,987)	0,050	1,124 (0,754-33,634)	0,134	1,526 (1,447-4,699)	0,059	5,842 (2,862-12,930)	0,852

EIII-DB-P: Evre III Derece B Periodontitis, EIII-DC-P: Evre III Derece C Periodontitis, GA: güven aralığı, IL: interlökin, pg: pikogram, ml: mililitre, Multinominal lojistik regresyon analizi, referans grup: sağlıklı grup, $p<0,05$.

6.6. Alıcı İşlem Karakteristik Analizi

6.6.1. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyler ile EIII-DB-P hastalarını ayırt etme yetenekleri

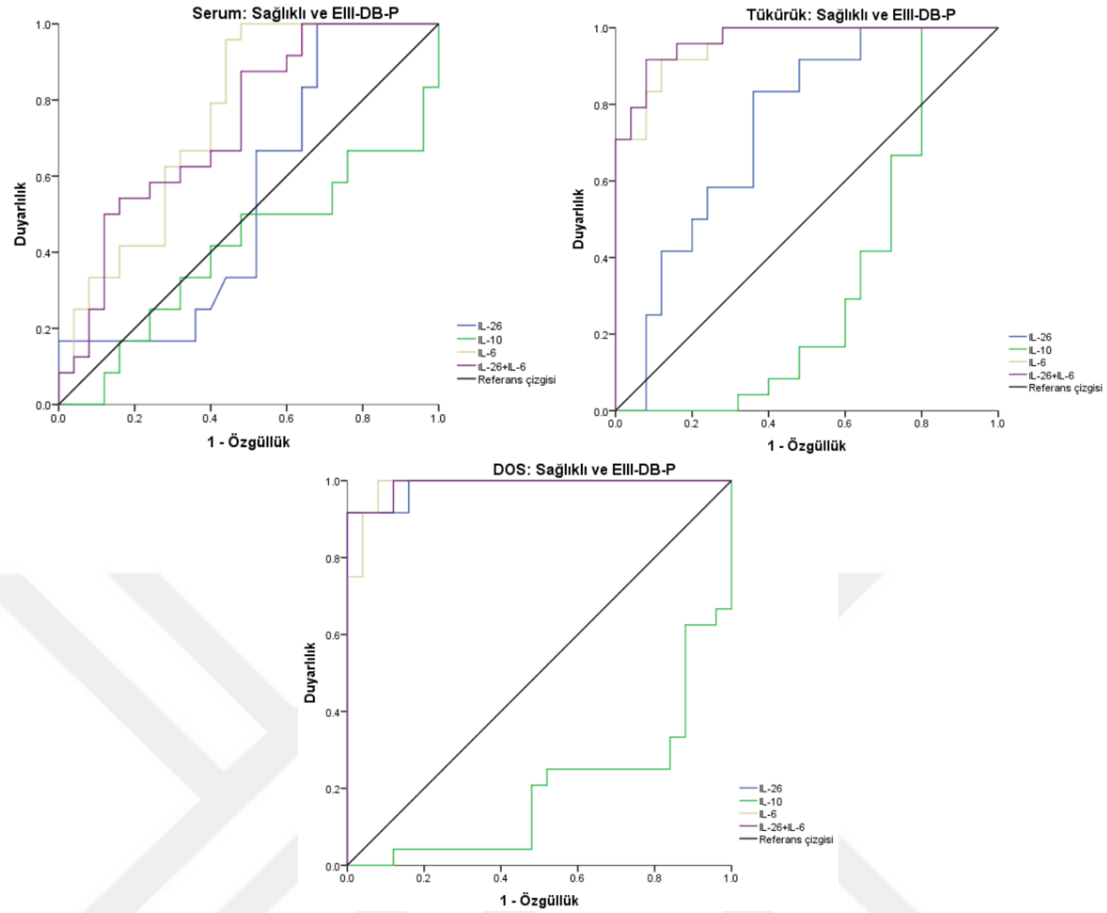
Biyokimyasal parametrelerin sağlıklı bireyler ile EIII-DB-P hastalarını ayırt etme yetenekleri hesaplamak için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 11 ve Şekil 10'da gösterilmektedir.

Serum IL-6 (AUC:0,96; *p*=0,002), tükürük IL-6 (AUC:0,96; *p*<0,001) ve tükürük IL-26'nın (AUC:0,74; *p*=0,004), DOS IL-6 ve IL-26 (AUC:0,99; *p*<0,001)'nın EIII-DB-P'i teşhis edebileceği görüldü. IL-26 ve IL-6'nın kombinasyonuna bakıldığında serumda (AUC:0,73; *p*=0,005), tükürük (AUC:0,97; *p*=0,020) ve DOS (AUC:0,99; *p*<0,001) EIII-DB-P teşhis edebileceği gözlendi. Tükürük IL-10 (AUC:0,33; *p*<0,001) ve DOS IL-10 (AUC:0,19; *p*<0,001)'un periodontal sağlığı teşhis edebileceği saptandı.

Tablo 11. Biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P grubu için ROC analizi

	Biyokimyasal Parametreler	AUC	95% (GA)	Eşik Değer	Duyarlılık-Özgüllük	*p*
Serum (pg/ml)	**IL-6**	0,76	0,62-0,90	2,07	0,63-0,68	**0,002**
	IL-26	0,54	0,37-0,71	3,38	0,50-0,48	0,617
	IL-10	0,41	0,24-0,57	3,68	0,50-0,52	0,263
	IL6+IL-26	0,73	0,59-0,87	5,72	0,63-0,64	**0,005**
Tükürük (pg/ml)	**IL-6**	0,96	0,91-1,00	4,69	0,83-0,88	**<0,001**
	IL-26	0,74	0,60-0,88	5,69	0,67-0,64	**0,004**
	IL-10	0,33	0,17-0,49	3,23	0,38-0,36	**<0,001**
	IL-6+IL-26	0,97	0,93-1,00	10,58	0,92-0,92	**0,020**
DOS (pg)	**IL-6**	0,99	0,96-1,00	0,02	0,92-0,92	**<0,001**
	IL-26	0,99	0,96-1,00	0,08	0,92-1,00	**<0,001**
	IL-10	0,19	0,07-0,32	0,04	0,25-0,24	**<0,001**
	IL6+IL-26	0,99	0,97-1,00	0,08	0,92-0,92	**<0,001**

AUC: eğrinin altında kalan alan, GA: güven aralığı, DOS: diş eti oluğu sıvısı, IL: interlökin, pg: pikogram, ml: mililitre, p<0,05.



Şekil 10. Serum (a), tükürük (b) ve DOS (c) biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P grubu için ROC eğrileri

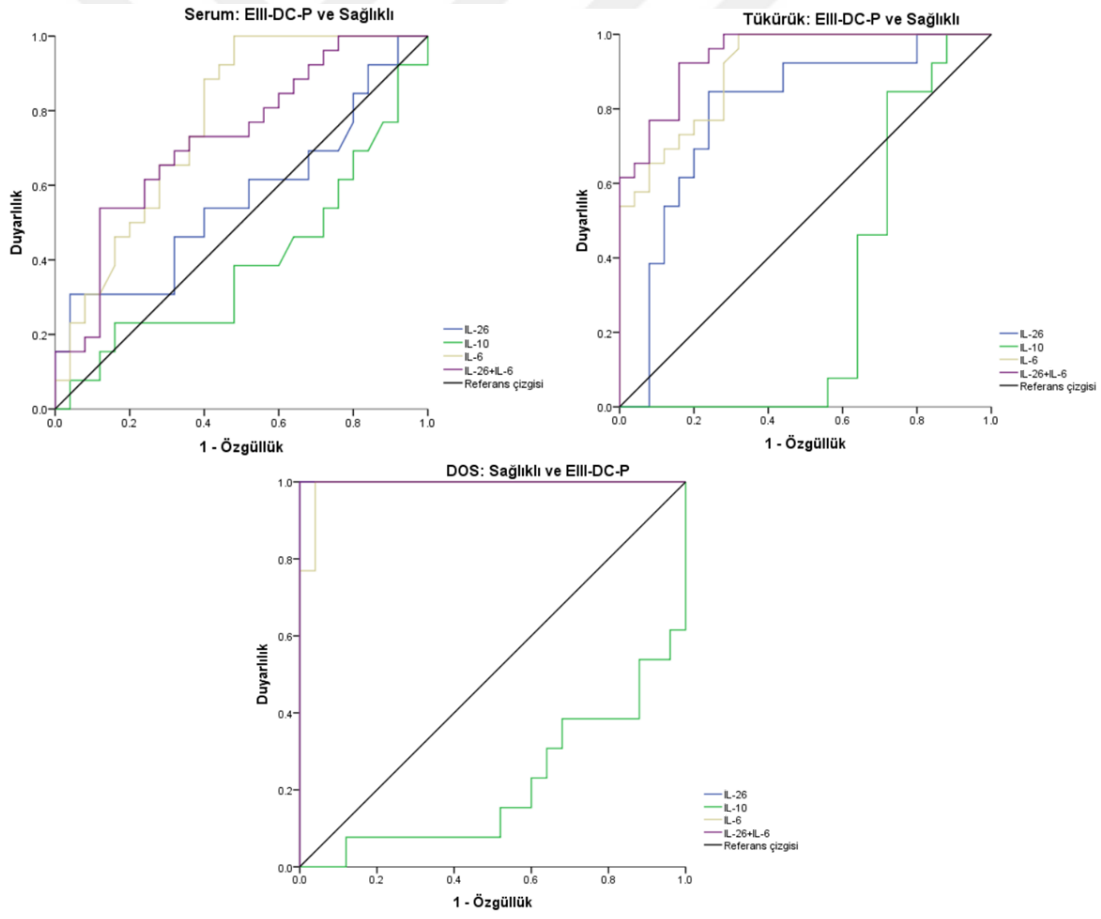
6.6.2. Biyokimyasal verilerin sağlıklı bireyler ile EIII-DC-P hastalarını ayırt etme yetenekleri

Biyokimyasal parametrelerin sağlıklı bireyler ile EIII-DC-P hastalarını ayırt etme yetenekleri hesaplamak için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 12 ve Şekil 11'da gösterilmektedir. Serum IL-6'nın (AUC:0,77; p=0,001), tükürük IL-26 (AUC:0,79; p<0,001) ve IL-6 (AUC:0,91; p<0,001) ve DOS IL-26 (AUC:1,00; p<0,001) ve IL-6 (AUC:0,99; p<0,001) EIII-DC-P'in teşhisinde kullanılabileceği görüldü. IL-26 ve IL-6'nın kombinasyonuna bakıldığı zaman ise serumda (AUC:0,73; p=0,005), tükürük (AUC:0,95; p<0,001) ve DOS (AUC:1,00; p<0,001) EIII-DC-P teşhis edebileceği gözlendi. Tükürük IL-10 (AUC:0,30; p=0,015) ve DOS IL-10 (AUC:0,21; p<0,001)'un periodontal sağlığı teşhis edebileceği saptandı.

Tablo 12. Biyokimyasal parametrelerin EIII-DC-P grubu için ROC analizi

	Biyokimyasal Parametreler	AUC	95% (GA)	Eşik Değer	Duyarlılık-Özgüllük	*p*
Serum (pg/ml)	**IL-6**	0,77	0,64-0,90	2,30	0,62-0,72	**0,001**
	IL-26	0,57	0,40-0,73	3,48	0,54-0,56	0,429
	IL-10	0,39	0,24-0,55	3,53	0,39-0,40	0,194
	IL-26+IL-6	0,73	0,59-0,87	5,95	0,69-0,68	**0,005**
Tükürük (pg/ml)	**IL-6**	0,91	0,83-0,98	3,69	0,77-0,76	**<0,001**
	IL-26	0,79	0,66-0,92	6,05	0,69-0,76	**<0,001**
	IL-10	0,30	0,14-0,47	3,19	0,39-0,36	**0,015**
	IL26+IL-6	0,95	0,89-1,00	9,39	0,85-0,84	**<0,001**
DOS (pg)	**IL-6**	0,99	0,97-1,00	0,03	0,92-0,96	**<0,001**
	IL-26	1,00	1,00-1,00	0,06	1,00-0,96	**<0,001**
	IL-10	0,21	0,09-0,33	0,04	0,31-0,32	**<0,001**
	IL-26+IL-6	1,00	1,00-1,00	0,09	1,00-0,96	**<0,001**

AUC: eğrinin altında kalan alan, GA: güven aralığı, DOS: diş eti oluğu sıvısı, IL: interlökin, pg: pikogram, ml: mililitre, p<0,05.



Şekil 11. Serum (a), tükürük (b) ve DOS (c) biyokimyasal parametrelerin EIII-DB-P grubu için ROC eğrileri

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Enflamatuvar periodontal hastalıklar, dünya genelinde birçok bireyi etkilemektedir (Graves ve ark., 2011). Periodontal hastalıkların patolojik özellikleri, enflamasyon ve bakteriyel yüke karşı immünolojik cevap sonucu meydana gelen diş destek dokularının yıkımıdır. Periodontal hastalıkların etiyolojisi, biyofilmdeki virülant mikroorganizmalarla ilişkili olmasına rağmen doku yıkımı, mikrobiyal yüke karşı gelişen immün/ enflamatuvar cevapla da ilişkilidir (Han ve ark., 2007). Periodontitis, biyofilm ve konak doku arasında iyi dengelenmiş ortak yaşamın bozulması sonucu meydana gelir ve geri dönüşümsüzdür (Dentino ve ark., 2013).

Periodontal enfeksiyonlarda erken dönem iltihabi yanıtın ilk ve en önemli basamağını oluşturan PMNL salgıladıkları lizozomal enzimlerle ve pro-enflamatuvar moleküllerle periodontal hastalıkta görülen doku yıkımına neden olurlar (Oliver ve ark., 1993). Periodontopatojenlerler ve/veya ürünleri konak dokusuna penetre olarak konağı, monosit-lenfosit ve sitokinler gibi enflamatuvar mediyatör salınımı için uyarır (Oliver ve ark., 1993). IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinler, doku hücreleri ve immün hücreler arasındaki iletişimle periodontal hastalık patofizyolojisini düzenler (Naruishi ve Nagata, 2018). İmmün yanıtlar tarafından düzenlenen enflamatuvar sitokin dengesi, enflamasyonun stabilitesinde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir (Naruishi ve Nagata, 2018). Denge bozulduğunda IL-6, osteoklast prekürsörlerinin farklılaşmasına ve osteoklastların aktivasyonuna neden olarak periodontal cep oluşumuna ve alveol kemik yıkımına yol açabilmektedir ve periodontitis gelişiminde etkili olabilmektedir (Oliver ve ark., 1993).

IL-26'nın biyolojik olarak görevleri belirsizliğini korumakla beraber, romatoid artrit ve *Crohn* hastalığı gibi enflamatuvar hastalıklar ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Corvaisier ve ark., 2012; Tengvall ve ark., 2016). Ayrıca, IL-26'nın, monositler tarafından IL-6 salgılanmasını arttırdığı bildirilmiştir (Che ve ark., 2014; Stephen-Victor ve ark., 2016). Dolayısıyla enflamatuvar hastalığın önlenmesinden ziyade ilerlemesinde etkili olduğu görülmüştür (Tengvall ve ark., 2016). Kronik enflamatuvar hastalıkların patogenezi ile periodontitis arasındaki benzerliklere dayanarak, çalışmamızda IL-26'nın periodontitisin enflamatuvar sürecindeki rolünü değerlendirmek amaçlandı.

IL-10 iyi bilinen bir anti-enflamatuvar sitokindir ve periodontal hastalık patogenezinde ve periodontal tedaviye yanıtta önemli bir role sahiptir. IL-10, monositleri ve makrofajları hedef alarak bunların immün mediyatör salınımını, antijen sunumunu ve fagositoz fonksiyonlarını etkilemektedir. Dolayısıyla hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın fonksiyonlarını baskıladığı söylenebilir (Sabat ve ark., 2010). IL-6 dahil olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak ve koruyucu antikor üretimini uyararak kemik hemostazında önemli işlevi bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2014).

Yeni sınıflamada, KAK, radyolojik kemik kaybı veya periodontal diş kaybı bakımından periodontitis şiddetine göre I, II, III, IV olmak üzere 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 birden fazla disiplinin bir arada olduğu daha ileri tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır (Papapanou ve ark., 2018). Evre IV periodontitiste tedavi cevabını etkileyen diş mobiliteleri, dentisyonun kaybına neden olabilecek periodontal kaynaklı çoklu diş kayıpları ve okluzal boyutun azalması gibi periodontitisin tedavisini zorlaştıran 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 EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları dahil edilmiştir.

BPT, hastaya ağız hijyen eğitiminin verilmesi, el aletleri ve ultrasonik cihazlarla MDP ve diş taşı uzaklaştırılması amacıyla DYT ve KYD işlemlerinin yapılması ve gerektiği durumlarda antimikrobiyal ajanların uygulanmasını kapsamaktadır (Heitz-Mayfield ve ark., 2002). Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2020 yılında tedavi yöntemleri değerlendirerek evre I, II, III periodontitis tedavisi için rehber hazırlanmıştır (Sanz ve ark., 2020). DYT ve KYD işlemlerini el aletleri veya sonik/ultrasonik aletler ile yapılmasını önermişlerdir. 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). Yapılan çalışmalarda, periodontal hastalığı olan bireylerde BPT'nin pro-enflamatuvar sitokin

seviyelerini azaltan, anti-enflamatuvar sitokin seviyelerini arttıran etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (Kinney ve ark., 2007; Sexton ve ark., 2011; Beiler ve ark., 2020). Tüm bu bilgiler doğrultusunda periodontitise sahip hastalara ağız hijyen eğitimi, el aletleri ve ultrasonik cihazlarla DYT ve KYD işlemlerini içeren BPT uygulandı.

BPT'nin uygulanmasında değişik yaklaşımlar mevcuttur. Bu yaklaşımlardan biri olan tüm ağız DYT ve KYD'nin 24 saat içinde uygulanması, fazla periodontal doku hasarına sebep olabilir ve bu durum hem konak immün cevapta pro-enflamatuvar mediyatör salgılanmasının artmasına hem de bakteriyemiye neden olabilir (Graziani ve ark., 2015). Bu sebeple Quirynen ve ark. (Quirynen ve ark., 1995), tüm ağız DYT ve KYD' ek olarak tüm ağız klorheksidinle dezenfeksiyon yapıldığı yöntemi geliştirmişlerdir. Ancak antimikrobiyal ajan kullanılması, seans süresini uzatması sebebiyle çalışmamızda bu yöntem tercih edilmedi. DYT ve KYD'nin her hafta bir kadran olacak şekilde 4 haftada tamamlanması da uygulanan diğer bir yöntemdir (Badersten ve ark., 1984; Haffajee ve ark., 1997). Seans sayısının fazla olması, subgingival bakterilerin ağız içindeki diğer bölgelerden rekolonize olması ve subgingival bölgelerde bakteri yükünün artması bu yöntemin dezavantajları arasında yer alır (Cobb, 1996; Bollen ve ark., 1998; Quirynen ve ark., 2006). Ancak, periodontal hastalıkla meydana gelen enflamasyona karşı gelişen konak cevabını arttırmaması, antimikrobiyal ajan kullanılmaması ve bakteriyemi riskinin düşük olmasından dolayı çalışmamızda BPT için bu yöntem tercih edildi.

Bilgimiz dahilinde, periodontal ve sistemik olarak sağlıklı bireyler, EIII-DB-P ve EIII-DC-P'e sahip hastalarda serum, tükürük ve DOS'da IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerini BPT öncesi ve sonrasını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, sağlıklı bireyler, EIII-DB-P ve EIII-DC-P hastalarda serum, tükürük ve DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerini incelemek ve BPT'nin bu biyokimyasal moleküllerin seyiyelerine etkisini değerlendirmek amaçlandı.

Sistemik hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler periodontal hastalıkların ilerleyişini ve tedaviye yanıtı etkileyebilmektedir. Sigara çevresel bir risk faktördür ve periodontitisin şiddetini, periodontal tedaviye karşı konağın yanıtını etkilemektedir (Könönen ve ark., 2019). Obezite, metabolik sendrom, romatoid artrit, *diabetes mellitus*, kronik böbrek hastalığı gibi çeşitli sistemik hastalık ve durumlar

periodontitisi etkilemektedir (Linden ve ark., 2013; Könönen ve ark., 2019). Bu sebeple çalışmaya sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen bireyler dahil edildi.

Son 6 ayda periodontal tedavi gören, antibiyotik kullanan, son 3 ayda anti-enflamatuvar ilaç veya kortikosteroid kullanan, hamilelik ya da laktasyon döneminde olan bireylerin konak yanıtında değişiklik gözlenebilir (Deas ve Mealey, 2010; Teughels ve ark., 2020). Bu nedenle bu bireyler çalışmamıza dahil edilmedi.

BPT sonrası meydana gelen doku iyileşmesiyle ilgili Waerhaug (Waerhaug, 1978), bağlantılı epitelinin 2. haftada yeniden oluştuğunu, fakat granülasyon dokusunun tam olgunlaşmadığını bildirmiştir. Granülasyon dokusunun olgunlaşıp kolajen liflerle yer değiştirmesinin 4-6 haftada olduğu, dolayısıyla BPT sonrası doku cevabını 4-6 hafta sonra değerlendirmek gerektiği rapor edilmiştir (Biagini ve ark., 1988; Kaldahl ve ark., 1988). Morrison ve ark. (Morrison ve ark., 1980), BPT'den 1 ay sonra periodontitisin klinik olarak şiddetinde ve SD'de azalma olduğunu, KAS kazancındaki değişikliklerin en fazla 1-3 ay içinde gerçekleştiğini bildirmiştir. Badersten ve ark. (Badersten ve ark., 1984) ise BPT sonrası doku iyileşmesinin 3 ayda tamamlandığını saptamıştır. Bu nedenle Claffey ve Polyzois (Claffey ve Polyzois, 2008) tedavinin etkinliğini değerlendirmek için başlangıç ve 3. ay ölçümlerin kullanılmasını önermiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, periodontitise sahip bireylerdeki serum, tükürük ve DOS seviyeleri üzerine BPT'nin etkisini değerlendirmek amacıyla, başlangıç ve BPT sonrası 1. ve 3. aylarda klinik ölçümler kaydedildi ve serum, tükürük ve DOS örnekleri toplandı.

Klinik parametre olarak çalışmamızda Pİ, Gİ, SD, SK ve KAS parametreleri incelendi. Pİ, MDP ve ağız hijyenini değerlendirmek için ölçüldü (Lowenguth ve Greenstein, 1995). Gİ, kanama varlığını ve enflamasyon derecesini belirlemek için (Loe ve Silness, 1963); SK ise, periodontal dokulardaki enflamasyon ile ilgili objektif veri elde etmek için kaydedildi (Lang ve ark., 1986). SD, periodontal hastalık varlığını ve seviyesini değerlendirmek; KAS ise ölçüm yapılan zamana kadar gerçekleşen periodontal yıkımı değerlendirmek için kullanıldı. Bireyin hem geçmişteki hem de güncel periodontal durumunun ve tedaviye verdiği klinik yanıtın değerlendirilmesinde SD ve KAS parametrelerinin birlikte kullanımı daha etkili olduğu bildirilmiştir (Collins ve ark., 2005; Page ve Eke, 2007).

Periodontal hastalığın şiddetini, aktivitesini ve tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek ve erken tanı ve tedavi yöntemlerini geliştirmek için klinik parametrelere ek olarak farklı vücut sıvılarında analiz edilen biyobelirteçlerin kullanılması önerilmiştir (Pussinen ve ark., 2007; Korte ve Kinney, 2016). Serum tüm doku ve organlar hakkında bilgi verebilen sistemik bir sıvıdır. Periodontitis kaynaklı oluşabilecek sistemik enflamatuvar yanıt hakkında bilgi verebilmektedir (D'Aiuto ve ark., 2004). Tükürük, bireylerden kolayca ve yeterli miktarda elde edilebilen, içeriğinde tükürük bezlerinin salgıları, DOS, nazal ve bronşiyal salgılar, serum, dökülmüş epiteli artıkları, mikroorganizmalar ve besin artıkları içeren bir vücut sıvısıdır (Kaufman ve Lamster, 2002; Korte ve Kinney, 2016) . DOS, diş eti oluğunun epitel kısmındaki kan damarlarından kaynaklanan fizyolojik bir sıvı ve aynı zamanda enflamatuvar bir eksüdadır. Hastalığın ilerlemesi sırasında DOS bileşiminde belirgin değişiklikler meydana gelir ve DOS'ta bulunan bazı mediyatörler, hastalıkla ilgili bölgesel sonuçları değerlendirmek için kullanılabilir. Birlikte ele alındığında, bulgular DOS bileşiminin potansiyel olarak doku metabolizması, enflamatuvar hücre birikimi ve bağ dokunun yeniden şekillenmesindeki subklinik değişiklikleri tespit etmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir (Barros ve ark., 2016). Tüm bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda biyobelirteçlerin değerlendirmesi için serum, tükürük ve DOS örnekleri toplantı ve BPT'nin hem sistemik hem de lokal etkisi değerlendirildi.

DOS hacminin ölçülmesi, DOS'nin içeriğindeki maddelerin konsantrasyonlarını hesaplayabilmek için önemlidir. DOS hacmi, özel kağıt şeritlerle üç farklı şekilde hesaplanabilmektedir: a) kağıt şeritlerdeki ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi, b) elektronik ölçüm cihazının kullanılması, c) kağıt şeritlerin tartılması (Hatipoğlu, 2010). Kağıt şeritlerdeki ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi, hasta başında uygulama zorluğu, değerlendirme aşamasına kadar geçen sürede örneklerde buharlaşma meydana gelmesi ve kimyasal işleme maruz kalan örneklerin başka incelemelerde kullanılamaması bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır (Griffiths, 2003). DOS hacminin ölçümünde, kullanımının kolay, hızlı ve hassas olmasından dolayı genellikle elektronik ölçüm cihazı tercih edilmektedir (Golub ve Kleinberg, 1976; Griffiths, 2003). Hassas terazi ise, ulaşılabilirliği kolaydır ve düşük miktarlardaki DOS hacminin hesaplanabilmesine olanak sağlamaktadır (Cimasoni ve Giannopoulou, 1988; Nakashima ve ark., 1994; Griffiths ve ark., 1998; Özmeriç ve

ark., 1998; Griffiths, 2003). Çalışmamızda DOS hacmi hassas terazi kullanımı ile belirlendi. Özellikle sağlıklı bireylerden elde edilen DOS'un hacimlerinin düşük olması nedeniyle biyokimyasal analizler için birden fazla bölgeden alınan DOS örnekleri birlikte incelenebilmektedir (Griffiths ve ark., 1998; Hatipoğlu, 2010). Çalışmamızda bu yöntem tercih edildi.

ELISA, antikor veya antijen varlığını belirlemek amaçlı kullanılan serolojik bir testtir ve vücut sıvılarında birden fazla protein tespitinde kullanılan etkili yöntemlerdendir. *Sandwich* ELISA ise tüm ELISA yöntemleri arasında özgüllüğü en yüksek olanıdır (Shah ve Maghsoudlou, 2016). Bu çalışmada serum, tükürük ve DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyeleri *sandwich* ELISA yöntemiyle belirlendi.

Çalışmamızda sağlıklı bireylerin yaş ortalaması, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının yaş ortalamasıyla benzerlik gösterdi. Yaş ilerledikçe periodontitis insidansının ve periodontal yıkımın arttığı göz önünde bulundurularak gruplarda benzer yaş ortalamaları tercih edildi (Prakasam ve Srinivasan, 2014).

Çalışmamıza dahil olan sağlıklı bireylerde Pİ değeri periodontitisli hastalara göre anlamlı olarak daha düşük gözlendi. MDP'nin periodontal hastalıklardaki primer etken olması (Listgarten, 1988; Kinane ve ark., 2017), Pİ değerinin periodontitisli bireylerde yüksek olmasını açıklamaktadır. Sağlıklı ve periodontal hastalığa sahip bireyler arasında Pİ değerinin bakıldığı çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (Kursunlu ve ark., 2015; Önder ve ark., 2017; Yashima ve ark., 2019; Keles Yucel ve Balli, 2021). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının Pİ değerlerinin periodontitisli gruplarda grup içi karşılaştırmasında, başlangıca göre BPT sonrası 1. ve 3. ayda istatiksel anlamlı azalma meydana geldiği saptandı. BPT ile MDP'nin uzaklaştırılması ve hastanın ağız hijyenini sağlaması Pİ değerindeki azalmayı açıklamaktadır. Bulgularımız diğer çalışmalar tarafından desteklenmektedir (Shimada ve ark., 2010; Duzagac ve ark., 2016; Torumtay ve ark., 2016; Önder ve ark., 2017; Yashima ve ark., 2019; Görgülü ve Doğan, 2022).

Sağlıklı grup ile EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç Gİ değeri ve SK yüzdesi kıyaslandığında, her iki değer de sağlıklı grupta anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Gİ ve SK, diş eti enflamasyonunu belirlemede kullanılan klinik parametreler olduğundan periodontitisli bireylerde yüksek olması beklenilen bir durumdur (Löe ve Silness, 1963; Lang ve ark., 1986). Bulgularımız diğer çalışmaların

sonuçlarıyla da uyum göstermektedir (Ramseier ve ark., 2009; Aljateeli ve ark., 2014; Gupta ve ark., 2016; Afacan ve ark., 2020; Al-Taweel ve ark., 2021). Gİ değeri ve SK yüzdesinin, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının grup içi karşılaştırılasında başlangıca göre BPT sonrası 1. ve 3. ayda anlamlı azalma olduğu görüldü. Bu bulgular, BPT sonrası diş etindeki enflamasyonda meydana gelen azalma ile ilişkili olabilir. Elde edilen sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulundu (Reis ve ark., 2014; Önder ve ark., 2017; Lobao ve ark., 2019; Yashima ve ark., 2019; Afacan ve ark., 2020). EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının SK değerleri karşılaştırıldığında başlangıçta, BPT sonrası 1. ve 3. ayda EIII-DC-P grubunda istatiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum EIII-DC-P'te enflamasyonun ve periodontal doku yıkımının daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Ancak literatürde, bu iki grup arasında herhangi bir fark olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır (Romano ve ark., 2020; Görgülü ve Doğan, 2022).

Başlangıç SD ve KAS değerleri, sağlıklı bireylerde periodontal hastalığa sahip bireylere göre tahmin edildiği gibi daha düşük bulundu. Sağlıklı bireylerde alveol kemiği ve ataşman kaybı bulunmaması bu durumu açıklamaktadır. Literatürde bulunan birçok çalışma ile bulgularımız benzerlik göstermektedir (Reis ve ark., 2014; Önder ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2020; Keles Yucel ve Balli, 2021). BPT sonrası 1. ve 3. ayda hem EIII-DB-P hem de EIII-DC-P grubunda anlamlı azalma meydana geldi. Periodontitiste bağ dokuda kolajen yıkımı görülmekte ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu kaynaklı ödem bulunmaktadır. Enflamasyonun çözünmesinde etkili olan BPT sonrası, bağlantı epitelinde tamir meydana gelir, uzun bağlantı epiteli oluşur. Ek olarak, bağ dokuda kolajen fibrillerin sayısı artar ve yeniden organize olurlar (Lindhe ve ark., 1984; Caffesse ve ark., 1995). Yapılan çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir (Reis ve ark., 2014; Afacan ve ark., 2020; Kanmaz ve ark., 2020; Keles Yucel ve ark., 2020; Görgülü ve Doğan, 2022). BPT sonrası 1. ve 3. ayda EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında SD ve KAS değerleri arasında fark bulundu. Bu BPT sonrası periodontal dokulardaki iyileşmenin EIII-DB-P grubunda daha fazla olduğunu düşündürebilir. Ancak yapılan çalışmalar, bulgularımızdan farklı olarak, her iki grup arasında herhangi bir fark belirtmemişlerdir (Romano ve ark., 2020; Görgülü ve Doğan, 2022).

IL-6'nın, periodontitis patogenezinde yer aldığını ortaya koyan çalışmalarda pro-enflamatuvar sitokin olarak ve osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Periodontitiste hem sistemik hem de lokal olarak IL-6 seviyelerini değerlendiren çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Corvaisier ve ark., 2012; George ve Janam, 2013; Gümüş ve ark., 2014; Fujii ve ark., 2017; Leira ve ark., 2019; Che ve ark., 2021; Kurgan ve ark., 2022; Şengül ve ark., 2022). Çalışmamızda, serum IL-6 seviyesi başlangıçta sağlıklı grupta her iki periodontitis grubuna göre daha düşük saptandı. Çalışmamızla paralel olarak yapılan birçok çalışmada serum IL-6 seviyesinin periodontitisli bireylerde yüksek olduğu gösterilmiştir (Shimada ve ark., 2010; George ve Janam, 2013; Gümüş ve ark., 2014; Bagavad Gita ve ark., 2019; Leira ve ark., 2019; Kurgan ve ark., 2022; Şengül ve ark., 2022). Yeni sınıflamaya göre son yıllarda yapılan iki çalışmada da EIII-DB-P hastalarının serum IL-6 seviyesinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu bulunmuştur (Kurgan ve ark., 2022) (Şengül ve ark., 2022). Periodontitiste enflamatuvar hücreler tarafından doku yıkımına sebep olan IL-6 salgılanması artarak alveol kemiği yıkımı gözlemlenmektedir (Şengül ve ark., 2022). Çalışmamızın bulgusu, serum IL-6 seviyesinin, periodontal sağlıklı bireyler ile periodontitisli hastaları ayırt etmek için sistemik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç değerleri arasında ise herhangi bir fark gözlenmedi. Serum IL-6 seviyesini hastalığın farklı ilerleme hızına sahip bireylerde değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak eski sınıflamaya göre kronik periodontitis ile agresif periodontitisin serum IL-6 seviyesini karşılaştıran bir çalışmada gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Gümüş ve ark., 2014). Literatürde, serum IL-6 periodontal hastalıkların dışında kardiyovasküler hastalık riski ve subklinik aterosklerozis ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gómez-Fernández ve ark., 2004). Çalışmaya dahil ettiğimiz periodontitis grubunu oluşturan hastalar sistemik olarak sağlıklı olduklarını bildirmiş olsalar da ateroskleroziste subklinik veya semptomsuz enflamasyon varlığı serum IL-6 seviyelerini etkilemiş olabilir. Çalışmamızda, BPT sonrası periodontitis gruplarının serum IL-6 seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bulgularımız, BPT'nin serum IL-6 seviyesi üzerinde sistemik bir etkisi olmadığını düşündürebilir. Yapılan birçok çalışma bulgularımızla paralellik göstermekle birlikte (Ide ve ark., 2003; Martinez-Herrera ve ark., 2018; Morozumi ve ark., 2018; Toker ve

ark., 2018; Yang ve ark., 2018; Yashima ve ark., 2019), BPT sonrası serum IL-6 seviyesinin azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Shimada ve ark., 2010; George ve Janam, 2013; Lobao ve ark., 2019; Keles Yucel ve Balli, 2021; Kolte ve ark., 2022). Çalışmaya dahil ettiğimiz periodontitis grubunu oluşturan hastalar sistemik olarak sağlıklı olduklarını bildirmiş olsalar da kardiyovasküler hastalıklarda subklinik enflamasyon varlığı BPT ile serumda IL-6 seviyesinde değişiklik olmamasını etkilemiş olabilir. Zhou ve ark. (Zhou ve ark., 2013), serum IL-6 seviyesinin stabil kardiyovasküler hastalık ve periodontitisi olan bireylerde BPT sonrası düştüğünü ve bu hastaların BPT ile sistemik enflamatuvar yükünün azaltılabileceğini göstermişlerdir. Kolte ve ark. (Kolte ve ark., 2022) BPT sonrası serum IL-6 seviyesinin azalmasının periodontitisli bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini de azaltabileceğini ortaya koymuşlardır. Yeni periodontal hastalık sınıflamasına göre EIII periodontitis hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak BPT sonrası 6. haftada serum IL-6 seviyesinin düştüğü bulunmuştur. Serum IL-6 seviyesindeki bu farklılık, BPT'nin sistemik etkisinden bağımsız olarak sistemik enflamatuvar yanıttaki iyileşmeye bağlı olabilir.

Çalışmamızda tükürük IL-6 seviyesi başlangıçta EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarında sağlıklı bireylere göre yüksek bulundu. Çalışmamızın bu bulgusunun literatürdeki pek çok çalışma ile benzer olduğu görülmüştür (Ebersole ve ark., 2015; Batool ve ark., 2018; Lee ve ark., 2018; Kaczyński ve ark., 2019; Keles Yucel ve ark., 2020; Kurgan ve ark., 2022; Şengül ve ark., 2022) (Reddahi ve ark., 2022). Yeni periodontal hastalık sınıflamasına göre hastaların dahil edildiği çalışmalarda, çalışmamızın bulgularına benzer olarak EIII/IV-DB-P hastalarının tükürük IL-6 seviyesi sağlıklı gruba göre yüksek olduğu bulunmuştur (Kaczyński ve ark., 2019; Kurgan ve ark., 2022; Şengül ve ark., 2022). IL-6, periodontitiste konak enflamatuvar yanıttaki periodontal yıkım ile ilişkili önemli mediyatörlerden biridir (Batool ve ark., 2018; Morozumi ve ark., 2018). Lokal olarak tükürük IL-6 seviyesinin periodontitisli hastalarda yüksek olması periodontal enflamasyon varlığını göstererek periodontal sağlık ve periodontitisin ayırt edilebilmesinde bir biyokimyasal molekül olarak kullanılabileceğini gösterebilir. Çalışmamızda EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç tükürük IL-6 seviyelerinin benzer olduğu bulundu. Reddahi ve ark. (Reddahi ve ark., 2022) tarafından yapılan çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak EIII-DB-P ve EIII-DC-P

grupları arasında fark saptanmamıştır. Batool ve ark. (Batool ve ark., 2018) yaptığı çalışmada periodontitisli bireyler hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayırmış, hafif ve orta periodontitis hastalar arasında herhangi bir fark görülmezken, şiddetli periodontitisli hastaların tükürük IL-6 seviyesinin hafif ve orta şiddetli periodontitisli hastalara göre yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda BPT sonrası EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarında tükürük IL-6 seviyesinde azalma meydana geldi. Literatürde, bulgularımızla uyumlu olarak BPT ile tükürük IL-6 seviyesinin azaldığını bildiren (Torumtay ve ark., 2016; Yuan ve ark., 2018; Al-Hamoudi ve ark., 2020; Beiler ve ark., 2020; Keles Yucel ve ark., 2020), çalışmamızdan farklı olarak ise, periodontitisli hastalarda BPT ile tedavi gruplarının tükürük IL-6 seviyelerinde değişim olmadığını bildiren (Prakasam ve Srinivasan, 2014; Lee ve ark., 2018) çalışmalar bulunmaktadır. Prakasam ve ark. (Prakasam ve Srinivasan, 2014) tükürük IL-6 seviyesinin, çalışma dahil edilen bireylerde tedavi yanıtını değerlendirmede etkili biyobelirteçler olamayabileceğini bildirmişlerdir. Periodontitiste tükürük IL-6 seviyesinin yüksek olması ve BPT ile seviyesinin azalması bu molekülün periodontal enflamasyon ile ilişkisini, periodontal hastalık patogenezinde yer alabileceğini ve hastalığın ilerleme hızının değerlendirilmesi için uygun bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda DOS IL-6 seviyelerinin başlangıçta periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerde göre daha yüksek olduğu görüldü. Bulgularımız önceki çalışmaların bulgularıyla paralellik göstermektedir (Mogi ve ark., 1999; Tymkiw ve ark., 2011; Keles ve ark., 2014; Zekeridou ve ark., 2017; Toker ve ark., 2018; Yuan ve ark., 2018; Keles Yucel ve ark., 2020; Dikilitaş ve ark., 2022). Bulgularımızdan yola çıkarak, DOS IL-6 miktarının, periodontitisin ve periodontitisli hastalarda risk altındaki bölgelerin belirlenmesinde etkili olabileceği düşünülebilinir (Dikilitaş ve ark., 2022). Çalışmamızda EIII-DB-P ve EIII-DC-P grupları arasında fark saptanmadı. Bu bulgu doğrultusunda DOS IL-6 miktarının hastalık ilerleme hızını tespit etmede kullanılamayacağı düşünülmektedir. Literatürde her iki periodontitis derecesinin DOS IL-6 seviyesini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda BPT sonrası her iki periodontitis grubunda da DOS IL-6 miktarında düşüş meydana geldi. Yeni periodontal hastalık sınıflamasına göre evre III periodontitise sahip bireylerin BPT ile DOS IL-6 seviyesini değerlendiren çalışmada çalışmamızın bulgularıyla benzer olarak DOS IL-6 miktarında azalma tespit edilmiştir (Keles Yucel ve ark., 2020). BPT ile

DOS IL-6 seviyesinde azalma olması IL-6'nın periodontitis patogenezinde rolü olduğunu düşündürmekte ve periodontitisli hastalarda BPT sonrası periodontal dokularda meydana gelen iyileşmenin lokal olarak değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bulgularımızı destekleyen çalışmalar bulunmakla beraber (Reis ve ark., 2014; Duzagac ve ark., 2016; Toker ve ark., 2018; Yashima ve ark., 2019; Keles Yucel ve ark., 2020), BPT sonrası DOS IL-6 miktarında değişim olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Erdemir ve ark., 2004; Kardeşler ve ark., 2011; Morozumi ve ark., 2018; Yuan ve ark., 2018). Çalışmalar arasında gözlemlenen farklılığın metodolojik, istatistiksel, örneklem büyüklüğü veya dahil edilme kriterleri ile ilişkili olup olmadığını göz önünde bulunduran ileri araştırmalar gerektirmektedir.

Çalışmamızda, serum, tükürük ve DOS IL-6 ile klinik periodontal parametreler arasında pozitif korelasyon gözlendi. Ayrıca serum, tükürük ve DOS IL-6'nın EIII-DB-P ve EIII-DC-P hastalıklarıyla ilişkili olduğu görüldü. ROC analizi sonucunda ise serum, tükürük ve DOS IL-6'nın EIII-DB-P ve EIII-DC-P'i teşhis edebileceği gözlendi. Bu sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (Gümüş ve ark., 2014; Keles Yucel ve ark., 2020; Isola ve ark., 2021; Dikilitaş ve ark., 2022; Reddahi ve ark., 2022). Bütün bu bulgularımız serum, tükürük ve DOS IL-6'nın periodontal hastalık patolojisinde yer aldığını, hastalığın hızı ile ilişkili olduğunu ve teşhis için kullanılabilecek bir biyokimyasal molekül olduğu görüşünü desteklemektedir.

IL-10 ailesinin yeni üyesi olan IL-26'nın, enflamatuvar cevabın başlamasında ve ilerlemesinde etkili bir sitokin olarak hareket edebileceği ve enflamasyonda pro-enflamatuvar sitokin salgılanmasını artıran bir döngü kurulmasına sebep olabileceği bildirilmiştir. IL-26'nın, lokal bağışıklık ve enflamasyona katkısı olan bir biyokimyasal molekül olarak rol oynadığı saptanmıştır (Larochette ve ark., 2019). Bilgimiz dahilinde çalışmamız periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve DOS'ta IL-26 seviyesini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda serum IL-26 seviyesi değerlendirildiğinde, başlangıçta sağlıklı bireyler ile EIII-DB-P ve EIII-DC-P hastaların seviyeleri benzer bulundu. Bununla birlikte, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç serum IL-26 seviyeleri arasında fark gözlenmedi. BPT sonrasında da tedavi gruplarında herhangi bir değişim saptanmadı. Çalışmamızda

serum IL-26, klinik parametrelerle korelasyon göstermedi ve ROC analizi sonucunda EIII-DB-P ve EIII-DC-P teşhisinde kullanılamayacağı görüldü. Ancak, bizim bulgularımızın aksine, enflamatuvar hastalıklar olan romatoid artritte (Corvaisier ve ark., 2012; Meller ve ark., 2015; Heftdal ve ark., 2017; Poli ve ark., 2017; Larochette ve ark., 2019), Behçet hastalığında (Kaabachi ve ark., 2017; Lopalco ve ark., 2017), sepsiste (Meller ve ark., 2015; Tu ve ark., 2019), enflamatuvar bağırsak hastalıkları olan *Crohn* hastalığında ve ülseratif kolitiste (Dambacher ve ark., 2009; Peng ve ark., 2016; Fujii ve ark., 2017), astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında (Che ve ark., 2021), gastrik kanser ve mide kanserinde serum IL-26 seviyesinin hasta bireylerde sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca serum IL-26 seviyesinin Behçet hastalığında, romatoid artritte ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalık şiddetiyle (Corvaisier ve ark., 2012; Kaabachi ve ark., 2017; Gowhari Shabgah ve ark., 2022) ve sepsis hastalarında mortalitenin artmasıyla (Tu ve ark., 2019) ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın bulguları, serum IL-26 seviyesinin periodontitisli bireyleri sağlıklı bireylerden ayırt etmede kullanılmayacağını düşündürmektedir. Literatürde periodontitisli bireylerin serum IL-26 seviyesini değerlendiren başka bir çalışma olmadığı için serum IL-26'nın periodontitis patogenezindeki rolünü, periodontitisli hastalardaki sistemik etkisini ve BPT'nin serum IL-26 seviyesi üzerine etkisini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda IL-26 seviyesi lokal olarak değerlendirildiğinde hem tükürük hem DOS IL-26 seviyesinin başlangıçta periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve her iki periodontitis grubunun tükürük ve DOS IL-26 seviyesinin benzer olduğu gözlendi. Corvaisier ve ark (Corvaisier ve ark., 2012) yaptıkları çalışmada bulgularımızla paralel olarak, romatoid artritli bireylerin sinoviyal sıvısındaki IL-26 seviyesini sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu tespit etmişlerdir, ayrıca romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvıdaki IL-26 seviyesinin serum IL-26 seviyesinde de yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu bulgulardan yola çıkarak sinoviyositlerin IL-26 üretiminde etkili olduğunu ve IL-26'nın lokal olarak monositler tarafından pro-enflamatuvar sitokin üretimini indükleyerek enflamatuvar sürece katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Behçet hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısındaki ve serebrospinal sıvıdaki IL-26 seviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada bulgularımızla benzer şekilde, sağlıklı bireylere göre Behçet hastalarında daha yüksek

olduğu tespit edilmiştir ve IL-26'nın enflamatuvar süreçten sorumlu olduğunu ve enflamasyonun ilerlemesinde etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Kaabachi ve ark., 2017). Fuji ve ark (Fujii ve ark., 2017) yaptıkları çalışmada da enflamatuvar bağırsak hastalığına sahip bireylerde, lokal enflame mukozada IL-26 seviyesinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca, IL-26'nın lokal enflamatuvar mediyatör salınımını tetikleyerek enflamatuvar bağırsak hastalığının patogenizinde rol oynadığını bildirmişlerdir. Bu bulgular çalışmamızın bulguları ile uyumludur. Bilgimiz dahilinde periodontitisli hastaların tükürük ve DOS IL-26 seviyesini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamakla beraber, bulgularımız periodontitisli hastalarda IL-26 seviyesinin lokal olarak yüksek olmasının periodontitis patogenezinde enflamasyonda rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. BPT'nin tükürük IL-26 seviyeleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gözlenirken, BPT ile DOS IL-26 seviyesinde azalma meydana geldi. Ayrıca tükürük ve DOS IL-26, klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdi. ROC analizine göre ise tükürük ve DOS IL-26 EIII-DB-P ve EIII-DC-P hastalarını teşhis edebileceği saptandı. Bulgularımızdan yola çıkarak, tükürük ve DOS IL-26, hasta bireylerle sağlıklı bireyleri ayırt etmek için kullanabilecek bir biyobelirteç olarak düşünülebilinir, fakat hastalığın ilerleme hızıyla ilgili bilgi vermemektedir. Çalışmamızda, EIII-DB-P ve EIII-DC-P'e sahip bireylerde BPT'nin tükürük IL-26 seviyesine etkisinin olmaması, DOS IL-26 seviyesine etki etmesi tüm ağız doku iyileşmesinden ziyade ilgili bölgeye özgü periodontal dokularda meydana gelen iyileşme ile ilgili fikir verebileceğini düşündürdü. Tüm bu bulgularımıza rağmen, yeni bir pro-enflamatuvar sitokin olan IL-26'nın periodontitisteki rolünün aydınlatılabilmesi için büyük örneklem sayısına sahip ve farklı periodontal durumları içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

IL-10, nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlardan pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltan, kemik hemostazında da RANKL oluşumunu baskılayıp, OPG üretimini arttıran periodontitis patogenezinde anti-enflamatuvar etkiye sahip bir moleküldür (Wang ve ark., 1999; Araujo-Pires ve ark., 2015) (Zhang ve ark., 2014). Çalışmamızda başlangıç serum IL-10 seviyesinin sağlıklı bireylerle periodontitise bireylerde benzer olduğu görüldü. Serum IL-10 seviyesinin başlangıçta sağlıklı bireylerle periodontitisli bireyler arasında fark olmadığını bildiren (Górska ve ark.,

2003; Cetinkaya ve ark., 2013; Chauhan ve ark., 2016; Cheng ve ark., 2018; Tan ve ark., 2020), sağlıklı bireylerde yüksek olduğunu (Passoja ve ark., 2010; Gümüş ve ark., 2014; Duzagac ve ark., 2016; Leira ve ark., 2019; Martins ve ark., 2019) ve düşük olduğunu bildiren çalışmalar (Andrukhov ve ark., 2011; Bostanci ve ark., 2017; Tan ve ark., 2020) mevcuttur. Andrukhov ve ark. (Andrukhov ve ark., 2011) yapılan çalışmalarda elde edilen verilerdeki çelişkilerin, çalışmaya dahil edilen bireylerin kriterlerindeki çeşitlilikten, subgingival biyofilmdeki bakteri yükünün farklılığından, bireylerin periodontopatojenlere karşı farklı duyarlılığından ve serumda birçok biyokimyasal molekül seyreltilmiş olarak bulunduğundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda başlangıç serum IL-10 seviyelerinin, EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarında benzer olduğu görüldü. Hastalığın ilerleme hızına göre serum IL-10 seviyelerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak kronik ve agresif periodontitisli bireylerin serum IL-10 seviyelerini karşılaştıran bir çalışmada, çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak her iki grup arasında fark tespit edilmemiştir (Cheng ve ark., 2018). Çalışmamızın bulguları, serum IL-10 seviyesinin, periodontitisin teşhisinde ve/veya ilerleme hızının değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını gösterdi. Çalışmamızda BPT sonrası EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının serum IL-10 seviyesindeki değişimde fark saptanmadı. Çalışmamızın bulgusuyla benzer olarak BPT ile serum IL-10 seviyelerinde değişiklik olmadığını (Geisinger ve ark., 2016; Toker ve ark., 2018; Martins ve ark., 2019), çalışmamızdan farklı olarak serum IL-10 seviyesinin arttığını bildiren çalışmalar (Duzagac ve ark., 2016; Torumtay ve ark., 2016; Bostanci ve ark., 2017) mevcuttur. Çalışmamızda BPT sonrası serum IL-10 seviyesinde belirgin bir değişiklik olmaması, EIII-DB-P ve EIII-DC-P hastalarında, hastalık şiddetine bağlı enflamatuvar yükün fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir. Periodontitisli hastalarda BPT sonrası periodontal dokulardaki iyileşmenin sistemik olarak değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda tükürük IL-10 seviyesinin, başlangıçta sağlıklı grupta EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarına göre yüksek olduğu tespit edildi. Bizim bulgularımızla paralel olarak tükürük IL-10 seviyesini sağlıklı bireylerde periodontitisli bireylere göre yüksek tespit eden çalışmalar bulunmaktadır (Gümüş ve ark., 2014; Prakasam ve Srinivasan, 2014; Öngöz Dede ve ark., 2017). Ancak, tükürük IL-10 seviyesinin,

sağlıklı bireyler ile periodontitise sahip bireylerde benzer olduğunu (Ramseier ve ark., 2009; Teles ve ark., 2009; Chauhan ve ark., 2016; Reddahi ve ark., 2022) ya da periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Tan ve ark., 2020; Arvikar ve ark., 2021). IL-10 seviyesini sağlıklı bireylerde periodontitisli bireylere göre yüksek olması, periodontal sağlık ile periodontitisin ayırt edilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının başlangıç tükürük IL-10 seviyesinin benzer olduğu gözlendi. Reddahi ve ark. (Reddahi ve ark., 2022) yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer olarak EIII-DB-P ve EIII-DC-P' e sahip bireyler arasında tükürük IL-10 seviyesinde fark tespit etmemişlerdir. Bu bulgular doğrultusunda, tükürük IL-10 seviyesi periodontitis ilerleme hızının değerlendirmek için kullanılmasının uygun olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda, BPT ile EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının tükürük IL-10 seviyelerinde artış gözlendi. Prakasam ve ark (Prakasam ve Srinivasan, 2014) ve Öngöz ve ark (Öngöz Dede ve ark., 2017) yaptıkları çalışmalarda, bulgularımızla benzer şekilde, BPT sonrası periodontitisli bireylerde tükürük IL-10 seviyesinin arttığını bildirmişlerdir. Anti-enflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un tükürükteki seviyesinin artması, IL-10'un periodontal enflamatuvar yanıtın lokal olarak sınırlandırılmasında düzenleyici bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (Maheshwari ve ark., 2021). Ancak bu bulguların aksine Torumtay ve ark. (Torumtay ve ark., 2016) BPT ile periodontitisli bireylerde tükürük IL-10 seviyesinin azaldığını gözlemlemiştir. BPT'nin tükürük IL-10 seviyesini değerlendiren çalışmaların bulgularındaki bu farklılıkların metodolojik, istatistiksel, örneklem büyüklüğü veya dahil edilme kriterleri ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilerek, BPT'nin tükürük IL-10 seviyesine üzerine etkisine inceleyen daha fazla sayıda araştırma ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda DOS IL-10 seviyesinin başlangıçta sağlıklı bireylerde periodontitisli bireylere göre yüksek olduğu gözlendi. DOS IL-10 seviyesini periodontitisli bireylerde düşük tespit edilmesi, periodontitiste enflamatuvar yanıtların uyarılmasıyla gelişen enflamasyon ve enflamatuvar süreçten kaynaklandığını düşündürmektedir (Gemmell ve Seymour, 2004). Ayrıca, DOS IL-10 seviyesinin periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerin ayırt edilmesinde biyokimyasal molekül olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Literatürdeki birçok çalışma bulgularımızı

destekler niteliktedir (Bozkurt ve ark., 2006; Cetinkaya ve ark., 2013; Duzagac ve ark., 2016; Öngöz Dede ve ark., 2017; Martins ve ark., 2019; Arvikar ve ark., 2021). Bostancı ve ark (Bostanci ve ark., 2017) ve Toker ve ark (Toker ve ark., 2018) yaptıkları çalışmalarda DOS IL-10 seviyesini periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu, periodontitiste IL-10'un anti-enflamatuvar görevine ek olarak pro-enflamatuvar role sahip olabileceği fikrini öne sürerek açıklamışlardır (Kinane, 2001). Çalışmamızda EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarının DOS IL-10 seviyelerinin benzer olduğu gözlendi. Farklı ilerleme hızına sahip periodontitisli hastalarda DOS IL-10 seviyesinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamakla beraber, elde ettiğimiz bulgular periodontitisin ilerleme hızını belirlemede kullanılamayacağını göstermektedir. Beklenildiği gibi, çalışmamızda BPT sonrası DOS IL-10 seviyesinin EIII-DB-P ve EIII-DC-P gruplarında arttığı tespit edildi. Enflamatuvar yanıtları sınırlandırma ve sonlandırma görevleri olan DOS IL-10 seviyesinin BPT sonrası artması, DOS IL-10 seviyelerinin periodontitisli hastalarda BPT ile meydana gelen periodontal iyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (Al-Hamoudi ve ark., 2020). Literatürde bulgularımızla uyumlu çalışmalar bulunmaktadır (Goutoudi ve ark., 2004; Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008; Duzagac ve ark., 2016; Bostanci ve ark., 2017; Öngöz Dede ve ark., 2017; Martins ve ark., 2019; Al-Hamoudi ve ark., 2020). Bununla birlikte, Reis ve ark (Reis ve ark., 2014) BPT sonrası DOS IL-10 seviyesinde değişim saptamazken Toker ve ark. (Toker ve ark., 2018) BPT sonrası DOS IL-10 seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir. Bu durum BPT sonrası doku iyileşmesine bağlı DOS hacminde azalma ile ilişkili olabilir (Goutoudi ve ark., 2004). Çalışmamızda serum IL-10 sadece Gİ ve DOS hacmiyle negatif korelasyon gösterirken, tükürük ve DOS IL-10 ve Pİ, Gİ, SK, SD, KAS parametreleriyle negatif korale olduğu görüldü. ROC analizi sonucuna göre ise tükürük ve DOS IL-10'un periodontal sağlığı teşhis edebileceği gözlendi.

Çalışmamızda ek olarak serum, tükürük ve DOS IL-6 ile tükürük ve DOS IL-26 arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Bu korelasyon periodontitis patogenezinde enflamatuvar süreçte IL-26'nın lokal olarak IL-6 üretimini etkileyerek artırabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda serum, tükürük ve DOS IL-6, tükürük ve DOS IL-26'nın EIII-DB-P ve EIII-DC-P ile ilişkili olduğu saptandı. Bu bulgular IL-6 ve IL-26'nın tespitinde kullanılabilecek güvenilir biyobelirteç

olabileceği fikrini ortaya koymaktadır. Bulgularımızla paralel olarak, IL-26'nın çeşitli kronik enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Corvaisier ve ark., 2012; Fujii ve ark., 2017; Kaabachi ve ark., 2017; Che ve ark., 2021).

Çalışmamızın limitasyonu, dahil edilen hastalar sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen bireylerden oluştuğu için sonuçlarımız tüm popülasyonunu yansıtmamasıdır. Periodontitis tüm evre ve derecelerinin dahil edildiği daha büyük örneklem sayısının olduğu, 6 ve/veya 12 ay takip dönemli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak;

- EIII-DB-P ve EIII-DC-P her iki grupta BPT ile tüm klinik parametrelerde iyileşme meydana geldiği, periodontitisin tedavisinde BPT'nin rolünün önemi görüldü.
- Serum, tükürük ve DOS IL-6 seviyelerinin periodontitis varlığında artığı, klinik periodontal parametreler ile arasında ilişkili olduğu, tükürük ve DOS seviyelerinin BPT ile azaldığı ancak serum seviyesinin BPT'den etkilenmediği ortaya kondu.
- Tükürük ve DOS IL-26 seviyelerinin periodontitis varlığında artığı, klinik parametreler ile ilişkili olduğu, DOS seviyesinin BPT sonucu oluşan klinik iyileşme ile azaldığı görüldü.
- Tükürük ve DOS IL-10 seviyesinin periodontitis varlığında azaldığı, klinik parametreler ile ilişkili olduğu, seviyelerinin BPT sonucu oluşan klinik iyileşme ile artığı görüldü.
- Serum, tükürük ve DOS IL-6, tükürük ve DOS IL-26 seviyesinin periodontitis ile ilişkili olduğu tespit edildi.
- Tükürük ve DOS IL-10 seviyesinin periodontal sağlığı değerlendirmede kullanılabileceği gösterildi.
- Serum, tükürük, DOS IL-6, IL-26 ve IL-10 seviyelerinin EIII-DB-P ve EIII-DC-P'li hastalar arasında benzer olduğu saptandı.
- Tüm bu sonuçlar ışığında, IL-6 ve IL-26'nın periodontal hastalık patogenezinde pro-enflamatuvar, IL-10'nun ise anti-enflamatuvar sitokin olarak rol oynadığı, IL-6 ve IL-26'nın periodontitisin, IL-10'nun ise periodontal sağlığın teşhisinde kullanılabileceği görüldü. IL-6, IL-26, IL-

10’nun BPT’nin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve periodontal hastalığın ilerleme hızının ayırımını yapmaya uygun olmadığı düşünüldü.

- Tükürük IL-26’nın periodontitisteki rolünün aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

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(11):1495-1502.

Al-Hamoudi N, Alsahhaf A, Al Deeb M, Alrabiah M, Vohra F, Abduljabbar T. Effect of scaling and root planing on the expression of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-9, IL-10, and IL-13) in the gingival crevicular fluid of electronic cigarette users and non-smokers with moderate chronic periodontitis. J Periodontal Implant Sci. 2020;50(2):74.

Al-Rasheed A, Scheerens H, Rennick D, Fletcher H, Tatakis D. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10. J. Dent. Res. 2003;82(8):632-635.

Al-Taweel FB, Saliem SS, Abd OH, Whawell SA. Assessment of serum interleukin-1β and interleukin-6 levels in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease. European J Gen Dent. 2021;10(02):78-83.

Aljateeli M, Koticha T, Bashutski J, Sugai JV, Braun TM, Giannobile WV, Wang HL. Surgical periodontal therapy with and without initial scaling and root planing in the management of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. J. Clin. Periodontol. 2014;41(7):693-700.

Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. J Periodontol. 2011;82(6):885-892.

Ansari G, Golpayegani M, Welbury R. Histology and embryology of the teeth and periodontium. In: Ansari G, Golpayegani MV, Welbury R, eds. Atlas of Pediatric Oral and Dental Developmental Anomalies. 1st ed. Chichester: Wiley; 2019,p:13-16.

Arai T, Hiromatsu K, Kobayashi N, Takano M, Ishida H, Nimura Y, Yoshikai Y. IL-10 is involved in the protective effect of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate on endotoxin-induced inflammatory liver injury. J. Immunol.1995;155(12):5743-5749.

Araujo-Pires AC, Vieira AE, Francisconi CF, Biguetti CC, Glowacki A, Yoshizawa S, Campanelli AP, Trombone APF, Sfeir CS, Little SR. IL-4/CCL22/CCR4 axis controls regulatory T-cell migration that suppresses inflammatory bone loss in murine experimental periodontitis. J. Bone Miner. Res. 2015;30(3):412-422.

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

Arvikar SL, Hasturk H, Strle K, Stephens D, Bolster MB, Collier DS, Kantarci A, Steere AC. Periodontal inflammation and distinct inflammatory profiles in saliva and gingival crevicular fluid compared with serum and joints in rheumatoid arthritis patients. J Periodontol. 2021;92(10):1379-1391.

Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk HD, Reinke P. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 2006;77(12):1978-1983.

Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy: II. Severely advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 1984;11(1):63-76.

Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy: I. Moderately advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 1981;8(1):57-72.

Bagavad Gita J, George AV, Pavithra N, Chandrasekaran S, Latchumanadhas K, Gnanamani A. Dysregulation of miR-146a by periodontal pathogens: A risk for acute coronary syndrome. J Periodontol. 2019;90(7):756-765.

Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. Periodontol 2000. 2016;70(1):53-64.

Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. Periodontol 2000. 2000;24(1):28-55.

Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis. BioMed Res. Int. 2018;2018.

Beiler TF, 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. Odontol. 2020;108(4):646-652.

Belibasakis GN, Johansson A, Wang Y, Chen C, Lagergård T, Kalfas S, Lerner U. Cytokine responses of human gingival fibroblasts to Actinobacillus actinomycetemcomitans cytolethal distending toxin. Cytokine. 2005;30(2):56-63.

Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. J Clin Periodontol. 2005;32 (Suppl 6):87-107.

Biagini G, Checchi L, Miccoli M, Vasi V, Castaldini C. Root curettage and gingival repair in periodontitis. J Periodontol. 1988;59(2):124-129.

Blaushild N, Michaeli Y, Steigman S. Histomorphometric study of the periodontal vasculature of the rat incisor. J Dent Res. 1992;71(12):1908-1912.

Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M. The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches Clinical and microbiological observations. J Clin Periodontol. 1998;25(1):56-66.

Bosshardt D, Lang N. The junctional epithelium: from health to disease. J Dent Res. 2005;84(1):9-20.

Bostanci V, Toker H, Senel S, Poyraz O, Akpinar A, Gorgun EP, Bakar O. Evaluation of IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial Mediterranean fever. Clin Oral Investig. 2017;21(1):469-475.

Bozkurt FY, Ay ZY, Berker E, Tepe E, Akkuş S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. Cytokine. 2006;35(3-4):180-185.

Braga TT, Agudelo JSH, Camara NOS. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. Front Immunol. 2015;6:602.

Brecx M. Histophysiology and histopathology of the gingiva. Paper presented at: J West Soc Periodontol Periodontal Abstr. 1991.

Caffesse RG, Echeverría JJ. Treatment trends in periodontics. Periodontol 2000. 2019;79(1):7-14.

Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. The rationale for periodontal therapy. Periodontol 2000. 1995;9(1):7-13.

Campbell L, Millhouse E, Malcolm J, Culshaw S. T cells, teeth and tissue destruction–what do T cells do in periodontal disease? Mol Oral Microbiol. 2016;31(6):445-456.

Carrillo JLM, Campo J, Coronado OG, Gutiérrez PTV, Cordero JFC, Juárez JV. Adipose tissue and inflammation. In: Szablewski L, eds. Adipose Tissue. 1st ed. London: Intech Open, 2018; p:93.

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; 89:1-8.

Cavalla F, Osorio C, Paredes R, Valenzuela MA, García-Sesnich J, Sorsa T, Tervahartiala T, Hernández M. Matrix metalloproteinases regulate extracellular levels of SDF-1/CXCL12, IL-6 and VEGF in hydrogen peroxide-stimulated human periodontal ligament fibroblasts. Cytokine. 2015;73(1):114-121.

Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2014;64(1):57-80.

Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 2013;84(1):84-93.

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:S74-S84.

Chauhan A, Yadav SS, Dwivedi P, Lal N, Usman K, Khattri S. Correlation of serum and salivary cytokines level with clinical parameters in metabolic syndrome with periodontitis. J Clin Lab Anal. 2016;30(5):649-655.

Che KF, Tengvall S, Levänen B, Silverpil E, Smith ME, Awad M, Vikström M, Palmberg L, Qvarfordt I, Sköld M. Interleukin-26 in antibacterial host defense of human lungs. Effects on neutrophil mobilization. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014;190(9):1022-1031.

Che KF, Tengvall S, Lindén A. Interleukin-26 in host defense and inflammatory disorders of the airways. Cytokine Growth Factor Rev. 2021;57:1-10.

Cheng W-C, Saleh F, Abuaisha Karim B, Hughes FJ, Taams LS. Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls. Clin. Exp. Immunol. 2018;194(3):380-390.

Cho M. Development and general structure of the periodontium Periodontol 2000 249 2000. 43. Cho, MI, and Garant, PR Development and general structure of the periodontium. Periodontol 2000. 2000;24(9).

Cimasoni G, Giannopoulou C. Can crevicular fluid component analysis assist in diagnosis and monitoring periodontal breakdown? Periodontology today. 1988:260-270.

Claffey N, Polyzois I. Non-surgical therapy. Clin Periodontol and implant dentistry. 2008;5:766-779.

Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: Mechanical. Ann Periodontol. 1996;1(1):443-490.

Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. J. Clin. Periodontol. 2002;29:22-32.

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(9):1450-1454.

Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(5):1108-1111.

Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, Preisser L, Blanchard S, Garo E, Hoppe E, Barré B, Audran M, Bouvard B. IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation. PLOS Biol. 2012;10(9):e1001395.

Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, Novaes Jr AB, Taba Jr M. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. J Periodontol. 2010;81(3):384-391.

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(2):156-160.

Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, De Toni E, Göke B, Diepolder HM, Auernhammer CJ, Brand S. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. Gut. 2009;58(9):1207-1217.

Darveau RP. The oral microbial consortium's interaction with the periodontal innate defense system. DNA Cell Biol. 2009;28(8):389-395.

Deas DE, Mealey BL. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. Periodontol 2000. 2010;53:154-166.

Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Sallum EA, Nociti FH, Jr., Goncalves RB, Casati MZ. Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. J Clin Periodontol. 2008;35(9):789-798.

Delatola C, Adonogianaki E, Ioannidou E. Non-surgical and supportive periodontal therapy: predictors of compliance. J Clin Periodontol. 2014;41(8):791-796.

Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. Periodontol 2000. 2013;61(1):16-53.

Dikilitaş A, Karaaslan F, Seçkin EA. Comparison of gingival crevicular fluid levels of IL-1b and IL-6 in subjects with gingivitis and stage III grade C periodontitis. Balkan Journal of Dental Medicine. 2022.

Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines. Chest. 2000;118(2):503-508.

Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000. 2001;25(1):77-88.

Dutzan N, Vernal R, Vaque JP, García-Sesnich J, Hernandez M, Abusleme L, Dezerega A, Gutkind JS, Gamonal J. Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients. J Periodontol. 2012;83(7):948-954.

Duzagac E, Cifcibasi E, Erdem M, Karabey V, Kasali K, Badur S, Cintan S. Is obesity associated with healing after non-surgical periodontal therapy? A local vs. systemic evaluation. J Periodontal Res. 2016;51(5):604-612.

Ebersole JL, Kirakodu S, Novak MJ, Stromberg AJ, Shen S, Orraca L, Gonzalez-Martinez J, Burgos A, Gonzalez OA. Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis. J Clin Periodontol. 2014;41(9):853-861.

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.

Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-α in patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2004;31(2):99-104.

Evans KE, Fox SW. Interleukin-10 inhibits osteoclastogenesis by reducing NFATc1 expression and preventing its translocation to the nucleus. BMC Cell Biol. 2007;8(1):1-9.

Feyen JH, di Padova FE, Trechsel U, Elford P. Interleukin-6 is produced by bone and modulated by parathyroid hormone. J Bone Miner Res. 1989;4(4):633-638.

Figueredo C, Lira-Junior R, Love R. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. Int. J. Mol. Sci. 2019;20(16):3949.

Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann T. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. J Exp Med. 1989;170(6):2081-2095.

Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4(1):32-38.

Fujihashi K, Beagley K, Kono Y, Aicher W, Yamamoto M, DiFabio S, Xu-Amano J, McGhee J, Kiyono H. Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. Am. J Pathol. 1993;142(4):1239.

Fujii M, Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Nishino K, Sakai S, Inatomi O, Bamba S, Kawahara M, Shimizu T. Expression of Interleukin-26 is upregulated in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2017;23(30):5519.

Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther. 2006;8(2):1-6.

Garlet G, Cardoso C, Silva T, Ferreira B, Avila-Campos M, Cunha FdQ, Silva Jd. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. Oral Microbiol Immunol. 2006;21(1):12-20.

Geisinger ML, Michalowicz BS, Hou W, Schoenfeld E, Gelato M, Engebretson SP, Reddy MS, Hyman L. Systemic inflammatory biomarkers and their association with periodontal and diabetes-related factors in the diabetes and periodontal therapy trial, a randomized controlled trial. J Periodontol. 2016;87(8):900-913.

Geivelis M, Turner D, Pederson E, Lamberts B. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. J Periodontol. 1993;64(10):980-983.

Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. Periodontol 2000. 2004;35(1):21-41.

George AK, Janam P. The short-term effects of non-surgical periodontal therapy on the circulating levels of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. J Indian Soc Periodontol. 2013;17(1):36.

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(8):694-701.

Golub LM, Kleinberg I. Gingival crevicular fluid: a new diagnostic aid in managing the periodontal patient. Oral sciences reviews. 1976(8):49-61.

Gómez-Fernández P, Ruiz A, MR CL, Sánchez-Margalet V. Biomarkers of vascular inflammation and subclinical atherosclerosis in the metabolic syndrome. Med Clin (Barc). 2004;123(10):361-363.

Görgülü NG, Doğan B. Effect of non-surgical periodontal treatment on salivary and serum biomarkers in Stage III Grade B and C periodontitis. J Periodontol. 2022.

Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2003;30(12):1046-1052.

Gottlieb B. The formation of the pocket: diffuse atrophy of alveolar bone. J Am Dent Assoc (1922). 1928;15(3):462-476.

Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. J Dent. 2004;32(7):511-520.

Gowhari Shabgah A, Abdelbasset WK, Sulaiman Rahman H, Bokov DO, Suksatan W, Thangavelu L, Ahmadi M, Malekahmadi M, Gheibihayat SM, Gholizadeh Navashenaq J. A comprehensive review of IL-26 to pave a new way for a profound understanding of the pathobiology of cancer, inflammatory diseases and infections. Immunol. 2022;165(1):44-60.

Goze Kara EC, Karsidag K, Cintan S. Short term effects of periodontal therapy on inflammatory markers in patients with type-2 diabetes. Saudi Med J. 2015;36(4):469.

Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. J Periodontol. 2008;79:1585-1591.

Graves D, Li J, Cochran D. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. J Dent Res. 2011;90(2):143-153.

Graves JM, Fulton-Kehoe D, Jarvik JG, Franklin GM. Impact of an Advanced Imaging Utilization Review Program on Downstream Health Care Utilization and Costs for Low Back Pain. Med Care. 2018;56(6):520-528.

Graziani F, Cei S, Orlandi M, Gennai S, Gabriele M, Filice N, Nisi M, D'Aiuto F. Acute-phase response following full-mouth versus quadrant non-surgical periodontal treatment: A randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2015;42(9):843-852.

Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? Periodontol 2000. 2017;75(1):152-188.

Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. J Periodontol. 1992;63(2):118-130.

Griffiths G, Curtis M, Wilton J. Selection of a filter paper with optimum properties for the collection of gingival crevicular fluid. J Periodontal Res. 1988;23(1):33-38.

Griffiths G, Moulson A, Petrie A, James I. Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. J Clin Periodontol. 1998;25(6):492-498.

Griffiths G, Wilton J, Curtis M. Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. Arch. Oral Biol. 1992;37(7):559-564.

Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. Periodontol 2000. 2003;31(1):32-42.

Guillot JL, Pollock SM, Johnson RB. Gingival interleukin-6 concentration following phase I therapy. J Periodontol. 1995;66(8):667-672.

Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor-α in patients with periodontitis. J Periodontol. 2014;85(2):270-280.

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:S39-S43.

Haffajee A, Cugini M, Dibart S, Smith C, Kent Jr R, Socransky S. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. Journal of clinical periodontology. 1997;24(5):324-334.

Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. Periodontol 2000. 2017;75(1):116-151.

Han X, Kawai T, Taubman MA. Interference with immune-cell-mediated bone resorption in periodontal disease. Periodontol 2000. 2007;45(1):76-94.

Hassell TM. Tissues and cells of the periodontium. Periodontology 2000. 1993;3(1):9-38.

Hatipoğlu H. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2010;31(2):69-81.

Heftdal LD, Andersen T, Jæhger D, Woetmann A, Østgård R, Kenngott EE, Syrbe U, Sieper J, Hvid M, Deleuran B. Synovial cell production of IL-26 induces bone mineralization in spondyloarthritis. J Mol Med. 2017;95(7):779-787.

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;29:92-102.

Ho A, Liu Y, Khan TA, Hsu D-H, Bazan JF, Moore KW. A receptor for interleukin 10 is related to interferon receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90(23):11267-11271.

Hör S, Pirzer H, Dumoutier L, Bauer F, Wittmann S, Sticht H, Renauld J-C, de Waal Malefyt R, Fickenscher H. The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains. J Biol Chem. 2004;279(32):33343-33351.

Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 cells in periodontitis and its regulation by A20. Front Immunol. 2021;12:742925.

Ide M, McPartlin D, Coward P, Crook M, Lumb P, Wilson R. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. J Clin Periodontol. 2003;30(4):334-340.

Isola G, Giudice AL, Polizzi A, Alibrandi A, Murabito P, Indelicato F. Identification of the different salivary Interleukin-6 profiles in patients with periodontitis: A cross-sectional study. Arch Oral Biol. 2021;122:104997.

Jones EA, Flavell RA. Distal enhancer elements transcribe intergenic RNA in the IL-10 family gene cluster. J Immunol. 2005;175(11):7437-7446.

Jones GW, McLoughlin RM, Hammond VJ, Parker CR, Williams JD, Malhotra R, Scheller J, Williams AS, Rose-John S, Topley N. Loss of CD4+ T cell IL-6R expression during inflammation underlines a role for IL-6 trans signaling in the local maintenance of Th17 cells. J Immunol. 2010;184(4):2130-2139.

Jönsson D, Nebel D, Bratthall G, Nilsson B-O. LPS-induced MCP-1 and IL-6 production is not reversed by oestrogen in human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol. 2008;53(9):896-902.

Kaabachi W, Bouali E, Berraïes A, Dhifallh IB, Hamdi B, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Interleukin-26 is overexpressed in Behçet's disease and enhances Th17 related− cytokines. Immunol Lett. 2017;190:177-184.

Kaczyński T, Wroński J, Głuszko P, Kryczka T, Miskiewicz A, Górski B, Radkowski M, Strzemecki D, Grieb P, Górska R. Salivary interleukin 6, interleukin 8, interleukin 17A, and tumour necrosis factor α levels in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis. Cent Eur J Immunol. 2019;44(3):269.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates Jr RE. Evaluation of four modalities of periodontal therapy: Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. J Periodontol. 1988;59(12):783-793.

Kang W, Hu Z, Ge S. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. Inflammation. 2016;39(5):1842-1852.

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(4):442-453.

Kara G, Cifcibasi E, Karsidag K, Cintan S. Short term effects of periodontal therapy on inflammatory markers in patients with type-2 diabetes. Saudi Med J. 2015;36(4):469.

Kardeşler L, Buduneli N, Çetinkalp Ş, Lappin D, Kinane DF. Gingival crevicular fluid IL-6, tPA, PAI-2, albumin levels following initial periodontal treatment in chronic

periodontitis patients with or without type 2 diabetes. Inflamm Res. 2011;60(2):143-151.

Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(2):197-212.

Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K. Salivary interleukin-1β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: A case-control study. J Periodontol. 2011;82(9):1353-1359.

Keles Yucel ZP, Balli U. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG): A novel acute phase protein expressed in stage 3 grade C periodontitis before and after periodontal therapy. J Periodontol. 2021;92(1):104-112.

Keles Yucel ZP, Keles GC, Avci B, Cetinkaya BO. Nonsurgical Periodontal Therapy Reduces Salivary and Gingival Crevicular Fluid YKL-40 and IL-6 Levels in Chronic Periodontitis. Oral Health Prev Dent. 2020;18(4).

Keles ZP, Keles GC, Avci B, Cetinkaya BO, Emingil G. Analysis of YKL-40 acute-phase protein and interleukin-6 levels in periodontal disease. J Periodontol. 2014;85(9):1240-1246.

Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2001;25(1):8-20.

Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. Acta Odontol Scand. 2001;59(3):154-160.

Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Authors' reply: Predictive diagnostic tests in periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(1):1-1.

Kishimoto T, Tanaka T. Interleukin 6. Encyclopedia of Inflammatory Diseases. 2015:1-8.

Knappe A, Hör S, Wittmann S, Fickenscher H. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri. J Virol. 2000;74(8):3881-3887.

Kolte AP, Kolte RA, Bawankar PV, Bajaj VA. Assessment and correlation of the influence of non-surgical periodontal therapy on serum lipid profile and cytokines in patients with stage III periodontitis. Int J Dent Hyg. 2022.

Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016;70(1):26-37.

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

Kurgan Ş, Önder C, Balcı N, Akdoğan N, Altıngöz SM, Serdar MA, Günhan M. Influence of periodontal inflammation on tryptophan-kynurenine metabolism: a cross-sectional study. Clin Oral Investig. 2022:1-12.

Kursunlu SF, Ozturk VO, Han B, Atmaca H, Emingil G. Gingival crevicular fluid interleukin-36beta (-1F8), interleukin-36gamma (-1F9) and interleukin-33 (-1F11) levels in different periodontal disease. Arch Oral Biol. 2015;60(1):77-83.

Kuru L, Parkar M, Griffiths G, Newman H, Olsen I. Flow cytometry analysis of gingival and periodontal ligament cells. J Dent Res. 1998;77(4):555-564.

Kühn S, Rieger UM. Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely absence of disease or infirmity. Surg Obes Relat Dis. 2017;13(5):887.

Lackie J. A dictionary of biomedicine: Oxford University Press; 2010.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S9-S16.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Periodontol. 2018;89:S9-S16.

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(6):590-596.

Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. J Clin Periodontol. 2015;42:S59-S70.

Larochette V, Miot C, Poli C, Beaumont E, Roingeard P, Fickenscher H, Jeannin P, Delneste Y. IL-26, a cytokine with roles in extracellular DNA-induced inflammation and microbial defense. Front Immunol. 2019;10.

Lee CH, Chen YW, Tu YK, Wu YC, Chang PC. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. J Periodontal Res. 2018.

Leira Y, Ameijeira P, Domínguez C, López-Arias E, Ávila-Gómez P, Pérez-Mato M, Sobrino T, Campos F, D'Aiuto F, Leira R. Periodontal inflammation is related to increased serum calcitonin gene-related peptide levels in patients with chronic migraine. J Periodontol. 2019;90(10):1088-1095.

Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, Wang Z, Qian X, Shen Y, Li Y. The role of Th17 cells in psoriasis. Immunol Res. 2020;68(5):296-309.

Lin WW, Yi Z, Stunz LL, Maine CJ, Sherman LA, Bishop GA. The adaptor protein TRAF3 inhibits interleukin-6 receptor signaling in B cells to limit plasma cell development. Sci. Signal. 2015;8(392):ra88-ra88.

Lindhe J, Lang NP, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz SA. Periodontología clínica e implantología odontológica: 6a edición: Editorial Médica Panamericana; 2017.

Lindhe J, Socransky S, Nyman S, Haffajee A, Westfelt E. "Critical probing depths" in periodontal therapy. J Clin Periodontol. 1982;9(4):323-336.

Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Haffajee A. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. J Periodontol. 1984;11(7):448-458.

Lissoni P, Messina G, Pelizzoni F, Rovelli F, Brivio F, Monzon A, Crivelli N, Lissoni A, Tassoni S, Sassola A. The Fascination of Cytokine Immunological Science. J Infect Dis. 2020;3(1).

Listgarten M. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. J Clin Periodontol. 1988;15(8):485-487.

Liu Y, Wei S, Ho A, de Waal Malefyt R, Moore KW. Expression cloning and characterization of a human IL-10 receptor. J Immunol. 1994;152(4):1821-1829.

Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. Periodontol 2000. 2010;52:163-206.

Lobao WJ, Carvalho RCD, Leite SA, Rodrigues VP, Batista JE, Gomes-Filho IS, Pereira AL. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. An Acad Bras Cienc. 2019;91(2).

Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. Acta odontologica scandinavica. 1963;21(6):533-551.

Lopalco G, Lucherini OM, Lopalco A, Venerito V, Fabiani C, Frediani B, Galeazzi M, Lapadula G, Cantarini L, Iannone F. Cytokine signatures in mucocutaneous and ocular behcet's disease. Front Immunol. 2017;8:200.

Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. Periodontol 2000. 1995;9(1):14-22.

Maheshwari S, Grover V, Gupta J, Kumar N, Jain A. Effect of non-surgical periodontal therapy on the serum and crevicular fluid interleukin-10 levels in chronic periodontitis-A systematic review and meta-analysis. Int J Health Sci.2021;15(6):34.

Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol. 1999;4(1):7-19.

Martinez-Herrera M, Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Domènech S, Bañuls C, Rocha M. Levels of serum retinol-binding protein 4 before and after non-surgical periodontal treatment in lean and obese subjects: An interventional study. J Clin Periodontol. 2018;45(3):336-344.

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.

McCulloch C, Melcher A. Cell density and cell generation in the periodontal ligament of mice. Am J Anat. 1983;167(1):43-58.

Mehrotra N, Singh S. Periodontitis. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.

Meller S, Di Domizio J, Voo KS, Friedrich HC, Chamilos G, Ganguly D, Conrad C, Gregorio J, Le Roy D, Roger T, Ladbury JE, Homey B, Watowich S, Modlin RL,

Kontoyiannis DP, Liu YJ, Arold ST, Gilliet M. T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. Nat Immunol. 2015;16(9):970-979.

Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000. 2015;69(1):7-17.

Miot C, Beaumont E, Duluc D, Le Guillou-Guillemette H, Preisser L, Garo E, Blanchard S, Fouchard IH, Créminon C, Lamourette P. IL-26 is overexpressed in chronically HCV-infected patients and enhances TRAIL-mediated cytotoxicity and interferon production by human NK cells. Gut. 2015;64(9):1466-1475.

Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin 1β, interleukin 6, β2-microglobulin, and transforming growth factor-α in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. Arch Oral Biol. 1999;44(6):535-539.

Mohamed SG-K, Sugiyama E, Shinoda K, Taki H, Hounoki H, Abdel-Aziz HO, Maruyama M, Kobayashi M, Ogawa H, Miyahara T. Interleukin-10 inhibits RANKL-mediated expression of NFATc1 in part via suppression of c-Fos and c-Jun in RAW264. 7 cells and mouse bone marrow cells. Bone. 2007;41(4):592-602.

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(2):148-156.

Morikawa M, Chiba T, Tomii N, Sato S, Takahashi Y, Konishi K, Numabe Y, Iwata K, Imai K. Comparative analysis of putative periodontopathic bacteria by multiplex polymerase chain reaction. J Periodontal Res. 2008;43(3):268-274.

Morozumi T, Yashima A, Gomi K, Ujiie Y, Izumi Y, Akizuki T, Mizutani K, Takamatsu H, Minabe M, Miyauchi S, Yoshino T, Tanaka M, Tanaka Y, Hokari T,

Yoshie H. Increased systemic levels of inflammatory mediators following one-stage full-mouth scaling and root planing. J Periodontal Res. 2018.

Morrison EC, Ramfjord SP, Hill R. Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). J Clin Periodontol. 1980;7(3):199-211.

Muñoz-Carrillo JL, Castro-García FP, Chávez-Rubalcaba F, Chávez-Rubalcaba I, Martínez-Rodríguez JL, Hernández-Ruiz ME. Immune system disorders: hypersensitivity and autoimmunity. In: Athari SS, eds. Immunoregulatory Aspects of Immunotherapy. London: InTech Open. 2018, p:1-30.

Muñoz-Carrillo JL, Contreras-Cordero JF, Gutiérrez-Coronado O, Villalobos-Gutiérrez PT, Ramos-Gracia LG, Hernández-Reyes VE. Cytokine profiling plays a crucial role in activating immune system to clear infectious pathogens. In: Tyagi RK, eds. Immune Response Activation and Immunomodulation. 1st ed. London: Intech Open; 2018, p:9-25.

Muñoz Carrillo JL, Castro García FP, Gutiérrez Coronado O, Moreno García MA, Contreras Cordero JF. Physiology and pathology of innate immune response against pathogens. 2017.

Nagalakshmi ML, Murphy E, McClanahan T, de Waal Malefyt R. Expression patterns of IL-10 ligand and receptor gene families provide leads for biological characterization. Int Immunopharmacol. 2004;4(5):577-592.

Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G. Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. J Clin Periodontol. 1994;21(5):327-333.

Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. Periodontol 2000. 2006;40(1):11-28.

Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on gingival fibroblasts: cytokine regulation in periodontitis. J Cell Physiol. 2018;233(9):6393-6400.

Navazesh M. Methods for collecting saliva. Ann NY Acad Sci. 1993;694(1):72-77.

Nibali L, Fedele S, D'aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. Oral Dis. 2012;18(3):236-243.

Noguchi S, Ukai T, Kuramoto A, Yoshinaga Y, Nakamura H, Takamori Y, Yamashita Y, Hara Y. The histopathological comparison on the destruction of the periodontal tissue between normal junctional epithelium and long junctional epithelium. J Periodontal Res. 2017;52(1):74-82.

Nussbaum C, Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. J Reprod Immunol. 2011;90(1):74-81.

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(4):G839-G845.

Ochi S, Shinohara M, Sato K, Gober H-J, Koga T, Kodama T, Takai T, Miyasaka N, Takayanagi H. Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(27):11394-11399.

Offenbachbr S, Odle B, Van Dyke T. The microbial morphotypes associated with periodontitis health and adult periodontitis: composition and distribution. J Clin Periodontol. 1985;12(9):736-749.

Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1β level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. J Oral Sci. 2015;57(2):67-71.

Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9(3):248-266.

Oliver RC, Tervonen T, Flynn DG, Keenan KM. Enzyme activity in crevicular fluid in relation to metabolic control of diabetes and other periodontal risk factors. J Periodontol. 1993;64(5):358-362.

Önder C, Kurgan Ş, Altıngöz SM, Bağış N, Uyanık M, Serdar MA, Kantarcı A, Günhan M. Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. Clin Oral Investig. 2017;21(6):1961-1969.

Öngöz Dede F, Balli U, Bozkurt Doğan Ş, Güven B. Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment. J Periodontal Res. 2017;52(3):397-407.

Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest. 2000;117(4):1162-1172.

Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. Annu Rev Immunol. 2011;29:71-109.

Özmeriç N, Bal B, Baloş K, Berker E, Bulut Ş. The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. J Periodontol. 1998;69(11):1299-1304.

Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol. 2007;78:1387-1399.

Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-κB ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-κB in mouse calvariae. J Immunol. 2002;169(6):3353-3362.

Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int J Oral Sci. 2019;11(3):1-13.

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:S173-S182.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S162-S170.

Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-α in chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2010;37(10):881-887.

Patil C, Rossa Jr C, Kirkwood KL. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide induces interleukin-6 expression through multiple mitogen-activated protein kinase pathways in periodontal ligament fibroblasts. Oral Microbiol Immunol. 2006;21(6):392-398.

Peng YJ, Wang CY, Lin YH, Lin GJ, Huang SH, Shyu JF, Sytwu HK, Cheng CP. Interleukin 26 suppresses receptor activator of nuclear factor kappaB ligand induced

osteoclastogenesis via down-regulation of nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 and nuclear factor kappaB activity. Rheumatology (Oxford). 2016;55(11):2074-2083.

Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. Annu. Rev. Immunol. 2004;22:929-979.

Picton D, Davies W. Dimensional changes in the periodontal membrane of monkeys (Macaca irus) due to horizontal thrusts applied to the teeth. Arch Oral Biol. 1967;12(12):1635-1643.

Poli C, Augusto JF, Dauve J, Adam C, Preisser L, Larochette V, Pignon P, Savina A, Blanchard S, Subra JF, Chevailler A, Procaccio V, Croue A, Creminon C, Morel A, Delneste Y, Fickenscher H, Jeannin P. IL-26 Confers Proinflammatory Properties to Extracellular DNA. J Immunol. 2017;198(9):3650-3661.

Pöllänen M, Laine M, Ihalin R, Uitto V-J. Host-bacteria crosstalk at the dentogingival junction. Int J Dent. 2012;2012.

Poyato-Ferrera M, Segura-Egea J, Bullón-Fernández P. Comparison of modified Bass technique with normal toothbrushing practices for efficacy in supragingival plaque removal. Int J Dent Hyg. 2003;1(2):110-114.

Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. Oral Dis. 2014;20(2):171-177.

Pussinen PJ, Könönen E, Paju S, Hyvärinen K, Gursoy UK, Huumonen S, Knuuttila M, Suominen AL. Periodontal pathogen carriage, rather than periodontitis, determines the serum antibody levels. J Clin Periodontol. 2011;38(5):405-411.

Pussinen PJ, Paju S, Mantyla P, Sorsa T. Serum microbial-and host-derived markers of periodontal diseases: a review. Curr Med Chem. 2007;14(22):2402-2412.

Quirynen M, Bollen C, Vandekerckhove B, 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(8):1459-1467.

Quirynen M, Teughels W, Van Steenberghe D. Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. J Clin Periodontol. 2006;33(1):49-52.

Rabbani GM, Ash MM, Caffesse RG. The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. J Periodontol. 1981;52(3):119-123.

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(3):436-446.

Reddahi S, Bouziane A, Rida S, Tligui H, Ennibi O. Salivary Biomarkers in Periodontitis Patients: A Pilot Study. A Pilot Study. Int J Dent. 2022;2022.

Reis C, Da Costa AV, Guimarães JT, Tuna D, Braga AC, Pacheco JJ, Arosa FA, Salazar F, Cardoso EM. Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. Exp Ther Med. 2014;8(1):323-327.

Rogers JE, Li F, Coatney DD, Rossa Jr C, Bronson P, Krieder JM, Giannobile WV, Kirkwood KL. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide-mediated experimental bone loss model for aggressive periodontitis. J Periodontol. 2007;78(3):550-558.

Romano F, Del Buono W, Bianco L, Arena M, Mariani GM, Di Scipio F, Berta GN, Aimetti M. Gingival crevicular fluid cytokines in moderate and deep sites of stage iii periodontitis patients in different rates of clinical progression. Biomedicines. 2020;8(11):515.

Rosenbaum JT, Angell E. Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. J Immunol. 1995;155(8):4090-4094.

Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J. Biology of interleukin-10. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(5):331-344.

Santucci D, Attard N. The oral health-related quality of life in state institutionalized older adults in Malta. Int J Prosthodont. 2015;28(4):402-411.

Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. J Periodontol. 1959;30(1):7-16.

Şengül V, Güney Z, Kurgan Ş, Önder C, Serdar MA, Günhan M. Evaluation of salivary and serum methylated arginine metabolites and nitric oxide synthase in advanced periodontitis patients. Clin Oral Investig. 2022:1-10.

Shah K, Maghsoudlou P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. Br J Hosp Med. 2016;77(7):C98-C101.

Sheikh F, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shah NK, Smirnov SV, Anantha S, Dickensheets H, Dumoutier L, Renauld J-C, Zdanov A. Cutting edge: IL-26 signals through a novel receptor complex composed of IL-20 receptor 1 and IL-10 receptor 2. J Immunol. 2004;172(4):2006-2010.

Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. J Periodontol. 2010;81(8):1118-1123.

Song B, Zhang Y, Chen L, Zhou T, Huang W, Zhou X, Shao L. The role of Toll-like receptors in periodontitis. Oral Dis. 2017;23(2):168-180.

Stephen-Victor E, Fickenscher H, Bayry J. IL-26: An Emerging Proinflammatory Member of the IL-10 Cytokine Family with Multifaceted Actions in Antiviral, Antimicrobial, and Autoimmune Responses. PLOS Pathog. 2016;12(6):e1005624.

Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Myoukai F, Kurihara H, Murayama Y. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol. 1994;65(2):147-153.

Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. J Periodontol. 2003;74(1):103-110.

Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat Rev Immunol. 2007;7(4):292.

Tan A, Gürbüz N, Özbalci Fİ, Koşkan Ö, Yetkin Ay Z. Increase in serum and salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with increased periodontal inflammation. J Appl Oral Sci. 2020;28.

Teles RP, Likhari V, Socransky S, Haffajee A. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. J Periodontal Res. 2009;44(3):411-417.

Tengvall S, Che KF, Linden A. Interleukin-26: An Emerging Player in Host Defense and Inflammation. J Innate Immun. 2016;8(1):15-22.

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;47:257-281.

Toker H, Gorgun EP, Korkmaz EM, Yüce HB, Poyraz O. The effects of IL-10 gene polymorphism on serum, and gingival crevicular fluid levels of IL-6 and IL-10 in chronic periodontitis. J Appl Oral Sci. 2018;26.

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:S159-S172.

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:S159-s172.

Torumtay G, Kırzıoğlu F, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. J Periodontal Res. 2016;51(4):489-498.

Tu H, Lai X, Li J, Huang L, Liu Y, Cao J. Interleukin-26 is overexpressed in human sepsis and contributes to inflammation, organ injury, and mortality in murine sepsis. Crit Care. 2019;23(1):1-12.

Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2011;38(3):219-228.

Van Vlasselaer P, Borremans B, Van Den Heuvel R, Van Gorp U, de Waal Malefyt R. Interleukin-10 inhibits the osteogenic activity of mouse bone marrow. Blood. 1993; 82:2361–2370.

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

Walsh MC, Kim N, Kadono Y, Rho J, Lee SY, Lorenzo J, Choi Y. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. Annu. Rev. Immunol. 2006;24:33-63.

Wang P-L, Shirasu S, Shinohar M, Azuma Y, Daito M, Yasuda H, Ohura K. IL-10 inhibits Porphyromonas gingivalis LPS-stimulated human gingival fibroblasts production of IL-6. Biochem Biophys Res Commun. 1999;263(2):372-377.

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:S213-S215.

Williams RC. Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future. J Periodontol. 2008;79:1552-1559.

Wolk K, Witte K, Witte E, Proesch S, Schulze-Tanzil G, Nasilowska K, Thilo J, Asadullah K, Sterry W, Volk H-D. Maturing dendritic cells are an important source of IL-29 and IL-20 that may cooperatively increase the innate immunity of keratinocytes. J Leukocyte Biol. 2008;83(5):1181.

Yamaji Y, Kubota T, Sasaguri K, Sato S, Suzuki Y, Kumada H, Umemoto T. Inflammatory cytokine gene expression in human periodontal ligament fibroblasts stimulated with bacterial lipopolysaccharides. Infect Immun. 1995;63(9):3576-3581.

Yang N-Y, Wang C-Y, Chyuan I-T, Wu K-J, Tu Y-K, Chang C-W, Hsu P-N, Kuo MY-P, Chen Y-W. Significant association of rheumatoid arthritis-related inflammatory markers with non-surgical periodontal therapy. J Formos Med Assoc. 2018;117(11):1003-1010.

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(6):709-719.

Yuan J, Patterson AJ, Ruetten PPR, Reid SA, Gillard JH, Graves MJ. A Comparison of Black-blood T2 Mapping Sequences for Carotid Vessel Wall Imaging at 3T: An Assessment of Accuracy and Repeatability. Magn Reson Med Sci. 2018.

Zekeridou A, Giannopoulou C, Cancela J, Courvoisier D, Mombelli A. Effect of initial periodontal therapy on gingival crevicular fluid cytokine profile in subjects with chronic periodontitis. Clin Exp Dent Res. 2017;3(2):62-68.

Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, Yang W. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. Biomed Res Int. 2014;2014.

Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF-α, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. Chin J Dent Res. 2013;16(2):145-151.

9. EKLER

EK-2

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU
(KONTROL GRUBU)

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen periodontitis, mikrobiyal dental plak (MDP) 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 (BPT) gerçekleştirilir. Periodontal hastalıklar kaynaklı bazı moleküllerin tükürük ve kanda seviyeleri artabilir veya azalabilir.

"Periodontal Hastalığa Sahip Bireylerde Başlangıç Periodontal Tedavinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmamızda, periodontal hastalığı olan hastalar ile periodontal açıdan sağlıklı hastalarda; tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve serumda IL-6, IL-10 ve IL-26 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 arayüz metodlarının 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 Bakanlıkları'na aktarılabileceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU
(KONTROL GRUBU)

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen periodontitis, mikrobiyal dental plak (MDP) 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 (BPT) gerçekleştirilir. Periodontal hastalıklar kaynaklı bazı moleküllerin tükürük ve kanda seviyeleri artabilir veya azalabilir.

"Periodontal Hastalığa Sahip Bireylerde Başlangıç Periodontal Tedavinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmamızda, periodontal hastalığı olan hastalar ile periodontal açıdan sağlıklı hastalarda; tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve serumda IL-6, IL-10 ve IL-26 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 arayüz metodlarının 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 Bakanlıkları'na aktarılabileceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU
(TEDAVİ GRUBU)

Günümüzde en sık görülen dişeti hastalığı olarak kabul edilen periodontitis, mikrobiyal dental plak ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde iltihap ile başlayan, dişeti çekilmesi ve kemik erimesi ile ilerleyen iltihabi bir hastalıktır. Eğer tedavi edilmezse dişlerin kaybına neden olabilir. Dişeti hastalığının tedavisi, el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılarak 4 seansta diş ve kök yüzeyindeki diştaşının temizliği ve kök yüzeyi pürüzlülüğünün giderilmesini içeren başlangıç periodontal tedavi ile gerçekleştirilir. Dişeti hastalığı sonucunda bazı hastalık belirteçleri tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve kanda ortaya çıkıp seviyeleri farklılık gösterebilir.

"Başlangıç Periodontal Tedavinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmamız, periodontal hastalığı olan hastalar ile periodontal açıdan sağlıklı hastalarda; tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve serumda IL-6, IL-10 ve IL-26 moleküllerinin seviyelerini değerlendirmeyi amaçlayan klinik ve biyokimyasal bir araştırmadır. Katılımcı sayısını yaklaşık 22 kişi olarak belirledik. Bu çalışmada yapılacak işlemler;

- Fırçalama ve arayüz temizliği metotlarının detaylı olarak anlatılması ve uygulatılması
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi
- Klinik ölçümlerin yapılması
- Tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve serum örneklerinin toplanması
- 2 hafta içinde 4 seansta başlangıç periodontal tedavinin tamamlanması
- Tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ay dönemlerde ağız içi fotoğrafların çekilip, klinik ölçümlerin yeniden yapılıp, tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve serum örneklerinin tekrar toplanmasıdır.

Bu araştırmada ağız içi plak miktarı, dişetinizde mevcut kanamanın şiddeti, diş ile dişeti arasındaki cebin derinliğinin ölçümleri yapılacak. Bu işlemler sırasında ucunda mm cinsinden ölçüm yapabilen periodontal sonda kullanılacak. Ölçümler sırasında sondun hafif basıncını hissedebilirsiniz. Tükürük toplarken ağzınızda tükürüğünüzü

toplayıp 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 kısa süreli kanama oluşabilir ve hafif bir hassasiyet hissedebilirsiniz. Dişeti tedaviniz tamamlandıktan sonra ölçümler, fotoğraflar, tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve kan örnekleri 1., 3. ve 6. 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. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya kendi isteğinizle çıkmanız durumunda dişeti hastalığınızla ilgili tedavinizde herhangi bir aksama olmayacak ve tedavinize devam edilecektir. Bu çalışmada yer aldığınız sürece adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, 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 bilgileriniz 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 Bakanlık'larına aktarılabileceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarında tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız

EK-3

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU
(KONTROL GRUBU)

Çalışmanın İsmi:

BAŞLANGIÇ PERİODONTAL TEDAVİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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. Nadin Gemrekoğlu 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, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Başıbüyük Mahallesi, Başıbüyük Yolu 9/3, 34854 Başıbüyük /Maltepe/Istanbul 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:

Tarih: **İmzası**

Adresi:

Tel:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:

Tarih: **İmzası**

Adresi:

Tel:

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU
(ÇALIŞMA GRUBU)

Çalışmanın İsmi:

BAŞLANGIÇ PERİODONTAL TEDAVİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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. Nadin Gemrekoğlu 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 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 : .....

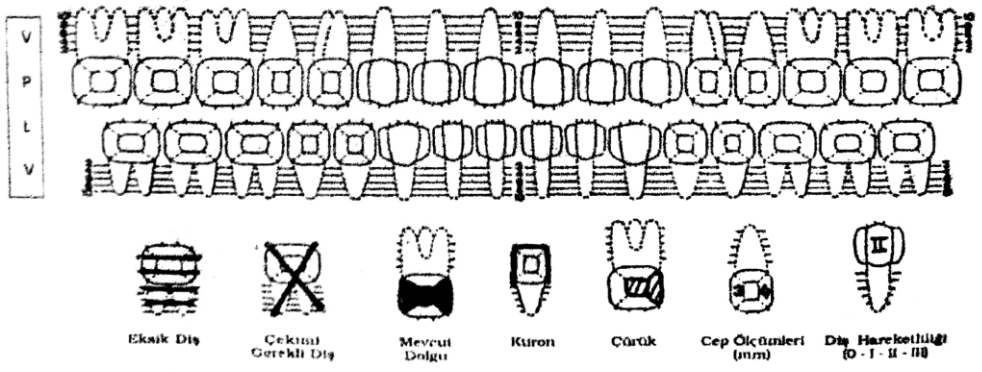
TEDAVİ EDEN HEKİM: Adı, Soyadı : ..... Sınıfı : .....

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 : .....
Tüberküloz / 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. Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D. Doktora Araştırma Formu

Doktora Öğrencisi: **Dt. Nadin Gemrekoğlu** Danışman: **Dr. Öğr. Üyesi H. Selin Yıldırım**

Hasta Adı Soyadı: Yaşı:

Hasta Kodu: T.C. No:

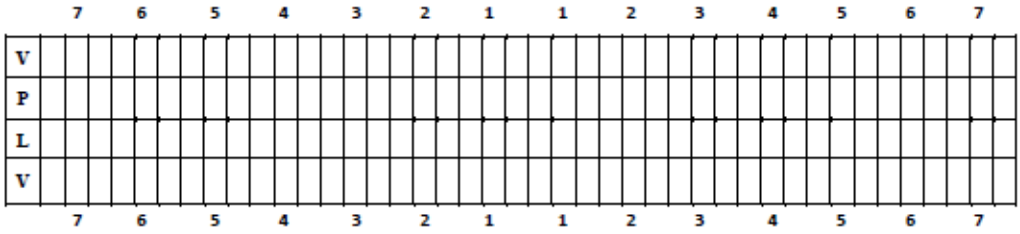
Periodontal Durum: Ölçüm Tarihi:

Serum Örnek Kodu: Tarih:

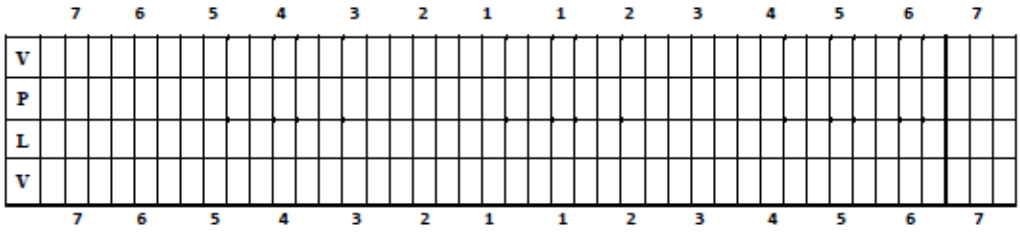
Tükürük Örnek Kodu: Tarih:

DOS Örnek Kodu: Tarih:

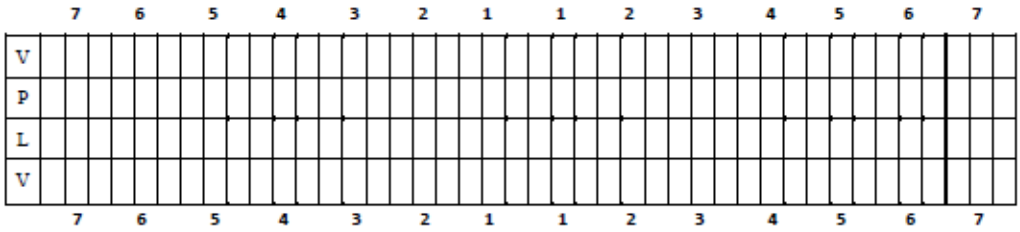
Plak İndeks:



Gingival İndeks:



Klinik Ataşman Seviyesi:



Sondalama Derinliği:

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

Dişeti Kenarı Konum Değişikliği:

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

Sondalamada Kanama:

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

DOS Alınan Dişler:

