TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK İNTERLÖKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

AYŞE EGE SELMAN

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. BAŞAK DOĞAN

2021-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK İNTERLÖKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

AYŞE EGE SELMAN

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. BAŞAK DOĞAN

2021-İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ayşe Ege SELMAN

İmza

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve tecrübelerini büyük bir özveri ile paylaşan, akademik hayatımın şekillenmesinde bana yol gösteren, kendimi öğrencisi olmaktan dolayı şanslı hissettiğim ve benim için danışman olmaktan çok öte yeri olan kıymetli hocam Prof. Dr. Başak DOĞAN'a,

Tereddüt etmeden her zaman yardım isteyebileceğim, uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, meslek hayatıma olan büyük katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Leyla KURU'ya,

Teorik ve pratik gelişimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Birkan AĞRALI, Dr. Öğr. Üy. Kemal Naci KÖSE, Dr. Öğr. Üy. Selin YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üy. Hafize ÖZTÜRK ÖZENER'e,

Uzmanlık eğitimine beraber başladığım ve her zaman desteklerini hissettiğim yol arkadaşlarım Dt. Çiğdem DOĞAN, Dt. Canan GÜLER ve Dt. Duygu YAVER'e,

Harika arkadaşlıkları ve sonsuz destekleri için Dt. Bilge KABACAOĞLU, Dt. Irmak DUMAN, Dt. İpek İŞLEK ve Dt. Harun ATAY'a

Çalışmamı gerçekleştirebilmemde büyük emeği olan Dt. Nimet Gül GÖRGÜLÜ'ye,

Uzmanlık eğitimimi sıcak ve keyifli bir ortamda geçirmemi sağlayan eski, yeni tüm çalışma arkadaşlarıma ve Periodontoloji A.D. personeline,

Her zaman yanımda olan, ruh eşlerim Aylin ERGELDİ, Bahar Merve ÜNAL ve Senem AŞKIN EKİNCİ'ye

Hayatım boyunca sonsuz emekleri ve sevgisiyle her daim yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan, beni ben yapan özelliklerin kaynağı canım annem Gülcan OPAR ile canım babam İbrahim DOLANBAY'a; attığım her adımda tüm pozitifliği ile beni destekleyen ve iyi ki var dediğim temiz kalpli kardeşim Efe DOLANBAY'a, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan Şima ÜNAL'a,

Son olarak beni benden iyi tanıyan en büyük destekçim, şansım, canım eşim Aytaç SELMAN'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR ..... **iii**

II. İÇİNDEKİLER ..... **iv**

III. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ ..... **vi**

IV. ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

V. RESİM LİSTESİ ..... **ix**

VI. TABLO LİSTESİ ..... **x**

1. ÖZET **1**

2. SUMMARY **2**

3. GİRİŞ VE AMAÇ **3**

4. GENEL BİLGİLER **7**

4.1. Periodontal Hastalık 7

4.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi 9

4.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması 14

4.3.1. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar 15

4.3.2. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar 18

4.3.3. Periodontitis 19

4.3.3.1. Periodontitis evreleri ve dereceleri 21

4.4. Cerrahisiz Periodontal Tedavi 25

4.4.1. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası iyileşme 26

4.5. Tükürük 27

4.6. İnterlökin-1β 28

4.7. İnterlökin-13 29

4.8. İnterlökin-21 30

4.9. İnterlökin-33 30

5. GEREÇ VE YÖNTEM **32**

5.1. Örnek Sayısının Hesaplanması 32

5.2. Çalışma Gruplarının Özellikleri 32

5.3. Klinik İndeks ve Ölçümler 33

5.3.1. Plak indeksi 34

5.3.2. Gingival indeks 34

5.3.3. Sondalama derinliği 34
5.3.4. Klinik ataşman seviyesi 35
5.3.5. Sondalamada kanama 35
5.4. Klinik İşlemler 35
5.4.1. Cerrahisiz periodontal tedavi 35
5.4.2. Tükürük örneklerinin toplanması 36
5.5. Biyokimyasal İşlemler 36
5.5.1. ELISA yöntemi ile tükürük interlökin seviyelerinin belirlenmesi 36
5.5.1.1. Tükürük IL-1β seviyesinin belirlenmesi 36
5.5.1.2. Tükürük IL-13, IL-21, IL-33 seviyelerinin belirlenmesi 38
5.6. İstatistiksel Değerlendirme 40
6. BULGULAR 42
6.1. Demografik Veriler 42
6.2. Klinik Veriler 42
6.3. Biyokimyasal Veriler 45
6.4. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu 47
7. TARTIŞMA VE SONUÇ 50
8. KAYNAKLAR 67
9. EKLER 93
EK 1 93
EK 2 94
EK 3 96
10. ÖZGEÇMİŞ 98

III. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

α: Alfa

AHE: Ağız Hijyeni Eğitimi

APC: Antijen Sunucu Hücre

AUC: Eğrinin Altında Kalan Alan

β: Beta

CI: Güven Aralığı

CPT: Cerrahisiz Periodontal Tedavi

dk: Dakika

DOS: Diş Eti Oluğu Sıvısı

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

γ: Gama

Gİ: Gingival İndeks

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

L: Litre

MDP: Mikrobiyal Dental Plak

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mL: Mililitre

mm: Milimetre

MNP: Mononüklear Fagosit

µl: Mikrolitre

ng: Nanogram

nm: Nanometre

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç

Ort: Ortalama

Pİ: Plak İndeksi

pg: Pikogram

RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör-κB Ligandını

RKK: Radyografik Kemik Kaybı

ROC: Alıcı işlem karakteristikleri

^{o}C: Santigrat Derece

SD: Sondalama Derinliği

SK: Sondalamada Kanama

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SS: Standart Sapma

Th: Yardımcı T hücre

TNF: Tümör Nekröz Faktör

Treg: T regülatör hücre

%: Yüzde

IV. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Periodontitisin patogenezi ve sitokinlerin rolü (Pan ve ark., 2019). **a.** İmmün yanıt **b.** Mikrobiyotadaki simbiyotik ilişkinin bozulması **c.** Doku yıkımı 9

Şekil 2. Periodontitis patogenezindeki sitokin ağı (Pan ve ark., 2019) 12

Şekil 3. IL-1β için standart dilüsyonu işlemi 38

Şekil 4. IL-13, IL-21, IL-33 için standart dilüsyonu işlemi 40

Şekil 5. IL-1β ve IL-21 için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri) eğrisi ve AUC (eğrinin altında kalan alan), 95% güven aralığı (CI), eşik değer, duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) and *p* değerleri 46

V. RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. ELISA kitleri **a.** Elabscience IL-1β ELISA kiti **b.** Bioassay Technology Laboratory IL-13 ELISA kiti **c.** Bioassay Technology Laboratory IL-21 ELISA kiti **d.** Bioassay Technology Laboratory IL-33 ELISA kiti 37

Resim 2. ELISA testi uygulaması **a.** Otomatik pipet yardımıyla kuyulara Streptavidin-HRP solüsyonu eklenmesi **b.** Streptavidin-HRP solüsyonu eklendikten sonra plakanın görüntüsü **c.** Otomatik pipet yardımıyla kuyulara stop solüsyonu eklenmesi **d.** Stop solüsyonu eklendikten sonra plakanın görüntüsü 39

Resim 3. Plakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi 41

Resim 4. Periodontal olarak sağlıklı bireyin **a.** klinik görüntüsü, **b.** radyografik görüntüsü 43

Resim 5. Evre III derece C periodontitisli hastanın **a.** başlangıç klinik görüntüsü, **b.** başlangıç radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 3. ay klinik görüntüsü 43

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. 2017 Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflaması (Caton ve ark., 2018) 15
Tablo 2. Gingival sağlık ve dental plak ile indüklenen gingivitis için klinik teşhis kriterleri (Chapple ve ark., 2018) 19
Tablo 3. Periodontitisin evreleri (Tonetti ve ark., 2018) 22
Tablo 4. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018) 24
Tablo 5. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması 42
Tablo 6. Çalışma gruplarına ait başlangıç ve tedavi sonrası 3.ay klinik parametrelerin karşılaştırılması 44
Tablo 7. Çalışma gruplarına ait başlangıç ve tedavi sonrası 3.ay biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması 45
Tablo 8. Biyokimyasal parametreler ile klinik parametrelerin başlangıç korelasyonu 47
Tablo 9. Biyokimyasal parametreler ile klinik parametrelerin periodontitis grubundaki başlangıç ve CPT sonrası korelasyonu 48

1. ÖZET

Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Periodontitisli Hastalarda Tükürük İnterlökin Seviyeleri Üzerine Etkisi

Uzmanlık Öğrencisi: Ayşe Ege SELMAN

Danışman: Prof. Dr. Başak DOĞAN

Anabilim Dalı: Periodontoloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmanın amacı evre III derece C periodontitis teşhisi konmuş hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin (CPT) tükürük interlökin (IL) -1β, IL-13, IL-21 ve IL-33 seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmek ve periodontal olarak sağlıklı bireyler ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 28 periodontal olarak sağlıklı 30 evre III derece C periodontitis teşhisi konmuş toplam 58 bireyden alınan ve -80ºC'de saklanan 88 tükürük örneği kullanıldı. Başlangıçta ve tedavi sonrası 3. ayda kaydedilmiş olan plak indeksi, gingival indeks, sondalama derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman seviyesi değerleri hasta dosyalarından elde edildi. Çalışmada kullanılan tükürük örnekleri, sağlıklı bireylerden başlangıçta, periodontitisli bireylerden ise başlangıçta ve 4 seans diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi uygulamasını içeren CPT sonrası 3. ayda alındı. Tükürük IL-1β, IL-13, IL21, IL-33 seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Başlangıçta tükürük IL-1β ve IL-21 seviyeleri periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken (sırasıyla p=0,009 ve p<0,001), IL-13 ve IL-33 seviyelerinde herhangi bir fark tespit edilemedi (p>0,05). CPT sonrası 3. ay döneminde sadece tükürük IL-1β seviyesinde anlamlı derecede azalma tespit edildi (p<0,001). Tükürük IL-13, IL-21 ve IL-33 seviyelerinde tedavi sonrasında değişim gözlenmedi. Tüm klinik parametrelerde tedavi sonrası anlamlı derecede iyileşme gözlendi (p<0,001).

Sonuçlar: Bu çalışmada, IL-21'in IL-1β gibi periodontitis teşhisi için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, IL-1β'nın periodontal tedavinin başarısını gösteren bir belirteç olduğu teyit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Periodontitis, interlökin-1beta, tükürük, interlökin-13, interlökin-21, interlökin-33

2. SUMMARY

Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Saliva Interleukin Levels in Patients with Periodontitis

Student: Ayşe Ege SELMAN

Supervisor: Prof. Dr. Başak DOĞAN

Department: Periodontology

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of non-surgical periodontal treatment on salivary IL-1β, IL-13, IL-21 and IL-33 levels in patients diagnosed with stage III grade C periodontitis and to compare with periodontally healthy individuals.

Materials and Methods: In our study, 88 saliva samples stored at -80ºC and taken from a total of 58 individuals, 28 of whom periodontally healthy and 30 of whom diagnosed with stage III degree C periodontitis were used. Plaque index, gingival index, probing depth, bleeding on probing, and clinical attachment level values recorded at baseline and 3 months after treatment were obtained from the patients' files. Saliva samples used in the study were taken from healthy individuals at the beginning, and from patients with periodontitis at the beginning and in the third month after non-surgical periodontal treatment, which included 4 sessions of scaling and root plainning. Saliva IL-1β, IL-13, IL21, IL-33 levels were analyzed by ELISA.

Results: Saliva IL-1β and IL-21 levels were significantly higher in the periodontitis group compared to the healthy group at baseline ($p = 0,009$ and $p < 0,001$, respectively), but no difference was found in the levels of IL-13 and IL-33 ($p > 0,05$). Only salivary IL-1β level was significantly decreased in the 3rd month after non-surgical periodontal treatment ($p < 0,001$). There was no change in salivary IL-13, IL-21 and IL-33 levels after treatment. Significant improvement was observed in all clinical parameters after treatment ($p < 0,001$).

Conclusion: In patients with stage III degree C periodontitis, saliva IL-1β and IL-21 levels were found to be higher than healthy individuals, but only IL-1β levels were found to be decreased with periodontal treatment with non-surgical periodontal treatment.

Key Words: Periodontitis, interleukin-1beta, saliva, interleukin-13, interleukin-21, interleukin-33

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağız boşluğu çok sayıda bakteriyi içeren karmaşık bir ekosistemdir. Konağın yerleşik florası periodontal dokularla dengeli bir ilişki (simbiyoz) içerisindedir (Marsh, 2003). Peridontal hastalıkların primer etyolojik faktörü mikrobiyal dental plakta (MDP) bulunan patojen bakterilerdir (Socransky ve Haffajee, 1994). Bu patojenik biyofilm sebebiyle var olan simbiyotik ilişki bozulup disbiyoz gelişebilir ve periodontal hastalıklar oluşabilir (Murakami ve ark., 2018). Küresel nüfusun yaklaşık %20-50'sinde periodontal hastalıkların görülmesi nedeniyle bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (Nazir, 2017). Periodontal hastalık ve durumların 1999 yılında oluşturulan sınıflaması Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2017 Dünya Çalıştayı'nda yenilenmiş; bu çalıştayda peri-implant hastalıklar ve durumlar için de yeni bir sınıflama geliştirilmiştir (Caton ve ark., 2018). Periodontal hastalıklar içinde yer alan periodontitis, periodontal ataşman kaybına neden olan mikrobiyal ilişkili, konak aracılı enflamasyon ile karakterize diş destek dokularının bir hastalığı olarak tanımlanır (Tonetti ve ark., 2018). Çalıştayda periodontitisin, çok boyutlu evreleme ve derecelendirme sistemine dayalı güncel sınıflaması yapılmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontal hastalıkları tanısı sondalama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS), sondalamada kanama (SK), radyografik olarak alveoler kemik seviyesinin değerlendirilmesi gibi klinik ölçümlere ve radyografik bulgulara göre konulsa da bu parametreler hastalık aktivitesi ve erken tanı hakkında bilgi vermemektedir (Buduneli ve Kinane, 2011) .

Enflamasyon ve kemik kaybı periodontitisin özellikleridir. Asıl soru enflamasyonun nasıl kemik kaybına yol açtığıdır. Yapılan çalışmalara göre periodontal hastalıklar doğal ve edinilmiş enflamatuvar yanıtı uyaran bakteriyel antijenleri içerir. Pro-enflamatuvar moleküller ve sitokin ağlarının periodontal hastalık başlangıcı ve ilerlemesi sırasında önemli enflamasyon modülatörleri olduğu düşünülmektedir (Alexander ve Damoulis, 1994; Cochran, 2008). Pro-enflamatuvar bir sitokin olan interlökin (IL)-1, bağışıklık regülasyonunda ve çeşitli enflamatuvar yanıtlarda merkezi bir rol oynar (Alexander ve Damoulis, 1994). IL-1 sitokin grubunun üyesi olan IL-1ß

enflamasyon, kazanılmış yanıt ve doku yıkımının anahtar mediyatörlerinden biridir, lökosit kemotaksisi, monosit/makrofaj aktivasyonu, matriks metalloproteinazların (MMP) ve prostoglandinlerin üretimi, T hücresi aktivasyonu gibi enflamatuvar ve immünolojik olayların düzenlenmesinde önemli rol oynar (Whicher ve Evans, 1990; Barksby ve ark., 2007). IL-1ß, birçok araştırmada tükürükte yüksek seviyelerde tanımlanmıştır (Miller ve ark., 2006; Yoon ve ark., 2012; Salminen ve ark., 2014). Ayrıca bazı çalışmalar IL-1ß seviyelerinin periodontal hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ve cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) ile azaldığını göstermiştir (Tobon-Arroyave ve ark., 2008; Sexton ve ark., 2011; Kc ve ark., 2020).

IL-33, IL-1 ailesinin bir üyesidir ve epitelyal hücreler, fibroblastlar, keratinositler, dendritik hücreler ve aktive edilmiş makrofajlar tarafından sentezlenir (D'Acquisto ve ark., 2010). Mast hücrelerinden pro-enflamatuvar mediyatölerin üretimini artırırken, yardımcı T hücre (Th) 2 sitokinleri (IL-4, -5 ve -13) üretimini de arttırıcı etki gösterdiği için tamamıyla pro-enflamatuvar sitokin olarak değil immunoregulator olarak davranır (Papathanasiou ve ark., 2014). IL-33 seviyelerinin periodontal hastalık ve sağlık arasında ayrım yapabildiği ve periodontal hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Beklen ve Tsaous Memet, 2014; Kursunlu ve ark., 2015; Gümüş ve ark., 2017; Sağlam ve ark., 2017; Ballambettu ve ark., 2019; Pai ve Pradeep, 2019). CPT'nin tükürükteki IL-33 seviyesine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Adaptif immün yanıt T hücrelerinin kontrolü altındadır. Bu spesifik immün yanıt çeşitli Th hücre alt grupları tarafından oluşturulmaktadır. Son yıllarda orijinal sınıflamada yer alan Th1 ve Th2 hücre yolaklarına, Th17, T regülatör (Treg) hücreleri gibi ek efektör hücre alt grupları eklenmiştir (Gonzales ve ark., 2012).

Th1 hücreleri interferon (IFN)-Ɣ, IL-2, ve tümör nekröz faktör (TNF)-α sitokinlerini üreterek çeşitli immün reaksiyonlarda görev alır (Powrie ve ark., 1993; Black, 1999). Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13 sitokinlerini üretir ve mast hücrelerinin üretimi, eozinofil gelişimi ve farklılaşması, IgA sentezini kolaylaştırma gibi etkilerle humoral bağışık yanıta yardımcı olur (O'Garra ve Murphy, 1994). Bununla birlikte IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 kaynaklı sitokinler bazı makrofaj fonksiyonlarını inhibe ederler (De Waal Malefyt ve ark., 1993; Cua ve Stohlman, 1997).

Farklılaşmamış $CD4^+$ T hücrelerinin 2005 yılında tanımlanan alt grubu Th17 hücreleri tarafından IL-17, IL-21, IL-22, IL-6, TNF-α gibi sitokinler salgılanır (Harrington ve ark., 2005; Park ve ark., 2005; Bettelli ve ark., 2007). Bu hücreler nötrofil ve makrofajlara etki ederek enflamatuvar reaksiyonu aktiflerler. Th sitokinleri arasında var olan denge, hangi T hücre alt kümelerinin hastalıkla ilişkili olduğuna dair çeşitli hipotezlerin gelişmesine yol açmıştır (Berglundh ve Donati, 2005; Gemmell ve ark., 2007; Kinane ve Bartold, 2007). Ancak periodontal hastalıkta kompleks mekanizmaların rol alması dolayısıyla şu ana kadar bu konuda herhangi bir sonuca varılamamıştır.

Anti-enflamatuvar bir sitokin olan IL-13'ün anti-enflamatuvar özelliği makrofaj hücrelerinin salgı üretimini ve immün fonksiyonlarını azaltması ve doğal sitokin inhibitörlerinin (IL-1ra gibi) sentezini stimüle etmesinden kaynaklanmaktadır (Arend, 1993; Yano ve ark., 1995; Jakubzick ve ark., 2004). Ayrıca IL-13'ün pro-enflamatuvar sitokin sentezini ve osteoklastogenezisi inihibe ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Minty ve ark., 1993; Palmqvist ve ark., 2006; McInnes ve Schett, 2007). Literatürde periodontitis ve IL-13 ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Miranda ve ark. (Miranda ve ark., 2019)'nın çalışmalarında serum IL-13 seviyeleri kronik periodontitis ve kontrol grubu arasında farklılık göstermezken, diyabet ve sigara gibi faktörlerin varlığında periodontitisli hastalarda serum IL-13 seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Al-Hamoudi ve ark. (Al-Hamoudi ve ark., 2020)'nın çalışmalarında periodontitisli hastalarda CPT sonrası diş eti oluğu sıvısı (DOS) IL-13 seviyelerinde artış gözlenmiştir. Emingil ve ark. (Emingil ve ark., 2011) ise yaptıkları çalışmada DOS IL-13 seviyelerinde CPT sonrası anlamlı bir değişiklik gözlememişlerdir. IL-13'ün periodontitis ile ilişkisi hakkında çalışma sonuçları çelişkilidir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde periodontitisli hastalarda tükürük IL-13 seviyesini inceleyen ve CPT'nin bu IL seviyesine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-21, immün sistemde görevli çeşitli hücrelere etkiyerek bağışıklık yanıtını düzenler (Mehta ve ark., 2004; Brandt ve ark., 2007; Gaffen ve Hajishengallis, 2008). IL-21, pro-enflamatuvar karakterde bir sitokin olup Th2 hücreleri tarafından üretilen anti-enfamatuvar IL-13 sitokininin üretimini baskıladığı gözlenmiştir (Lin ve ark., 2015). Yapılan kısıtlı çalışmalarda IL-21'in diş

eti dokusunda, DOS'ta ve serumda periodontal hastalık ile birlikte arttığını göstermiştir (Dutzan ve ark., 2011; Dutzan ve ark., 2012; Lokhande ve ark., 2019). Ayrıca CPT sonrası DOS'ta IL-21 seviyesinin azaldığı görülmüştür (Zhao ve ark., 2020). Tükürük IL-21 seviyelerinin hastalık ve sağlık arasında karşılaştırıldığı ve CPT'nin tükürük IL-21 seviyesine etkisinin incelendiği bir çalışma henüz literatürde yer almamaktadır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, evre III derece C periodontitisli hastalarda ve sağlıklı bireylerde tükürük IL-1ß, IL-13, IL-21 ve IL-33 seviyelerini değerlendirmesi ve CPT'nin tükürükteki bu IL seviyelerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Hastalık

Periodonsiyum, dişi çevreleyen ve destekleyen yapı olarak tanımlanır. Diş eti, sement, periodontal ligament ve alveol kemiğinden oluşur. Periodontal hastalıklar; bakteriler, konak yanıtı ve genetik gibi çeşitli risk faktörleri nedeniyle periodonsiyumun etkilendiği ilerleyici ve yıkıcı enflamatuvar durumlardır ve diş kaybının ana nedenlerinden biri olarak kabul edilirler (Isaza-Guzman ve ark., 2015).

İnsanda yerleşik olarak bulunan mikroflora, çoğunlukla eksojen patojenik mikroorganizmaların dışlanmasını ve konak fizyolojisinin normal olarak işlemesini sağlayarak sağlığın korunmasına yardımcı olur (Wilks, 2007). Konak ve mikroflora arasında genel olarak dengeli bir ilişki vardır (Costerton ve ark., 1999). Ağız boşluğu da çok sayıda faydalı mikroorganizma topluluğu içerir ve bu yönüyle diğer habitatlara benzer (Marsh, 2003; Jenkinson ve Lamont, 2005; Marsh, 2006). Komensal flora ürünleri periodontal sağlık için de gerekli ve faydalı bileşenlerdir (Roberts ve Darveau, 2002; Feng ve Weinberg, 2006; Devine ve ark., 2015).

MDP ağız içindeki dişler ve restorasyonlar gibi sert yüzeylere sıkıca yapışan sarı-gri tonlarında dirençli bir biyofilm tabakasıdır ve periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü olarak kabul edilir (Haffajee ve Socransky, 1994; Moore ve Moore, 1994; Socransky ve Haffajee, 1994; Paster ve ark., 2001; Marsh, 2006; Kilian ve ark., 2016). Bu biyofilm tabakası, ekstrasellüler polisakkaritler ve tükürük glikoproteinlerinden oluşan glikokaliks tabakası içinde organize olmuş bakterilerden oluşmaktadır (Socransky, 1977; Socransky ve Haffajee, 1994). İlk defa 1963 yılında Leeuwenhoek tarafından MDP'deki bakteriler 'mikroskobik hayvan' (animacules) olarak tanımlanmıştır ancak biyofilm terimi ilk kez 1978 yılında Bill Costerton tarafından kullanılmıştır (Costerton JW ve ark., 1978).

Dental plak oluşumunun ilk aşaması pelikıl oluşumudur. Pelikıl, tükürük proteinleri ve glikoproteinlerinin diş yüzeyine çökmesi ile oluşan ince, zarsı, hücresiz, şeffaf film tabakasıdır. İkinci aşama ise pelikıl tabakasına bakterilerin adezyonudur. Bakteri adezyonunu kolonizasyon ve plağın olgunlaşması takip eder (Loe ve ark., 1965; Huang

ve ark., 2011). Dişler üzerinde MDP birikmesi, biyofilm ile konak immün enflamatuvar yanıtı arasındaki simbiyozun bozulmasına ve buna bağlı olarak disbiyoz gelişimiyle, kronik ve yıkıcı bir enflamasyona neden olur (Murakami ve ark., 2018).

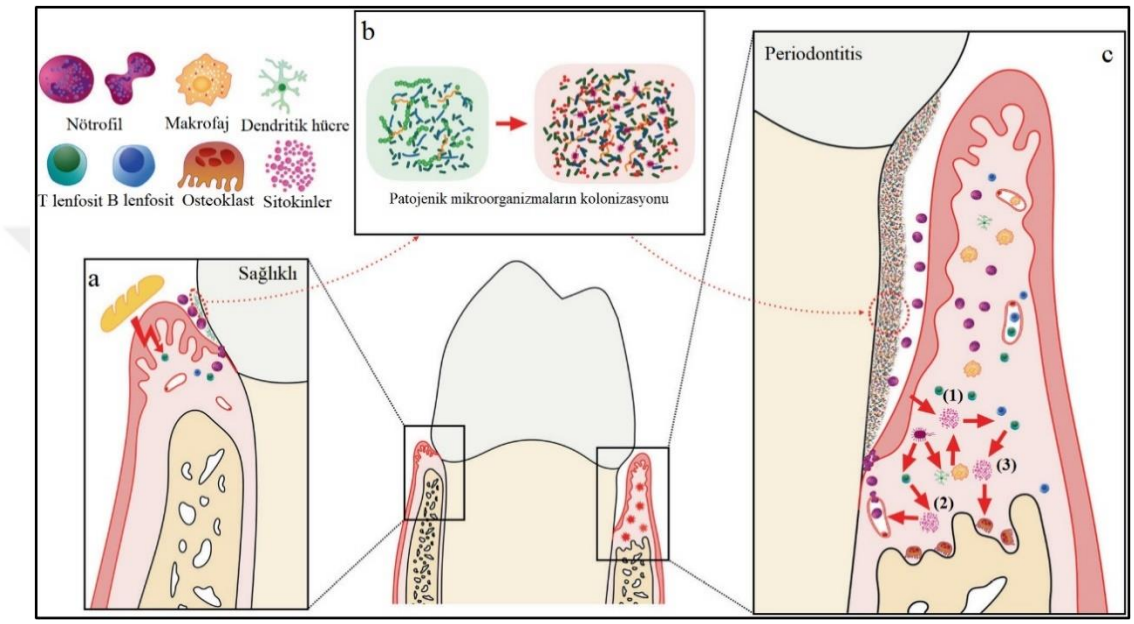
Periodontal hastalıkların etiyolojisine ilişkin mevcut kavram, bir bireyde aktif periodontal yıkımın meydana gelip gelmeyeceğini belirleyen üç faktör bulunmaktadır: konak, patojenik türlerin varlığı ve faydalı bakterilerin yokluğu veya az miktarda bulunması. Yapılan çalışmalarda periodontal olarak sağlıklı bölgelerde yaklaşık %75 oranında gram pozitif fakültatif kok ve basiller daha yoğun olarak bulunmuştur. Bu gruptaki mikroorganizmaların yoğunluğu, gingivitiste (%44) ve periodontitiste (%10-13) azalmaktadır. Gram negatif çubuk ve kokların oranlarında ise hastalıklı bölgelerde sağlıklı bölgelere göre artış görülmektedir (Slots, 1979). Periodontal hastalıkla yakın ilişkileri nedeniyle küçük bir bakteri grubu patojen kabul edilmektedir. Periodontal hastalığın ilerlemesinde ve periodontal tedavinin başarısı ile ilişkileri nedeniyle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Tannerella forsythia, Treponema denticola* ve *Porphyromonas gingivalis* temel patojenler olarak tanımlanmıştır (Slots ve Rams, 1991; Socransky ve Haffajee, 1992; Wolff ve ark., 1994; Socransky ve ark., 2002).

Periodontal hastalığın başlamasında bakteriler temel faktördür ancak tek başına sorumlu değildir (Feng ve Weinberg, 2006; Devine ve ark., 2015). MDP'ye karşı konağın verdiği cevap sonucu hastalık ortaya çıkar (Genco ve Slots, 1984; Grossi ve ark., 1994). Löe ve ark (Loe ve ark., 1965), 1965 yılında yaptıkları deneysel gingivitis çalışmasında ilk kez periodontal hastalığın enfeksiyöz karakterini ve bakterilerin hastalık etiyolojisindeki rolünü göstermişlerdir. Brandtzaeg ve Kraus (Brandtzaeg ve Kraus, 1965) ile Ivanyi ve Lehner (Ivanyi ve Lehner, 1970) tarafından yapılan çalışmalarda konak cevabının periodontal hastalık patogenezindeki rolü ortaya konmuştur.

Periodontal, peri-implant hastalıklar ve durumlar, Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2017 Dünya Çalıştayı'nda yeniden sınıflandırılmıştır.

4.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontal dokular sürekli olarak çeşitli fiziksel ve kimyasal ve mikrobiyolojik uyaranlara maruz kalırlar (Moutsopoulos ve Konkel, 2018). Daha önce de belirtildiği gibi fizyolojik durumda oral mikrobiyota ve lokal immün yanıt arasında bir denge mevcuttur (Graves ve ark., 2019) (Şekil 1 a).



Şekil 1. Periodontitisin patogenezi ve sitokinlerin rolü (Pan ve ark., 2019). **a.** İmmün yanıt **b.** Mikrobiyotadaki simbiyotik ilişkinin bozulması **c.** Doku yıkımı

Periodontal dokular ve konak florası arasındaki dengenin patojen bakterilerin dokulara adezyonu ve kolonizasyonu yoluyla bozulmasıyla periodontal hastalıklar oluşur (Marsh, 2003; Murakami ve ark., 2018) (Şekil 1 b).

Yapılan çalışmalara göre periodontal hastalık gelişimi; konağın hastalığa yatkınlığı, mikroorganizmaların hastalık oluşturabilme kapasiteleri ve periodontal cep içindeki yoğunlukları, yararlı türlerin olmaması veya az miktarda bulunması gibi faktörlerin bir araya gelmesine dayanmaktadır (Gibbons ve ark., 1963; Socransky ve Haffajee, 1992). MDP birikimiyle patojenik bakteriler periodontal ceplerin oluşumuna, bağlantı epitelinin cep epiteline dönüşmesine ve alveol kemiğinin, diş eti bağ dokusunun ve periodontal ligametin tahrip olmasına neden olmaktadır. Bu tahribata çoğunlukla dolaylı olarak neden olurlar ve bunu, yıkım olacak şekilde doğal ve adaptif reaksiyonları tetikleyerek yaparlar (Page ve Kornman, 1997; Silva ve ark., 2015).

Savunma sağlayan konak mekanizmaları bu şekilde aynı zamanda yıkımdan da sorumludur. Bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu konak yanıtı bağ dokusu ve kemik yıkımına aracılık eden sitokinler, eikosanoidler, kininler, kompleman aktivasyon ürünleri ve MMP'ler gibi diğer enflamatuvar aracıların üretimi ile sonuçlanır (Page ve Kornman, 1997) .

Sitokinlerin periodontal hastalığın ilerlemesinde çok önemli rolü bulunmaktadır. Sitokinler, patojen mikroorganizmalara ve çeşitli uyaranlara karşı vücudun verdiği tepkinin ilk safhasında yer alan, doku hücreleri ve lenfositler gibi çeşitli hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik enflamatuvar cevapta önemli rol oynayan, hem homeostazın hem de enflamatuvar süreçlerin anahtar moleküllerididir (Baykal ve ark., 1998; Graves, 2008). Peptid veya glikoprotein yapıdadırlar. Mol ağırlıkları 6000-60,000 arasında değişen son derece aktif maddeler olduklarından çok küçük miktarlarda dahi etkili olabilmektedirler. Sitokinler hormonlara benzerler ancak, özelleşmiş bir dokudan değil çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon olarak kabul edilemezler. Etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Sitokinlerin birçoğu, çeşitli hücre tipleri üzerine etki eder yani pleiotropik yapıdadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır, bir sitokinin salgılanması için hücrenin aktivasyonu gerekir. Sitokinlerden biri diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olabildiği için birbirlerine benzer etkilere sahip olabilirler (Baykal ve ark., 1998). İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü IL'ler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır (Baykal ve ark., 1998).

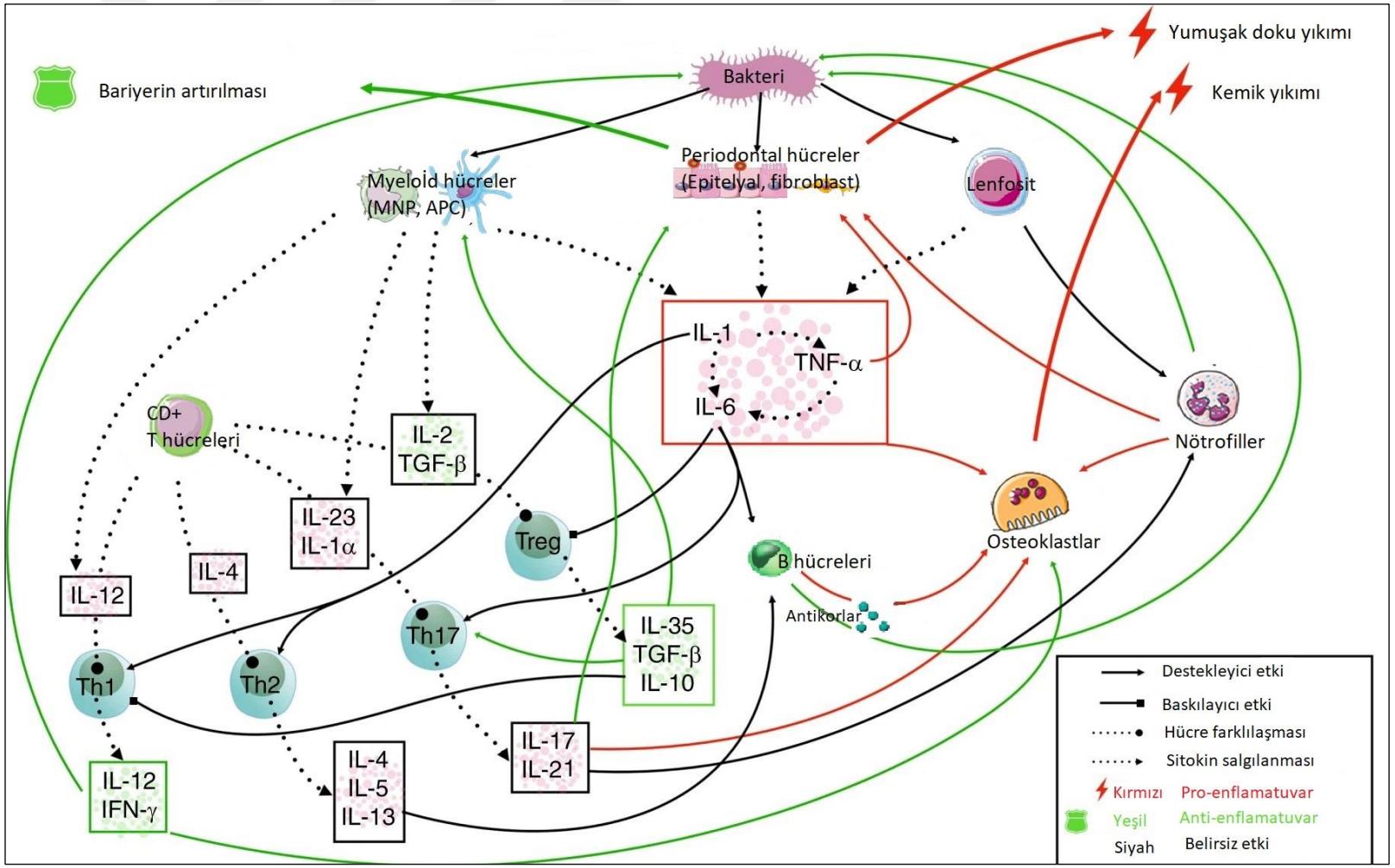
Yapılan çalışmalarda, sitokinlerdeki ve ilişkili reseptör kodlayan genlerdeki tek nükleoid polimorfizmlerinin, periodontal hastalık riski ve şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, sitokinlerin düzensiz regülasyonunun periodontal hastalığa neden olduğunu veya hastalığı hızlandırdığını göstermektedir (Ding ve ark., 2014; Li ve ark., 2014; Boukortt ve ark., 2015; Tanaka ve ark., 2017)

Lokal disbiyotik mikroorganizmalara karşı patolojik konak immün yanıt üç safhada oluşmaktadır (Şekil 1 c). 1) Konak immün yanıtının ilk kısmı direkt olarak mikrobiyom ve konak hücreleri (epitelyal hücreler, gingival fibroblastlar gibi periodontal doku hücreleri) arasında ortaya çıkar. Ek olarak lokal mikrobiyom ve çiğneme kuvvetlerinin neden olduğu sürekli uyarı ve hasar sebebiyle, mononüklear fagositler (MNP'ler), antijen sunucu hücreler (APC'ler) ve spesifik T hücre alt grupları

(örneğin: Th17 hücreleri) gibi bağışıklık hücrelerinde artış olur. Mikrobiyota ve konak hücreleri arasındaki ilişki, pro-enflamatuvar sitokin kaskadının ve spesifik immün hücrelerin aktivasyonunu sağlayan IL-1 ailesi, IL-6 ailesi ve TNF gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Bu sitokinlerin lenfosit gelişiminde ve doku yıkımında pleiotropik etkileri vardır. 2) Spesifik lenfosit alt gruplarının farklılaşmasını sağlayan bir grup sitokin, mikrobiyota stimülasyonu sonrası MNP'ler ve APC'ler tarafından salgılanır. 3) Salgılanan sitokinler IL-1 ve IL-6 sitokin aileleri üyeleri ile birlikte bazı sinyal yollarının aktivasyonuna, bazı hücrelerin farklılaşmasına ve olgunlaşmasına neden olurlar. Bu hücreler pozitif feedback mekanizması ile ya da direkt olarak etki gösterecek sitokinleri salgılarlar. Hücrelerin ve salgılanan sitokinlerin etkileri oldukça karmaşıktır. Mukozal bariyerin arttırılması, osteoklastik aktivitenin aktivasyonu ya da intihibisyonu, aşırı aktive edilmiş olan immün yanıtın feedback mekanizması ile inhibisyonunu içeren etkileri bulunmaktadır. Periodontitis patogenezi ve immün yanıtı oluşturan mekanizmalar net olarak açıklanabilmiş değildir (Pan ve ark., 2019).

Sitokinler enflamatuvar özelliklerine göre anti-enflamatuvar ve pro-enflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki denge hastalığın karakterini belirleyen bir faktördür (Takashiba ve ark., 2003). Pro-enflamatuvar sitokinlerin periodontal hastalık başlangıcı ve ilerlemesi sırasında önemli enflamasyon modülatörleri olduğu düşünülmektedir (Alexander ve Damoulis, 1994). Bu sitokinler çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ya da direkt doku yıkımına neden olurlar.

Şekil 2'de sitokinlerin konak immün yanıtındaki etkileri hücreler arası etkileşimler düzeyinde gösterilmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi bakteriyel enfeksiyonun ardından periodontal hücreler tarafından salgılanan IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinler hem spesifik hücreleri aktive ederler hem de direkt olarak doku yıkımına sebep olabilirler. Daha sonra farklılaşmamış T ve B hücreleri bu sitokinlerin etkisiyle olgun T ya da plazma hücrelerine dönüşerek pro-enflamatuvar ya da anti-enflamatuvar karakterde cevap oluşturacak ve osteoklast, nötrofil gibi diğer efektör hücrelere etki edecek çeşitli hücreye özgü sitokin kümelerini salgılarlar (Pan ve ark., 2019).



Şekil 2. Periodontitis patogenezindeki sitokin ağı (Pan ve ark., 2019).

Genel olarak pro-enflamatuvar karakterde olan IL-1 ailesi, bağışıklık regülasyonunda ve çeşitli enflamatuvar yanıtlarda merkezi bir rol oynar (Alexander ve Damoulis, 1994). IL-1 sitokin ailesi; IL-1 ailesi, (IL-1α, IL-1β, IL-33 ve IL-1 reseptör antagonisti), IL-18 ailesi (IL-18 ve IL-37), ve IL-36 ailesi (IL-36α, IL-36β, IL-36Ɣ, IL-38 ve IL-36 reseptör antagonisti) olmak üzere üç alt aileye bölünmüş 11 üyeden oluşmaktadır. Bu alt gruplar yapısal olarak benzer olmaları sebebiyle IL-1 sitokin ailesi içinde tanımlanmaktadır. IL-1 sitokinleri, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, astrositler, epiteliyal ve endotelyal hücreler gibi çok çeşitli hücre türleri tarafından üretilerek enfeksiyona karşı doğal ve edinilmiş immün yanıtlarda kritik işlevleri yerine getirmektedirler (Garlanda ve ark., 2013; Van de Veerdonk ve Netea, 2013).

Edinilmiş bağışık yanıt T hücrelerinin kontrolü altındadır. Spesifik immün yanıtın oluşmasında çeşitli T hücre alt grupları (Th1, Th2, Th17, Treg) görevlidir (Pan ve ark., 2019). Th2 hücreleri humoral bağışıklık yanıtının oluşmasına aracılık eder ve mast hücrelerini aktive eder (Hajishengallis, 2014).Yıkıcı B lenfosit hücre yanıtına sebep olan Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-13 gibi osteoklastogenezisi inhibe eden sitokinleri de salgılarlar (Gemmell ve ark., 2007; McInnes ve Schett, 2007). IL-4, IL-13, IL-10 gibi Th2 kaynaklı sitokinler çeşitli makrofaj fonksiyonlarını inhibe eder (De Waal Malefyt ve ark., 1993; Cua ve Stohlman, 1997). Bu anti-enflamatuvar sitokinlerin yıkıcı enflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltıp, koruyucu antikorların üretimini artırarak fizyolojik sağlığın oluşumuna yardım ettiklerine dair çalışmalar mevcuttur (Scarel-Caminaga ve ark., 2004; Yamazaki ve Nakajima, 2004; Pradeep ve ark., 2008).

Th17 hücreleri 2005 yılında farklılaşmamış $CD4^+$ T hücrelerinin alt grubu olarak tanımlanmıştır (Harrington ve ark., 2005; Park ve ark., 2005). Th17 hücreleri tarafından IL-17, IL-21, IL-22, IL-6, TNF-α gibi sitokinler salgılanır (Bettelli ve ark., 2007). Bu hücreler nötrofil ve makrofajlara etki ederek enflamatuvar reaksiyonu aktiflerler. IL-1β, IL-6, IL-21, IL-23 ve TGF-β gibi sitokinlerin Th17 hücrelerinin farklılaşması için önemli olduğu belirtilmiştir (Maddur ve ark., 2012). Ayrıca Th1, Th2 ve Treg hücrelerinden salgılanan sitokinlerin Th17 hücre farklışlaşmasını ve aktivitesini engellediği çeşitli çalışmalarca ortaya konmuştur (Harrington ve ark., 2005; Park ve ark., 2005; McGeachy ve ark., 2007).

Th17 hücreleri osteoblast ve fibroblatlar üzerindeki reseptör aktivatör nükleer faktör-κB ligandını (RANKL) aktive etmesi sebebiyle osteklastojenik olarak tanımlanır. Bu hücrelerin aşırı proliferasyonu ya da disfonksiyonu enflamasyonu artırarak doku hasarına neden olabilir. Th17 hücrelerinin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol aldığına dair yapılan çalışmalar mevcuttur (Garrett-Sinha ve ark., 2008; Shahrara ve ark., 2008; Abraham ve Cho, 2009). Ayrıca Th17 hücrelerinin ve bu hücrelerin salgıladıkları sitokinlerin periodontitiste görülen enflamatuvar süreçte rol aldıkları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Johnson ve ark., 2004; Takahashi ve ark., 2005; Vernal ve ark., 2005; Lester ve ark., 2007). Th17 hücrelerinin salgıladığı IL-21'in IL-1β gibi pro-enflamatuvar mediyatörlerin up-regüle olmasını sağlar (Maddur ve ark., 2012; Tahmasebinia ve Pourgholaminejad, 2017).

Sitokin ağı üzerine yapılan araştırmalar periodontal hastalıkta sitokin hedefli tedavilerin gelişimi için temel oluşturmuştur, bunların bazıları preklinik çalışmalarda olumlu etkiler göstermiştir (Martuscelli ve ark., 2000).

4.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar için bir sınıflandırma şeması, klinisyenlerin hastaları doğru bir şekilde teşhis ve tedavi etmesi ve bununla birlikte bilim insanlarının hastalığın etiyolojisi, patogenezi ve tedavisini araştımaları için gereklidir (Caton ve ark., 2018). Literatürde geçmişten günümüze sunulan birçok sınıflama sistemi bulunmaktadır. Periodontal hastalıkların 1999 yılında yapılan sınıflaması yaklaşık 20 yıl boyunca kullanılmıştır (Armitage, 1999).

Bu süre boyunca ileri teknolojiler ve yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkan kanıtlar periodontal ve peri-implant hastalıklar hakkında yeni bilgiler edinmemizi sağlamıştır (Caton ve ark., 2018; Sutthiboonyapan ve ark., 2020). Bu bilgiler ışığında 2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir (Papapanou ve ark., 2018) (Tablo 1). Bu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar ve durumlar; periodontal sağlık ve gingival hastalıklar/durumlar, periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar ve periodontitis olarak üç ana gruba ayrılmıştır (Caton ve ark., 2018).

Tablo 1. 2017 Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflaması (Caton ve ark., 2018)

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE DURUMLAR
1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar
a. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
b. Gingivitis: Dental Biyofilm Tarafından İndüklenen
c. Gingival Hastalıklar: Dental Biyofilm Tarafından İndüklenmeyen
2. Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
a. Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar
b. Periodontal Abseler ve Endo-Perio Lezyonlar
d. Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
e. Travmatik Oklüzal Kuvvetler
f. Diş ve Proteze Bağlı Faktörler
3. Periodontitis
a. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
b. Sistemik hastalıkların bir 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

4.3.1. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar

"Sağlık; yalnızca hastalık ya da sakatlığın bulunmaması değil, fiziksel, mental ve sosyal açıdan tam olarak iyi olma halidir." Dünya Sağlık Örgütü'nün bu tanımına göre periodontal sağlık; bireyin normal olarak fonksiyon görebildiği ve geçmiş hastalıktan dolayı mental ve fiziksel olarak acı çekmediği, enflamatuvar periodontal hastalıktan bağımsız bir durum olarak değerlendirilmelidir. Ancak bu tanım periodontal hastalığın klinik idaresi bakımından sınırlı bir tanım gibi görünmektedir. Bu nedenle periodontal sağlık daha pratik şekilde enflamatuvar periodontal hastalığın bulunmaması olarak

tanımlanabilir. Bu, periodontal sağlığı tanımlarken önce klinik değerlendirmede gingivitis ve periodontitisle ilişkili enflamasyonun olmaması gerektiği anlamına gelir (Lang ve Bartold, 2018).

Hastalığa daha önceden maruz kalma sonucunda oluşan değişmiş morfolojik durumların (Örn. diş eti çekilmesi, ataşman kaybı ve kemik kaybı), klinik belirtiler ve enflamasyon semptomlarının yokluğunda yeni sağlıklı koşullar olarak tanımlanıp tanımlanamayacağı bir tartışma konusudur. Periodontal hastalığın değerlendirilmesinde ve anlamlı tedavi sonuçlarının belirlenmesinde ortak bir referans noktamız olması için, periodontal sağlığın tanımlanması çok önemlidir. Sağlık, hem histolojik hem de klinik olarak değerlendirilebilir. Hastalık başlamadan önce periodontal sağlık bulunabildiği gibi diğer taraftan desteği azalmış periodonsiyumda da periodontal sağlık yeniden sağlanabilir (Lang ve Bartold, 2018).

Sınıflamada iki farklı periodontal sağlık tanımlaması mevcuttur: 1*) Bozulmamış periodontal sağlık* tanımı sık görülmeyen bir durumdur Bu durumda histolojik düzeyde enflamasyon bulunmaz ve periodonsiyumda anatomik bir değişiklik gözlenmez. 2) *Klinik olarak sağlıklı* tanımı ise SK gibi gingival enflamasyon belirteçlerinin görülmediği ya da çok minimal düzeyde görülebildiği bir durumu tanımlar. Klinik sağlık anatomik olarak bozulmamış periodonsiyum üzerinde görülebileceği gibi azalmış periodonsiyum üzerinde de görülebilir (Lang ve Bartold, 2018).

Periodonsiyumun normal ataşman ve kemik seviyesine veya azalmış desteğe sahip olmasının yanı sıra, modifiye edici faktörleri ve rölatif tedavi sonuçlarını kontrol etme yeteneğine bağlı olarak 4 düzey periodontal sağlık olduğu öne sürülmüştür. Bu 4 kategori:

1) Normal destekli bir periodonsiyumda (ataşman veya kemik kaybı olmaksızın) klinik enflamasyon ve fizyolojik immün yanıtın yokluğu olarak tanımlanan bozulmamış periodontal sağlık bulunmaktadır. Bozulmamış periodontal sağlık klinik olarak gözlenmez.
2) Normal destekli bir periodonsiyumda klinik enflamasyonun yokluğu veya minimal seviyeleri ile karakterize klinik periodontal sağlık,
3) Desteği azalmış bir periodonsiyumda periodontal hastalık stabilitesi;

4) Desteği azalmış bir periodonsiyumda periodontal hastalık hafiflemesi/kontrolü.

Periodontal hastalık stabilitesi ve periodontal hastalığın hafiflemesi/kontrolü, modifiye edici faktörleri ve terapötik yanıtı kontrol etme yeteneğine göre birbirinden ayrılmaktadır. Stabilite, değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü ile birlikte minimal enflamasyon ve optimal terapötik yanıt ile karakterizedir; periodontitis için önemli bir tedavi hedefidir. Modifiye edici ve predispozan faktörleri tam olarak kontrol altına alınamayan hastalar için hafifleme/kontrol daha gerçekçi bir tedavi hedefi olabilir. Hafifleme/kontrol, enflamasyonda önemli bir azalma, diğer klinik parametrelerde bir miktar iyileşme ve hastalık progresyonunun stabilizasyonu ile karakterizedir. İdeal olarak periodontal stabilitenin yeniden inşası tedavide ana hedef olmalıdır ve bu enflamasyonu ve enfeksiyonu kontrol ederek, predispozan faktörleri azaltarak, modifiye edici faktörleri kontrol ederek elde edilebilir. Hafifleme/kontrol mevcut kanıtlara dayanarak önemli bir hedef olmakla birlikte, düşük hastalık aktivitesi de, özellikle uzun süreli hastalıkta kabul edilebilir bir alternatif tedavi hedefi olabilir (Lang ve Bartold, 2018).

Gingivitis, dişi çevreleyen diş eti dokusunda gelişen enflamasyondur ve MDP'nin uzaklaştırılmasıyla geri dönüşümlüdür (Kinane ve ark., 2001). Yeni sınıflamaya göre gingival hastalıklar ve durumlar dental biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar ve dental biyofilm tarafından indüklenen gingivitis olmak üzere 2 başlık altında gruplandırılmıştır (Tablo 1).

Plak kaynaklı olmayan diş eti lezyonları genellikle sistemik durumlarının belirtileri olmakla beraber gingival dokularla sınırlı patolojik değişimleri de temsil eder. Bu hastalıklar direkt olarak MDP sebebiyle oluşmayan durumları kapsar ancak hastalıkların klinik seyri plak birikiminden ve buna bağlı gingival enflamasyondan etkilenir. Yeni sınıflamada bu lezyonlar genetik/gelişimsel bozukluklar; spesifik enfeksiyonlar; enflamatuvar ve immün lezyonlar; reaktif süreçler; neoplazmalar; endokrin, beslenmeyle ilgili ve metabolik hastalıklar; travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar başlıkları altında etiyolojilerine göre gruplandırılmıştır (Holmstrup ve ark., 2018).

Dental biyofilm tarafından indüklenen gingivitis gingival margin üstünde ve altında bakteriyel plak birikimi nedeniyle gingival dokulardaki enflamatuvar cevap sonucu

oluşur (Loe ve ark., 1965). Direkt olarak diş kaybına sebebiyet vermez ancak gingivitis yönetimi periodontitisten korunmak için primer stratejidir (Tonetti ve ark., 2015). Periodontitis ile karşılaştırıldığında plak kaynaklı ginigivitis dental biyofilm ortadan kaldırılmasıyla geri dönüşüm gösteren bir hastalıktır (Trombelli ve ark., 2018). Eritem, ödem, kanama, büyüme ve hassasiyet dental biyofilm tarafından indüklenen gingivitisin yaygın klinik belirtileridir (Suzuki, 1988; Tonetti ve ark., 2015). Hastalar radyografik ve/veya klinik olarak incelendiğinde genellikle destek dokularda bir kayıp gözlenmemektedir (Murakami ve ark., 2018). Bu gingivits modeli bozulmamış periodonsiyum üzerinde ya da azalmış periodonsiyum üzerinde gelişebilir (Chapple ve ark., 2018). Tablo 2'de gingival sağlık ve dental plak ile indüklenen gingivitisin klinik pratikteki teşhis kriterleri gösterilmiştir.

4.3.2. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar

Yeni sınıflamada periodontitis ve gingival hastalıklar dışında periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar; periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar, periodontal abseler ve endo-perio lezyonlar, mukogingival deformiteler ve durumlar, travmatik oklüzal kuvvetler, diş ve proteze bağlı faktörler olarak alt başlıklara ayrılmıştır (Tablo 1).

Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar Papillon Lefèvre Sendromu gibi nadir görülen erken dönemde şiddetli periodontitis ile karakterize sistemik bozuklukları kapsar. Mukogingival deformiteler alt başlığında diş eti çekilmesi, gingival fenotip, azalmış vestibüler derinlik gibi mukogingival durumlar incelenmiştir. Oklüzal travma ve travmatikoklüzal kuvvetler primer oklüzal travma, sekonder oklüzal travma ve ortodontik kuvvetler olarak gruplandırılmış ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olarak sınıflamada yer edinmiştir (Caton ve ark., 2018). Diş ve proteze bağlı faktörler bölümü ise yeni sınıflamada genişletilmiştir. Bu başlık da diş ile ilgili lokalize faktörler ve protez ile ilgili lokalize faktörler olmak üzere 2 alt başlıkta incelenmiştir (Caton ve ark., 2018).

Tablo 2. Gingival sağlık ve dental plak ile indüklenen gingivitis için klinik teşhis kriterleri (Chapple ve ark., 2018)

Bozulmamış periodonsiyum	**Sağlık**	**Gingivitis**
Sondalanan ataşman kaybı	Yok	Yok
Sondalanan cep derinliği (Yalancı cep olmadığı varsayılmıştır.)	≤3 mm	≤3 mm
Sondalamada kanama	<%10	≥%10
Radyografik kemik kaybı	Yok	Yok
Azalmış Periodonsiyum Periodontitis geçirmemiş hastalar		
Sondalanan ataşman kaybı	Var	Var
Sondalanan cep derinliği (Yalancı cep olmadığı varsayılmıştır.)	≤3 mm	≤3 mm
Sondalamada kanama	<%10	≥%10
Radyografik kemik kaybı	Olabilir	Olabilir
Azalmış Periodonsiyum Tedavi edilmiş stabil periodontitisli hastalar		
Sondalanan ataşman kaybı	Var	Var
Sondalanan cep derinliği (Yalancı cep olmadığı varsayılmıştır.)	≤4 mm*	≤3 mm
Sondalamada kanama	<%10	≥%10
Radyografik kemik kaybı	Var	Var

*Tedavi sonrası klinik fenotiplerin farklı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği düşüncesi kabul edilerek eşik değer ≤ 4 mm olarak belirlenmiştir.

4.3.3. Periodontitis

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2017 Dünya Çalıştayı'nda, 1999 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflandırmasının değiştirilmesindeki temel gerekçe; yapılan mikrobiyolojik, klinik ve biyokimyasal araştırmalar sonucunda agresif ve kronik periodontitisin farklı hastalıklar olduğuna dair kanıt bulunamamasıdır (Tonetti ve ark., 2018). Bu sebeple çalıştayda kronik ve agresif periodontitisin, hastalık nedenleri, patojenik mekanizmaları ve klinik bulguları açısından ayrı iki hastalık olmadığı kararına varılmış ve periodontitis, 1) Nekrotizan periodontal hastalıklar, 2) Sistemik

hastalıkların belirtisi olan periodontitis, 3) Periodontitis olmak üzere üç ana başlık altında toplanmıştır (Tablo 1) (Caton ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

Nekrotizan periodontal hastalıklar ağrı, kanama ve interdental papillada ülserasyonla karakterize periodontal hastalıklar olarak tanımlanmışlardır. Bu hastalıkların yaygınlığı ve şiddetinde konağa bağlı faktörler temel etkiyi oluşturmaktadır (Herrera ve ark., 2018).

Down Sendromu, Ehler Danlos Sendromu, enflamatuvar kemik iliği hastalıkları, diyabet gibi çeşitli sistemik bozukluklar ve antikanser kemoterapi ilaçları, vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörleri gibi bazı ilaçlar periodontal ataşman aparatını etkileyerek ataşman ve kemik kaybına neden olabilir. Bu bozukluklardan bazıları periodontal enfeksiyona karşı oluşan immün yanıtı değiştirerek periodontal enflamasyona direkt olarak etki ederken, bazı sistemik bozukluklar da periodontal dokularında metabolik değişikliklere neden olurlar. Bu hastalıkları ve periodontal dokular üzerindeki etki mekanizmalarının karakterizasyonu teşhis için önemlidir. Yeni sınıflamada sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis başlığının altında bu durumlar sınıflandırılmıştır (Albandar ve ark., 2018).

Periodontitis; mikrobiyal enfeksiyon kaynaklı, konak aracılı enflamasyon sonucu meydana gelen periodontal ataşman kaybı ile karakterize edilir. Periodontitis tanısı konulabilmesi için, 1) İnterdental bölgede KAS en az iki birbirine komşu olmayan dişte tespit edilmeli ya da 2) En az iki dişte oral veya bukkal bölgede ≥ 3 mm KAS ve >3 mm SD ölçülmelidir. Tespit edilen KAS, travma kaynaklı diş eti çekilmesi, servikal alana uzanan çürük, ikinci molar dişin distalindeki malpozisyon, üçüncü molar dişin çekimi, periodontal aralıktan drene olan endodontik lezyon veya vertikal kök kırığı nedenleriyle olmamalıdır (Tonetti ve ark., 2018).

Yeni sınıflamaya göre her vakanın kendine özgü durumu evre belirtilerek tanımlanmaktadır. Evre, hastalığın şiddeti ve tedavinin karmaşıklığını ortaya koyarken, derece ise hastalığın ilerleme hızı, öngörülen prognoz, değerlendirilen ek biyolojik özellikler ve var olan risk faktörlerini ortaya koyar (Papapanou ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018). Buna göre:

Hastalığın şiddeti: Teşhis edildiği zamanki mevcut periodontal yıkım miktarı, periodontitis vakası için temel tanımlayıcı faktördür. Hastalığın şiddeti, hastalığın yayılımını ve ayrıca gerekli tedavinin karmaşıklığını belirler. Yeni sınıflamada periodontitis nedeniyle kaybedilmiş diş sayısı belirleyici kriter olarak eklenmiştir.

Tedavinin karmaşıklığı: SD, kemik kaybının tipi (horizontal ve/veya vertikal), furkasyon lezyonları, diş mobilitesi, kaybedilen dişler, oklüzyonda bozulma, rezidüel kret defektinin büyüklüğü gibi faktörler gerekli tedavinin karmaşıklığını artıran faktörlerdir.

Yaygınlık: Periodontal yıkımdan etkilenmiş diş sayısı ve dağılımı mevcut sınıflama sisteminin parçalarından biridir. Lokalize ve yaygın seçeneklerinin yanı sıra, molar-keser tutulumu da sınıflamada yer almıştır.

Risk faktörleri: Risk faktörlerinin periodontitis ve tedavi yanıtlarına olan etkisi hakkında edinilen bilgilerin artması ile yeni sınıflama sistemine dahil edilmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

4.3.3.1. Periodontitisin evreleri ve dereceleri

Periodontitis evreleri hastalığın şiddeti ve karmaşıklığına göre I' den IV'e kadar 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 3) (Tonetti ve ark., 2018).

Evrelendirme KAS, RKK, furkasyon tutulumu olup olmaması, kemik yıkım paterni (vertikal/horizontal) ve kaybedilen diş sayısına göre yapılmaktadır.

Evre I: Ataşman kaybının erken safhalarını temsil eder. Gingivitis ve periodontitis arasındaki sınırdır. En fazla kaybın olduğu bölgede interdental KAS 1- 2 mm'dir, ve çoğunlukla horizontal olmak üzere %15'ten az RKK görülmektedir. Periodontitise bağlı diş kaybı bulunmamaktadır. Maksimum SD 4 mm'dir.

Evre II: Orta dereceli ya da yerleşik periodontitis olarak tanımlanmaktadır. En fazla kaybın olduğu bölgede interdental KAS 3-4 mm'dir ve çoğunlukla horizontal olmak üzere %15-33 RKK bulunmaktadır. Periodontitise bağlı diş kaybı bulunmamaktadır. Maksimum SD 5 mm'dir.

Tablo 3. Periodontitisin evreleri (Tonetti ve ark., 2018)

Periodontitis Evreleri		**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Evre IV**
Şiddet	İnterdental KAS	1-2 mm	3-4 mm	≥5mm	≥5mm
	RKK	Koronal üçlü <%15	Koronal üçlü %15-%33	Orta veya apikal üçlüye ulaşır	Orta veya apikal üçlüye ulaşır
	Diş kaybı	Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı yok		Diş kaybı ≤4	Diş kaybı ≥5
Tedavinin Karmaşıklığı	Yerel özellikler	Maksimum SD≤ 4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maksimum SD≤ 5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: SD ≥6mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm Sınıf II ya da III Furkasyon defekti Orta dereceli kret defekti	Evre III'e ek olarak: Şu durumlara bağlı olarak kompleks rehabilitasyon ihtiyacı: Çiğneme disfonksiyonu, sekonder oklüzal travma (mobilite derecesi ≥2), ileri kret defekti, Posterior diş kaybına bağlı kapanışta çökme, dişlerde kayma, şiddetli enflamasyon, 20'den az diş varlığı (karşılıklı 10 çift)
Yaygınlık	Evreye tanımlayıcı olarak ekle	Her evre için dağılımı lokalize (<%30), yaygın ya da molar/keser tutulumu olarak tanımla			

KAS: Klinik ataşman seviyesi, RKK: Radyografik kemik kaybı SD Sondalama derinliği

Evre III: Şiddetli periodontitis olarak tanımlanmaktadır.En fazla kaybın olduğu bölgede interdental KAS 5 mm ve üzeridir. Orta ve apikal üçlüye ulaşan RKK, evre II'ye ek olarak 3mm ve üzeri vertikal kemik kaybı, sınıf II veya III furkasyon tutulumu vardır. Periodontitise bağlı 4 veya daha az diş kaybı bulunmaktadır. Maksimum SD 6 mm'dir.

Evre IV: İleri seviyede periodontitis olarak tanımlanmaktadır. En fazla kaybın olduğu bölgede interdental KAS 5 mm ve üzeri'dir. Orta ve apikal üçlüye ulaşan RKK, evre III'e ek olarak çiğneme bozukluğu, sekonder oklüzal travma, ileri kret defekti, posterior diş kaybına bağlı kapanışta çökme, dişlerde kayma, şiddetli enflamasyon ve ağızda 20'den az diş bulunmaktadır. Periodontitise bağlı 5 veya daha fazla diş kaybı bulunmaktadır.

Evreye ek olarak periodontal hastalığın dağılımı lokalize (<%30), generalize ya da molar/insizör patern olarak tanımlanır.

Periodontitis dereceleri ise A, B ve C olarak 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 4).

Derece A yavaş ilerleyen, B orta hızla ilerleyen, C hızlı ilerleyen hastalık grubunu temsil etmektedir. Periodontitis için derecelendirme şu noktalara dayanır: 1) Beklenen hastalık seyri ve ilerleme riski, 2) Periodontitis ile sistemik sağlık arasındaki çift yönlü ilişki. Bunun için hastalığın ilerlemesinin doğrudan kanıtı olan uzun dönem takip sonucu edinilen datalardan, ilerlemenin dolaylı kanıtı olan kemik kaybı yüzdesi/ yaş oranı ve olgu fenotipi, dereceyi değiştiren sigara ve diyabet gibi risk faktörlerinin olup olmaması, enflamatuvar yük derecesi gibi bilgilerden yararlanılır.

Derece A: Yavaş ilerleyen periodontitis olarak tanımlanır. Uzun dönem takipte 5 yıl boyunca herhangi bir kayıp yoktur. Kemik kaybı yüzdesi/ yaş oranı 0,25'in altındadır ve yoğun plak birikimine karşılık fakat düşük yıkım görülür. Sigara ve diyabet gibi risk faktörleri bulunmamaktadır.

Derece B: Orta hızla ilerleyen periodontitis olarak tanımlanır. Uzun dönem takipte 5 yıl boyunca 2mm'nin altında kayıp vardır. Kemik kaybı yüzdesi/ yaş oranı 0,25-1,0 arasındadır ve plak birikimi ile orantılı kemik kaybı bulunur. Günlük içilen sigara sayısı 10 adetten azdır. Diyabet tanısı vardır HbA1c seviyesi 7,0'ın altındadır.

Tablo 4. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018)

Periodontitis Derecesi			**Derece A**	**Derece B**	**Derece C**
Primer kriter	İlerlemenin doğrudan kanıtı	Uzun dönem takip (RKK ya da KAS)	Son 5 yılda kayıp olmaması	Son 5 yılda <2 mm kayıp olması	Son 5 yılda ≥2 mm kayıp olması
	İlerlemenin dolaylı kanıtı	% kemik kaybı/yaş	<0,25	0,25-1,0	>1,0
		Olgu fenotipi	Yoğun plak birikimi-az yıkım	Plak birikimi ile orantılı yıkım	Plak birikimi ile orantısız düzeyde fazla hasar. Hastalığın hızlı ilerlediği veya erken başlangıç döneminde spesifik klinik özellikler (Örneğin; molar/insizör pattern, standard bakteriyel control terapilerine beklenen cevabın alınamaması.)
Dereceyi değiştiren durumlar	Risk faktörleri	Sigara	İçmiyor	Günde <10 tane sigara içilmesi	Günde ≥10 tane sigara içilmesi
		Diyabet	Diyabet teşhisi yok	Diyabetik ve HbA1c <%7,0	Diyabetikve HbA1c ≥%7,0
Periodontitisin sistemik etkisi	Enflamatuvar yük	Yüksek hassasiyetli CRP	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyomarkerlar	KAS/ kemik kaybı'nın indikatörleri	Tükürük, DOS, serum	?	?	?

KAS: Klinik ataşman seviyesi, RKK: Radyografik kemik kaybı

Derece C: Hızlı ilerleyen periodontitis olarak tanımlanır. Uzun dönem takipte 5 yıl boyunca 2mm ve üstünde kayıp vardır. Kemik kaybı yüzdesi/ yaş oranı 1.0'in üzerindedir ve plak birikimine orantısız düzeyde fazla kemik kaybı bulunur. Günlük içilen sigara sayısı 10 adet ve üzeridir. Diyabet tanısı vardır Hba1c seviyesi 7,0 ve üzeridir (Tonetti ve ark., 2018).

4.4. Cerrahisiz Periodontal Tedavi

CPT'nin amacı, periodontal dokulardaki enfeksiyonun kontrol altına alınması, periodontal dokuların uzun dönem stabilitesinin sağlanması, gelecekteki ataşman kaybının önlenmesi için SD, SK değerlerinin ve süpürasyonu azaltılmasıdır (Feres ve ark., 2012; Sanz ve ark., 2020).

Periodontal tedavinin etkinliği, patojenik bakteri türlerinin daha düşük seviyelerde indirilmesi ile doğrudan ilişkilidir (Cobb, 2002). Tedavi sonucunda, periodontal hastalığa sebep olan çoğunlukla gram negatif anaerop özellikteki subgingival mikroorganizma topluluğu azalarak gram pozitif fakültatif bakteri topluluğu artmaktadır. Yani hastalığa neden olan mikrobiyal profilden sağlıkta görülen mikrobiyal profile doğru subgingival mikrobiyal kompozisyonda değişim görülmektedir (Socransky ve Haffajee, 2002; Teles ve ark., 2006; Feres ve ark., 2012).

Hastada supragingival biyofilmin ve risk faktörlerinin etkin kontrolünü sağlamaya yönelik davranış değişikliklerinin oluşturulması CPT'nin birinci aşamasını oluşturur. Bunun için; ağız hijyeni eğitimi (AHE), plak retansiyonuna neden olan çapraşıklık, çürük, diş eksikliği veya uyumsuz restorasyon kenarları gibi durumların düzeltilmesi, periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi ile ilgili olan risk faktörlerinin (sigara, diyabet vb.) değerlendirilmesi gerekmektedir (Sanz ve ark., 2020).

Tedavinin ikinci aşamasında, supra ve subgingival biyofilmin kontrol altına alınması ve diş taşlarının ortadan kaldırılması amacıyla supragingival diş taşı temizliği subgingival enstrümantasyon yapılmaktadır. Subgingival enstrümantasyonun amacı kök yüzeyinden sert ve yumuşak eklentilerin kaldırılarak enflamasyonun, SD'nin ve hastalıktan etkilenen bölge sayısının azaltılmasıdır (Sanz ve ark., 2020; Suvan ve ark., 2020). Subgingival enstrümantasyona ek olarak fiziksel ve kimyasal ajanlar, konak

yanıtını yönlendiren ajanlar, lokal subgingival antimikrobiyaller ve sistemik antimikrobiyaller kullanılabilir (Sanz ve ark., 2020).

Literatürde üç farklı CPT yöntemi bulunmaktadır. Bunlar:

- Supragingival diş taşı temizliği sonrası her kadranda, farklı seanslarda 1 veya 2 hafta aralıklarla subgingival diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesinin yapıldığı konvansiyonel CPT yöntemi (Badersten ve ark., 1984),
- Tüm ağzın klorheksidin ile dezenfeksiyonunun yapıldığı ve CPT'nin 24 saat içinde 2 seansta yapıldığı tüm ağız dezenfeksiyon CPT yöntemi (Quirynen ve ark., 1995),
- CPT'nin klorheksidin veya başka bir antimikrobiyal kullanılmaksızın 24 saat içinde 2 seansta yapıldığı tüm ağız CPT yöntemidir (Quirynen ve ark., 2000).

Tedavi sonucunda periodontal cep iyileşmesi SD≤4 mm olması ve SK kanama görülmemesi ile tanımlanır.

Antimikrobiyal kullanılmadan yapılan CPT yöntemleri arasında tedavi sonuçları açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ancak CPT'ye ek olarak antimikrobiyal kullanılmasının tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği ortaya konmuştur (Sanz ve ark., 2020).

4.4.1. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası iyileşme

CPT sırasında uygulanan diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri sırasında diş eti oluğunu kaplayan epitel doku çok ince olduğu için etkilenerek bağ dokusu açığa çıkar. Bağ dokusu açığa çıktıktan sonra diş etinde görülen ilk cevap kanamadır. Kanama kapiller zedelenmesi sebebiyle ortaya çıkar ve iyileştirici kan hücrelerinin bölgeye gelmesini sağlar. Pıhtı yara bölgesini doldurur. Yara kenarındaki sağlam bazal epitel hücreleri yoğun mitotik aktivite göstererek pıhtının altından bağ dokusu üzerini kaplamaya başlarlar. Yara bölgesine nötrofil akını 24 saat içerisinde başlamaktadır. Yaralanmadan sonraki ikinci günde ise diş eti oluğu epitel ile kaplanmış olur. Epitelyal ataşman dördüncü ve beşinci günlerde diş eti oluğunun tabanında görülmektedir. Enflamasyon şiddeti ve SD bağlı olarak epiteldeki iyileşme

süreci yaklaşık 1-2 hafta sürmektedir. Yaklaşık üçüncü günde nötrofiller azalarak makrofajlar ortamda çoğalmaya başlar. Sonrasında granülasyon dokusu olgunlaşır ve bağ dokusu oluşmaya başlar. Bağ dokusundaki iyileşme on gün kadar sürebilir. Hastanın ağız bakımını etkin bir şekilde yapabilmesine ve bölgede enfeksiyon bulunmamasına bağlı olarak 7-10 gün içinde tam klinik iyileşme gözlenmektedir (Moskow, 1962; O'Bannon, 1964; Stone ve ark., 1966; Kon ve ark., 1969). CPT sonrası iyileşme uzun bağlantı epiteliyle sonuçlanmaktadır (Waerhaug, 1978).

CPT'nin klinik ve mikrobiyolojik olarak periodontal hastalıklarda iyileşmeyi sağladığı literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir (Morrison ve ark., 1980; Hill ve ark., 1981; Ramfjord ve ark., 1982; Van der Weijden ve Timmerman, 2002). CPT sonrası diş eti iltihabında, cep derinliğinde ve SK miktarında azalma görülebilmektedir (Caton ve ark., 1982; Cercek ve ark., 1983; Badersten ve ark., 1984; Badersten ve ark., 1984). SD'deki azalma KAS kazancı ve diş etindeki büzülmenin kombinasyonu sonucunda oluşmaktadır (Hughes ve Caffesse, 1978; Proye ve ark., 1982). Ataşman seviyesinde kazanç en fazla 7-9 mm derinlikteki ceplerde görülmektedir (Hammerle ve ark., 1991). Ayrıca tedavi, lokal ve sistemik enflamatuvar belirteçlerde azalma ile de ilişkilendirilmiştir (Giannopoulou ve ark., 2012; D'Aiuto ve ark., 2013).

4.5. Tükürük

Tükürük, çeşitli proteinler, peptitler, enzimler, hormonlar, büyüme faktörleri, lipid molekülleri ve diğer çeşitli bileşenleri içeren kompleks kompozisyonlu hipotonik bir solüsyondur (Vitorino ve ark., 2004). Majör ve minör tükürük bezlerinin ekzokrin salgılarının yanı sıra DOS ve tüm ağız yüzeylerinin, lenfoid dokuların, orofarenksin mukozal transüdalarını içerir (Goodson, 2003; Baum ve ark., 2011; Trombelli ve ark., 2018).

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan geleneksel yöntemler ileri dönemlerde periodontal yıkım riski bulunan bölgelerin ve hastaların tayininde sınırlı bilgi verir. Bu nedenle, son yıllarda periodontal hastalıklarda doku cevabı ve potansiyel biyobelirteçlerin farklı vücut sıvılarında analizi ile erken teşhis, hastalık aktivite tespiti ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kullanımları amaçlanmıştır (Haytaç ve Özçelik, 2014).

DOS ile benzer şekilde tükürüğün analizi, serum analizine göre ağızdaki lokal patolojik değişiklikleri daha iyi temsil eder. Bununla birlikte, tükürük örneği kolay erişilebilir; çok daha büyük bir hacimde örneklenebilir ve hasta başında kolaylıkla elde edilebilir olması nedeniyle avantajlıdır. Ayrıca tükürük, ağız içinde belli bir bölgeyi değil tüm ağız içeriğini temsil etmesi nedeniyle klinik olarak güvenilirdir (Jaedicke ve ark., 2016).

Oral enfeksiyonlarda tükürükteki sitokin seviyelerinin değişimi de olmak üzere tükürüğün farklı klinik durumlar içinde değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur (Leigh ve ark., 1998; Black ve ark., 2000; Leigh ve ark., 2002; Chauhan ve ark., 2016). Periodontal hastalıkla ilgili biyobelirteçlerin tespiti için tükürük kullanılmasının avantajları olduğu gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Tükürük içeriğindeki biyobelirteç konsantrasyonu gün içindeki salgılama değişikliklerinden ve tükürük elde edilmesi için kullanılan yöntemden etkilenmektedir. Uyarılmamış tükürük daha güvenilir olması nedeniyle daha çok tercih edilir (Munro ve ark., 2006; Haytaç ve Özçelik, 2014).

4.6. İnterlökin-1β

IL-1 ailesisinin üyelerinden, pro-enflamatuvar karakterde bir sitokin olan IL-1β, periodontal enflamasyon sırasında daha çok aktif makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sentezlenirken, gingival fibroblastlar, periodontal ligament hücreleri, osteoblastlar tarafından da üretilir ve caspase 1 tarafından aktive edilir (Graves ve Cochran, 2003; Liu ve ark., 2010). IL-1β, enflamatuvar yanıtta kritik rolü olan bir sitokindir. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisi gibi çeşitli hücresel aktivitelerle ilişkili olup en önemli etkisi diğer sitokinlerin üretimini indüklemesidir (Brechter ve ark., 2008).

IL-1β periodontal hastalıkta tükürükteki biyobelirteçlerin incelendiği klinik çalışmalarda en kapsamlı çalışılan sitokindir (Dinarello, 2011). Enfeksiyon sırasında nötrofillerin ve T ve B hücrelerinin aktivasyonu dahil olmak üzere çok sayıda immünolojik fonksiyona sahip olmakla birlikte karaciğer akut faz protein salınımına da aracılık eder (Dinarello, 2011). Periodontitiste IL-1β, çeşitli kemokinlerin

indüklenmesi, nötrofil göçü ve osteoklast aktivasyonu ile ilişkilidir (Preshaw ve Taylor, 2011).

Sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitisli hastalarda DOS, serum ve tükürükte IL-1β seviyelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (Miller ve ark., 2006; Scannapieco ve ark., 2007; Fine ve ark., 2009; Gursoy ve ark., 2009; Kaushik ve ark., 2011; Kinney ve ark., 2011; Buduneli ve ark., 2012; Afacan ve ark., 2018; Kc ve ark., 2020). Ayrıca birçok çalışmada IL-1β seviyelerinin periodontal klinik parametreler ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (Miller ve ark., 2006; Scannapieco ve ark., 2007; Kaushik ve ark., 2011). Bunlara ek olarak tükürük IL-1β seviyelerinin CPT sonrası azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Kaushik ve ark., 2011; Kinney ve ark., 2011; Sexton ve ark., 2011; Kanmaz ve ark., 2020).

4.7. İnterlökin-13

IL-13, aktive edilmiş Th2 hücreleri ve mast hücreleri tarafından salgılanan anti-enflamatuvar bir sitokindir (Beklen, 2017). IL-4 ailesinin üyesidir ve makrofajlar üzerindeki Th2 etkilerini IL-4 ve IL-10 ile paylaşır (Seitz ve ark., 1996). IL-13, enflamatuvar hücreler üzerinde IL-4 ile benzer etkilere sahiptir. Bununla birlikte, IL-13'ün birçok dokuda enflamasyonun neden olduğu patofizyolojik değişikliklerin daha merkezi bir aracısı olduğundan şüphelenilmektedir (Seyfizadeh ve ark., 2015). IL-13 pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe ettiğinden dolayı, dokuda IL-13'ün birikimi enflamasyonun çözülmesine katkıda bulunur (Johnson ve Serio, 2007). Ayrıca, büyük granüler lenfositlerde IFN-Ɣ sentezinin düzenlenmesinde IL-2 ile sinerjiktir. Bu nedenle IL-13, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik olabileceği düşünülmektedir (Minty ve ark., 1993).

İn vitro çalışmalar, IL-13'ün fibroblastlarda güçlü bir kolajen üretim aktivatörü olduğunu göstermiştir (Chiaramonte ve ark., 1999). IL-13 TGF-β üretimini makrofajlar aracılığı ile aktive ederek, dolaylı olarak fibroblastlar üzerinde etki edebilir (Wynn, 2003). IL-13'ün, osteoklastik farklılaşmayı ve kemik rezorpsiyonunu uyarmak için yaygın olarak kullanılan mekanizmaları inhibe ederek işlev görebildiğini

gösteren çalışmalar da mevcuttur (Palmqvist ve ark., 2006). Ayrıca Th2 sitokinlerinin, periodontal enflamasyonun remisyonu veya iyileşmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Ebersole ve Taubman, 1994).

4.8. İnterlökin-21

IL-21 immün sistem üzerinde pleiotropik etkisi olan, esas olarak CD4+T hücrelerinin en son tanımlanan alt grubu Th17 hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir (Mehta ve ark., 2004; Gaffen ve Hajishengallis, 2008). İmmün sistemin birçok farklı lenfoid ve miyeloid hücrelerini hedefler, böylece doğal ve edinilmiş bağışıklığı düzenler (Brandt ve ark., 2007). IL-21, IL-17, IL-22 gibi Th17 kaynaklı sitokinler ekstraselluler patojenlere karşı mukozal yüzeylerde pro-enflamatuvar karakterde bir cevap oluşturdukları gibi bazı durumlarda otoimmünite ile de bağlantılıdırlar (Gaffen ve Hajishengallis, 2008). IL-21, B hücrelerinin plasma hücrelerine diferansiyasyonunu da aktifler ve immunoglobulin üretimini stimüle eder. Th17 hücrelerini indükleyerek daha fazla sitokin üretimini sağlar (Napimoga ve ark., 2011; Dutzan ve ark., 2012). Ayrıca IL-21'in enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde görev alan Th2 hücreleri tarafından üretilen anti-enfamatuvar bir sitokin olan IL-13'ün üretimini baskıladığı gözlenmiştir (Lin ve ark., 2015). Yapılan kısıtlı çalışmalarda IL-21'in diş eti dokusunda, DOS'ta ve serumda periodontal hastalık ile birlikte arttığını göstermiştir (Dutzan ve ark., 2011; Dutzan ve ark., 2012; Lokhande ve ark., 2019). Ayrıca CPT sonrası DOS'ta IL-21 seviyesinin azaldığı görülmüştür (Zhao ve ark., 2020).

4.9. İnterlökin-33

IL-33, IL-1 ailesinin bir üyesidir (D'Acquisto ve ark., 2010). Bağışıklık sistemi dengedeyken IL-33 epitelyal ve endotelyal hücreler gibi çeşitli hücrelerin nükleuslarında yüksek seviyede bulunur. Hücre hasarı veya hücre ölümünü takiben salgılanarak immün sistemi uyaran bir alarm görevi görür. Th2 ve Th17 farklılaşmasını uyararak hasarlı hücrelerde yara iyileşmesini başlatır (Schiering ve ark., 2014; Hardman ve Ogg, 2016; Liew ve ark., 2016). Ayrıca IL-33 Th2 hücrelerinden salgılanan IL-13 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırırken mast hücrelerinden pro-enflamatuvar mediyatölerin üretimini de arttırıcı etki gösterdiği için

immunoregulator görevi görmektedir (Papathanasiou ve ark., 2014). Bu görevlerinin yanısıra IL-33 mukozal iyileşme için önemli bir mediyatördür. Fibrosis ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar (Beklen ve Tsaous Memet, 2014).

IL-33'ün, eozinofilleri aktive ederek şiddetli eozinofiliye sebep olduğu ve bu sebeple alerji, astım ve septik şokta önemli bir rol aldığı bildirilmiştir (Cherry ve ark., 2008)

IL-33'ün periodontal hastalığı teşhis etmede önemli rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Ballambettu ve ark. (Ballambettu ve ark., 2019) çalışmalarında agresif periodontitisli hastalarda yüksek plasma ve DOS IL-33 seviyeleri tespit etmişlerdir. Gümüş ve ark. (Gümüş ve ark., 2017) ise periodontitisli hastalarda tükürük IL-33 seviyesini inceledikleri çalışmalarında sağlıklı bireylere göre yüksek IL-33 seviyesi tespit etmişlerdir. Ayrıca Köseoğlu ve ark. (Köseoğlu ve ark., 2015)'nın farelerde yaptıkları bir çalışmada da IL-33'ün periodontitis patogenezinde önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Bununla birlikte, bahsedilen çalışmalara tezat oluşturacak şekilde Buduneli ve ark. (Buduneli ve ark., 2012) periodontitisli hastaların DOS, tükürük ve plasmalarında IL-33 seviyelerini incelemişler ve sağlıklı kontrollere göre IL-33 seviyelerinde herhangi bir fark tespit edememişlerdir. Sağlam ve ark.'nın (Sağlam ve ark., 2017) çalışmalarında ise periodontitis teşhisi konmuş hastaların DOS IL-33 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ancak serum ve tükürük IL-33 değerleri arasında fark bulunmadığı gösterilmiştir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Örnek Sayısının Hesaplanması

Benzer hasta grubu dizaynı içeren Afacan ve ark.'nın (Afacan ve ark., 2018) yaptığı çalışma, dahil edilecek hasta sayısının belirlenmesinde temel alındı. Sağlıklı ve periodontitisli gruplar arası IL-1β seviyesi farkı 1277,80 pg/mL, standart sapma (SS) 1046 pg/mL ve $p<0,05$ alınarak yapılan güç analizinde %90'lık güç için her grupta bulunması gereken hasta sayısı en az 14 olarak belirlendi. Çalışmamızda sağlıklı gruba 28, evre III derece C periodontitisli hasta grubuna 30 hasta dahil edilmiştir.

5.2. Çalışma Gruplarının Özellikleri

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, periodontal olarak sağlıklı 28, evre III derece C periodontitis teşhisi konmuş 30 birey olmak üzere toplam 58 bireye ait daha önce alınıp -80°C'de saklanan 88 tükürük örneği kullanıldı.

Tükürük örnekleri aşağıdaki özelliklere sahip hastalardan toplandı:

- Sistemik sağlıklı,
- Sigara kullanmayan,
- Son 6 ayda antibiyotik kullanmamış,
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmemiş olan,
- Hamilelik ve laktasyon döneminde olmayan,
- Ağzında mevcut en az 20 doğal dişi olan (3. molar dişler hariç),
- Periodontal olarak sağlıklı grupta; periodontitis hikayesi olmayan, klinik ataşman kaybı ve alveolar kemik kaybını gösteren klinik ve radyografik bulgusu olmayan, SK<%10 ve SD≤3mm olan,
- Evre III derece C periodontitis grubunda, periodontitis sebebiyle en az 4 interdental alanda KAS≥5 mm, dişin orta 1/3'ü ya da daha ötesine uzanan RKK, 4 veya daha az periodontitis nedeniyle diş kaybı bulunan, %kemik kaybı/yaş>1,0 olan,

- Kalsiyum kanal blokeri, fenitoin veya siklosporin gibi diş eti büyümesine neden olabilecek ilaçların kullanmayan,
- Düzenli steroid, immunosupresif veya non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı olmayan bireylerden alınan örnekler çalışmaya dahil edildi. Bu özellikler dışında olan hastalardan alınan örnekler çalışmada kullanılmadı.

Çalışmada kullanılacak tükürük örnekleri daha önce etik onayı alınmış çalışmalar dahilindeki hastalara aittir.

Bu çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuştur ve 12.06.2020 tarih ve 09.2020.652 numaralı protokol kodu ile onaylandı (Ek 1).

Çalışma grupları aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

- Periodontal olarak sağlıklı 28 kişi
- Evre III Derece C periodontitisli 30 hasta

Evre III derece C periodontitisli hasta grubuna 4 seans el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılarak yapılan supragingival ve subgingival diş taşı temizliği ve AHE'den oluşan CPT yapıldı. Yapılan tedavi sonrası 3. ay takip dönemlerinde evre III derece C periodontitisli hastaların tekrar klinik ölçümleri yapılıp tükürük örnekleri alındı.

Başlangıçta ve tedavi sonrasında kaydedilmiş olan plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), SD, KAS ve SK ölçümlerine ait klinik data, hastaların dosyalarından elde edildi ve biyokimyasal veriler ile karşılaştırıldı.

5.3. Klinik İndeks ve Ölçümler

Daha önceki çalışmalarda kullanılmak üzere kaydedilmiş olan klinik ölçümler, ağız aynası ve 0,5 mm çapında 15 mm boyunda periodontal sond[*] kullanılarak yapıldı. Bütün klinik ölçümler 20 yaş dişleri haricindeki tüm dişlerin 6 noktasından (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) yapıldı. Periodontal hastalık varlığı ve şiddeti bu ölçümlere göre değerlendirildi.

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

5.3.1. Plak indeksi

Silness ve Löe (Silness ve Loe, 1964) tarafından geliştirilen Pİ sistemi ile MDP birikimi ölçüldü.

Bu indeks sistemine göre;
0- Diş yüzeyinde gingival alanda plak yoktur.
1- Gözle görülebilen plak yoktur ama diş eti oluğu girişi boyunca bir sond ile gezdirildiğinde sondun ucunda plak vardır.
2- Diş yüzeyinde gingival alanda çıplak gözle görülebilen ince veya orta kalınlıkta plak vardır.
3- Diş yüzeyinde gingival alanda ve interdental bölgede çıplak gözle görülebilen kalın plak tabakası vardır.

5.3.2. Gingival indeks

Diş eti iltihabının derecesinin ölçülmesi için Löe ve ark. (Loe ve Silness, 1963) tarafından geliştirilen Gİ sistemi kullanıldı. Bu indekse göre:

0- Sağlıklı diş eti
1- Hafif iltihap: Hafif renk değişikliği ve ödem vardır. SK yoktur.
2- Orta derecede iltihap: Diş etinde kızarıklık, ödem ve parlaklık bulunmaktadır. SK vardır.
3- Şiddetli iltihap: Belirgin kızarıklık, ödem ve parlaklık, ülserasyon bulunmaktadır. Spontan kanama eğilimi vardır.

5.3.3. Sondalama derinliği

SD, cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafedir. Her dişin 6 noktasından (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) periodontal sondun cep tabanına yerleştirilmesiyle ölçüldü. Tüm ağız SD değerleri toplanıp, ölçüm yapılan toplam bölge sayısına bölünerek ağzın ortalama SD hesaplandı.

5.3.4. Klinik ataşman seviyesi

KAS, mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi. Tüm ağız KAS değerlerdi toplanıp, ölçüm yapılan toplam bölge sayısına bölünerek ağzın ortalama KAS hesaplandı.

5.3.5. Sondalamada kanama

SK ölçümleri her dişin 6 noktasından yapıldıktan 25-30 saniye sonra diş etinde kanama görülüyor ise (+), görülmüyor ise (-) değer verildi (Lang ve ark., 1986). SK yüzde olarak değerlendirildi.

5.4. Klinik İşlemler

5.4.1. Cerrahisiz periodontal tedavi

Çalışmaya dahil edilen bireyler, ilk olarak periodontal hastalıkların oluşumu ve primer etiyolojik faktör olan dental biyofilmin uzaklaştırılma yöntemleri konusunda bilgilendirildi.

CPT kapsamında tüm ağız supra ve subgingival diş taşı temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi, polisaj işlemi ve modifiye *Bass* methodu ile diş fırçalama, diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımını içeren AHE uygulandı.

Tedavide, ilk seansta tüm ağız supragingival diş taşı temizliği sonrası seçilen bir kadranda lokal anestezi altında subgingival diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştime işlemi yapıldı. Takip eden seanslarda diğer kadranlara da aynı işlem uygulandı, her seansta AHE ve polisaj işlemi tekrarlandı. Diş taşı temizliği, kök yüzeyi düzleştime işlemi ultrasonik cihaz ve *Gracey* küretler kullanılarak, polisaj işlemi ise döner aletin ucuna kıl fırça ve lastik takılarak cila patı yardımıyla yapıldı.

5.4.2. Tükürük örneklerinin toplanması

Araştırmada kullanılan tükürük örnekleri başlangıçta klinik ölçümler yapıldıktan 1 gün sonra ve evre III derece C periodontitisli hastalarda CPT sonrası 3. ayda klinik ölçümler yapılmadan önce toplandı. Tükürük örnekleri toplanırken hastanın tükürüğünü yaklaşık 5 dakika (dk) öncesinden itibaren ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek yaklaşık 2,0 ml tükürüğün doğrudan ve yavaş bir şekilde steril cam behere aktarılması istendi. Toplanan bu örnekler mikro pipet yardımıyla steril eppendorf[1] tüplere aktarıldı. Daha sonra tüm tükürük örnekleri analiz edilene kadar -80°C'de muhafaza edildi.

5.5. Biyokimyasal İşlemler

Tükürük örneklerinde IL-1β, IL-33, IL-21 ve IL-13 seviyeleri ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) tekniği kullanılarak Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti'ne ait biyokimya laboratuvarında analiz edildi.

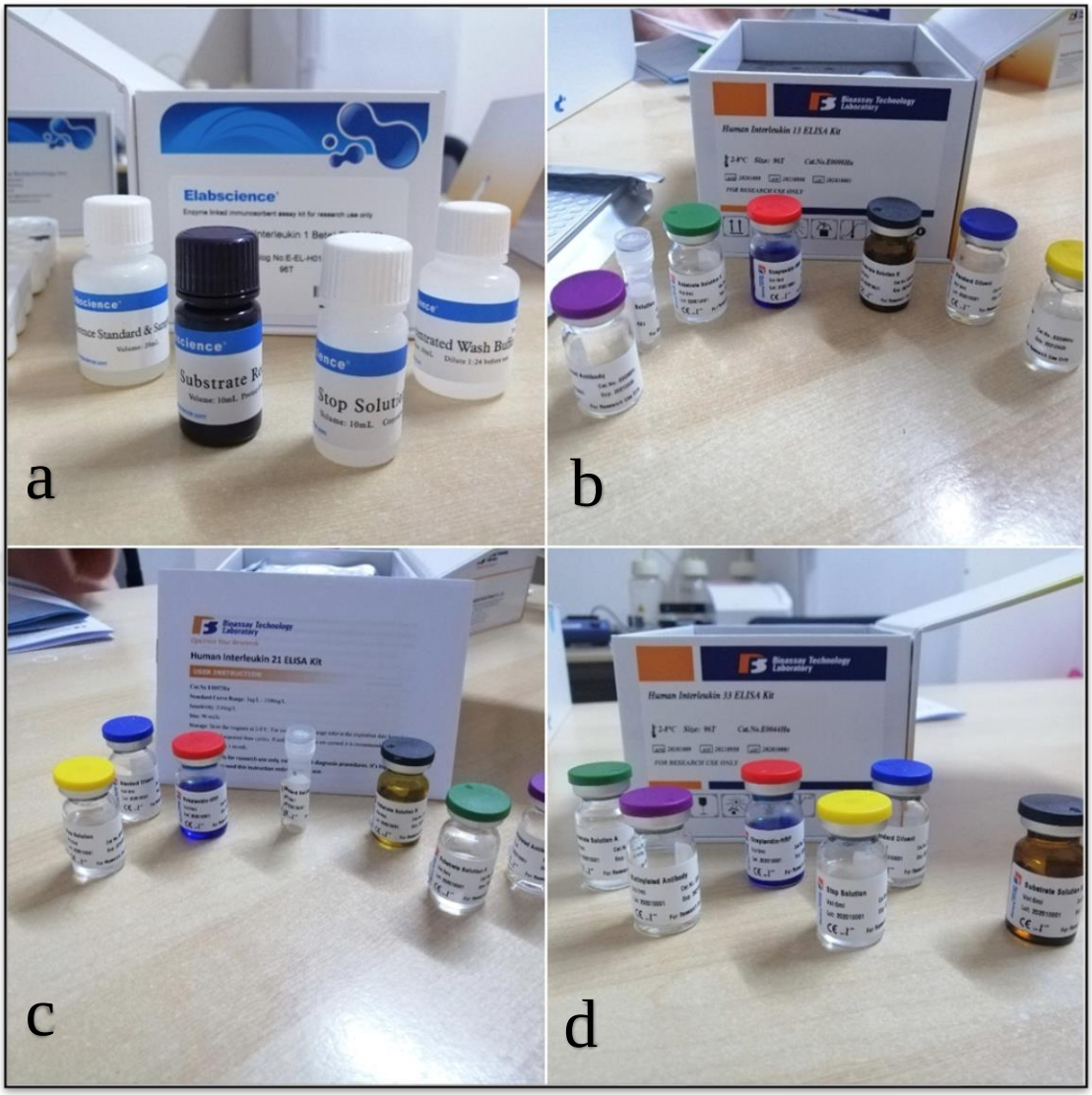
5.5.1. ELISA yöntemi ile tükürük interlökin seviyelerinin belirlenmesi

Tükürük IL-1β, IL-33, IL-21 ve IL-13 Sandwich-ELISA yöntemi ile çalışılarak belirlendi. Bu amaçla IL-1β için Elabscience[2], IL-13, IL-21 ve IL-33 için Bioassay Technology Laboratory[3] ELISA kitleri kullanıldı (Resim 1).

5.5.1.1. Tükürük IL-1β seviyesinin belirlenmesi

ELISA kiti içerisindeki referans standart solüsyonu 10,000xg'de 1 dk santrifüjlendikten sonra 1,0 mL referans standart ve örnek dilüent solüsyonu ile karıştırıldı. Bu işlem sonucunda 500 pg/mL konstantrasyonundaki standart çalışma solüsyonu oluşturuldu. Standart dilüsyonu işlemi için ayrılan 8 tüpün ilkini bu solüsyon oluşturdu.

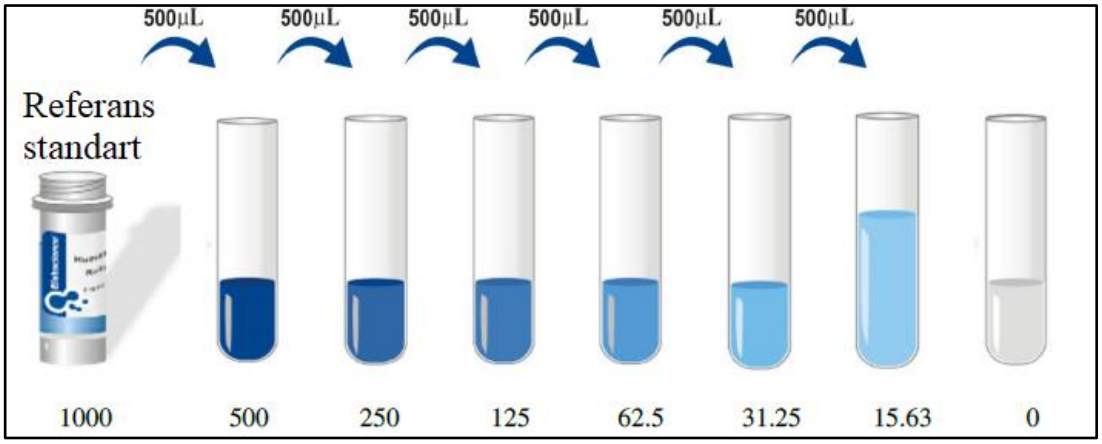
[1] Eppendorf safe lock tubes 1,5 ml, Hamburg, Almanya
[2] Human IL-1β ELISA kit, Elabscience, Houston, TX, ABD
[3] Human IL-13, IL-21, IL-33 Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin Halk Cumhuriyeti



Resim 1. ELISA kitleri **a.** Elabscience IL-1β ELISA kiti **b.** Bioassay Technology Laboratory IL-13 ELISA kiti **c.** Bioassay Technology Laboratory IL-33 ELISA kiti **d.** Bioassay Technology Laboratory IL-21 ELISA kiti

Kalan eppendorf tüplerine 500 µl referans standart ve örnek dilüent solüsyonu eklendi. 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62,5 pg/mL, 31,25 pg/mL, 15,63 pg/mL, 7,81 pg/mL konsantrasyonundaki çözeltileri üretmek için her bir tüpten diğerine 500 µl çözelti aktarıldı ve diğer standart çözeltileri oluşturuldu son tüp 0 pg/mL olarak hizmet verdi (Şekil 3).

Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyulu plakada yer alan kuyulara her bir standarttan 100 µl olacak şekilde koyulduktan sonra kalan kuyulara 100 µl tükürük örneği ilave edildi ve plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatılarak 37 ºC'de 90 dk inkübasyona bırakıldı.

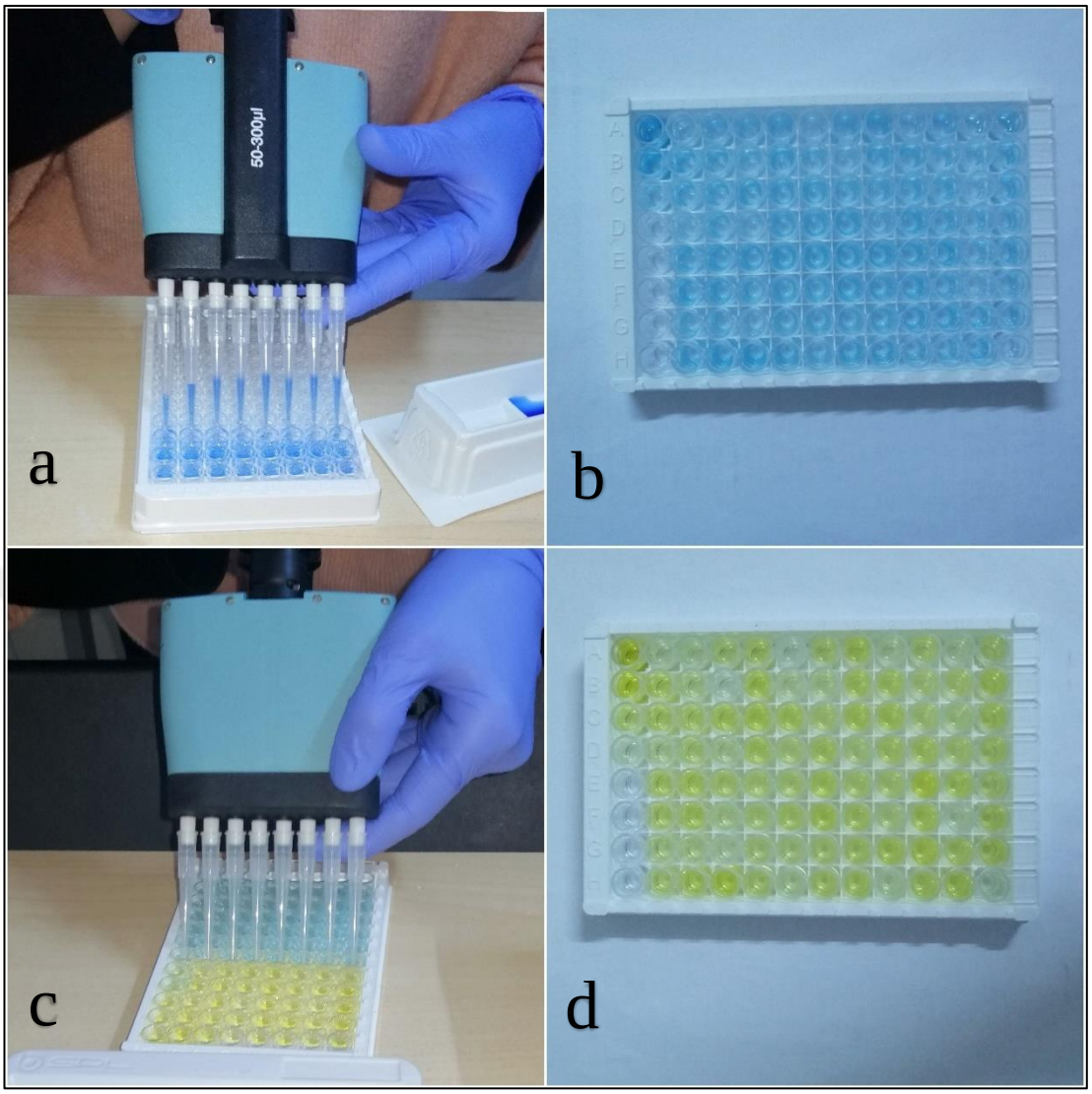


Şekil 3. IL-1β için standart dilüsyonu işlemi

Sonrasında her bir kuyudaki sıvı uzaklaştırıldı ve kuyulara 100 µl biyotinlenmiş tespit antikor solüsyonu eklendi. Plaka tekrar yapışkan bant ile kapatılarak 37 ºC'de 60 dk inkübe edildi. Ardından kuyuların içindeki sıvı boşaltıldı. Her kuyuya 350 µl yıkama tamponu eklendi 1-2 dk bekletildikten sonra sıvı tekrar boşaltıldı. Bu işlem 3 kere tekrarlandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi (Resim 2 a ve b) ve 37 ºC'de 30 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kuyular içindeki sıvı boşaltılarak yıkama işlemi tekrarlandı. Ardından kuyulara 90 µl substrat reaktifi eklendi ve 37 ºC'de 15 dk inkübe edildi. Bu aşamadan sonra her bir kuyuya reaksiyonu durdurmak için 50 µl stop solüsyonu eklendi (Resim 2 c ve d).

5.5.1.2. Tükürük IL-13, IL-21 ve IL-33 seviyelerinin belirlenmesi

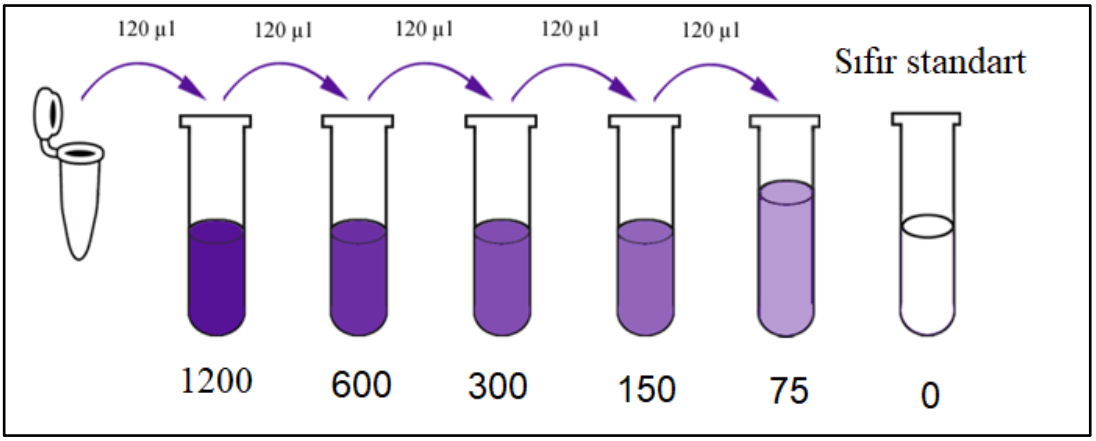
ELISA kiti içerisindeki 120 µl (2400 ng/L)'lik standarta 120 µl standart dilüent ilave edilerek 1200 ng/L konsantrasyonundaki standart stok solüsyonu oluşturuldu. Standart dilüsyonu işlemi için ayrılan 6 tüpün ilkini 1200 ng/L konsantrasyonundaki standart stok solüsyonu oluşturdu. Kalan tüplere 120 µl standart dilüenti eklendi. 600 ng/L, 300 ng/L, 150 ng/L, 75ng/L konsantrasyonundaki çözeltileri üretmek için her bir tüpten diğerine 120 µl çözelti aktarıldı ve diğer standart



Resim 2. ELISA testi uygulaması **a.** Otomatik pipet yardımıyla kuyulara Streptavidin-HRP solüsyonu eklenmesi **b.** Streptavidin-HRP solüsyonu eklendikten sonra plakanın görüntüsü **c.** Otomatik pipet yardımıyla kuyulara stop solüsyonu eklenmesi **d.** Stop solüsyonu eklendikten sonra plakanın görüntüsü

çözeltileri oluşturuldu. Standart dilüent sıfır standart (0 ng/L) olarak hizmet verdi (Şekil 4).

Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyulu plakada yer alan kuyulara her bir standarttan 50 µl olacak şekilde koyulduktan sonra kalan kuyulara 40 µl tükürük örneği ilave edildi ve 10 µl anti-IL-13, IL-21 veya IL-33 antikoru eklendi. Her bir kuyuya 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklendikten sonra plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37 ºC'de 60 dk inkübasyona bırakıldı.



Şekil 4. IL-13, IL-21, IL-33 için standart dilüsyonu işlemi

İnkübasyon süresi (60 dk) sonunda yapışkan bant çıkarıldı ve kuyular makine yardımıyla otomatik olarak yıkama tamponu ile 5 defa yıkandı. Yıkama işlemi sonrası plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak kalan sıvılar boşaltıldı.

Ardından kuyulara 50 µl substrat solüsyonu A ve 50 µl substrat solüsyonu B eklenerek 37 ºC'de 10 dk karanlıkta inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası reaksiyonu durdurmak için kuyulara 50 µl stop solüsyonu eklendi.

Tüm plakalar ELISA okuyucuya[1] (Resim 3) yerleştirilerek spektrofotometrik ölçüm ile 450 nm'deki absorbansları okundu.

5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS *(Statistical Package for Social Sciences*) 22 paket programı[2] kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi. Klinik ve biyokimyasal verilerin sunulmasında medyan, minimum-maksimum, ortalama ve SS gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Dağılımların normal olup olmadığı *Kolmogorov Smirnov* testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası ikili karşılaştırmasında *Student's t-test* normal dağılım göstermeyenlerde ise *Mann Whitney U* testi kullanıldı.

[1] BioTek ELx800 absorbance microplate reader, Winooski, VT, ABD
[2] IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0, IBM Inc., ABD



Resim 3. Plakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi

Bağımlı değişkenlere ait verilerin ikili karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde *Paired samples t-test*, normal olmayan dağılım gösterenlerde ise *Wilcoxon signed-rank* test kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin gruplar arası değerlendirmesinde *Pearson* ki-kare testi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar *Spearman* korelasyon testi ile tespit edildi. IL-1β ve IL-21'in periodontitis teşhisindeki önemini test etmek için alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisi ve eğri altındaki alan (AUC) analizleri yapıldı.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Çalışmaya yaşları 23 ile 59 arasında değişen 29 kadın, 29 erkek olmak üzere toplam 58 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verilerine ilişkin dağılımlar Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması

Demografik veriler		Sağlıklı N=28	Periodontitis N=30	p^*	p^{**}
Yaş	**Medyan** **Min-Max** **Ort±SS**	31,00 23-48 33,50±7,63	35,50 25-59 36,23±7,94	0,103	
Cinsiyet N (%)	**Kadın** **Erkek**	15 (53,6) 13 (46,4)	14 (46,7) 16 (53,3)		0,599

**Mann Whitney-U* testi, ***Ki-kare* testi, Ort.: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma

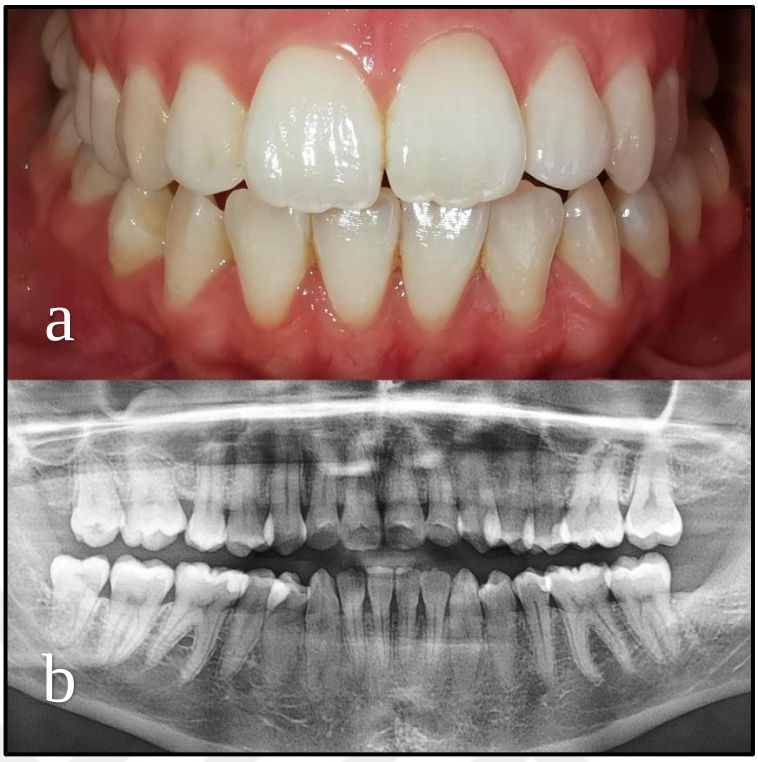
Bireylerin yaş ortalaması, sağlıklı grupta 33,50±7,63, evre III derece C periodontitis grubunda 36,23±7,94 olarak hesaplandı. Gruplar arası yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,103). Çalışmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı.

6.2. Klinik Veriler

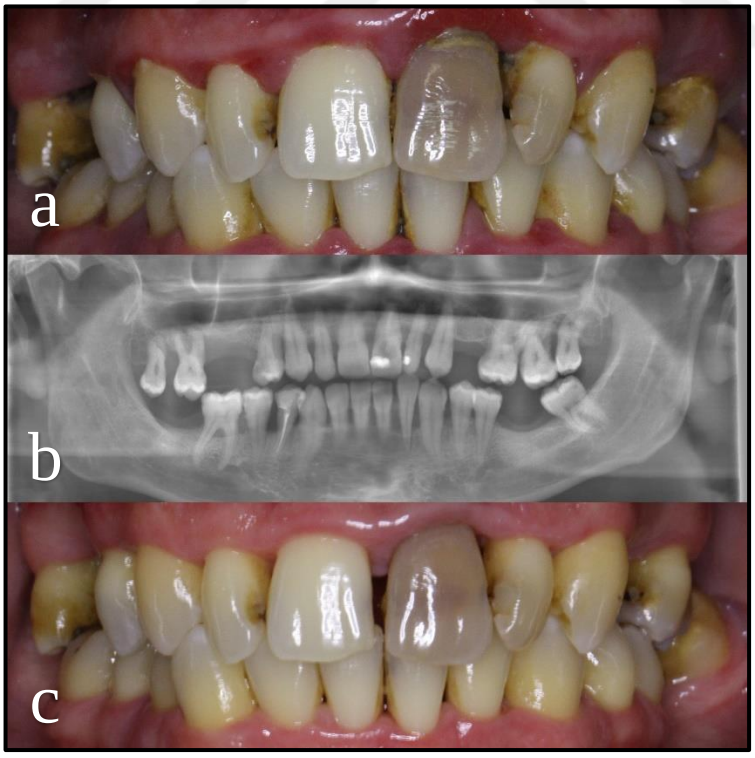
Çalışma gruplarına ait temsili birer hastanın başlangıç radyografisi ile CPT öncesi ve sonrası ağız içi klinik görünümü Resim 4 ve 5'te, gösterilmektedir.

Çalışmaya katılan bireylere ait klinik periodontal parametrelere ilişkin karşılaştırma Tablo 6'da gösterilmektedir.

Klinik parametrelerin başlangıç değerleri periodontal sağlıklı grup ile evre III derece C periodontitis grubu arasında karşılaştırıldı. Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS değerleri periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001).



Resim 4. Periodontal olarak sağlıklı bireyin **a.** klinik görüntüsü, **b.** radyografik görüntüsü



Resim 5. Evre III derece C periodontitisli hastanın
a. başlangıç klinik görüntüsü, **b.** başlangıç radyografik görüntüsü, **c.** CPT sonrası 3. ay klinik görüntüsü

Klinik parametrelerin periodontitis grubunda dönemler arası karşılaştırması yapıldığında Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS değerlerinde CPT sonrası 3. ayda azalma görüldü (p<0,001).

Tüm ağız klinik parametrelerin periodontal olarak sağlıklı grup ve evre III derece C periodontitisli grupta CPT sonrası 3. ay döneminde ölçülmüş değerleri karşılaştırıldı. Gİ, SK, SD ve KAS değerleri periodontitisli hastalarda CPT sonrası 3. ayda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunurken (p<0,001), Pİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,161).

Tablo 6. Çalışma gruplarına ait başlangıç ve tedavi sonrası 3.ay klinik parametrelerin karşılaştırılması

Klinik parametreler	A Sağlıklı N=28 Medyan Min-Max Ort±SS	Periodontitis N=30 Medyan Min-Max Ort±SS		A-B *p*	B-C *p*	A-C *p*
		B Başlangıç	C 3. ay			
Pİ	0,11 0,01-0,33 0,12±0,07	1,85 1,05-3,39 1,88±0,51	0,20 0,01-0,47 0,19±0,14	**<0,001**[*]	**<0,001**[†]	0,161[*]
Gİ	0,07 0,01-0,18 0,06±0,04	1,90 0,41-2,22 1,75±0,46	0,12 0,02-0,50 0,15±0,10	**<0,001**[*]	**<0,001**[‡]	**<0,001**[#]
SK (%)	5,75 1,19-10,50 6,11±2,52	93,64 20,51-100,00 82,24±23,45	13,46 3,70-29,17 15,21±7,45	**<0,001**[*]	**<0,001**[‡]	**<0,001**[#]
SD (mm)	1,91 1,52-2,32 1,91±0,16	4,28 3,12-5,82 4,30±0,63	2,83 1,92-3,99 2,88±0,44	**<0,001**[#]	**<0,001**[†]	**<0,001**[#]
KAS (mm)	1,92 1,52-2,32 1,93±0,17	4,76 3,22-5,99 4,73±0,69	3,68 2,52-4,73 3,65±0,61	**<0,001**[#]	**<0,001**[†]	**<0,001**[#]
SD 4-6 mm (%)	-	39,15 14,80-65,90 37,46±13,28	16,97 2,28-46,16 19,27±10,93	-	**<0,001**[‡]	-
SD>6 mm (%)	-	11,97 0,60-48,07 15,68±11,83	1,31 0,00-13,58 2,64±3,35	-	**<0,001**[†]	-
SD≥5mm + SK (%)	-	42,21 11,54-69,87 39,08±15,08	5,12 0,00-19,05 5,66±4,45	-	**<0,001**[‡]	-

[*]*Mann Whitney-U* testi. [†]*Paired-Samples t* test. [‡]*Wilcoxon signed-rank* test [#]*Student's t*-test. p<0,05, Pİ: Plak indeks, Gİ: Gingival İndeks, SK: Sondalamada kanama, SD: Sondalama derinliği, KAS: Klinik ataşman kaybı.

SD=4-6 mm ve SD>6 mm bölgelerin yüzdeleri, evre III derece C periodontitisli hastalarda CPT öncesi ve sonrası dönemde değerlendirildiğinde tedavi sonrası anlamlı derecede azalma görüldü (p<0,001).

SD≥5 mm ve SK olan bölgelerin yüzdeleri değerlendirildiğinde evre III derece C periodontitisli hastalarda CPT sonrası 3. ayda başlangıca göre anlamlı derecede azalma gözlendi (p<0,001).

6.3. Biyokimyasal Veriler

Biyokimyasal değerlendirmelerin yapıldığı periodontal olarak sağlıklı ve evre III derece C periodontitis grubuna ilişkin karşılaştırmalar Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Çalışma gruplarına ait başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	A Sağlıklı N=28 Medyan Min-Max Ort±SS	Periodontitis N=30 Medyan Min-Max Ort±SS		A-B p^*	B-C $p^‡$	A-C p^*
		B Başlangıç	C 3. ay			
IL-1β (pg/mL)	10,02 2,23-61,62 18,17±16,40	26,30 2,37-368,56 54,91±76,09	10,83 2,37-66,43 13,55±11,95	**0,009**	**<0,001**	0,597
IL-13 (ng/L)	18,79 11,01-23,65 17,76±3,82	18,12 9,82-23,13 17,86±3,43	19,34 9,00-23,84 18,90±3,07	0,932	0,086	0,304
IL-21 (ng/L)	200,78 127,65-255,01 197,33±37,76	261,49 223,37-312,65 265,43±24,73	262,39 135,47-348,17 256,82±44,59	**<0,001**	0,504	**<0,001**
IL-33 (ng/L)	319,99 121,92-466,96 300,14±82,77	303,76 140,64-433,81 306,72±65,59	328,54 158,8-472,11 321,45±66,62	0,926	0,063	0,432

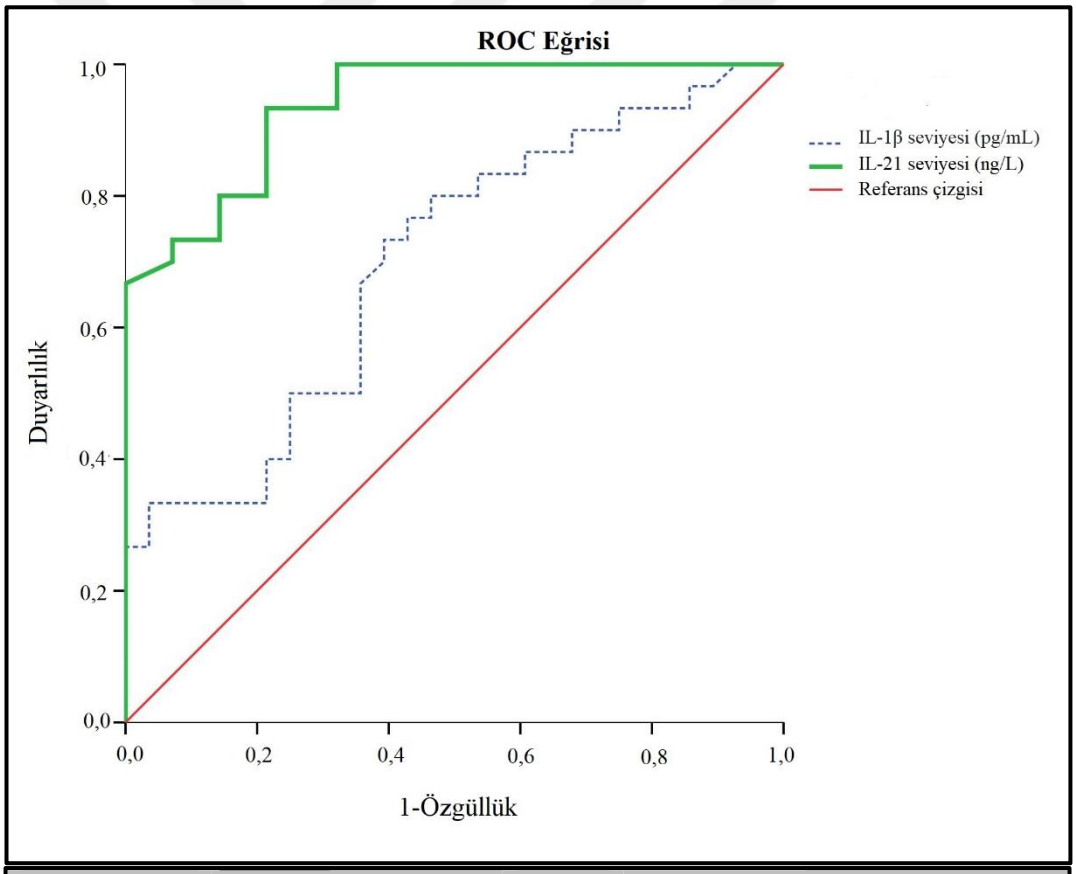
**Mann Whitney-U* testi, *‡Wilcoxon signed-rank* test.

Sağlıklı bireylerde ve periodontitisli hastalarda başlangıçta tükürük IL-13 ve IL-33 seviyeleri benzer bulunurken (p>0,05); tükürük IL-1β ve IL-21 değerleri başlangıçta periodontitis grubunda CPT öncesi döneminde sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,009 ve p<0,001).

Başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay tükürük IL seviyeleri karşılaştırıldığında IL-1β seviyesi başlangıca göre 3. ayda azalma gösterirken (p<0,001), IL-13, IL-21 ve IL-33 seviyelerinde dönemler arası anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0,230, p=0,349, p=0,349).

Periodontal olarak sağlıklı bireylerde ve periodontitisli hastalarda CPT sonrası 3. ay dönemi tükürük IL seviyeleri karşılaştırıldığında IL-1β, IL-13 ve IL-33 seviyeleri benzer bulunurken (p>0,05); tükürük IL-21 değerleri periodontitis grubunun CPT sonrası 3. ay döneminde sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001).

Şekil 5' te periodontitis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırmada IL-1β ve IL-21'in rolünü anlamak için AUC değerleri ve ROC eğrileri gösterilmiştir



Biyokimyasal parametreler	AUC	%95 (CI)	Eşik değer	Duyarlılık	Özgüllük	*p*
IL-1β (pg/mL)	**0,699**	0,564-0,833	18,595	0,633	0,643	**0,009**
IL-21 (ng/L)	**0,937**	0,881-0,993	240,045	0,800	0,786	**<0,001**

Şekil 5. IL-1β ve IL-21 için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri) eğrisi ve AUC (eğrinin altında kalan alan), 95% güven aralığı (CI), eşik değer, duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) and *p* değerleri.

IL-1β ve IL-21'in ikisinin de AUC değerleri 0,5 in üzerinde bulundu. Bununla birlikte daha yüksek AUC değeri (0,937) ile periodontitis teşhisinde önemli bir biyomarker adayı olarak belirlendi.

6.4. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu

Biyokimyasal parametreler ile klinik parametrelerin başlangıç korelasyonu Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Biyokimyasal parametreler ile klinik parametrelerin başlangıç korelasyonu

Başlangıç N=58		IL-1β (pg/mL)	IL-13 (ng/L)	IL-21 (ng/L)	IL-33 (ng/L)
Pİ	r	**0,326***	0,090	**0,668****	0,104
Gİ	r	**0,406****	0,050	**0,684****	-0,011
SD	r	**0,407****	0,139	**0,679****	0,126
KAS	r	**0,414****	0,161	**0,677****	0,167
SK (%)	r	**0,406****	0,062	**0,716****	0,054
SD=4-6mm (%)	r	**0,288***	0,010	**0,641****	0,051
SD>6 mm (%)	r	**0,454****	0,106	**0,707****	0,054
SD≥ 5 mm+ SK (%)	r	**0,443****	0,101	**0,674****	0,073
IL-1β (pg/mL)	r	-	**0,612****	**0,441****	**0,455****
IL-13 (ng/L)	r		-	0,210	**0,837****
IL-21 (ng/L)	r			-	0,228

Spearman Korelasyon Testi *p<0,05, **p<0,01, r: Korelasyon katsayısı

Başlangıçta IL-1β ve IL-21 ile tüm klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görüldü (p<0,05 veya p<0,01). IL-13 ve IL-33 ise klinik parametreler ile korelasyon göstermedi (p>0,05).

Başlangıçta biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde, IL-1β ile diğer IL'ler arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p<0,01). Ayrıca IL-13 ve IL-33 arasında da anlamlı pozitif korelasyon vardı (p<0,01).

Biyokimyasal parametreler ile klinik parametrelerin periodontitis grubundaki başlangıç korelasyonu Tablo 9'da gösterilmektedir. IL-1β ile SD (p<0,01), KAS (p<0,05), SK (p<0,05), SD >6 mm (p<0,01), SD ≥ 5 mm+ SK (p<0,01) arasında

Tablo 9. Biyokimyasal parametreler ile klinik parametrelerin periodontitis grubundaki başlangıç ve CPT sonrası korelasyonu

Başlangıç N=30		**IL-1β (pg/mL)**	**IL-13 (ng/L)**	**IL-21 (ng/L)**	**IL-33 (ng/L)**
Pİ	r	0,191	0,281	-0,058	0,320
Gİ	r	0,343	0,206	0,015	0,052
SD	r	**0,488****	**0,429***	-0,005	0,344
KAS	r	**0,444***	**0,456***	-0,083	**0,438***
SK (%)	r	**0,364***	0,148	0,152	0,000
SD=4-6mm (%)	r	-0,125	0,006	-0,237	0,116
SD >6 mm (%)	r	**0,501****	0,358	0,084	0,192
SD ≥ 5 mm+ SK (%)	r	**0,463****	0,340	-0,064	0,255
IL-1β (pg/mL)	r	-	**0,758****	0,284	**0,509****
IL-13 (ng/L)	r		-	0,271	**0,773****
IL-21 (ng/L)	r			-	0,164
3.ay N=30		**IL-1β (pg/mL)**	**IL-13 (ng/L)**	**IL-21 (ng/L)**	**IL-33 (ng/L)**
Pİ	r	0,104	-0,192	-0,103	-0,015
Gİ	r	0,260	0,193	0,122	0,240
SD	r	0,276	-0,191	-0,057	-0,039
KAS	r	**0,376***	0,083	0,190	0,055
SK (%)	r	0,184	-0,343	-0,273	-0,072
SD=4-6mm (%)	r	0,241	-0,151	-0,017	0,063
SD>6 mm (%)	r	**0,429***	-0,042	-0,129	0,026
SD≥ 5 mm+ SK (%)	r	**0,446***	-0,181	-0,067	0,024
IL-1β (pg/mL)	r	-	**0,469****	**0,570****	**0,514****
IL-13 (ng/L)	r		-	**0,824****	**0,661****
IL-21 (ng/L)	r			-	**0,637****

Spearman Korelasyon Testi *p<0,05, **p<0,01, r: Korelasyon katsayısı

pozitif korelasyon görüldü. IL-13 ile SD ve KAS arasında pozitif korelasyon vardı (p<0,05). IL-21 hiçbir klinik parametre ile korelasyon göstermedi (p>0,05). IL-33 ise sadece KAS ile pozitif korelasyon gösterdi (p<0,05).

Periodontitis grubunda başlangıçta biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde, IL-1β ile IL-13 ve IL-33 arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p<0,01). Bununla birlikte IL-13 ve IL-33 arasında da anlamlı pozitif korelasyon görüldü (p<0,01).

CPT sonrası 3. ayda IL-1β ile KAS, SD>6 mm ve SD≥ 5 mm + SK % pozitif korelasyon gösterirken (p<0,05), IL-13, IL-21 ve IL-33 ile klinik parametreler arasında korelasyon görülmedi (p>0,05) (Tablo 9).

CPT sonrası tüm biyokimyasal parametreler birbiriyle pozitif korelasyon göstermekteydi (p<0,01).

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontitis, yıkıcı iltihabi süreçler sonucunda, diş destek dokularının etkilendiği, periodontal ceplerin oluştuğu, alveol kemiğinin rezorbe olduğu ve diş kayıplarının görülebildiği, kronik enfeksiyöz bir hastalıktır (Chapple ve ark., 2007). Periodontitisin patogenezinde rol oynayan primer etyolojik ajan MDP'dir. Periodontitis bu patojenik biyolfilm tabakasına konağın verdiği cevap sonucu ortaya çıkmaktadır (Genco ve Slots, 1984; Kornman, 2008). Genetik risk faktörleri ve çevresel faktörler ise periodontitisin gelişimine katkıda bulunmaktadırlar (Genco, 1996; Vettore ve ark., 2003). Periodontal dokular ile subgingival biyofilm arasındaki denge kaybolduğunda doğal ve adaptif reaksiyonlar tetiklenip, periodontal dokuların yıkımına neden olur (Kornman ve ark., 1997; Silva ve ark., 2015).

Makrofajlar, fibroblastlar, lenfositler gibi çeşitli hücreler tarafından üretilen sitokin adı verilen mediyatörlerin, periodontal hastalık dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Alexander ve Damoulis, 1994). Sitokin ağı üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda, periodontitis görülme riski ve periodontitis şiddetinin sitokinlerin düzensiz regülasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür ve bu araştırmalar periodontal hastalıkta sitokin hedefli tedavilerin temelini oluşturmuştur (Martuscelli ve ark., 2000; Ding ve ark., 2014; Li ve ark., 2014; Boukortt ve ark., 2015; Tanaka ve ark., 2017).

Yeni periodontal sınıflandırma, gelecekteki periodontal hastalık riski kısmen değerlendirmeye izin veren çok boyutlu evreleme ve derecelendirme sistemi parametrelerini içermektedir. Her ne kadar sigara ve diyabet, yeni derecelendirme risk faktörleri olarak gelecekteki periodontal yıkım olasılığını tahmin etmek için dahil edilmiş olsa da, hala hastalığın aktivitesini ve ne zaman ortaya çıkacağını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, yeni sınıflandırma sistemine daha sağlam biyobelirteçlerin eklenmesi aktif periodontitis dönemlerinin tanımlanmasının sağlanması, hastalık prognozunun takibi ve periodontal tedavinin yönetilmesi konusunda önem arz etmektedir (Caton ve ark., 2018).

CPT, hastaya AHE'nin verilmesi ve mekanik olarak supra ve subgingival bakteriyel plağın küretler ve ultrasonik cihazlarla uzaklaştırılmasını kapsamaktadır. Literatürde periodontal hastalığı olan bireylerde CPT'nin pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini azaltıcı, anti-enflamatuvar sitokin seviyelerini de arttırıcı etki gösterdiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Kinney ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2008; Sexton ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2011; Sanchez ve ark., 2013; Lobao ve ark., 2019; Beiler ve ark., 2020).

Patolojik mikroorganizmaların stimülasyonunun ardından konak hücreleri tarafından IL-1, IL-6 ve TNF ailesinden pro-enflamatuvar sitokinler salgılanır (Pan ve ark., 2019). IL-1 ailesi üyelerinin konağın mikrobiyal invazyona karşı verdiği cevabın anahtar mediyatörleri olduğu düşünülmektedir (Dinarello, 2002). IL-1 ailesinin üyesi olan IL-1β'nın periodontitisli bireylerde DOS'ta, tükürükte, serumda ve periodontal dokularda arttığını ve periodontal hastalık etiyolojisinde tamamlayıcı rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Masada ve ark., 1990; Stashenko ve ark., 1991; Engebretson ve ark., 2002; Liu ve ark., 2010; Sanchez ve ark., 2013; Gümüş ve ark., 2014; Kc ve ark., 2020). IL-1 ailesinin bir diğer üyesi olan ve konak savunmasının ilk aşamalarında yer alan IL-33 seviyelerinin de periodontal hastalığı sağlıktan ayırabildiği ve periodontal hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Beklen ve Tsaous Memet, 2014; Kursunlu ve ark., 2015; Gümüş ve ark., 2017; Sağlam ve ark., 2017; Ballambettu ve ark., 2019; Pai ve Pradeep, 2019).

Adaptif immün yanıtın temel hücreleri olan T lenfositler çeşitli alt gruplara ayrılırlar (Th1, Th2, Th17, Treg). Bu T hücre alt grupları çeşitli spesifik sitokinleri salgılayarak pro ya da anti-enflamatuvar karakterde bir konak yanıtının oluşmasını sağlarlar (Pan ve ark., 2019). Th2 hücrelerinden salgılanan bir sitokin olan IL-13, pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe ettiğinden dolayı, dokuda enflamasyonu azaltıcı etkiye sahiptir (Johnson ve Serio, 2007). Bazı çalışmalarda IL-13'ün, osteoklastik farklılaşmayı ve kemik rezorpsiyonunu uyarıcı mekanizmaları inhibe ettiği gösterilmiştir (Palmqvist ve ark., 2006).

Yapılan çeşitli çalışmalarda Th17 hücrelerinin ve bu hücrelerin salgıladıkları sitokinlerin periodontitiste görülen enflamatuvar süreçte rol aldıklarına dair bulgular elde edilmiştir (Johnson ve ark., 2004; Takahashi ve ark., 2005; Vernal ve ark., 2005;

Lester ve ark., 2007). Th17 hücrelerinin salgıladığı bir sitokin olan IL-21'in diş eti dokusunda, DOS'ta, serumda ve tükürükte periodontal hastalık ile birlikte arttığı gösterilmiştir (Dutzan ve ark., 2011; Dutzan ve ark., 2012; Lokhande ve ark., 2019). Ayrıca bir çalışmada CPT sonrası DOS'ta IL-21 seviyesinin azaldığı görülmüştür (Zhao ve ark., 2020). Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda IL-21'in anti-enfamatuvar bir sitokin olan IL-13'ün üretimini baskıladığı ve IL-1β gibi pro-enflamatuvar mediyatörlerin up-regüle olmasını sağladığı ortaya konmuştur (Maddur ve ark., 2012; Lin ve ark., 2015; Tahmasebinia ve Pourgholaminejad, 2017).

Bilgimiz dahilinde literatürde evre III derece C periodontitisli bireylerde tükürük IL-1β, IL-13, IL-21 ve IL-33 seviyelerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmada periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre IL-1β, IL-13, IL-21 ve IL-33 seviyelerini karşılaştırmak ve CPT'nin bu seviyelere etkisini değerlendirmek hedeflendi.

Genetik, çevresel ve kazanılmış risk faktörleri periodontal hastalıkların ilerleyişini etkileyebilmektedirler (Page ve ark., 1997). Çevresel faktörlerden biri olan sigara kullanıma bağlı periodontal hastalıkların görülme sıklığı ve şiddeti artmakta ve hastalığın seyrini belirleyen konak cevabı değişmektedir (Preber ve Bergstrom, 1986; Koundouros ve ark., 1996; Kononen ve ark., 2019). Sigara içen bireylerde içmeyen bireylere göre daha şiddetli periodontal doku yıkımı ve kötü yara iyileşmesi görüldüğü çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Tanur ve ark., 2000; Haffajee ve Socransky, 2001; Helal ve ark., 2019; Montero ve ark., 2019). Bununla birlikte sigaranın CPT'nin klinik sonuçlarını olumsuz etkilediği, sigara içen hastalarda içmeyen hastalara göre CPT sonrasında SD'de daha düşük seviyede azalma ve daha az k KAS kazancı elde edildiği görülmüştür (Machtei ve ark., 1992; Ah ve ark., 1994; Kinane ve Radvar, 1997; Chang ve ark., 2021). Bu nedenle çalışmamıza sigara içen bireyler dahil edilmedi.

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

Son 3 ayda anti-enflamatuvar, kortikosteroid gibi ilaçlar kullanan, son 6 ayda periodontal tedavi gören, antibiyotik kullanan, hamile ya da emzirme döneminde olan hastalar bu durumlarda konak yanıtı değişebileceğinden dolayı çalışmaya dahil edilmedi (Deas ve Mealey, 2010; Teughels ve ark., 2020).

Periodontal inflamasyonun ortadan kalkması ve epitel doku iyileşmesi CPT'den minimum 1 ay sonra bağ doku tamiri ise 6-8 hafta sonra gerçekleşmektedir (Morrison ve ark., 1980). Oral hijyenin sağlanamadığı durumlarda CPT'den 4-8 hafta sonra subgingival bakteri kolonizasyonunun tedavi öncesindeki durumuna döndüğü tespit edilmiştir (Magnusson ve ark., 1984). CPT sonrası optimum yumuşak doku iyileşmesi ve maturasyonu 3. ayda görülmektedir (Lowenguth ve Greenstein, 1995). Bu nedenle CPT'nin etkinliğinin değerlendirilmesi için tedaviden en az 1 ila 3 ay süre geçmesi gerekmektedir. Periodonsiyumdaki en büyük değişim CPT sonrası 1. ile 3. ay arasında olmaktadır (Badersten ve ark., 1981; Preshaw ve ark., 1999). Bu nedenle çalışmamızda periodontitisli hastalarda CPT'nin tükürükteki IL seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla CPT sonrası 3. ayda klinik ölçümler ve tükürük örnekleri alındı ve incelendi.

Çalışmamızda periodontal hastalığı teşhis etmek ve CPT etkinliğini değerlendirmek amacıyla Pİ, Gİ, SD, SK ve KAS değerleri incelendi. Pİ diş yüzeyindeki plak miktarını değerlendirerek ağız hijyen seviyesini tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır (Silness ve Loe, 1964). Gİ, diş etinin rengi, kıvamı ve kanamanın varlığı değerlendirmek enflamasyonun derecesi belirlemek için kullanılan bir parametredir (Loe ve Silness, 1963). SK ise yüzde cinsinden ifade edilir ve diş eti oluğu veya periodontal cep içerisindeki enflamasyon hakkında daha objektif bilgi vermektedir. SD periodontal hastalığın mevcut durumu ve şiddeti hakkında bilgi veren bir parametredir. KAS daha önceden meydana gelen periodontal yıkımın seviyesini belirlemek için kullanılmaktadır. SD ile KAS birlikte kullanıldıklarında bireyin şimdiye kadar olan periodontal durumunu ve tedaviye verdiği cevabı daha etkin değerlendirmemize yardımcı olmaktadır (Machtei ve ark., 1992; Page ve Eke, 2007).

Tükürük, ağız boşluğunda majör (parotis, submandibular ve sublingual) ve minör tükürük bezlerinin bir salgısıdır (Navazesh ve Kumar, 2008). Tükürük, %95-99,4'ü su olmak üzere çeşitli mineraller, elektrolitler, hormonlar, enzimler, immunglobulinler,

sitokinler ile birlikte oral mikroorganizmalar ve konak hücrelerini de içermektedir. Ayrıca DOS veya ağız yaraları yoluyla ağız boşluğuna sızan serum ve kan bileşenleri de tükürükte tespit edilebilir (Kaufman ve Lamster, 2002). Tükürüğün analizi ağızdaki lokal patolojik değişiklikleri temsil etmektedir. Tükürük, DOS'a göre kolay erişilebilir; çok daha büyük bir hacimde örneklenebilir ve hasta başında kolaylıkla elde edilebilir olması nedeniyle avantajlıdır. Ayrıca, ağız içinde belli bir bölgeyi değil tüm ağız içeriğini temsil etmesi nedeniyle klinik olarak güvenilirdir (Jaedicke ve ark., 2016). Bu nedenle çalışmamızda, tükürük örnekleri kullanıldı.

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan geleneksel yöntemler hastalık aktivitesi ve ileri dönemlerde periodontal yıkım riski bulunan bölgelerin ya da hastaların belirlenmesinde sınırlı bilgi vermektedir. Bu nedenle, son yıllarda periodontal hastalıkların doku cevabı ve potansiyel biyo-belirteçlerin farklı vücut sıvılarında analizi ile erken teşhis, hastalık aktivite tespiti ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kullanımları amaçlanmıştır (Haytaç ve Özçelik, 2014)

Çalışmamızda kullanılan tükürük örnekleri başlangıçta klinik ölçümler yapıldıktan 1 gün sonra ve evre III derece C periodontitisli hastalarda CPT sonrası 3. ayda klinik ölçümler yapılmadan önce toplandı.

ELISA, karmaşık veya pahalı ekipman gerektirmeden bir analitin tespiti ve kantitatif veya kalitatif analizi için kullanılan hassas ve spesifik bir biyokimya testidir. Analit, herhangi bir spesifik madde, bir protein veya birden fazla proteinin daha karmaşık bir bileşimi olabilir. ELISA'nın en önemli avantajı, bu antijenlere spesifik antikorların üretilmesidir. ELISA ile bir antijenin tespiti, ligand olarak bilinen bu antijenin belirli bir antikora tanınması ve spesifik bağlanmasına dayanır (Konstantinou, 2017). Bu nedenle çalışmamızda tükürük IL seviyelerinin tespiti için ELISA yöntemi kullanıldı.

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı bireyler ile evre III derece C periodontititis teşhisi konmuş bireylerin başlangıç Pİ değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Daha önce de belirtildiği gibi periodontitisin oluşmasında primer etyolojik faktör MDP olduğundan dolayı periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre yüksek Pİ değerlerinin bulunması beklenen bir sonuçtur. Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde evre III derece C periodontitis ile sağlıklı grup arasında Pİ değerlerini

inceleyen çeşitli çalışmalar bizim bulgularımızı desteklemektedir (Tuter ve ark., 2013; Keles Yucel ve ark., 2020; Akkaya ve ark., 2021; Keles Yucel ve Balli, 2021).
Literatür ile benzer olarak çalışmamızda CPT sonrası Pİ değerinin başlangıca göre azaldığı tespit edilmiştir (p<0,001) (Jiao ve ark., 2018; Afacan ve ark., 2020; Kanmaz ve ark., 2020; Keles Yucel ve Balli, 2021; Petit ve ark., 2021). CPT ile mevcut MDP'nin uzaklaştırılması ve ağız hijyeninin sağlanması sonucunda Pİ değerindeki azalma beklenen bir durumdur.

Tüm ağız Pİ değerinin periodontal olarak sağlıklı grup ve periodontitisli grupta CPT sonrası 3. ay döneminde ölçülmüş değerleri benzer bulundu (p=0,161). Literatürde Pİ değerlerinin bu iki grup arasında karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tuter ve ark., 2013; Duzagac ve ark., 2016; Afacan ve ark., 2020). Pİ değeri CPT sonrasında düşürülse de her zaman sağlıklı seviyeye inmeyebilir. Keleş Yücel ve ark.'nın (Keles Yucel ve Balli, 2021) çalışmalarında Pİ değerinin periodontitisli hastlarda CPT sonrası düşmesine rağmen sağlıklı seviyesine gelmediği görülmüştür. Tüm ağızdaki MDP birikiminin ölçülmesini sağlayan Pİ değerinin periodontitisli hastalarda tedavi sonrasında sağlıklı bireylere göre farklı olmaması, hastalara CPT kapsamında verilen AHE'nin başarısını ortaya koymaktadır.

Gİ, diş etinin iltihabi durumunu belirlemede kullanılan bir parametre olduğu için periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre yüksek olması beklenmektedir (Loe ve Silness, 1963). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde başlangıç Gİ değeri periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001) (Tuter ve ark., 2013; Keles Yucel ve ark., 2020; Akkaya ve ark., 2021; Keles Yucel ve Balli, 2021)

Periodontitis grubunda, grup içi tedavi öncesi ve sonrası yapılan Gİ ölçümlerinde 3. ayda azalma tespit edilmesi (p<0,001) literatürle uyumludur (Emingil ve ark., 2011; Afacan ve ark., 2020; Al-Hamoudi ve ark., 2020).

Periodontitisli hastalarda CPT sonrası azalan Gİ değerleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmasına rağmen (p<0,001) sağlıklı sınırlar içindeydi.

SK, enflamasyonun objektif bir göstergesi ve periodontal hastalığı sağlıktan ayırmada kullanılan bir parametredir (Caton ve ark., 2018). Bu sebeple beklendiği üzere

çalışmamızda da periodontal olarak sağlıklı grup ile periodontitis grubu arasında başlangıç tüm ağız SK yüzdelerinde literatür ile uyumlu olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001) (Afacan ve ark., 2019; Keles Yucel ve ark., 2020; Akkaya ve ark., 2021; Keles Yucel ve Balli, 2021) .

CPT öncesi ve sonrası yapılan SK ölçümlerinde literatür ile benzer şekilde 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (p<0,001) (Duzagac ve ark., 2016; Aral ve ark., 2019; Afacan ve ark., 2020; Kanmaz ve ark., 2020). SK yüzdesinin tedavi ile azalması tedavinin etkinliğini ortaya koymaktadır.

Sağlıklı bireyler ve CPT sonrası 3. ay dönemi periodontitisli hastalarda SK değerleri karşılaştırıldığında periodontal tedavi sonrası 3. ayda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulundu (p<0,001*)*. Literatürde benzer bulgular elde eden çalışmalar bulunurken (Afacan ve ark., 2020; Keles Yucel ve Balli, 2021), bir çalışmada periodontitisli hastalarda tedavi sonrası 3. ay döneminde sağlıklı gruba göre SK değerleri daha düşük bulunmuştur (Duzagac ve ark., 2016). Yeni sınıflamaya göre bir bireyin periodontal olarak sağlıklı sayılması için SK değerinin %10'un altında olması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası SK değeri başlangıca göre azalmış ancak %10'un üzerinde kalmıştır. Düzağaç ve ark. (Duzagac ve ark., 2016), yaptıkları çalışmada sağlıklı grubuna SK yüzdesi %20'nin altında olan bireyleri dahil ettikleri için bizim çalışmamıza göre farklı bulgular elde edilmiş olabilir.

Gruplar arası başlangıç SD ve KAS değerleri karşılaştırıldığında birçok çalışmada olduğu gibi sağlıklı bireylerin SD ve KAS değerleri periodontitisli hastalara göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001) (Sanchez ve ark., 2013; Duzagac ve ark., 2016; Gümüş ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2020; Keles Yucel ve ark., 2020; Keles Yucel ve Balli, 2021).

Periodontitis grubundaki hastalarda grup içi dönemler arası SD ve KAS değerleri karşılaştırıldığında çeşitli çalışmalarla benzer şekilde CPT sonrası 3. ay değerleri anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001) (Sanchez ve ark., 2013; Tuter ve ark., 2013; Duzagac ve ark., 2016; Aral ve ark., 2019; Afacan ve ark., 2020; Kanmaz ve ark., 2020). CPT sonrası SD'nin azalması cep tabanı konumunun değişmeksizin diş eti çekilmesi veya cep tabanının konumunun koronale doğru yer değiştirmesiyle olabilir. İlk durumda ataşman kazancı yokken ikinci durumda ataşman kazancı mevcuttur

(Carranza ve Takei, 2015). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre SD ve KAS değerlerini beraber değerlendirdiğimizde evre III derece C periodontitisli hastalarda CPT sonrası SD'nin ataşman kazancı sonucunda azaldığı görüldü.

Tüm ağız SD ve KAS değerleri sağlıklı bireyler ve CPT sonrası periodontitisli hastalar arasında karşılaştırıldığında periodontitisli hastaların tedavi sonrasında da literatür ile uyumlu olarak SD ve KAS değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p<0,001) (Tuter ve ark., 2013; Afacan ve ark., 2020; Keles Yucel ve Balli, 2021). Yeni sınıflamaya göre sağlıklı grupta SD ≤ 3mm olan bireyler bulunmaktadır ve tedavi sonrası periodontitisli hastaların SD değerleri sağlıklı bireylerden yüksek olsa da 3'ün altına düşürülmüştür yani sağlıklı durum seviyesine indirilmiştir. Benzer şekilde KAS değerleri de tedavi sonrası sağlıklı bireylerden yüksek bulunmasına rağmen tedavi sonucunda iyileşme gözlenmiştir.

Literatürde SD 4-6 mm arasında olan bölgeler orta derinlik, SD>6 mm olan bölgeler derin SD kategorisine dahil edilmiştir (Sigusch ve ark., 2001; Guerrero ve ark., 2005; Moreira ve Feres-Filho, 2007; Haas ve ark., 2008; Mestnik ve ark., 2010; Griffiths ve ark., 2011; Casarin ve ark., 2012; Silva-Senem ve ark., 2013). Bu durum göz önüne alınarak; çalışmamızda ortalama SD'ye ek olarak; SD=4-6 mm ve >6 mm olan bölgelerin yüzdesi ayrı ayrı hesaplandı. CPT sonrasında hem orta hem de derin SD olan bölgelerin yüzdesinde literatür ile uyumlu şekilde tedavi sonrası anlamlı derece azalma görüldü (p<0,001) (Hammerle ve ark., 1991; Hung ve Douglass, 2002; Griffiths ve ark., 2011; Kanmaz ve ark., 2020; Kim ve ark., 2020; Petit ve ark., 2021).

Çalışmamızda CPT sonrası SD ≥5 mm + SK bölgelerin yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir (p<0,001). CPT sonrası SD ≥5 mm ve aynı zamanda SK olan bölgeler rezidüel cep olarak kabul etmektedir (McColl ve ark., 2006; Matuliene ve ark., 2008; Feng ve ark., 2011). Rezidüel cepler periodontal patojenleri içerme ihtimalleri olduğundan dolayı periodontal hastalığın tekrarlama riskini artırmaktadırlar (Sbordone ve ark., 1990; Quirynen ve ark., 1995). Bu nedenle rezidüel ceplerin eliminasyonu periodontal tedavinin başarısında büyük önem arz etmektedir.

IL-1β, periodontitiste sık görülen, güçlü bir kemik rezorpsiyonu uyarıcısıdır (Delaleu ve Bickel, 2004; Miller ve ark., 2006; Yoon ve ark., 2012). Bu katabolik süreçte yer alan sitokinlerin primer aktivatörü olan IL-1β, MDP'ye karşı konağın verdiği akut

yanıt döneminde ortaya çıkarak konak savunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994). Literatürde IL-1β'nın periodontitisi ayırt etmede kullanılabilecek önemli bir belirteç olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Miller ve ark., 2006; Tobon-Arroyave ve ark., 2008; Gursoy ve ark., 2009; Kaushik ve ark., 2011; Ebersole ve ark., 2013; Rathnayake ve ark., 2013; Sanchez ve ark., 2013; Bawankar ve ark., 2018; Kc ve ark., 2020). Çalışmamızda sağlıklı ve periodontitisli hastaların başlangıç tükürük IL-1β seviyeleri karşılaştırıldığında literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak periodontitisli hastalarda sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,009).

Çalışmamızda periodontitis hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası tükürük IL-1β seviyelerinin literatürle uyumlu olarak tedavi ile anlamlı derecede azaldığı (p<0,001) ve sağlıklı seviyeye düşürüldüğü görüldü (p=0,597) (Kaushik ve ark., 2011; Kinney ve ark., 2011; Sexton ve ark., 2011; Sanchez ve ark., 2013; Yue ve ark., 2013; Kanmaz ve ark., 2020). Pro-enflamatuvar bir sitokin olan ve periodontitisteki yıkıcı süreçlerin güçlü bir uyarıcısı olduğunu bildiğimiz IL-1β'nın periodontitisli hastalarda yüksek seviyede bulunması ve CPT sonrasında azalmasının tedavinin enflamatuvar belirteçlerde azalmayı sağladığını göstermektedir.

Klinik ve biyokimyasal parametrelerin birbiri ile ilişkisine bakıldığında başlangıçta tükürük IL-1β seviyeleri ile tüm klinik parametreler arasında pozitif ilişki gözlendi (p<0,05 veya p<0,01). Tükürük IL-1β seviyeleri ile klinik parametrelerin korelasyonunu inceleyen ve bulgularımızla benzerlik gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Kaushik ve ark., 2011; Rathnayake ve ark., 2013; Sanchez ve ark., 2013; Isaza-Guzman ve ark., 2017; Afacan ve ark., 2018). Periodontistisli hastalarda IL-1β değeri ile başlangıçta SD, KAS, SK, SD>6mm ve SD≥5mm + SK (%) değerleri arasında pozitif ilişki olduğu tespit edildi (p<0,05 veya p<0,01). Tükürük IL-1β seviyeleri ile KAS, SD >6mm ve SD ≥5mm + SK (%) değerleri arasında başlangıçta var olan korelasyonun tedavi sonrasında da devam ettiği görüldü (p<0,05). Isaza-Guzman ve ark. (Isaza-Guzman ve ark., 2017), çalışmamızla benzer şekilde IL-1β'nın klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği, periodontal hastalığın şiddeti ve yaygınlığı ile birlikte IL-1β seviyelerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Sanchez ve ark. (Sanchez ve ark., 2013)'nın çalışmasında da CPT öncesi ve sonrası KAS değerleri ile IL-1β seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Periodontal

ligament hücrelerinin, IL-1β'nın ana kaynağı olan makrofaj ve dendritik hücrelerin kemotaksisine etki ederek periodontal dokulardaki lokal immün cevapta etkili oldukları bilinmektedir (Konermann ve ark., 2012). IL-1β ve klinik parametreler arasındaki pozitif ilişkinin bundan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Tedavi sonrasında da IL-1β ile KAS, SD >6mm ve SD ≥5mm + SK (%) değerleri arasında bu ilişkinin devam etmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Literatürde IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin yıkıcı enflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltıp, koruyucu antikorların üretimini artırarak fizyolojik sağlığın oluşumuna yardım ettikleri düşünülmektedir (Scarel-Caminaga ve ark., 2004; Yamazaki ve Nakajima, 2004; Pradeep ve ark., 2008). Anti-enflamatuvar sitokinlerin periodontitiste periodontal olarak sağlıklı bireylere göre düşük olması beklenmektedir Pradeep ve ark. (Pradeep ve ark., 2008), DOS'taki IL-4 seviyelerinin sağlıklı hastalarda kronik periodontitisli hastalara göre daha yüksek seviyede tespit etmişlerdir. IL-13 de Th2 hücrelerinin salgıladığı anti-enflamatuvar bir sitokindir ve enflamatuvar hücreler üzerindeki etkileri de IL-4 ile benzerdir (Seyfizadeh ve ark., 2015).

Çalışmamızda sağlıklı ve periodontitisli hastalarda başlangıçta tükürük IL-13 seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,932). Literatürde IL-13 ile ilgili DOS ve serumda yapılmış çalışmalar olmasına rağmen, tükürük IL-13 seviyelerini sağlıklı bireyler ve evre III derece C periodontitisli hastalar arasında karşılaştıran veya CPT'nin tükürük IL-13 seviyeleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır (Zein Elabdeen ve ark., 2017; Miranda ve ark., 2019; Gorgun ve ark., 2021). Zein Elabdeen ve ark. (Zein Elabdeen ve ark., 2017), agresif periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba göre düşük serum IL-13 seviyeleri tespit ederken DOS'ta bu gruplar arasında benzer IL-13 seviyeleri tespit etmişlerdir. Bunun sebebi olarak hastalıklı bölgedeki lokal bağışıklık hücrelerinin enflamatuvar yanıtı azaltma ve iyileşme sürecinde yer alan molekülleri arttırma girişimi olduğu düşünülmektedir.

Evre III derece C periodontitis teşhisi konmuş hastalarda CPT sonrası tükürük IL-13 seviyeleri başlangıç ve sağlıklı grup ile benzer bulundu (p=0,086 ve p=0,304). Bulgularımıza benzer olarak Emingil ve ark. (Emingil ve ark., 2011), CPT ile

hastaların DOS IL-13 seviyelerinde 3, 6 ve 12 aylık kontrollerde anlamlı bir değişim gözlemlememişlerdir. Diğer yandan, periodontitisli hastalarda DOS IL-13 seviyelerinde tedavi sonrası 3. ayda anlamlı derecede artış gözlemlenen çalışmalar bulunmaktadır (Al-Hamoudi ve ark., 2020; Gorgun ve ark., 2021). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgulara göre tükürük IL-13 seviyeleri evre III derece C periodontitis ve periodontal sağlık arasında ayrım yapamamaktadır.

Tükürük IL-13 seviyeleri başlangıçta klinik parametrelerle herhangi bir korelasyon göstermedi ($p>0,05$).

Periodontitis grubunda başlangıçta IL-13 ile SD ve KAS değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ($p<0,05$), ancak bu korelasyonun tedavi sonrasında devam etmediği görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmamızda IL-13 seviyelerinin periodontitis ve sağlık arasında benzer bulunduğundan dolayı klinik parametreler ile korelasyon görülmemesi normaldir. Periodontitis grubunda başlangıçta SD ve KAS değerinde görülen pozitif ilişki IL-13'ün osteoklastogenezi inhibe ederek periodontal hastalıkta kemik kaybına neden olacak mekanizmaları engellediği bilgisiyle uyumsuz bir bulgudur (McInnes ve Schett, 2007). IL-13'ün periodontal hastalık üzerindeki etkisinin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Başlangıçta biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile ilişkisini incelediğimizde tükürük IL-1β ile IL-13 seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlendi ($p<0,01$). Periodontitis grubunda da başlangıç ve tedavi sonrası IL-1β ile IL-13 seviyeleri arasında pozitif ilişki tespit edildi ($p<0,01$). Bu durum, IL-1β'nın Th2 hücrelerinin farklılaşmasını ve IL-13 üretimini arttırdığını gösteren Caucheteux ve ark.'nın (Caucheteux ve ark., 2016) çalışmasına dayanarak açıklanabilse de, IL-13'ün monosit/makrofajla ilişkili IL-1β üretimini engellediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Çekici ve ark., 2014).

IL-21, Th17 hücreleri tarafından sentezlenerek immün sistemdeki çeşitli lenfoid ve myeloid hücreleri etkileyerek doğal ve adaptif immün sistemin regülasyonunda rol alan pro-enflamatuvar bir sitokindir (Brandt ve ark., 2007; Dutzan ve ark., 2011). Çeşitli çalışmalarda IL-21'in Th17 hücrelerinin farklılaşmasını aktive edici ve Th2 hücrelerinin fonksiyonunu ve farklılaşmasını ise engelleyici rol oynadığı

gösterilmiştir. Bu nedenle IL-21 'in periodontal hastalık patogenezinde kritik bir rolü bulunmaktadır (Yi ve ark., 2010; Lin ve ark., 2015; Mootha ve ark., 2016).

Çalışmamızda periodontitisli bireylerin tükürük IL-21 seviyelerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Bulgularımızla benzer şekilde litaretürde periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek IL-21 seviyelerinin tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (Dutzan ve ark., 2011; Dutzan ve ark., 2012; Mootha ve ark., 2016; Lokhande ve ark., 2019). Lokhande ve ark. (Lokhande ve ark., 2019) periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek tükürük ve serum IL-21 seviyeleri bulmuşlardır. Dutzan ve ark. (Dutzan ve ark., 2011), kronik periodontitisli hastalardan alınan diş eti dokularında IL-21 ekspresyonunun sağlıklı dokulara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Diş eti dokusunda inflamasyon sırasında fazla üretilen sitokinler diş eti oluğuna ve sonunda tükürüğe yayıldığı için, bu bulgu da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Ancak, Gümüş ve ark. (Gümüş ve ark., 2017). Bilgimiz dahilinde literatürde yeni periodontal hastalık sınıflaması kullanılarak IL-21 seviyelerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda periodontitisli hastalarda tedavi sonrasında tükürük IL-21 seviyelerinin değişmediği (p=0,504) ve sağlıklı gruba göre yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Literatürde IL-21 ile ilgili tedavi sonrası değerlendirmenin yapıldığı mevcut tek çalışma DOS'ta yapılmıştır. Zhao ve ark.'nın (Zhao ve ark., 2011) yaptıkları bu çalışmada periodontitisli hastalarda DOS 'ta tedavi öncesi ve sonrası 6 haftalık dönemde IL-21 seviyelerini karşılaştırılmış ve tedavi ile bu seviyelerde anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Çalışmamızda başlangıçta sağlıklı gruba göre periodontitisli hastalarda tükürük IL-21 seviyelerinin yüksek olup tedavi sonrası değişmemesi, IL-21'in hastalık ile sağlık arasında ayrım yapabilen bir sitokin olduğunu ancak bir tedavi belirteci olmadığını göstermektedir. IL-21 çoğunlukla, Th17 hücrelerinden salgılanırken doğal katil hücreler ve $CD8^+$ T hücreleri de IL-21 salgılayabilirler (Spolski ve Leonard, 2014). IL-21'in tedavi sonucunda azalmaması, CPT'nin bahsedilen hücrelerin tümü ve dolayısıyla IL-21 salgılanmasını sağlayan mekanizmaların tümü üzerinde etkili olmama ihtimali sebebiyle olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca DOS, tükürüğe göre ağız içindeki spesifik bölgeler hakkında bilgi verir. DOS'ta tedavi sonucunda görülen değişiklikler tükürüğe tamamen yansımayabilmektedir. Lokal olarak CPT'nin periodontal dokulardaki hücrelerin IL-

21 üretimine etkisi olsa da bu etkinin tükürüğe yansımamış olabileceği düşünülmektedir.

Tükürük IL-21 seviyeleri başlangıçta tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,01$). Periodontitisli hastalarda başlangıçta ve tedavi sonrasında IL-21 seviyesi ve klinik parametreler arasında korelasyon görülmedi ($p>0,05$). Diğer çalışmalarda da bulgularımız ile benzer şekilde IL-21 ile SD veya KAS arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (Dutzan ve ark., 2012; Nizam ve ark., 2014). Ancak Lokhande ve ark (Lokhande ve ark., 2019) tükürük IL-21 seviyeleri ile KAS veya SD arasında herhangi bir ilişki tespit edememişlerdir ($p>0,05$).

IL-21, IL-1β ekspresyonunu up-regüle ederken ve IL-1β'nın, IL-21 üretimini uyarıcı etkisi bulunmaktadır (Maddur ve ark., 2012; Moutsopoulos ve ark., 2012; Tahmasebinia ve Pourgholaminejad, 2017). Çalışmamızda başlangıçta tüm bireylerde ve CPT sonrasında IL-1β ve IL-21 seviyeleri arasındaki pozitif ve anlamlı korelasyonun ($p<0,01$) nedeni, bu IL'ler arasındaki çift yönlü pozitif ilişki olabilir. Dutzan ve ark. (Dutzan ve ark., 2012)'nın çalışmasında da IL-1β ile IL-21 seviyeleri arasında pozitif bir ilişkinin tespit edilmesi bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Th2 hücrelerinden salgılanan sitokinlerin Th17 hücre farklılaşmasını ve aktivitesini engellediği çeşitli çalışmalarca ortaya konmuştur (Harrington ve ark., 2005; Park ve ark., 2005; McGeachy ve ark., 2007). Newcomb ve ark. (Newcomb ve ark., 2012)'nın çalışmalarında da IL-13'ün IL-21 sentezini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Diğer yandan Lin ve ark. (Lin ve ark., 2015), IL-21'in, IL-13 sitokininin üretimini baskıladığını gözlemişlerdir. IL-13 ve IL-21 arasında görülen bu çift yönlü negatif etki nedeniyle çalışmamızda başlangıçta tüm bireylerde ve periodontitis grubunda IL-21 ve IL-13 arasında korelasyon bulunmaması ($p>0,05$) ve 3. ayda görülen pozitif korelasyon ($p<0,01$) beklenmeyen bir bulgudur.

IL-1 ailesindeki sitokinler periodontitis, romatoid artrit gibi yıkıcı enflamatuvar durumlarda anahtar rol oynayan mediyatörlerdir ve bu sitokinler önemli terapötik hedeflerdir (Barksby ve ark., 2007). IL-1 sitokin ailesi üyesi olan IL-33'ün zarar görmüş epitel ve endotel hücrelerinden salgılanarak doku yıkımı ve enfeksiyon sırasında immün sistemi uyaran bir alarm görevi gördüğü belirtilmiştir (Cayrol ve Girard, 2009; D'Acquisto ve ark., 2010). Çeşitli çalışmalar, IL-33'ün Th2 hücrelerini

uyararak IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini stimüle ettiğini ve mast hücre degranülasyonunu ve IL-1β gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezini artırdığını göstermektedir (Schmitz ve ark., 2005; da Luz ve ark., 2014). İn-vitro bir çalışmada Mun ve ark (Mun ve ark., 2010) IL-33 ün insan CD14+ monosit hücrelerinden osteoklast farklılaşmasını stimüle etmede RANKL ile benzer etkisi olduğunu ve bunu RANKL/RANK bağımsız olarak gerçekleştirdiğini göstermişlerdir. Bir hayvan deneyi çalışmasında Köseoğlu ve ark. (Köseoğlu ve ark., 2015) tarafından periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre yüksek IL-33 ekspresyonu ve IL-33'ün periodontitis patogenezinde önemli rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir. Ballambettu ve ark. (Ballambettu ve ark., 2019) da generalize agresif periodontitisli hastalarda, sağlıklı gruba göre DOS'ta ve serumda daha yüksek seviyede IL-33 tespit etmişlerdir. Kurşunlu ve ark. (Kursunlu ve ark., 2015) ise generalize agresif periodontitis, kronik periodontitis, gingivitis ve sağlıklı olarak 4 gruba ayırdıkları bireylerde DOS IL-33 değerlerini incelediklerinde IL-33 miktarının gruplar arasında değişmediğini gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda başlangıçta periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli hastalarda tükürük IL-33 seviyeleri karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,926). Literatürde IL-33'ün tükürükte değerlendirildiği üç adet çalışma bulunmaktadır. Buduneli ve ark. (Buduneli ve ark., 2012) periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre tükürük IL-33 seviyelerinin farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Benzer şekilde Sağlam ve ark. (Sağlam ve ark., 2017) gingivitis, periodontitis teşhisi konmuş hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde tükürük IL-33 seviyelerini incelemişler ve bu gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Gümüş ve ark. (Gümüş ve ark., 2017) ise kronik periodontitisli hastalarda tükürük IL-33 seviyesini sağlıklı gruba göre daha yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda periodontitisli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası IL-33 seviyeleri değerlendirildiğinde (p=0,063) ve tedavi sonrasındaki değerler sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında (p=0,432) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bilgimiz dahilinde literatürde CPT'nin IL-33 seviyelerine etkisinin incelendiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Medara ve ark. (Medara ve ark., 2020), periodontitisli hastalarda CPT ile tükürük IL-33 seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir. Bu sitokin ile alakalı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tükürük IL-33 seviyeleri ile klinik parametreler arasında başlangıçta anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi (p>0,05). Periodontitisli hastalarda başlangıçta KAS ile IL-33 arasında görülen pozitif ilişkinin (p<0,05), tedavi sonrası kaybolduğu görüldü (p>0,05). Sağlam ve ark. (Sağlam ve ark., 2017), çalışmalarında DOS'taki IL-33 seviyesi ile klinik parametreler arasında pozitif ilişki gözlemlerken, çalışmamıza benzer şekilde tükürük IL-33 seviyeleri ile klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir. Yine bulgularımızla benzer olarak Buduneli ve ark. (Buduneli ve ark., 2012) çalışmalarında tükürük IL-33 değerleri ile klinik parametreler arasında ilişki bulamamışlardır (p>0,05).

Çalışmamızda hem tüm bireylerde hem de periodontitisli hastalarda tükürük IL-33 seviyeleri ile IL-1β ve IL-13 seviyeleri arasında pozitif korelasyon görüldü (p<0,01*)*. IL-33'ün mast hücre degranülasyonu dolayısıyla IL-1β üretimi üzerinde ve Th2 hücreleri dolayısıyla IL-13 üzerinde indüktif etkisi olduğu bilinmektedir (Schmitz ve ark., 2005; Preshaw ve Taylor, 2011; Dougall, 2012; da Luz ve ark., 2014). Saidi ve ark. (Saidi ve ark., 2011) yaptıkları çalışmada IL-33 ekspresyonunun IL-1β tarafından uyarılabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu bulgular bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. IL-33 ile IL-1β ve IL-13 seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonun CPT sonrasında devam etmesi IL-33'ün bu sitokinler ile ilişkisi hakkındaki bulgular ile uyumludur (p<0,01*)*. Çalışmamızda başlangıçta IL-21 ve IL-33 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken tedavi sonrası bu IL'ler ile pozitif korelasyon görüldü (p<0,01). Gümüş ve ark. çalışmalarında tükürük IL-21 ve IL-33 seviyeleri arasında başlangıç değerlerinde anlamlı pozitif korelasyon gözlemlemişlerdir (Gümüş ve ark., 2017). Bu ilişkinin anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ROC analizi, bir testin tanı koyma başarısını değerlendirmek için yapılan bir analizdir. AUC değeri, testlerin doğru karar vermede gücünü değerlendirmede kullanılır. AUC değerinin olası değerleri 0,5'ten (tanı konulamaz) 1,0'e (mükemmel tanı konulabilir) kadar değişim gösterir. AUC ne kadar büyük ise hastalığın tahmin edilmesinde test o kadar iyi olur (Hoyer ve Kuss, 2020). Çalışmamızda IL-1β ve IL-21'in periodontal hastalığı ayırt etmedeki gücünü değerlendirmek için yapılan ROC analizinde elde edilen veriler IL-1β (AUC: 0,699) ve IL-21'in (AUC: 0,937) hastalığı sağlıktan ayırt edebileceklerini ve periodontitis için diagnostik biyobelirteç olarak hareket edebileceklerini göstermektedir.

Bu çalışmanın limitasyonlarını, IL seviyelerinin sadece tükürükte değerlendirilmesi, CPT sonrası periodontal inflamasyonda iyileşme gözlenen 1. ayda değerlendirmenin yapılamamış olması ve tek bir periodontitis grubunun çalışmaya dahil edilmesi bu çalışmanın oluşturmaktadır.

Sonuç olarak;

- CPT sonrası 3. ayda periodontitisli hastalarda tüm klinik parametrelerde iyileşme saptandı.
- Tükürük IL-1β seviyesinin evre III derece C periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre yüksek olduğu görüldü.
- Tükürük IL-1β seviyesinin CPT sonrası azalması bu sitokinin hem teşhis hem de periodontal tedavinin başarısını gösteren bir biyobelirteç görevi görebileceği görüşünü desteklemektedir.
- Tükürük IL-13 ve IL-33 seviyelerinin periodontitis ile periodontal sağlığı ayıramadığı ortaya koyuldu.
- CPT sonrası tükürük IL-13 ve IL-33 seviyelerinde değişim gözlenmedi.
- IL-21'in yalnızca evre III derece C periodontitisin teşhisinde önemli bir belirteç olabileceği ortaya koyuldu.
- IL-1β seviyesi arttıkça IL-21seviyesinin de arttığı tespit edildi.
- İncelenen IL'lerin lokal ve sistemik etkilerinin değerlendirilebilmesi, periodontal hastalık patogenezindeki ve CPT'nin etkinliğini değerlendirmedeki rollerinin anlaşılabilmesi için DOS, serum gibi farklı vücut sıvılarını da içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu sitokinlerin periodontitis şiddeti ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için yeni sınıflamaya göre farklı periodontitis grupları dahil edilerek yapılacak ileri çalışmalar gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(7):1090-100.

Afacan B, Keles Yucel ZP, Pasali C, Atmaca Ilhan H, Kose 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):1495-502.

Afacan B, Ozturk VO, Emingil G, Kose T, Bostanci N. Alarm anti-protease trappin-2 negatively correlates with proinflammatory cytokines in patients with periodontitis. J Periodontol. 2018;89(1):58-66.

Afacan B, Ozturk VO, Pasali C, Bozkurt E, Kose T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1alpha, VEGF, and TNF-alpha levels in periodontal health and disease. J Periodontol. 2019;90(7):788-97.

Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. J Clin Periodontol. 1994;21(2):91-7.

Akkaya HU, Yilmaz HE, Narin F, Saglam M. Evaluation of galectin-3, peptidylarginine deiminase-4 and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid for periodontal health, gingivitis and stage III grade C periodontitis: A pilot study. J Periodontol. 2021:1-9.

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):74-82.

Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S183-S203.

Alexander MB, Damoulis PD. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. Curr Opin Periodontol. 1994:39-53.

Aral K, Aral CA, Kapila Y. Six-month clinical outcomes of non-surgical periodontal treatment with antibiotics on apoptosis markers in aggressive periodontitis. Oral Dis. 2019;25(3):839-47.

Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. Adv Immunol. 1993;54:167-227.

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

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

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, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. J Clin Periodontol. 1984;11(2):114-24.

Ballambettu SP, Pradeep AR, Purushottam M, Sen S. Higher interleukin-33 levels in aggressive periodontitis cases. J Indian Soc Periodontol. 2019;23(5):424-29.

Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. Clin Exp Immunol. 2007;149(2):217-25.

Baum BJ, Yates JR, 3rd, Srivastava S, Wong DT, Melvin JE. Scientific frontiers: emerging technologies for salivary diagnostics. Adv Dent Res. 2011;23(4):360-8.

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

Bawankar PV, Kolte AP, Kolte RA. Evaluation of stress, serum and salivary cortisol, and interleukin-1beta levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. J Periodontol. 2018;89(9):1061-68.

Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. Interlukins. Turk Klinikleri J Med Sci. 1998;18:77-84.

Beiler T, de Mello Neto JM, Alves JC, Hamlet S, Ipe D, da Silva Figueredo CM. Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. Odontology. 2020;108(4):646-52.

Beklen A. Effects of IL-13 on TGF-beta and MMP-1 in periodontitis. Biotech Histochem. 2017;92(5):374-80.

Beklen A, Tsaous Memet G. Interleukin-1 superfamily member, interleukin-33, in periodontal diseases. Biotech Histochem. 2014;89(3):209-14.

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

Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. Curr Opin Immunol. 2007;19(6):652-7.

Black CA. Delayed type hypersensitivity: current theories with an historic perspective. Dermatol Online J. 1999;5(1):7.

Black KP, Merrill KW, Jackson S, Katz J. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity. Oral Microbiol Immunol. 2000;15(2):74-81.

Boukortt KN, Saidi-Ouahrani N, Boukerzaza B, Ouhaibi-Djellouli H, Hachmaoui K, Benaissa FZ, Taleb L, Drabla-Ouahrani H, Deba T, Ouledhamou SA, Mehtar N, Boudjema A. Association analysis of the IL-1 gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population. Arch Oral Biol. 2015;60(10):1463-70.

Brandt K, Singh PB, Bulfone-Paus S, Ruckert R. Interleukin-21: a new modulator of immunity, infection, and cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2007;18(3-4):223-32.

Brandtzaeg P, Kraus FW. Autoimmunity and periodontal disease. Odontol Tidskr. 1965;73:281-393.

Brechter AB, Persson E, Lundgren I, Lerner UH. Kinin B1 and B2 receptor expression in osteoblasts and fibroblasts is enhanced by interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha. Effects dependent on activation of NF-kappaB and MAP kinases. Bone. 2008;43(1):72-83.

Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. J Clin Periodontol. 2011;38 Suppl 11:85-105.

Buduneli N, Ozcaka O, Nalbantsoy A. Interleukin-33 levels in gingival crevicular fluid, saliva, or plasma do not differentiate chronic periodontitis. J Periodontol. 2012;83(3):362-8.

Carranza F, Takei H. Phase II periodontal therapy. In: Newman M, Klokkevold P, Takei H, Carranza F eds. Carranza's Clinical Periodontology. 12th ed; 2015. p. 552-6.

Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH, Jr., Goncalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. J Periodontol. 2012;83(8):988-98.

Caton J, Proye M, Polson A. Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. J Periodontol. 1982;53(7):420-4.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, 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 Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S1-S8.

Caucheteux SM, Hu-Li J, Guo L, Bhattacharyya N, Crank M, Collins MT, Paul WE. IL-1beta enhances inflammatory TH2 differentiation. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(3):898-901 e4.

Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(22):9021-6.

Cercek JF, Kiger RD, Garrett S, Egelberg J. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. J Clin Periodontol. 1983;10(1):46-56.

Chang J, Meng HW, Lalla E, Lee CT. The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2021;48(1):60-75.

Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? J Clin Periodontol. 2007;34(2):103-10.

Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. 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;89:74-84.

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):649-55.

Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(6):1484-90.

Chiaramonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. J Clin Invest. 1999;104(6):777-85.

Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. J Clin Periodontol. 2002;29 Suppl 2:6-16.

Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. J Periodontol. 2008;79(8 Suppl):1569-76.

Costerton JW, Geesey GG, KJ C. How bacteia stick. Sci Am. 1978;238:86-95.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. Science. 1999;284(5418):1318-22.

Cua DJ, Stohlman SA. In vivo effects of T helper cell type 2 cytokines on macrophage antigen-presenting cell induction of T helper subsets. J Immunol. 1997;159(12):5834-40.

Çekici 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.

D'Acquisto F, Maione F, Pederzoli-Ribeil M. From IL-15 to IL-33: the never-ending list of new players in inflammation. Is it time to forget the humble aspirin and move ahead? Biochem Pharmacol. 2010;79(4):525-34.

D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. J Periodontol. 2013;84(4 Suppl):S85-S105.

da Luz FA, Oliveira AP, Borges D, Brigido PC, Silva MJ. The physiopathological role of IL-33: new highlights in bone biology and a proposed role in periodontal disease. Mediators Inflamm. 2014;2014:342410.

De Waal Malefyt R, Figdor CG, Huijbens R, Mohan-Peterson S, Bennett B, Culpepper J, Dang W, Zurawski G, de Vries JE. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN-gamma or IL-10. J Immunol. 1993;151(11):6370-81.

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

Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. Periodontol 2000. 2004;35:42-52.

Devine DA, Marsh PD, Meade J. Modulation of host responses by oral commensal bacteria. J Oral Microbiol. 2015;7:26941.

Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.

Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1beta as the gatekeeper of inflammation. Eur J Immunol. 2011;41(5):1203-17.

Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF-alpha gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. J Clin Periodontol. 2014;41(8):748-59.

Dougall WC. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis. Clin Cancer Res. 2012;18(2):326-35.

Dutzan N, Rivas C, Garcia-Sesnich J, Henriquez L, Rivera O, Dezerega A, Hernandez M, Silva N, Aguillon JC, Puente J, Vernal R, Gamonal J. Levels of interleukin-

21 in patients with untreated chronic periodontitis. J Periodontol. 2011;82(10):1483-9.

Dutzan N, Vernal R, Vaque JP, Garcia-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):948-54.

Duzagac E, Cifcibasi E, Erdem MG, 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):604-12.

Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, Kryscio RJ, Lin Y, Thomas MV, Miller CS. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. J Clin Immunol. 2013;33(1):271-9.

Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. Periodontol 2000. 1994;5:112-41.

Emingil G, Gurkan A, Atilla G, Kantarci A. Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. J Periodontol. 2011;82(3):452-61.

Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease. J Clin Periodontol. 2002;29(1):48-53.

Feng HS, Bernardo CC, Sonoda LL, Hayashi F, Romito GA, De Lima LA, Lotufo RF, Pannuti CM. Subgingival ultrasonic instrumentation of residual pockets irrigated with essential oils: a randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2011;38(7):637-43.

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

Feres M, Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Figueiredo LC. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2012;39(12):1149-58.

Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M, Donnelly R, Gunsolley J. Macrophage inflammatory protein-1alpha: a salivary

biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? J Periodontol. 2009;80(1):106-13.

Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. J Dent Res. 2008;87(9):817-28.

Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. Immunity. 2013;39(6):1003-18.

Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen SL. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(5):519-25.

Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. Periodontol 2000. 2007;43:14-40.

Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. J Periodontol. 1996;67 Suppl 10S:1041-49.

Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. J Dent Res. 1984;63(3):441-51.

Giannopoulou C, Cappuyns I, Cancela J, Cionca N, Mombelli A. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. J Periodontol. 2012;83(8):1018-27.

Gibbons RJ, Socransky SS, Sawyer S, Kapsimalis B, Macdonald JB. The microbiota of the gingival crevice area of man. II. The predominant cultivable organisms. Arch Oral Biol. 1963;8:281-9.

Gonzales JR, Groger S, Boedeker RH, Meyle J. Expression and secretion levels of Th1 and Th2 cytokines in patients with aggressive periodontitis. Clin Oral Investig. 2012;16(5):1463-73.

Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. Periodontol 2000. 2003;31:43-54.

Gorgun EP, Toker H, Tas A, Alpan AL, Sari I, Silig Y. IL-13 gene polymorphisms (-1112 C/T and -1512 A/C) in patients with chronic and aggressive periodontitis: Effects on GCF and outcome of periodontal therapy. Niger J Clin Pract. 2021;24(7):965-72.

Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. J Periodontol. 2008;79(8 Suppl):1585-91.

Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. J Periodontol. 2003;74(3):391-401.

Graves DT, Correa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. J Dent Res. 2019;98(2):148-56.

Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Tonetti MS. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2011;38(1):43-9.

Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol. 1994;65(3):260-7.

Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2005;32(10):1096-107.

Gursoy UK, Kononen E, Uitto VJ, Pussinen PJ, Hyvarinen K, Suominen-Taipale L, Knuuttila M. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. J Clin Periodontol. 2009;36(11):922-7.

Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, Özçaka O, Buduneli N. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1beta in generalized aggressive or chronic periodontitis. J Periodontol. 2014;85(3):e40-6.

Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, Özçaka O, Buduneli N. Saliva, serum levels of interleukin-21, -33 and prostaglandin E2 in patients with generalised aggressive or chronic periodontitis. Oral Health Prev Dent. 2017;15(4):385-90.

Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, Rosing CK. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2008;35(8):696-704.

Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000. 1994;5:78-111.

Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. J Clin Periodontol. 2001;28(4):283-95.

Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. Trends Immunol. 2014;35(1):3-11.

Hammerle CH, Joss A, Lang NP. Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). J Clin Periodontol. 1991;18(4):233-9.

Hardman C, Ogg G. Interleukin-33, friend and foe in type-2 immune responses. Curr Opin Immunol. 2016;42:16-24.

Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol. 2005;6(11):1123-32.

Haytaç C, Özçelik O. Tükürük, kan ve ürünleri, dişeti oluğu sıvısı ve peri-implant oluğu sıvısı: teşhis ve tedavideki önemi. Turk Klinikleri J Med Sci. 2014;5:9-12.

Helal O, Gostemeyer G, Krois J, Fawzy El Sayed K, Graetz C, Schwendicke F. Predictors for tooth loss in periodontitis patients: Systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2019;46(7):699-712.

Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S85-S102.

Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ, Nissle RR. Four types of periodontal treatment compared over two years. J Periodontol. 1981;52(11):655-62.

Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S28-S45.

Hoyer A, Kuss O. Meta-analysis of full ROC curves with flexible parametric distributions of diagnostic test values. Res Synth Methods. 2020;11(2):301-13.

Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. Virulence. 2011;2(5):435-44.

Hughes TP, Caffesse RG. Gingival changes following scaling, root planning and oral hygiene. A biometric evaluation. J Periodontol. 1978;49(5):245-52.

Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. J Clin Periodontol. 2002;29(11):975-86.

Isaza-Guzman DM, Cardona-Velez N, Gaviria-Correa DE, Martinez-Pabon MC, Castano-Granada MC, Tobon-Arroyave SI. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. Arch Oral Biol. 2015;60(1):91-9.

Isaza-Guzman DM, Medina-Piedrahita VM, Gutierrez-Henao C, Tobon-Arroyave SI. Salivary levels of NLRP3 inflammasome-related proteins as potential biomarkers of periodontal clinical status. J Periodontol. 2017;88(12):1329-38.

Ivanyi L, Lehner T. Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients with periodontal disease. Arch Oral Biol. 1970;15(11):1089-96.

Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016;70(1):164-83.

Jakubzick C, Kunkel SL, Puri RK, Hogaboam CM. Therapeutic targeting of IL-4- and IL-13-responsive cells in pulmonary fibrosis. Immunol Res. 2004;30(3):339-49.

Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. Trends Microbiol. 2005;13(12):589-95.

Jiao J, Zhang L, Meng HX, Shi D, Lu RF, Xu L, Feng XH, Cao ZQ. Clinical performance of non-surgical periodontal therapy in a large Chinese population with generalized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2018;45(10):1184-97.

Johnson RB, Serio FG. The contribution of interleukin-13 and -15 to the cytokine network within normal and diseased gingiva. J Periodontol. 2007;78(4):691-5.

Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol. 2004;75(1):37-43.

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):442-53.

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-1beta 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):1353-9.

Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. J Clin Periodontol. 2020;47(3):289-308.

Keles Yucel ZP, Afacan B, Emingil G, Tervahartiala T, Kose T, Sorsa T. Local and systemic levels of aMMP-8 in gingivitis and stage 3 grade C periodontitis. J Periodontal Res. 2020;55(6):887-94.

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):104-12.

Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, Tonetti MS, Wade WG, Zaura E. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. Br Dent J. 2016;221(10):657-66.

Kim HD, Kim S, Jeon S, Kim SJ, Cho HJ, Choi YN. Diagnostic and prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. J Clin Periodontol. 2020;47(10):1191-200.

Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. Periodontol 2000. 2007;43:278-93.

Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. Periodontol 2000. 2001;26:54-91.

Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. J Periodontol. 1997;68(5):467-72.

Kinney JS, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr AE, Sugai JV, Shelburne CE, Rayburn LA, Singh AK, Giannobile WV. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. J Dent Res. 2011;90(6):752-8.

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

Kon S, Novaes AB, Ruben MP, Goldman HM. Visualization of microvascularization of the healing periodontal wound II. curettage. J Periodontol. 1969;40(2):96-105.

Konermann A, Stabenow D, Knolle PA, Held SA, Deschner J, Jager A. Regulatory role of periodontal ligament fibroblasts for innate immune cell function and differentiation. Innate Immun. 2012;18(5):745-52.

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

Konstantinou GN. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In: Jing L, Marcos A eds. Food allergens: Methods and protocols, methods in molecular biology; 2017.

Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. J Periodontol. 2008;79(8 Suppl):1560-8.

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

Koundouros E, Odell E, Coward P, Wilson R, Palmer RM. Soluble adhesion molecules in serum of smokers and non-smokers, with and without periodontitis. J Periodontal Res. 1996;31(8):596-9.

Köseoğlu S, Hatipoglu M, Sağlam M, Enhos S, Esen HH. Interleukin-33 could play an important role in the pathogenesis of periodontitis. J Periodontal Res. 2015;50(4):525-34.

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.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1: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):590-6.

Leigh JE, Steele C, Wormley F, Fidel PLJ. Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with Candida-associated denture stomatitis. Oral Microbiol Immunol. 2002;17(5):311-4.

Leigh JE, Steele C, Wormley FLJ, Luo W, Clark RA, Gallaher W, Fidel PLJ. Th1/Th2 cytokine expression in saliva of HIV-positive and HIV-negative individuals: a pilot study in HIV-positive individuals with oropharyngeal candidiasis. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998;19(4):373-80.

Lester SR, Bain JL, Johnson RB, Serio FG. Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. J Periodontol. 2007;78(8):1545-50.

Li ZG, Li JJ, Sun CA, Jin Y, Wu WW. Interleukin-18 promoter polymorphisms and plasma levels are associated with increased risk of periodontitis: a meta-analysis. Inflamm Res. 2014;63(1):45-52.

Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. Nat Rev Immunol. 2016;16(11):676-89.

Lin PY, Jen HY, Chiang BL, Sheu F, Chuang YH. Interleukin-21 suppresses the differentiation and functions of T helper 2 cells. Immunology. 2015;144(4):668-76.

Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. J Clin Periodontol. 2013;40 Suppl 14:S8-19.

Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. Periodontol 2000. 2010;52(1):163-206.

Lobao WJM, Carvalho RCC, Leite SAM, Rodrigues VP, Batista JE, Gomes-Filho IS, Pereira ALA. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. An Acad Bras Cienc. 2019;91(2):e20170652.

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

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

Lokhande RV, Ambekar JG, Bhat KG, Dongre NN. Interleukin-21 and its association with chronic periodontitis. J Indian Soc Periodontol. 2019;23(1):21-24.

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

Machtei EE, Christersson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of "established periodontitis". J Periodontol. 1992;63(3):206-14.

Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. Am J Pathol. 2012;181(1):8-18.

Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. J Clin Periodontol. 1984;11(3):193-207.

Marsh P. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? Microbiology. 2003:279-94.

Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. BMC Oral Health. 2006;6 Suppl 1:S14.

Martuscelli G, Fiorellini JP, Crohin CC, Howell TH. The effect of interleukin-11 on the progression of ligature-induced periodontal disease in the beagle dog. J Periodontol. 2000;71(4):573-8.

Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res. 1990;25(3):156-63.

Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Bragger U, Zwahlen M, Lang NP. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. J Clin Periodontol. 2008;35(8):685-95.

McColl E, Patel K, Dahlen G, Tonetti M, Graziani F, Suvan J, Laurell L. Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. J Clin Periodontol. 2006;33(2):141-50.

McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, Cua DJ. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. Nat Immunol. 2007;8(12):1390-7.

McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. 2007;7(6):429-42.

Medara N, Lenzo JC, Walsh KA, Darby IB, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC. T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva during management of periodontitis. Cytokine. 2020;134:155186.

Mehta DS, Wurster AL, Grusby MJ. Biology of IL-21 and the IL-21 receptor. Immunol Rev. 2004;202:84-95.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2010;37(4):353-65.

Miller CS, King CP, Jr., Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. J Am Dent Assoc. 2006;137(3):322-9.

Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, Labit C, Leplatois P, Liauzun P, Miloux B. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. Nature. 1993;362(6417):248-50.

Miranda TS, Heluy SL, Cruz DF, da Silva HDP, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM. The ratios of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines in the serum of chronic periodontitis patients with and without type 2 diabetes and/or smoking habit. Clin Oral Investig. 2019;23(2):641-50.

Montero E, Herrera D, Sanz M, Dhir S, Van Dyke T, Sima C. Development and validation of a predictive model for periodontitis using NHANES 2011-2012 data. J Clin Periodontol. 2019;46(4):420-29.

Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. Periodontol 2000. 1994;5:66-77.

Mootha A, Malaiappan S, Jayakumar ND, Varghese SS, Toby Thomas J. The effect of periodontitis on expression of interleukin-21: A systematic review. Int J Inflam. 2016;2016:3507503.

Moreira RM, Feres-Filho EJ. Comparison between full-mouth scaling and root planing and quadrant-wise basic therapy of aggressive periodontitis: 6-month clinical results. J Periodontol. 2007;78(9):1683-8.

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

Moskow BS. The response of the gingival sulcus to instrumentation: a histological investigation I. The scaling procedure. J Periodontol. 1962;33(3):282-91.

Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N, Jin W, Palmer RJ, Nares S, Osorio M, Wahl SM. Porphyromonas gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. J Autoimmun. 2012;39(4):294-303.

Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. Trends Immunol. 2018;39(4):276-87.

Mun SH, Ko NY, Kim HS, Kim JW, Kim DK, Kim AR, Lee SH, Kim YG, Lee CK, Lee SH, Kim BK, Beaven MA, Kim YM, Choi WS. Interleukin-33 stimulates formation of functional osteoclasts from human CD14(+) monocytes. Cell Mol Life Sci. 2010;67(22):3883-92.

Munro CL, Grap MJ, Jablonski R, Boyle A. Oral health measurement in nursing research: state of the science. Biol Res Nurs. 2006;8(1):35-42.

Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S17-S27.

Napimoga MH, Nunes LH, Maciel AA, Demasi AP, Benatti BB, Santos VR, Bastos MF, de Miranda TS, Duarte PM. Possible involvement of IL-21 and IL-10 on salivary IgA levels in chronic periodontitis subjects. Scand J Immunol. 2011;74(6):596-602.

Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc. 2008;139 Suppl:35S-40S.

Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Int J Health Sci (Qassim). 2017;11(2):72-80.

Newcomb DC, Boswell MG, Huckabee MM, Goleniewska K, Dulek DE, Reiss S, Lukacs NW, Kolls JK, Peebles RS, Jr. IL-13 regulates Th17 secretion of IL-17A in an IL-10-dependent manner. J Immunol. 2012;188(3):1027-35.

Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Nalbantsoy A, Buduneli N. Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. J Periodontol. 2014;85(7):e251-8.

O'Bannon JY. The gingival tissues before and after scaling the teeth. J Periodontol. 1964;35(1):69-80.

O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. Curr Opin Immunol. 1994;6(3):458-66.

Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol. 2007;78 (7):1387-99.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997;14:9-11.

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

Pai BS, Pradeep AR. Correlations between Interleukin-33 and -1alpha levels in gingival crevicular fluid and plasma in patients with chronic or aggressive periodontitis and disease-free subjects. Bull Tokyo Dent Coll. 2019;60(4):279-89.

Palmqvist P, Lundberg P, Persson E, Johansson A, Lundgren I, Lie A, Conaway HH, Lerner UH. Inhibition of hormone and cytokine-stimulated osteoclastogenesis and bone resorption by interleukin-4 and interleukin-13 is associated with increased osteoprotegerin and decreased RANKL and RANK in a STAT6-dependent pathway. J Biol Chem. 2006;281(5):2414-29.

Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int J Oral Sci. 2019;11(3):30.

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):162-70.

Papathanasiou E, Teles F, Griffin T, Arguello E, Finkelman M, Hanley J, Theoharides TC. Gingival crevicular fluid levels of interferon-gamma, but not interleukin-4 or -33 or thymic stromal lymphopoietin, are increased in inflamed sites in patients with periodontal disease. J Periodontal Res. 2014;49(1):55-61.

Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat Immunol. 2005;6(11):1133-41.

Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. J Bacteriol. 2001;183(12):3770-83.

Petit C, Anadon-Rosinach V, Tuzin N, Davideau JL, Huck O. Influence of depression and anxiety on non-surgical periodontal treatment outcomes: A 6-month prospective study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(17).

Powrie F, Menon S, Coffman RL. Interleukin-4 and interleukin-10 synergize to inhibit cell-mediated immunity in vivo. Eur J Immunol. 1993;23(11):3043-9.

Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. J Periodontal Res. 2008;43(6):712-6.

Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. Scand J Dent Res. 1986;94(2):102-8.

Preshaw PM, Lauffart B, Zak E, Jeffcoat MK, Barton I, Heasman PA. Progression and treatment of chronic adult periodontitis. J Periodontol. 1999;70(10):1209-20.

Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? J Clin Periodontol. 2011;38 Suppl 11:60-84.

Proye M, Caton J, Polson A. Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. J Periodontol. 1982;53(5):296-301.

Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. J Dent Res. 1995;74(8):1459-67.

Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D. The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. J Clin Periodontol. 2000;27(8):578-89.

Ramfjord SP, Morrison EC, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Zann GJ, Knowles JW. Oral hygiene and maintenance of periodontal support. J Periodontol. 1982;53(1):26-30.

Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, Sorsa T, Gustafsson A. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. J Clin Periodontol. 2013;40(2):140-7.

Roberts FA, Darveau RP. Beneficial bacteria of the periodontium. Periodontol 2000. 2002;30:40-50.

Sağlam M, Köseoğlu S, Aral CA, Savran L, Pekbağrıyanık T, Çetinkaya A. Increased levels of interleukin-33 in gingival crevicular fluids of patients with chronic periodontitis. Odontology. 2017;105(2):184-90.

Saidi S, Bouri F, Lencel P, Duplomb L, Baud'huin M, Delplace S, Leterme D, Miellot F, Heymann D, Hardouin P, Palmer G, Magne D. IL-33 is expressed in human osteoblasts, but has no direct effect on bone remodeling. Cytokine. 2011;53(3):347-54.

Salminen A, Gursoy UK, Paju S, Hyvarinen K, Mantyla P, Buhlin K, Kononen E, Nieminen MS, Sorsa T, Sinisalo J, Pussinen PJ. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis. J Clin Periodontol. 2014;41(5):442-50.

Sanchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Salivary IL-1beta and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. J Clin Periodontol. 2013;40(12):1112-7.

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

Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. J Periodontol. 1990;61(9):579-84.

Scannapieco FA, Ng P, Hovey K, Hausmann E, Hutson A, Wactawski-Wende J. Salivary biomarkers associated with alveolar bone loss. Ann N Y Acad Sci. 2007;1098:496-7.

Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, Line SR. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2004;31(6):443-8.

Schiering C, Krausgruber T, Chomka A, Frohlich A, Adelmann K, Wohlfert EA, Pott J, Griseri T, Bollrath J, Hegazy AN, Harrison OJ, Owens BMJ, Lohning M, Belkaid Y, Fallon PG, Powrie F. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. Nature. 2014;513(7519):564-68.

Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity. 2005;23(5):479-90.

Seitz M, Loetscher P, Dewald B, Towbin H, Baggiolini M. Opposite effects of interleukin-13 and interleukin-12 on the release of inflammatory cytokines, cytokine inhibitors and prostaglandin E from synovial fibroblasts and blood mononuclear cells. Eur J Immunol. 1996;26(9):2198-202.

Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. J Clin Periodontol. 2011;38(5):434-41.

Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Gharibi T, Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: A review on its roles in some human diseases. Acta Microbiol Immunol Hung. 2015;62(4):341-78.

Shahrara S, Huang Q, Mandelin AM, Pope RM. Th-17 cells in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2008;10(4):93.

Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. J Periodontol. 2001;72(3):275-83.

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

Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2013;40(3):242-51.

Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, Hernandez M, Gamonal J. Host response mechanisms in periodontal diseases. J Appl Oral Sci. 2015;23(3):329-55.

Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. J Clin Periodontol. 1979;6(5):351-82.

Slots J, Rams TE. New views on periodontal microbiota in special patient categories. J Clin Periodontol. 1991;18(6):411-20.

Socransky SS. Microbiology of periodontal disease -- present status and future considerations. J Periodontol. 1977;48(9):497-504.

Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. J Periodontol. 1992;63 (Suppl 4):322-31.

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

Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol 2000. 2002;28:12-55.

Socransky SS, Smith C, Haffajee AD. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. J Clin Periodontol. 2002;29(3):260-8.

Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: A double-edged sword with therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov. 2014;13(5):379-95.

Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. J Clin Periodontol. 1991;18(7):548-54.

Stone S, Ramfjord SP, Waldron J. Scaling and gingival curettage. A radioautographic study. J Periodontol. 1966;37(5):415-30.

Sutthiboonyapan P, Wang HL, Charatkulangkun O. Flowcharts for easy periodontal diagnosis based on the 2018 new periodontal classification. Clin Adv Periodontics. 2020;10(3):155-60.

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

Suzuki JB. Diagnosis and classification of the periodontal diseases. Dent Clin North Am. 1988;32(2):195-216.

Tahmasebinia F, Pourgholaminejad A. The role of Th17 cells in auto-inflammatory neurological disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;79(Pt B):408-16.

Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. J Clin Periodontol. 2005;32(4):369-74.

Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. J Periodontol. 2003;74(1):103-10.

Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Furukawa S, Miyatake N, Arakawa M. The IL18 promoter polymorphism, rs1946518, is associated with the risk of periodontitis in japanese women: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. Tohoku J Exp Med. 2017;243(3):159-64.

Tanur E, McQuade MJ, McPherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. J Periodontol. 2000;71(5):717-22.

Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological goals of periodontal therapy. Periodontol 2000. 2006;42:180-218.

Teughels W, Feres M, Oud V, Martin C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020;47 Suppl 22:257-81.

Tobon-Arroyave SI, Jaramillo-Gonzalez PE, Isaza-Guzman DM. Correlation between salivary IL-1beta levels and periodontal clinical status. Arch Oral Biol. 2008;53(4):346-52.

Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European workshop on periodontology consensus conference. J Clin Periodontol. 2015;42 (Suppl 16):1-4.

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-S72.

Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S44-S67.

Tuter G, Ozdemir B, Kurtis B, Serdar M, Yucel AA, Ayhan E. Short term effects of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) in patients with chronic and aggressive periodontitis. Arch Oral Biol. 2013;58(4):391-6.

Van de Veerdonk FL, Netea MG. New insights in the immunobiology of IL-1 family members. Front Immunol. 2013;4:167.

Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2002;29 Suppl 3:55-71; discussion 90-1.

Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2005;32(4):383-9.

Vettore MV, Leao AT, Monteiro Da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2003;30(5):394-402.

Vitorino R, Lobo MJ, Ferrer-Correira AJ, Dubin JR, Tomer KB, Domingues PM, Amado FM. Identification of human whole saliva protein components using proteomics. Proteomics. 2004;4(4):1109-15.

Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: As observed on extracted teeth. J Periodontol. 1978;49(3):119-34.

Whicher JT, Evans SW. Cytokines in disease. Clin Chem. 1990;36(7):1269-81.

Wilks M. Bacteria and early human development. Early Hum Dev. 2007;83(3):165-70.

Wolff L, Dahlen G, Aeppli D. Bacteria as risk markers for periodontitis. J Periodontol. 1994;65(5 Suppl):498-510.

Wynn TA. IL-13 effector functions. Annu Rev Immunol. 2003;21:425-56.

Yamazaki K, Nakajima T. Antigen specificity and T-cell clonality in periodontal disease. Periodontol 2000. 2004;35:75-100.

Yano S, Sone S, Nishioka Y, Mukaida N, Matsushima K, Ogura T. Differential effects of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10 and IL-13) on tumoricidal and chemotactic properties of human monocytes induced by monocyte chemotactic and activating factor. J Leukoc Biol. 1995;57(2):303-9.

Yi JS, Cox MA, Zajac AJ. Interleukin-21: a multifunctional regulator of immunity to infections. Microbes Infect. 2010;12(14-15):1111-9.

Yoon AJ, Cheng B, Philipone E, Turner R, Lamster IB. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. J Clin Periodontol. 2012;39(5):434-40.

Yue Y, Liu Q, Xu C, Loo WT, Wang M, Wen G, Cheung MN, Bai LJ, Dou YD, Chow LW, Hao L, Tian Y, Li JL, Yip AY, Ng EL. Comparative evaluation of cytokines in gingival crevicular fluid and saliva of patients with aggressive periodontitis. Int J Biol Markers. 2013;28(1):108-12.

Zein Elabdeen HR, Mustafa M, Ali R, Bolstad AI. Cytokine profile in gingival crevicular fluid and plasma of patients with aggressive periodontitis. Acta Odontol Scand. 2017;75(8):616-22.

Zhao D, Khawaja AT, Jin L, Chan KW, Tonetti M, Tang SCW, Pelekos G. Effect of non-surgical periodontal therapy on renal function in chronic kidney disease patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. Clin Oral Investig. 2020;24(4):1607-18.

Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2011;38(6):509-16.

9. EKLER

EK 1.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU	**09.2020.652**
	PROJE ADI	**Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Periodontitisli Hastalarda Tükürük İnterlökin Seviyeleri Üzerine Etkisi**
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	**Prof. Dr. Başak DOĞAN**

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih 12.06.2020** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr.. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr . Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

EK 2.

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

SEANS BAŞLANGIÇLARI:

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

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

HASTA BİLGİLERİ:

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

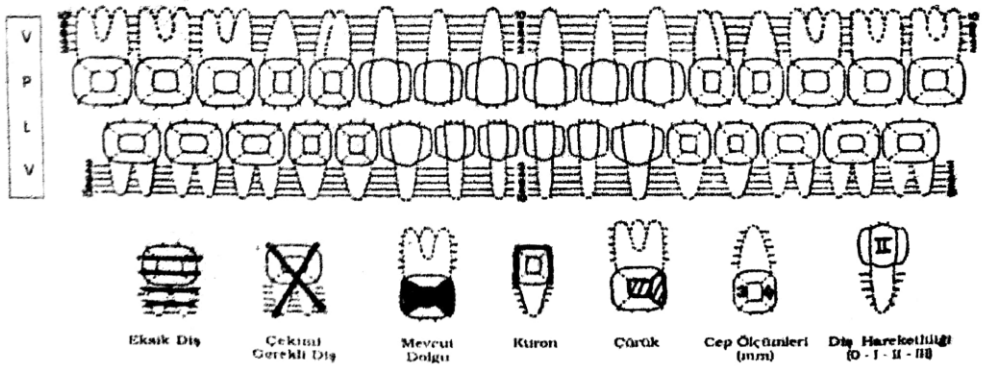
TEDAVİ EDEN HEKİM: Adı, Soyadı : ..... Sınıfı : .....

DENTAL ANAMNEZ:

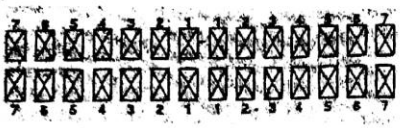
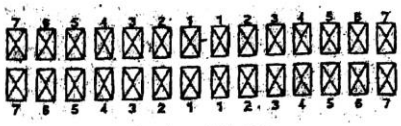
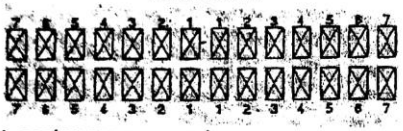
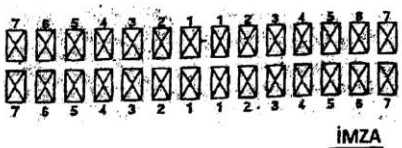
Ağrı : ..... Tek taraflı çiğneme (sağ/sol) : .....
Kanama : ..... Tırnak yeme : .....
Dişetinde ödem/hiperplazi : ..... Sigara kullanımı / günde : .....
Dişeti çekilmesi : ..... Daha önce diştaşı temizliği yapıldı mı? : .....
Ağız kokusu : ..... (ne zaman, nerede)
Dişlerde yer değiştirme / sallantı :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

SİSTEMİK ANAMNEZ:

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



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

Tarih		PLAK İNDEKS	GİNGİVAL İNDEKS
	Tedavi Öncesi		
	Tedavi Sonrası		

Tarih	PERİODONTAL TEDAVİ PLANI:	İMZA
.....	.....	
	.....	
	.....	
	Cerrahi TP Endodontik TP Konservatif TP Protetik TP Ortodontik TP	
	Periodontal hastalık hakkında bilgi ..... Hasta ağzında hijyen eğitimi	
	Diş fırçası: ..... Diş ipi: ..... Arayüz fırçası:	

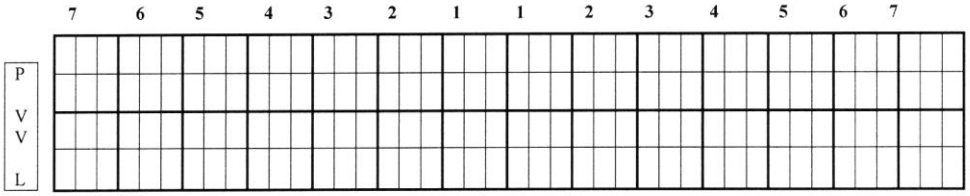
Tarih	Her seans başlangıcında ağız hijyeni (AH) değerlendirmenizi yazınız (+, -)	Seans imzası	Box imzası
.....	.....		
.....	.....		
.....	.....		

EK 3.

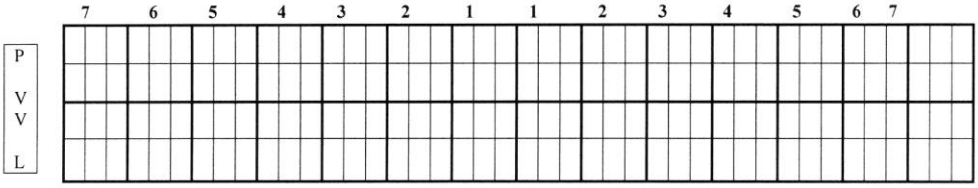
M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Doktora Araştırma Formu

Doktora Öğrencisi: Danışman: Prof. Dr. Başak Doğan
Hasta Adı Soyadı-D.Tarihi: Tarih:
Hasta Kodu: Ölçüm Dönemi:
Periodontal Durum: TC No:

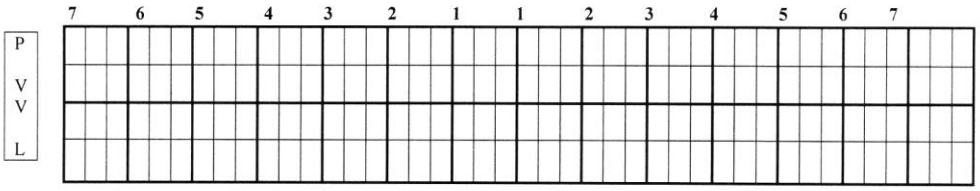
Plak İndeks



Gingival İndeks

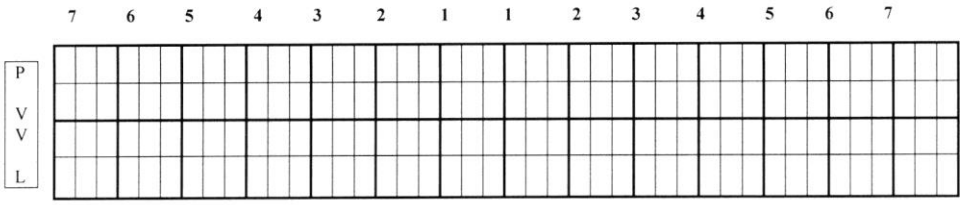


Sondalama Derinliği

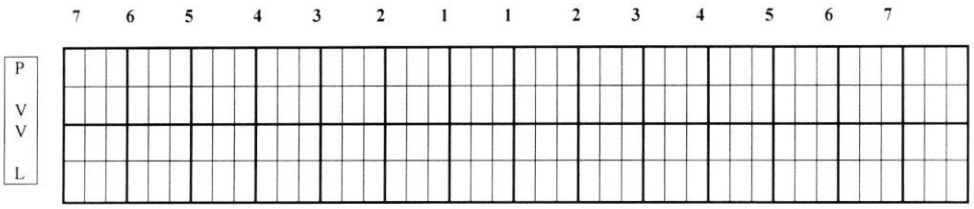


25

Klinik Ataşman Seviyesi



Sondalamada Kanama



26

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ayşe Ege	**Soyadı**	SELMAN
Doğum Yeri	İstanbul	**Doğum Tarihi**	
Uyruğu	T.C.	**Tel**	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/ İstanbul	2017
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/ İstanbul	2017
Lise	Kabataş Erkek Lisesi / İstanbul	2012

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl-Yıl)**
Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.	2018-2021

Yabancı Dilleri		**Okuduğunu Anlama**		**Konuşma**		**Yazma**
İngilizce		Çok iyi		Çok iyi		Çok iyi
YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE
	88,75					

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	85,11151	85,29557	71,77402

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS İstatistik Programı	İyi
Endnote Referans Programı	İyi