



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT DOKULARDAKİ
ENFLAMASYONDA M1-M2 MAKROFAJ FENOTİPİNİN ROLÜ

Hazırlayan
Arş. Gör. Sultan TAŞTAN

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Murat TAŞKAN
Eş Danışman
Doç. Dr. Hatice Balcı YÜCE

TOKAT-2021



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT DOKULARDAKİ
ENFLAMASYONDA M1-M2 MAKROFAJ FENOTİPİNİN ROLÜ

Hazırlayan
Arş. Gör. Sultan TAŞTAN

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Murat TAŞKAN
Eş Danışman
Doç. Dr. Hatice Balcı YÜCE

TOKAT-2021

PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT DOKULARDAKİ
ENFLAMASYONDA M1-M2 MAKROFAJLARIN ROLÜ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: / /

Jüri Üyeleri (Ünvanı, Adı Soyadı) İmzası

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun
...../...../..... tarih ve sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul
edilmiştir.

Enstitü Müdürü:

Mühür

İmza

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(.../.../2021)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Sultan TAŞTAN

İmzası

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde bana yardımcı olan ve her türlü klinik ve akademik tecrübelerinden yararlanmama vesile olan değerli danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Murat TAŞKAN'a;

Akademik bilgi ve birikimini içtenlikle bana aktaran ve tez yazım sürecimde sabırla bilgilerini benimle paylaşan, klinik anlamda da uzmanlık eğitimime büyük katkılarda bulunan değerli eş danışman hocam sayın Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE'ye;

Uzmanlık eğitim sürecimde klinik ve teorik anlamda her türlü bilgisini samimiyetle benimle paylaşan değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Özkan KARATAŞ'a;

Tezimin laboratuvar aşamalarında bilgisini bana içtenlikle aktaran sayın hocam Doç. Dr. Fikret GEVREK'e,

Tezimin klinik ve laboratuvar aşamalarında bana yol arkadaşı olan, her türlü desteği sağlayan sevgili asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Aslı KESKİN'e ve Arş. Gör. Damla ÇELİK'e;

Hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık dönemimde de sevgilerini, şevkatlerini ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili annem Nurcan TAŞTAN, babam Baki TAŞTAN, ablam Mevlüde TAŞTAN ve abim Hasan TAŞTAN'a;

Bu süreçte bana varlığı ile güç veren ve sevgisiyle içimi ısıtan sevgili Murat KÜÇÜK'e;

Sıcaklığı ve dostluğu ile hep yanı başımda oturan sevgili kedim Boncuk'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT DOKULARDAKİ ENFLAMASYONDA

M1-M2 MAKROFAJLARIN ROLÜ

Amaç: Periodontal hastalıkta primer etyolojik ajan patojenik bakterilerdir. Ancak lokal ve sistemik faktörler ve konak savunma hücreleri de bu enflamatuvar hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. En önemli immün sistem hücrelerden biri olan makrofaj, konağın periodontal enfeksiyona karşı savunmasında önemli bir rol oynar. Bu çalışmada periodontitisli ve peri-implantitisli bireylerden alınmış olan diş eti oluğu sıvısı ve peri-implant oluk sıvısı örneklerinde M1/M2 makrofajlara spesifik biyobelirteç seviyelerinin ELİSA yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan, hamilelik durumu ve şüphesi olmayan, sigara içmeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılar sağlıklı, periodontitis teşhisi konmuş ve peri-implantitis teşhisi konulmuş olmak üzere üç gruptan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil olan üç gruptan sağlıklı grupta (kontrol grubu) 10 kadın 5 erkek olmak üzere toplam 15 birey, periodontitis grubunda (çalışma grubu) 4'ü kadın 11'i erkek toplam 15 birey ve peri-implantitis grubunda (çalışma grubu) 8 kadın 7 erkek olmak üzere toplam 15 birey bulunmaktadır. Toplamda 45 hastadan alınan diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve peri-implant oluk sıvısı (PİOS) örneklerinde makrofaj biyobelirteçleri olan CCR7, CD163, CD206, CD86, CX3CR1 ve CCL8 seviyelerine Enzime Bağlı İmmünosorban Deneyi (ELİSA) yöntemi ile bakılmıştır.

Bulgular: Gruplar arası cinsiyette istatistiksel olarak fark olmamakla birlikte yaşta istatistiksel olarak farklılık bulunmaktadır. Bukkal ve palatinal/lingual klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) değerlendirildiğinde; sağlıklı grup, Evre 3-Derece B periodontitis ve peri-implantitis grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. CD86, CX3CR1 ve CCL8 seviyeleri değerlendirildiğinde, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. CCR7 ve CD163 seviyeleri; sağlıklı grupta, peri-implantitis grubuna göre anlamlı derecede düşük

bulunmuştur. CD206 seviyeleri; sağlıklı grup ve Evre 3-Derece B periodontitis grubunda, peri-implantitis grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sağlıklı grup ve Evre 3-Derece B periodontitis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmada peri-implantitisli dokularda hem M1 hem M2 makrofaj fenotip göstergelerinin arttığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: DOS, ELISA, Enflamasyon, PİOS

Sultan TAŞTAN, Uzmanlık Tezi

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Tokat, 2021

ABSTRACT

THE ROLE OF M1-M2 MACROPHAGES IN INFLAMMATION IN PERIODONTAL AND PERI-IMPLANT TISSUES

Aim: The primary etiological agent in periodontal disease is pathogenic bacteria. However, local and systemic factors and host defense cells also play a role in the pathogenesis of this inflammatory disease. Macrophage, one of the most important immune system cells, plays an important role in the host's defense against periodontal infection. In this study, it was aimed to determine the levels of M1 / M2 macrophages specific biomarkers by ELISA method in gingival fluid and peri-implant groove fluid samples obtained from individuals with periodontitis and peri-implantitis.

Method: Patients who did not have any systemic disorder, who did not have pregnancy status and suspicion, who did not smoke and who agreed to participate in the study were included in this study. The participants consisted of 3 groups: healthy, diagnosed with periodontitis and diagnosed with peri-implantitis. From the three groups included in the study, there were a total of 15 individuals, including 10 females and 5 males, in the healthy group (control group). There are 4 females, 11 males and 15 individuals in the periodontitis group (study group). There are a total of 15 individuals in the peri-implantitis group (study group), 8 women and 7 men. The levels of macrophage biomarkers CCR7, CD163, CD206, CD86, CX3CR1 and CCL8 in gingival groove fluid (DOS) and peri-implant groove fluid (PIOS) samples taken from 45 patients in total were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Findings: Although there was no statistically significant difference in gender between the groups, there was a statistically significant difference in age. When buccal and palatal / lingual clinical attachment level (CAS), plaque index (PI) and gingival index (GI) were evaluated; The healthy group was significantly lower than the Stage 3-Grade B periodontitis and peri-implantitis group. When the CD86, CX3CR1 and CCL8 levels were evaluated, no statistically significant difference was found between the groups. CCR7 and CD163 levels; It was found to be significantly lower in the healthy group

compared to the peri-implantitis group. CD206 levels; It was found to be significantly lower in the healthy group and Stage 3-Grade B periodontitis group compared to the peri-implantitis group. There was no statistically significant difference between the healthy group and the Stage 3-Grade B periodontitis group.

Conclusions: In this study, it was found that both M1 and M2 macrophage phenotype markers were increased in peri-implantitis tissues.

Keywords: DOS, ELISA, Inflammation, PIOS

Sultan TAŞTAN, Thesis

Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Dentistry

Tokat, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PERİODONSİYUMUN GENEL ÖZELLİKLERİ	3
2.1.1. Dentogingival Birleşim	3
2.1.2. Sement	4
2.1.3. Periodontal Ligament.....	5
2.1.4. Alveol Kemliği.....	5
2.2. PERİODONTAL HASTALIKLAR.....	5
2.3. PERİ-İMLANT DOKULAR	10
2.4. PERİ-İMLANT HASTALIKLAR.....	12
2.5. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI.....	16
2.6. PERİ-İMLANT OLUK SIVISI.....	19
2.7. ENFLAMASYON.....	20
2.7.1. Enflamatuvar Yanıtı Düzenlemede Bağışıklık Hücrelerinin Rolü	23
2.7.2. Enflamasyonun Etkinleştirilmesi ve Makrofajların Rolü	24
2.8. MAKROFAJ BİYOBELİRTEÇLERİ	33
2.8.1. CCR7 (C-C Kemokin Reseptör Tip 7)	34
2.8.2. CD163	36
2.8.3. CD206 (Makrofaj Mannoze Reseptörü)	42
2.8.4. CD86	44
2.8.5. CX3CR1	46
2.8.6. CCL8 (CC Kemokin Ligand 8)	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	50
3.2 ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ	51
3.3 KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER.....	52

3.3.1. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	52
3.3.2. Plak İndeksi (Pi)	52
3.3.3. Gingival İndeks (Gi)	53
3.4. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI VE PERİ-İMLANT OLUK SIVISI	53
3.5. ELISA ANALİZİ	54
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	55
4. BULGULAR	57
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	57
4.2. KLİNİK PARAMETRELER	58
4.3. ELISA SONUÇLARI	59
4.3.1. CCR7 ELİSA Sonuçları.....	59
4.3.2. CD163 ELİSA Sonuçları	60
4.3.3. CD206 ELİSA Sonuçları	61
4.3.4. CD86 ELİSA Sonuçları.....	61
4.3.5. CX3CR1 ELİSA Sonuçları.....	62
4.3.6. CCL8 (MCP2) ELİSA Sonuçları	62
5.TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKLAR	76
EK-1	105
EK-2	106

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Periodontitis-Evreme Sistemi.....	8
Tablo 2.2. Periodontitis-Derecelendirme Sistemi.....	10
Tablo 4.1. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı.....	57
Tablo 4.2. Gruplara Göre Yaş Dağılımı.....	57
Tablo 4.3. Pİ-Gİ-KAS Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	58
Tablo 4.4. ELİSA Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Periodontal Doku ve Peri-implant Doku Bulguları.....	11
Şekil 2.2. Peri-implant ve Periodontal Dokunun Epitel Sızdırmaz Yapısı.....	12
Şekil 2.3. Peri-implantitis vakasında sondalamada 7 mm cep derinliği, kanama varlığı ve kemik kaybını gösteren intraoral radyografi.....	14
Şekil: 2.4. Periodontal (a) ve peri-implant dokuların (b) şematik gösterimi.....	15
Şekil 2.5. Sağlıklı Bir Denekte Diş Eti Oluğu Sıvısının (DOS) Anatomik Yeri.....	17
Şekil 2.6. Diş Eti Oluğu Sıvılarının (DOS) Bileşimini Açıklayan İllüstrasyon.....	18
Şekil 2.7. Beş Ana Enflamasyon Belirtisine Yol Açan Olayların Özeti.....	20
Şekil 2.8. Makrofaj Polarizasyonunun Şematik Gösterimi	26
Şekil 2.9. Makrofajlarda lipopolisakkaritleri (LPS) tanıma ve sinyal verme.....	30
Şekil 2.10. CCR7 Bağımsız Modülleri.....	36
Şekil 2.11. CD163 yapısı	37
Şekil 2.12. CD163 Çöpçü Reseptörü Aracılığıyla Makrofajlar Tarafından Serbest Hemoglobin Eliminasyonu.....	41
Şekil 2.13. CD206 yapısı.....	43
Şekil 2.14. T Hücrelerinin Aktivasyonu.....	45
Şekil 2.15. Ateroskleroz Sırasında Monosit Alımında Fraktalkin ve Reseptörü CX3CR1'in İşlevleri.....	48
Şekil 3.1. Kağıt bantlar ile DOS toplama işlemi	54
Şekil 3.2. CCR7 ELİSA kitinde stop solüsyonu ekleme aşaması	55
Şekil 4.1. CCR7 ELİSA Verileri.....	59

Şekil 4.2. CD163 ELİSA Verileri.....	60
Şekil 4.3. CD206 ELİSA Verileri.....	61
Şekil 4.4. CD86 ELİSA Verileri.....	61
Şekil 4.5. CX3CR1 ELİSA Verileri.....	62
Şekil 4.6. CCL8 ELİSA Verileri.....	62



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

APC: Antijen sunucu hücre

CCL: C-C Kemokin ligandı

CCR7: C-C Kemokin reseptör tip 7

CRP: C Reaktif protein

CTL: Sitotoksik T lenfosit

CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit antijeni 4

CTLD: C-Tipi lektin alanı

DNA: Deoksiribonükleik asit

DOS: Diş eti oluğu sıvısı

ELİSA: Enzime bağlı immünosorban deneyi

FNII: Fibronektin tip II

Gİ: Gingival İndeks

HbA1C: Hemoglobin A1C

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein

IFN- γ : İnterferon gamma

IgG: İmmünoglobulin G

IgSF: İmmünoglobulin süperjen ailesi

IL: İnterlökin

KAK: Klinik ataçman kaybı

KAS: Klinik ataçman seviyesi

LPS: Lipopolisakkarit

MCP2: Monosit kemoatraktan protein

M-CSF: Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör

MHC: Büyük histo-uyumluluk kompleksi

mRNA: Mesajcı RNA

NF- κ B: Nükleer Faktör kappa B

OPG: Osteoprotegerin
PDL: Periodontal Ligament
PI: Plak indeksi
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RA: Romatoid Artrit
RCC: Renal Hücreli Karsinoma
ROS: Reaktif oksijen türleri
SIRS: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu
SRCR: Süpürücü reseptör sistein açısından zengin
SSc: Sistemik sklerozis
TAM: Tümörle ilişkili makrofaj
TCR: T hücre reseptörü
TGF B: Dönüştürücü büyüme faktörü B
TLR: Toll-like reseptörler
TNF-a: Tümör nekroze edici faktör alfa
°: Derece
°C: Derece Celsius
%: Yüzde
mm: Milimetre

1.GİRİŞ

Periodonsiyum, kök sementi, alveol kemiği, diş eti ve periodontal ligamentten (PDL) oluşur. Başlıca işlevleri dişin desteklenmesi, diş, sinir ve kan damarlarının mekanik yüklenme nedeniyle yaralanmasına karşı korunmasıdır (Tomokiyo, Wada, & Maeda, 2019).

Dental plaktaki belirli bakterilerin neden olduğu patolojik bir enflamatuvar durum olan periodontitis, periodonsiyumun tahrip olmasına yol açar. Bu nedenle, periodontitis yetişkinlerde diş kaybının önemli bir nedenidir. Diş kaybı, özellikle ciddi birçok estetik ve fonksiyonel soruna yol açarak bireysel yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Buna ek olarak, son çalışmalar periodontitis ve diş kaybının demans, koroner kalp hastalığı ve oral, akciğer ve pankreas kanserleri dahil sistemik hastalıklarla pozitif ilişkilerini göstermiştir. Periodonsiyum bir kez bozulduğunda, normal yapısının ve işlevinin eski haline getirilmesi çok zordur (Tonsekar, Jiang, & Yue, 2017).

Periodontitis, sement, periodontal ligament ve alveol kemiği dahil olmak üzere diş destekleyici dokularının enflamatuvar yıkımı ile karakterizedir (Löe, 1993). Periodontal enfamasyon her ne kadar bakteriler tarafından başlatılıyor olsa da hasarın çoğu, konağın enfamatuvar süreci çözmemesi ile bağlantılı olarak devam eden kronik enflamatuvar durumun bir sonucudur (Hyvärinen, Salminen, Salomaa, & Pussinen, 2015; Van Dyke, 2014). Sonuç olarak, periodontitis diş kaybına, çiğneme kaybına, yetersiz beslenmeye ve daha düşük yaşam kalitesine yol açabilmektedir (Brennan, Spencer, & Roberts-Thomson, 2007).

Tam veya kısmi dişsiz hastaların tedavisinde uygulanan yaygın yöntemlerden biri oral implant uygulamalarıdır. Doğal dişlerde olduğu gibi implant çevresi dokularda da enflamatuvar hastalıklar meydana gelebilir. Bu hastalıklar peri-implant mukozitis veya

peri-implantitis şeklinde olabilir. Peri-implant mukozitisin temel klinik özelliği, sondalamada kanamadır. Eritem, şişme ve / veya süpürasyon da mevcut olabilir. Sondalama direncindeki azalmaya bağlı olarak peri-implant mukozitis varlığında genellikle sondalama derinliğinde bir artış gözlenir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan deneysel çalışmalar, plağın peri-implant mukozitis için etiyolojik faktör olduğunu göstermektedir. Peri-implantitis ise dental implantların etrafındaki dokularda meydana gelen, peri-implant mukozasında enflamasyon ve ardından ilerleyen destekleyici kemik kaybı ile karakterize plakla ilişkili patolojik bir durumdur. Peri-implantitis bölgeleri, radyografik kemik kaybına ek olarak enflamasyon, sondalama sırasında kanama ve / veya süpürasyon, artan sondalama derinlikleri ve / veya mukozal sınırda gerileme gibi klinik belirtiler gösterir (Berglundh ve ark., 2018).

Literatürde periodontal ve peri-implant dokulardaki enflamatuvar olaylarda M1/M2 oranını araştıran çalışma sayısı azdır. Ayrıca periodontal ve peri-implant hastalıklarda 6 farklı makrofaj biyobelirtecinin aynı anda incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar olaylarda rol alan iki makrofaj fenotipine ait reseptör ve sinyal moleküllerinin periodontitis ve peri-implant diş eti dokularındaki seviyelerinin belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONSİYUMUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Dişi destekleyen ve tutan dokular olarak tanımlanan periodonsiyum, kök sementi, periodontal ligament, diş soketini kaplayan kemik (alveol kemik) ve diş etinin diş bakan kısmını (dentogingival birleşim) içerir. Periodontal bileşenlerin her birinin çok özel bir yapıya sahip olduğunu ve bu yapısal özelliklerin doğrudan işlevlerinin olduğunu anlamak önemlidir (Nanci & Bosshardt, 2006).

2.1.1. Dentogingival Birleşim

Dentogingival birleşim: epitelyal ve bağ dokusu bileşenlerini içeren oral mukozanın bir parçasıdır. Epitel üç fonksiyonel bölüme ayrılır; diş eti, sulküler epitel ve birleşim epiteli, bağ dokusu ise yüzeysel ve derin bölümlere ayrılır. Birleşim epiteli, diş etine bağladığı için çok önemli bir rol oynar. Bu nedenle bütünlüğü sağlıklı bir periodonsiyum sağlamak için çok önemlidir. Periodontal hastalık, birleşim epitelinin yapısı bozulmaya başladığında başlar (Nanci & Bosshardt, 2006).

Birleşim epiteli: diş ağız boşluğuna sürerken azalmış mine epitelinden ortaya çıkar. Mine-sement birleşimini izleyen dişin servikal kısmının etrafında bir yaka oluşturur. Bu yakanın serbest yüzeyi, diş eti sulkusunun tabanını oluşturur. Temel olarak, birleşim epiteli, çok yüksek bir hücresel doku devinimine sahip, farklılaşmamış, tabakalı bir skuamöz epiteldir (D. Bosshardt & Lang, 2005). Birleşim epitel hücreleri, gingival epitel hücrelerinden önemli ölçüde farklıdır. Daha fazla sitoplazma, granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi cisimleri içerirler. Daha az tonofilament ve dezmozoma ve daha geniş hücreler arası boşluklara sahiptirler (Nanci & Bosshardt, 2006).

Bağ dokusu ataçmanı: Birleşim epitelini destekleyen bağ dokusu, yapısal olarak oral gingival epiteli destekleyenden farklıdır. Klinik olarak normal şartlarda bile, bir enflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterir (Bartold, Walsh, & Narayanan, 2000). Birleşim epiteline bitişik diş eti bağ dokusu geniş bir vasküler pleksus içerir. Polimorfonükleer lökositler ve T-lenfositler gibi enflamatuvar hücreler sürekli olarak bu yoğun kılcal ve postkapiller venül ağından çıkarak bölgeye göç ederler ve birleşim epitelinden diş eti sulkusuna ve sonunda oral sıvıya geçerler (Schroeder & Listgarten, 1997).

2.1.2. Sement

Sement, hücreli ve hücreli olmayan bir bileşenden oluşan avasküler, mineralize bir bağ dokudur (D. D. Bosshardt & Selvig, 1997). Hücreli olmayan bileşen olan primer sement, kökün servikal kısmını sarar ve PDL fibrillerinin dişe tutturulmasında kritik bir rol oynar. Öte yandan, sekonder sement olarak adlandırılan hücreli bileşen, kökün apikal kısmını kapsar ve adaptif yapısı sayesinde gelen yükleri absorbe eder ve ortodontik hareketlere de imkan sağlar. Sementin yaklaşık %45-50'si inorganik hidroksiapatitten oluşurken, organik kolajen ve kolajen olmayan matris proteinleri kalan %50'yi oluşturur. Tip I kolajen sement organik bileşeninin çoğunluğunu (%90) oluşturur ve kolajenlerin geri kalanı, III ve XII numaralı kolajen tiplerinden oluşur (CHO & Garant, 2000; Nanci & Bosshardt, 2006; Saygin, Giannobile, & Somerman, 2000). Sement dokusunun %50'sini oluşturan kolajen olmayan matriks proteinleri ise tümü kemik dokusu oluşumuyla ilişkili proteoglikan, kemik sialoprotein, osteonektin, osteopontin ve osteokalsindir (D. D. Bosshardt, Zalzal, Mckee, & Nanci, 1998; Matias, Li, Young, & Bartold, 2003).

2.1.3. Periodontal Ligament

PDL, diş kökü ve onun destekleyici alveol kemiği arasında bulunan, mekanik uyaranlara duyarlı bir dokudur. Mekanik direncin korunmasında ve çiğneme kuvvetlerinin uyguladığı mekanik yükün karşılanmasında önemli bir rol oynamaktadır (Beertsen, McCulloch, & Sodek, 1997). Bu yapı, mimarisinden ve işlevinden ödün vermeden genişliğini %50'ye kadar değiştirerek yük taşıyabilme özelliğine sahiptir. Ayrıca, çiğnemeyi yöneten propriyosepsiyon işlemlerinde düzenleyici bir rol oynar (Beertsen ve ark., 1997; Nanci & Bosshardt, 2006).

2.1.4. Alveol Kemiği

Alveoler proses olarak adlandırılan alveol kemiği, maksilla ve mandibulada dişleri destekleyen ve diş soketini oluşturan bölümdür. Ayrıca dental ve periodontal yapı desteği için sinirleri ve damarları barındırır. Alveol prosesin aynı zamanda demet kemiği olarak da adlandırılan iç bileşeni, doğrudan diş soketini kaplar ve PDL kolajen fibrillerinin entegrasyonu ve bağlantısı için matris sağlar. Alveol kemiği, normal fonksiyonu desteklemek ve artan mekanik yükü taşıyabilmek için sürekli remodelizasyona uğrar (Nanci & Bosshardt, 2006; Saffar, Lasfargues, & Cherruau, 1997).

2.2. PERİODONTAL HASTALIKLAR

İnsan ve hayvan modellerindeki epidemiyolojik ve klinik deneysel çalışmalar, gingivitis ve periodontitisin diş yüzeylerinde ve bitişik diş eti kenarlarında bakteriyel bir biyofilmin varlığına ve olgunlaşmasına bağlı olduğuna dair kanıt sağlamıştır (Gasner & Schure, 2020; Ridgeway, 2000).

Plak kaynaklı periodontal hastalıklar geleneksel olarak ikiye kategoriye ayrılmıştır: gingivitis ve periodontitis. Periodontal sağlık durumu plak kaynaklı periodontal hastalığın bulunmadığı anlamına gelir. Gingivitis, bağ doku ataçman kaybı olmadan enflamasyon varlığıdır. Periodontitis ise bağ dokusu ve alveol kemiğin kaybı ile birlikte epitelyal ataçmanın kök yüzeylerine apikal olarak göç ettiği bölgelerde enflamasyon varlığıdır (Armitage, 1995).

Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmleriyle ilişkili ve diş destek dokularının ilerleyici yıkımı ile karakterize, kronik ve çok faktörlü enflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca özellikleri arasında klinik ataçman kaybı (KAK) ile ortaya çıkan periodontal doku desteği kaybı ve radyografik olarak değerlendirilen alveol kemik kaybı, periodontal cep varlığı ve diş eti kanamasıdır (Papapanou ve ark.2018). Periodontitis, bağ dokusunun tahrip edilmesi, periodontal ataçman kaybı ve alveol kemiğin rezorpsiyonu ile karakterizedir. Periodontal hastalıkta doku yıkımı, patojenik bakteriler ile konağın bağışıklık ve enflamatuvar yanıtları arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bağışıklık sistemi, lokal mikrobiyal atağa ve zarar veren ürünlerinin diş eti dokularına yayılmasına veya dokuları istila etmesine karşı korunmak için etkinleştirilir. Bu savunma mekanizması, çevreleyen hücreleri ve bağ dokusu yapılarını yok ederek konak için zararlı olabilir (Madianos, Bobetsis, & Kinane, 2005).

Periodonsiyumu etkileyen hastalıkların teşhisi, doku rengi ve konturu, sondalamada kanama varlığı veya yokluğu, diş eti çekilmesi, sondalanabilir cep derinlikleri, bağlanma seviyeleri, süpürasyon ve diş hareketliliği gibi klinik bulgulara dayanır (Madianos, Bobetsis, & Kinane, 2005). Radyografiler, dişlerin çevresindeki kemik kaybı miktarını belirleyerek periodontal doku kaybını teşhis etmek için ek bir araç olarak kullanılır (Madianos, Bobetsis, & Kinane, 2005). Bu yöntemler sadece geçmiş

hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlıdır. Aktif hastalık durumunu değerlendirmek ve periodontal tedaviye yanıtı izlemek için güvenilir tanı yöntemleri şarttır (Loos & Tjoa, 2005).

2017 Dünya Çalıştayı bağlamında tek bir tanımın benimsenmesi önerilmektedir. Aşağıdaki durumların varlığı klinik olarak periodontitis tanısını gerektirir.

- İnterproksimal ataçman kaybının iki veya daha fazla bitişik olmayan dişte tespit edilmesi,

- 3mm veya daha fazla bukkal veya oral ataçman kaybı ve periodontal cep derinliğinin tespit edilmesi,

Periodontitis tanısı için gözlemlenen KAK'nın, periodontal olmayan nedenlere bağlı olmaması gereklidir. Örneğin: travma kökenli diş eti çekilmesi, dişin servikal bölgesinde uzanan diş çürükleri, üçüncü moların malpozisyonu veya çekimi ile ilişkili olarak ikinci moların distalinde ataçman kaybı varlığı, marjinal periodonsiyumdan drene olan bir endodontik lezyon varlığı ve vertikal bir kök kırığının meydana gelmesi gibi etyolojik faktörler periodontitis tanısı koydurmaz (Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018).

Son 30 yılda periodontitis sınıflandırması, ortaya çıkan bilimsel kanıtlarla uyumlu hale getirilmeye yönelik olarak sürekli olarak değiştirilmiştir (Herrera, Retamal-Valdes, Alonso, & Feres, 2018). Patofizyolojiye dayanarak 2017'de kullanılmaya başlanılan son sınıflamaya göre açıkça farklı üç periodontitis formu tanımlanmıştır:

- Nekrotize periodontitis
- Sistemik hastalıkların doğrudan bir belirtisi olarak periodontitis
- Periodontitis

Güncel sınıflamaya göre periodontitis evre ve derecelendirme ile tekrar kategorize edilmiştir.

Evreleme büyük ölçüde mevcut hastalığın şiddetine ve hastalık yönetiminin karmaşıklığına bağlıdır; derecelendirme ise periodontitis ilerleme oranının geçmişe dayalı bir analizi de dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlar bu bilgiler; daha fazla ilerleme riskinin değerlendirilmesi; tedavinin olası kötü sonuçlarının analizi; ve hastalığın veya tedavisinin hastanın genel sağlığını olumsuz etkileyebileceği riskinin değerlendirilmesi şeklindedir (Papapanou ve ark., 2018).

Tablo 1.1: Periodontitis-Evreleme Sistemi (Tonetti ve ark., 2018)

EVRE	PERİODONTİTİS	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
Şiddet	İnterdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3	Orta veya apikal 1/3
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok		Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥5 diş kaybı
Komplekslik	Lokal	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤ 5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak Sondalama derinliği ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II – III furkasyon defektleri Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma(diş mobilitesi ≥2) Şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20den az diş(10 karşılıklı diştan az)
Boyut ve Dağılımı	Lokalize (≤%30 diş) Generalize(≥%30 diş) Molar-İnsizal Bölge				

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki sınır bölgesidir ve ataçman kaybının erken aşamalarını temsil eder. Bu nedenle, evre I periodontitisi olan hastalar, diş eti enflamasyonu ve biyofilm disbiyozunun sürekliliğine yanıt olarak periodontitis geliştirmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre II periodontitis, dikkatle yapılan bir klinik periodontal muayenenin, periodontitisin diş desteğinde yol açtığı karakteristik hasarları belirlediği yerleşmiş periodontitisi temsil eder (Tonetti ve ark., 2018).

Evre III periodontitiste, ataçman önemli ölçüde zarar görmüştür ve ileri tedavi olmadığında diş kaybı meydana gelebilir. Diş kaybı olasılığına rağmen, çiğneme fonksiyonu korunur ve periodontitisin tedavisi, fonksiyonun karmaşık rehabilitasyonunu gerektirmez (Tonetti ve ark., 2018).

Evre IV periodontitiste ise periodontal destek önemli ölçüde zarar görmüştür. Yüksek oranda diş kayıpları gerçekleşmiştir ve çiğneme fonksiyonu kısmen ya da tamamen kaybedilmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

Derecelendirme ise şöyledir:

Derece A: Yavaş ilerleme

Derece B: Orta derecede ilerleme

Derece C: Hızlı İlerleme (Caton ve ark., 2018).

Derecelendirmenin amacı, vakanın popülasyonun çoğunluğu için tipik olandan daha yüksek bir hızda ilerleme olasılığını veya standart tedaviye daha az tahmin edilebilir şekilde yanıt verme olasılığını belirlemek için mevcut olan her türlü bilgiyi kullanmaktır (Tonetti ve ark., 2018).

Teşhis aşamasından bağımsız olarak, periodontitis bireylerde farklı oranlarla ilerleyebilir, bazı hastalarda tedaviye daha az tahmin edilebilir şekilde cevap verebilir ve genel sağlığı veya sistemik hastalığı etkileyebilir veya etkilemeyebilir (Lang, Suvan, & Tonetti, 2015; Morelli ve ark., 2018).

Tablo 2.2: Periodontitis-Derecelendirme Sistemi (Tonetti ve ark., 2018).

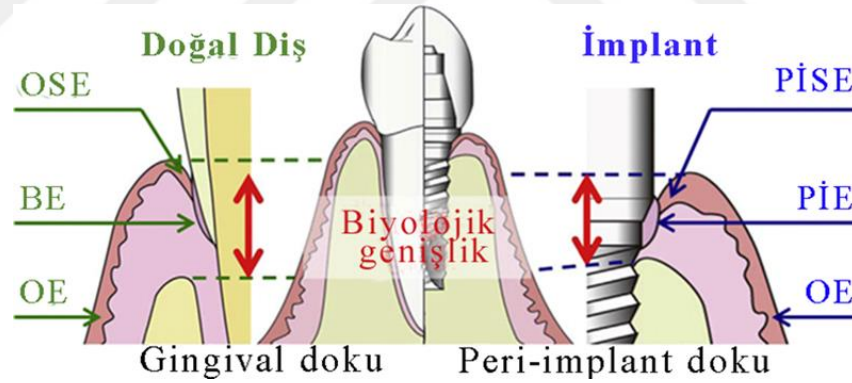
DERECE			Derece A: Yavaş ilerleme	Derece B: Orta hızla ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Birincil Kriterler	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Radyografik kemik kaybı veya KAK	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda <2 mm kayıp	5 yıl sonunda ≥2 mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Kemik kaybı%/yaş	<0,25	0,25 – 1.0	> 1,0
		Vaka fenotipi	Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller
Dereceyi modifiye eden faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmiyor	Günde <10 adet içiyor	Günde ≥10 adet içiyor
		DM	Normal	HbA1C <7.0 olan DM hastası	HbA1C ≥7.0 olan DM hastası
Periodontitisin sistemik etkisinin riski	Enflamatuvar yük	Yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L

2.3. PERİ-İMLANT DOKULAR

İmplant tedavisi tüm veya kısmi dişsizliği telafi etmek için geliştirilmiş olan bir tedavi seçeneğidir. Dental implant kemik içine yerleştirilerek kemik ve implant arasında doğrudan bir temas sağlanır. Bu temas osseointegrasyon olarak adlandırılır ve implant başarısı ve sağ kalımında kritik bir faktördür. (Orsini, Assenza, Scarano, Piattelli, & Piattelli, 2000; Wigianto ve ark., 1999). Osseointegrasyonun olmaması doğrudan implant başarısızlığı anlamına gelmektedir ve yapılan uzun süreli klinik çalışmalar da implant başarısızlık oranının zamanla arttığını göstermektedir. (Eliasson, Eriksson, Johansson, & Wennerberg, 2006; Weyant & Burt, 1993). İmplant başarısızlığı ve implant kaybının

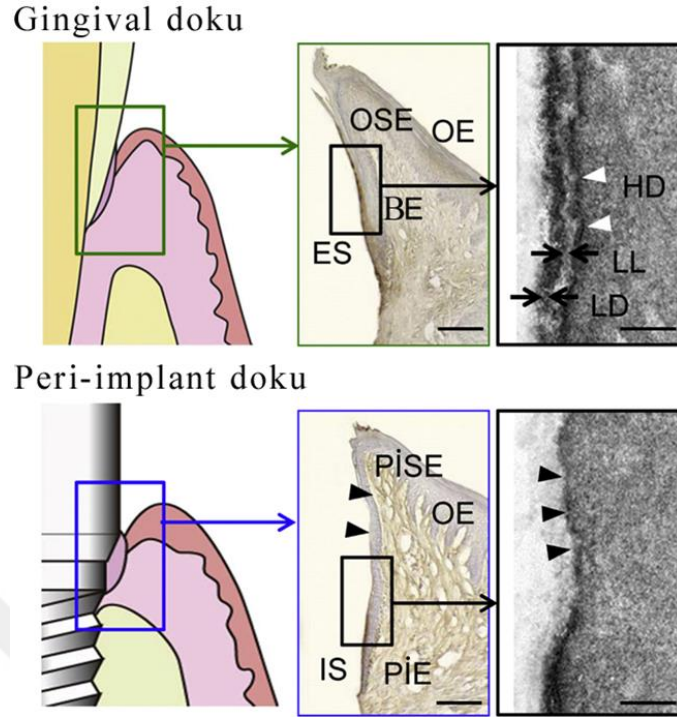
başlıca nedeni implant çevresi dokuların kronik enflamatuvar hastalığı olan peri-implantitistir (Tonetti, Muller-Campanile, & Lang, 1998).

Periodontitis ve peri-implantitis benzer karakteristik özelliklere sahip hastalıklardır ancak bu iki hastalığın gelişim sürecinde bazı farklılıklar bulunur. Bu farklılıkların en temel nedeni periodonsiyum ve peri-implant destekleyici yapıların arasında bulunan farklılıklardır (Şekil 2.1.). Temel bir fark, diş implantlarının çevresinde PDL veya sement olmaması ve alveol kemiğin implant yüzeyi ile doğrudan temas etmesidir. Dişlerde olduğu gibi, implantların transmukozal bileşeninin dış oral çevre ve altta kalan dokular arasında fiziksel ve fizyolojik bir bariyer sağlaması gerekir. İmplant-mukoza ara yüzü ayrıca dişlerle ilişkili olana benzer bir sulkusun yanı sıra bir bağlantı aparatı da içerir (Şekil 2.2.) (Ivanovski & Lee, 2018).



Şekil 2.1: Periodontal Doku ve Peri-implant Doku Bulguları

Diyagram, doğal diş dokusuna (sol kısım) yumuşak doku ataçmanının temel bulgularını ve bir implant yüzeyine (sağ kısım) yumuşak doku ataçmanındaki fonksiyonel eşdeğerlerini gösterir. (BE: Birleşim epiteli, OSE: oral sulkus epiteli, OE: oral epitel, PİE: peri-implant epitel, PİSE: peri-implant sulkus epiteli) (Atsuta ve ark., 2016).



Şekil 2.2: Peri-implant ve Periodontal Dokunun Epitel Sızdırmaz Yapısı

Orta kısım, peri-implant epitelin (PİE) (Alt kısım) doğal diş (Üst kısım) çevresindeki birleşim epiteline (BE) benzer bir yapıya sahip olduğunu gösterir. Hem peri-implant hem de periodontal doku, anti-sıçan Laminin-322 (Ln) g2 zincir antikoru ile boyanmıştır ve hematoksilin ile hafifçe karşı boyanmıştır. Ln, ışık mikograflarında implant-PİE ara yüzünün üst kısmı boyunca nadiren eksprese edilmiştir. Bar = 20 mm. PİE'nin orta bölgesini daha ayrıntılı olarak göstermek için elektron mikroskopisi kullanılmıştır (Sağ kısım). Peri-implant dokuları Ln karşı boyanmıştır ve doğal bir dişi çevreleyen BE'deki ekspresyon paternleriyle karşılaştırılmıştır. Bar = 150 nm. Oklar, lamina densa ve lamina lucida'yı temsil eden çift Ln boya tabakası ile normal görünümü gösterir. Siyah ok uçları, bu çift katmanın belirgin olmadığı bölgeleri belirtirken, beyaz ok uçları hemidesmozom benzeri yapıları gösterir. (BE: Birleşim epitel, OSE: oral sulcus epitel, OE: oral epitel, PİE: peri-implant epitel, PİSE: peri-implant sulcus epitel) (Atsuta ve ark., 2016).

2.4. PERİ-İMLANT HASTALIKLAR

Peri-implant hastalıklar, oral implantı çevreleyen yumuşak ve sert dokulardaki kronik enflamatuvar süreçler için ortak bir terimi temsil eder (Zitzmann & Berglundh, 2008). İmplantın başarılı bir şekilde osseointegrasyonunu takiben peri-implant hastalık, bakteriyel atak ile konak yanıtı arasındaki dengesizliğin sonucudur. Peri-implant hastalıklar hastalığın implant çevresinde etkilediği bölgeye göre ikiye ayrılır. Enflamasyon sadece peri-implant mukozayı etkileyebilir ve bu durumda hastalığın adı

peri-implant mukozitis olarak ifade edilir. Enflamasyon peri-implant mukoza ile birlikte destekleyici kemiği de etkilediğinde hastalık peri-implantitis olarak ifade edilir (Zitzmann & Berglundh, 2008). Peri-implant dokuların sağlık durumu için son sınıflama ile peri-implant sağlık, peri-implant mukozitis, peri-implantitis ve peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri şeklinde 4 farklı durum tanımlanmıştır (Caton ve ark., 2018) .

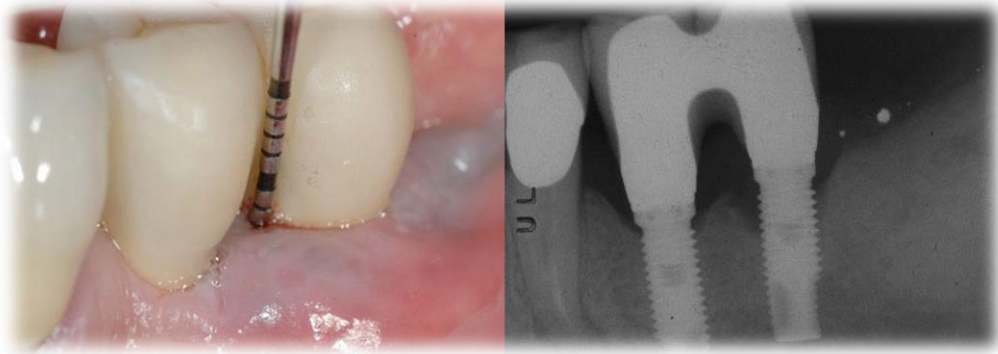
Peri-implant sağlık, implant çevresi yumuşak ve sert dokularda klinik olarak enflamasyon olmaması ve sondalamada herhangi bir kanama, patolojik cep ya da süpürasyon gibi enflamasyona işaret eden durumların bulunmaması ile karakterizedir. (Araujo & Lindhe, 2018). Peri-implant sağlığı, normal veya azalmış kemik desteğine sahip implantların etrafında bulunabilir (Berglundh ve ark., 2018; Renvert, Persson, Pirih, & Camargo, 2018).

Peri-implant mukozitis, implant çevresi yumuşak dokuların klinik olarak enflamatuvar bir hastalığıdır. Sondalamada kanama ve görsel enflamasyon belirtileri ile karakterizedir (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018). Eritem, şişme ve / veya süpürasyon da mevcut olabilir. Peri-implant mukozitis varlığında sondalama derinliğinde bir artış genellikle şişlik veya sondalama direncinde azalma nedeniyle görülür. Başlıca etiyolojik faktör plak birikimidir. Bakteriyel atağa karşı konak yanıtı hastalar arasında değişebilir. Sigara, diabetes mellitus ve radyasyon tedavisi durumu değiştirebilir (Berglundh ve ark., 2018).

Peri-implant mukozitiste görülen enflamatuvar durum geri dönüşümlüdür ve osseointegre implantın çevresinde bulunan kemiğin koronel kısmındaki remodelasyon süreci dışında patolojik bir kemik kaybı ve bunu gösteren klinik ve radyografik işaretler bulunmaz (Sanz, Chapple, & Periodontology*, 2012). Peri-implant mukozitis ve gingivitis hastalık oluşum süreci ve konağın tedaviye verdiği yanıt açısından benzerdir

ancak peri-implant mukozitis için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi prosedürü bulunmamaktadır (Costa ve ark., 2012; Lang, Berglundh, & Periodontology, 2011; Pontoriero ve ark., 1994).

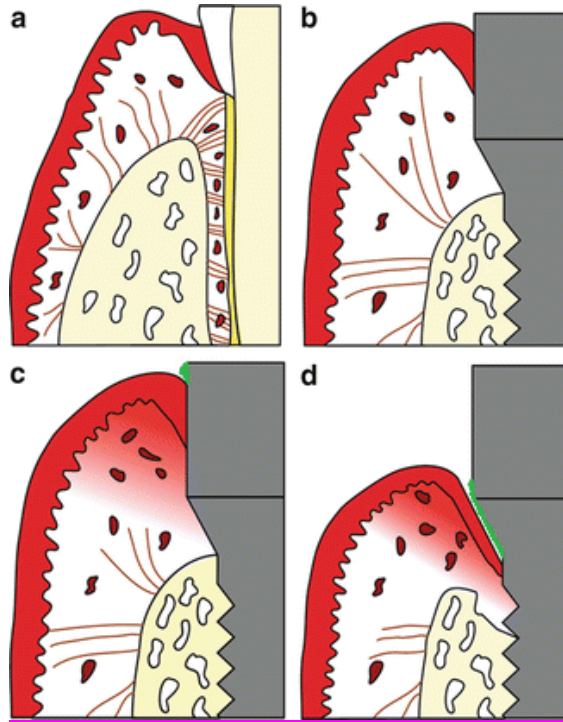
Peri-implantitis, implant çevresi yumuşak ve sert dokularda peri-implant mukozitis gelişmesini takiben enflamasyonun ilerleyerek kemiği etkilediği ve kemik kaybının gözlemlendiği bir hastalıktır. Zayıf plak kontrolü ve hastada var olan periodontitis öyküsü peri-implantitis oluşumu için bir risk oluşturur (Mombelli, Müller, & Cionca, 2012; Schwarz, Derks, Monje, & Wang, 2018). Periodontitis ve peri-implantitisin klinik ve radyografik bulgularının ortak birçok özelliği olmasına rağmen, deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hastalığın başlangıcı ve ilerlemesindeki farklılıkları açıklayabilen önemli histopatolojik özelliklerin mevcut olduğunu göstermektedir (Lindhe, Berglundh, Ericsson, Liljenberg, & Marinello, 1992). İmplant başarısızlığına birçok faktör katkıda bulunabilir ancak bakteriyel plak varlığı peri-implant doku hastalık gelişiminde önemli bir faktördür (Caton ve ark., 2018).



Şekil 2.3: Peri-implantitis vakasında sondalamada 7 mm cep derinliği, kanama varlığı ve kemik kaybını gösteren intraoral radyografi (Sharma & Sood, 2016).

Sağlıklı peri-implant dokularda plak birikiminin bölgede bir enflamatuvar reaksiyon başlatması, başarılı ve başarısız implantların çevresindeki plak miktar ve

içeriklerinin farklı olması, peri-implant hastalığının deneysel olarak plak birikimi ile oluşturulabilmesi, peri-implant enflamasyonu antimikrobiyal ajanlarla gerilemesi ve implant başarısının iyi bir ağız hijyeni ile ilişkisini gösteren çalışmalar hastalık gelişiminde plağın rolünü işaret etmektedir (Şekil 2.3.). Mikroorganizmaların peri-implantitise neden olmada önemli bir rol oynadığı görüşünü destekleyen beş kanıt dizisi vardır: implantlar üzerinde plak birikiminin peri-implant mukozitisi indükleyebileceğini gösteren bir deney, başarılı ve başarısız implantlarla ilişkili mikroflorada belirgin kantitatif ve kalitatif farklılıkların gösterilmesi, mikroflora ve peri-implantitis kompozisyonunda değişikliklere yol açan plak tutucu ligatürlerin hayvanlara yerleştirilmesi, peri-implantitisli hastaların klinik durumunu iyileştiren antimikrobiyal tedavi ve ağız hijyeni düzeyinin implant tedavisinin uzun vadeli başarısı üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlar (Mombelli & Lang, 1998).



Şekil 2.4: Periodontal (a) ve peri-implant dokuların (b) şematik gösterimi

Peri-implant dokularda periodontal ligament eksikliği belirgindir. İmplant yüzeyinde biyofilm (yeşil olarak işaretlenmiş) birikmesi, sonuçta peri-implant mukozasında enflamasyon olan peri-implant mukozitis (c) ile sonuçlanır. Bu enflamasyonun ilerlemesi, destekleyici kemik dahil peri-implant dokuların tahrip olmasına yol açar ve peri-implantitis (d) ile sonuçlanır (Belibasakis, Charalampakis, Bostanci, & Stadlinger, 2015).

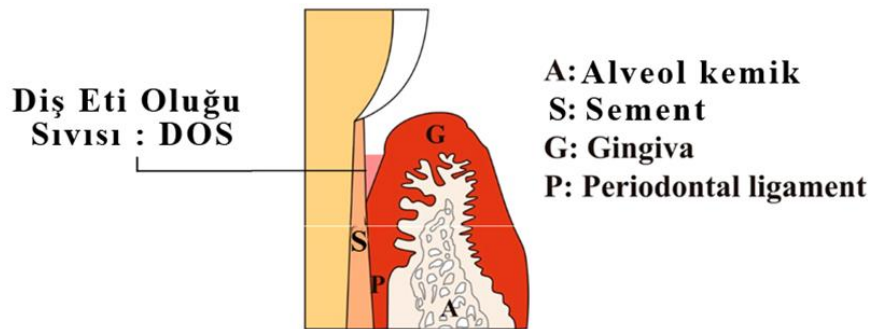
Peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri, implant çevresinde peri-implant mukozitis ya da peri-implantitis tanısı konulmadan görülebilecek olan enflamasyonla ilişkili olmayan durumlardır. Diş kaybını takiben normal iyileşme hem sert hem de yumuşak doku eksiklikleri ile sonuçlanan alveol kemiği boyutlarının azalmasına yol açar (Berglundh ve ark., 2018). İmplant bölgelerindeki sert ve yumuşak doku eksiklikleri çok sayıda faktörden kaynaklanabilir. Diş çekimi, travma, periodontitis, peri-implantitis, endodontik enfeksiyonlar gibi bulaşıcı hastalıklar, büyüme ve gelişme, sinüs tabanının genişlemesi, anatomik ön koşullar, mekanik aşırı yüklenme, ince yumuşak dokular, keratinize mukoza eksikliği, yanlış konumlanma gibi doğal rezorpsiyon süreçlerini kapsar (Hämmerle & Tarnow, 2018).

2.5. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI

İnsan diş eti oluğu sıvısı (DOS) on dokuzuncu yüzyılda keşfedilmiştir. Kompozisyonu ve oral savunma mekanizması 1959'da Brill ve Björn tarafından belirtilmiştir (Brill & Björn, 1959). 1950'lerin sonlarında Brill ve Krasse, deney hayvanlarında diş eti sulkusuna yerleştirilen filtre kağıdında sistemik dolaşıma enjekte edilen bir boyayı tespit edebildiklerini göstermişlerdir (Brill & Krasse, 1958). Engelberg ve arkadaşları ise diş eti stimülasyonundan sonra kan damarlarının vasküler geçirgenliğinde bir artış olduğunu ve sulkus içinde sıvı birikmesine neden olduğunu

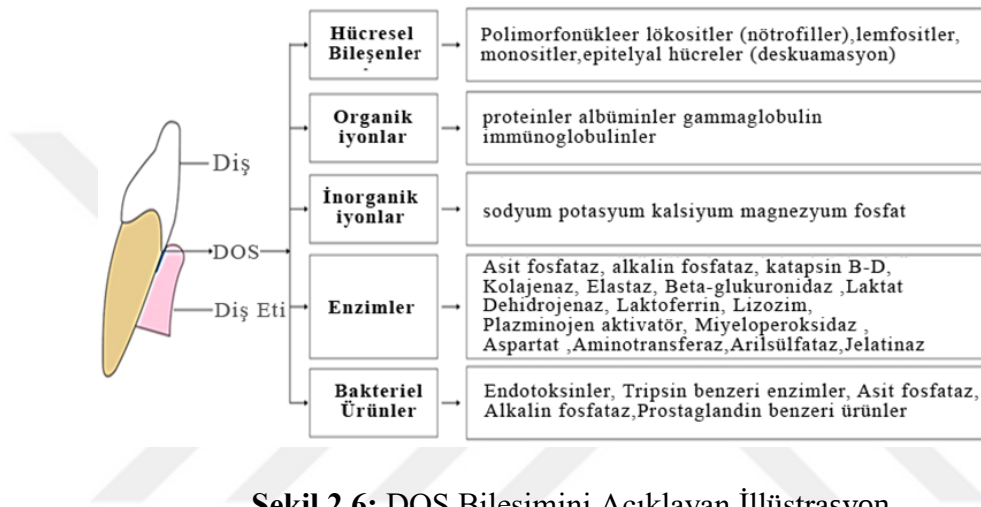
gözlemlemişlerdir (Egelberg, 1966). 1970'lerde yapılan çalışmalar, diş eti oluşu sıvısındaki konakçı yanıtının enzimlerini ve diğer göstergelerini belirlemeye başlamışlardır (Attström & Egelberg, 1970; Goodson, Dewhirst, & Brunetti, 1974). Ancak DOS'un periodontitis patogenezinin araştırılmasındaki kullanımına 1980'lere kadar başlanmamıştır (Socransky, Haffajee, Goodson, & Lindhe, 1984).

DOS sağlıklı durumlarda bir hücreler arası doku sıvısı olarak ifade edilirken enflamasyon durumunda miktarı artan ve serum proteinlerini de içeren enflamatuvar bir eksuda olarak ifade edilmektedir (Lamster & Ahlo, 2007). DOS temel olarak dokular, enflamatuvar araçlar, serum transudası (diş eti sulkusunda bulunur), subgingival mikrobiyal plak, hücre dışı proteinler ve hücreler, bakteriyel antijenler ve bakteri kaynaklı proteinler gibi lokal bozulma ürünlerini içerir bu nedenle DOS gingivitis ve periodontitiste sulkus ve periodontal ceplerdeki enflamatuvar göstergeleri tespit etmek ve proteomik analiz için yaygın olarak kullanılmaktadır (Lamster, 1997; Lin ve ark., 2015). DOS, kan damarlarının diş eti pleksusu damarlarından köken alır (Şekil 2.4.). DOS, sadece küçük miktarlarda olmasına rağmen sağlıklı gingival sulkuslardan izole edilebilir. Sağlıklı periodonsiyumda DOS, bir ozmotik gradyan tarafından üretilen diş eti dokusu interstisyel sıvısının transudasını temsil eder (Alfano, 1974).



Şekil 2.5: Sağlıklı Bir Denekte DOS'un Anatomik Yeri.

Şekil 2.6'da ise DOS bileşiminin ayrıntıları gösterilmektedir. Bu kompozisyon sağlıklı ve hastalıklı durumlarda değişiklik gösterir (S. P. Barros, Williams, Offenbacher, & Morelli, 2016). Hastalık sürecinde ortaya çıkan enflamatuvar yanıt ürünleri DOS'ta bulunabilir. Bu tür bileşenlerin varlığının izlenmesi periodontal hastalık durumunun veya periodontal tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde önemlidir (Toker, Marakoglu, & Poyraz, 2006).



Şekil 2.6: DOS Bileşimini Açıklayan İllüstrasyon

DOS'ta bulunan biyobelirteçler üç genel kategoriye ayrılmıştır. Bunlar; konaktan üretilen enzimler, enflamatuvar biyobelirteç ve sitokinler ve doku yıkım ürünleridir. DOS, sadece konakçı dokulardan ve serumdan değil, aynı zamanda subgingival mikrobiyal plaktan gelen biyobelirteçleri de içerir (Lamster & Ahlo, 2007). DOS hacmini seks hormonları, sirkadyen ritim, diyabet, sistemik hastalıklar gibi hasta ile ilişkili faktörler ve DOS elde etme ve değerlendirme yöntemleri ile bunlara etki eden çevresel (ısı-nem, buharlaşma vb.) faktörler etkiler (Cimasoni, 1983). Dental tedaviler, sondalama, periodontal cerrahi işlem, sigara kullanımı ve oral kontraseptifler de DOS hacmini etkiler (Subbarao ve ark., 2019).

2.6. PERİ-İMLANT OLUK SIVISI

Peri-implant oluk sıvısı (PİOS), gingival pleksusun damarlarından kaynaklanan ozmotik olayları takiben oluşan bir enflamatuvar eksüdadır (Belibasakis ve ark., 2015; Sorsa, 2003). Mevcut biyofilme enflamatuvar bir yanıt olarak bağ dokusundaki damarların geçirgenliğinin artması sonucu oluşur. DOS' a benzer şekilde kompozisyonu konak kaynaklı enzimler ve bunların inhibitörleri, enflamatuvar araçlar ve doku yıkım ürünleri, biyofilm bakterilerine yönelik üretilen antikorlar gibi moleküllerden oluşur (Wennström, Ekestubbe, Gröndahl, Karlsson, & Lindhe, 2004).

PİOS, ozmotik olarak aracılık edilen bir enflamatuvar eksüda olduğundan, peri-implant dokuların durumuna göre akış hızında ve profilde değişiklikler meydana gelir (Kaklamanos & Tsalikis, 2002). Sağlıklı peri-implant dokularda, PİOS'un difüzyonu oldukça pasif ve yavaştır. Bununla birlikte, biyofilmin neden olduğu enflamasyon (yani peri-implant mukozitis) oluşuktan sonra, hacim miktarı belirli bir bölgede önemli ölçüde artar. Diş eti enflamasyonu ve peri-implant mukozitis arasındaki güçlü klinik benzerliklere rağmen, peri-implantitis biyofilm birikimine karşı daha belirgin bir enflamatuvar yanıt oluşturmaktadır (Salvi ve ark., 2012). Sonuç olarak, PİOS analizi, klinik olarak tespit için erken metabolik ve biyokimyasal lezyonların tespit edilmesine ve osseointegrasyon sürecinin izlenmesine yardımcı olabilir ve böylece implantların uzun vadeli başarısını iyileştirebilir (Kaklamanos & Tsalikis, 2002).

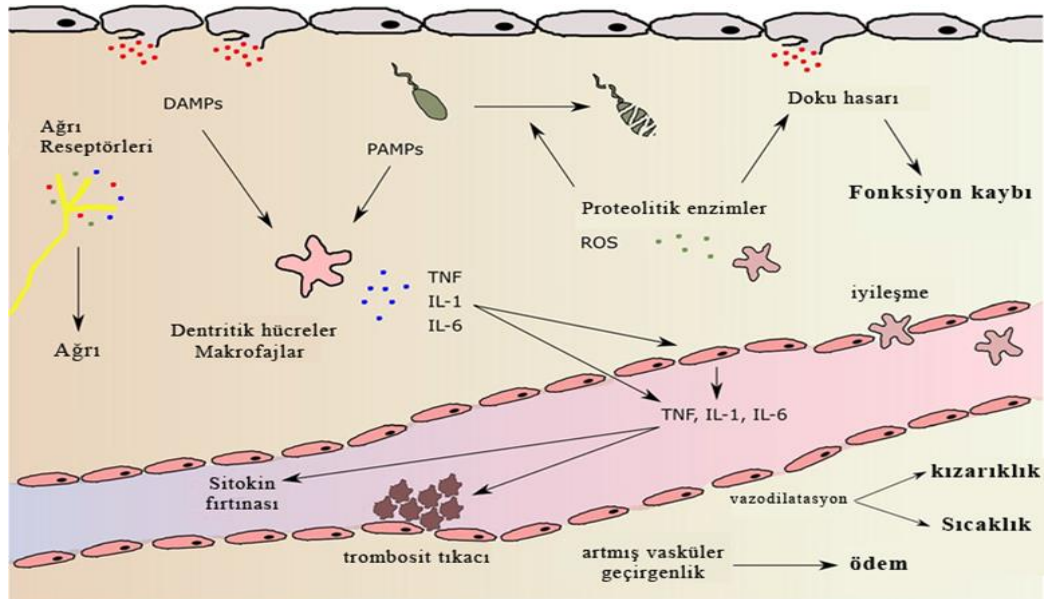
Şimdiye kadar az sayıda çalışma DOS ve PİOS içeriklerini karşılaştırmıştır (Gürlek, Gümüş, Nile, Lappin, & Buduneli, 2017; Ramseier ve ark., 2016; Recker ve ark., 2015; Xu ve ark., 2008). Bakteri sayıları neredeyse eşit olmasına rağmen, dişlerin etrafı ile karşılaştırıldığında implantların çevresinde daha yüksek sitokin seviyeleri gözlemlenmiştir. Bu farklılık implantların yüzey özellikleri, kimyasal bileşim, anatomik

ve histolojik farklılıkları ile açıklanabilir. İmplantlar ve dişler arasındaki bu farklılıklar, sitokin üretimini değiştirebilecek daha derin sulkus gibi çevresel değişiklikler yaratabilir (Nowzari, Phamduong, Botero, Villacres, & Rich, 2012).

2.7. ENFLAMASYON

Enflamasyon, vücudun yaralanmaya karşı verdiği fizyolojik bir cevaptır. Enflamatuvar yanıt, akut ve kısa süreli olabildiği gibi kronik de olabilir ve çözülmediğinde patolojik durumlara yol açar. Enflamatuvar sürece dahil olan reaksiyonlar içinde en önemlilerinden biri vücuda giren yabancı maddelerin tanımlanması ve tanınmasıdır (Van Dyke, 2008). İnsan vücudu sürekli olarak zararlı dış uyaranlara maruz kalır. Enflamasyon; enfeksiyon, travma, cerrahi işlem, yanıklar, iskemi veya nekrotik doku gibi uyaranlara karşı düzenlenebilir bir yanıttır (Medzhitov, 2008, 2010).

Enflamasyonun beş klinik bulgusu vardır (Şekil 2.7.). Bunlar kızarıklık, şişme, ısı, ağrı ve işlev bozukluğudur. Bu bulgular hem yerel hem de sistemik enflamasyona eşlik eder (Medzhitov, 2010).



Şekil 2.7: Beş Ana Enflamasyon Belirtisine Yol Açan Olayların Özeti

Lokal enflamatuvar bir olay sırasında doku ve vasküler değişiklikler; beş kardiyak enflamasyon belirtisi koyu renktedir, DAMP'lar hasarla ilişkili moleküler paternler; PAMP'ler patojene bağlı moleküler paternler; ROS (Varela, Mogildea, Moreno, & Lopes, 2018).

Bu olayların toplamı, yarar sağlamak için biraz zarar vermek zorunda kalabilir. Aslında, işlev bozukluğu, kökenlerine bakılmaksızın tüm enflamatuvar olaylara eşlik eden tek enflamasyon belirtisidir (Medzhitov, 2010). Lokal enflamasyon nedeniyle oluşan doku ödemi, dokulardaki hipoksiyi artırabilir, bu da kendi başına enflamasyonu teşvik eder (Schwartz, Eltzschig, & Carmeliet, 2011).

Plak kaynaklı gingival enflamasyon diş etinde lokalize olan ve dişlerde mikrobiyal bir biyofilm birikimi ile başlayan çeşitli gözlenebilir enflamasyon semptomları sergileyebilir (NP, 2018). Biyofilm ile konağın immün-enflamatuvar yanıtı arasındaki denge diş plağı birikimi sonucu bozulur ve diş etinde enflamasyon başlar. Endokrinopatiler, hematolojik durumlar, diyet ve ilaçlar gibi çeşitli sistemik faktörler, immün-enflamatuvar yanıtı değiştirebilir (Zmora, Bashiardes, Levy, & Elinav, 2017).

Bakteriyel bileşenler / virölans faktörleri, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynarlar ve lipopolisakaritler (LPS), peptidoglikanlar, lipotekoik asitler, fimbria, proteazlar, ısı şok proteinleri ve toksinler gibi maddeleri içerirler (Madianos, Bobetsis, & Kinane, 2005). Teoride, normal diş eti enflamasyonun histolojik bulgularını içermez, ancak bu ideal durum mikroskobik doku kesitlerinde çok nadir görülür. Bunun nedeni, çoğu insan diş eti dokusunun, görünüşte klinik olarak ne kadar sağlıklı olsa sürekli mikrobiyal plak varlığından dolayı hafif enflame olmasıdır. Sağlıklı durumda bile, diş etinde ağırlıklı olarak nötrofiller veya polimorfonükleer lökositlerden oluşan bir lökosit infiltrasyonu vardır. Bu lökositlerin birincil amacı dokulardan diş eti oluşu bölgesine veya diş eti cebine göç ettikten sonra bakterileri fagosit etmektir. Subgingival plak

örneği, mikroskop altında görüntülendiğinde, her zaman plak mikroorganizmaları ve nötrofiller izlenir. Nötrofiller, periodontal cebe veya diş eti oluğuna alınır. Bakteriler epitel hücrelerine zarar verdiğinden, epitel hücrelerinin serbest bıraktığı sitokinler lökositleri (ağırlıklı olarak nötrofiller) diş eti oluğuna çeker. Diş eti oluğundaki nötrofiller bakterileri fagosit ederek sindirebilir ve bakterileri cepten çıkarabilir. Nötrofil bakteri ile aşırı yüklenirse, degranüle olur veya "patlar". Nötrofillerden salınan toksik enzimler doku hasarına neden olur. Nötrofiller hem yararlı hem de potansiyel olarak zararlı olarak görülebilir. Nötrofil savunması bazı durumlarda bakteri yükünü azaltır ve enflamasyonun ilerlemesini engeller. Bununla birlikte, mikrobiyal plak aşırı yüklenmesi varsa, nötrofiller ve epitel hücrelerinin bariyeri enfeksiyonu kontrol etmek için yeterli olmaz enflamasyon şiddetlenir ve klinik olarak gingivitis şeklinde görülür. Çoğu birey, 10-20 günlük plak birikiminden sonra klinik gingivitis belirtileri gösterir (Van der Weijden ve ark., 1994).

Gingivitiste, kızarıklık, şişlik ve sondalama ile diş eti kanamasında artış görülür. Bu aşamada, etkili plak kontrol önlemleri ile plak çıkarılırsa gingivitis geri dönüşlüdür. Diş eti enflamasyonunun erken evrelerinde, klinik değişiklikler oldukça belirsizdir. Ancak dokuların mikroskopik incelemesi, belirgin histopatolojik değişiklikleri ortaya çıkarır. Bunlar kan damarı ağındaki değişiklikleri içerir. Kandaki serum transüdası ve proteinler ödeme neden olur ve dokuya enflame hücre veya lökosit akışı olur. Enflamatuvar hücreler arasında lenfositler, makrofajlar ve nötrofiller bulunur. Makrofajlar ve nötrofiller, bakterileri fagosit eder, lenfositler ise daha çok mikroorganizmalara karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturmada rol oynar. Periodontitis ise klinik olarak epitelin kök yüzeyi boyunca apikale göçü veya klinik ataçman kaybı, derin cepler ve krestal kemik kaybı ile karakterizedir. Periodontitis sırasındaki değişiklikler, kemik kaybı ve epitelyal yapının apikale göçü geri döndürülemez. Periodontal

hastalıkların patojenik süreçleri, büyük ölçüde mikrobiyal olarak indüklenen doku tahribatına konakçı yanıtının bir sonucudur. Bu yıkıcı süreçler bakteriler tarafından başlatılır, ancak konakçı hücreler tarafından yayılır ve doku harabiyetiyle sonuçlanır (Kinane, 2001).

2.7.1. Enflamatuvar Yanıtı Düzenlemede Bağışıklık Hücrelerinin Rolü

Tam gelişmiş bir enflamasyonda, nötrofiller dokulara ulaşan ve yerleşen ilk bağışıklık hücreleridir. En önemli fonksiyonları fagositozudur. Ek olarak nötrofiller reaktif oksijen türleri (ROS) sentezler. ROS hem hücre içi hem de hücre dışı olarak bulunur. Hücre içi ROS, proenflamatuvar proteinlerin öncülerinin parçalanması yoluyla daha fazla enflamasyonu tetikleyecek bir grup protein olan aktif bir enflamasyon oluşumunu sağlar (H. Griffiths, D. Gao, & C. Pararasa, 2017; Mittal, Siddiqui, Tran, Reddy, & Malik, 2014).

Birikmiş ROS, enflamasyonun çözüldüğü anı belirlemede de önemli bir rol oynar (H. R. Griffiths, D. Gao, & C. Pararasa, 2017) ayrıca hücre büyümesini, farklılaşmasını ve apoptozu düzenleyen önemli sinyal molekülleri olarak da görev yaparlar (Mittal ve ark., 2014). Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlardaki ROS, hem lokal hem de uzak dokular için zararlıdır. Özellikle hidroperoksitler, enflame dokudan dökülebilir ve dolaşıma ulaşabilir, burada kan hücrelerine, plazma proteinlerine zarar verebilir ve hatta eksozom adı verilen küçük veziküller yoluyla uzak dokulara ulaşabilirler (Tafari ve ark., 2016). Enflamasyonun çözülme zamanlaması kritiktir, çünkü enflamatuvar sürecin aktif kalması riski vardır, bu nedenle ROS ve oksidatif hasar devam eder (H. R. Griffiths ve ark., 2017).

Ayrıca nötrofiller monositlerin dokulara göçünü destekleyen kemoatraktan proteinleri de serbest bırakır. Burada, monositler M1 veya M2 gibi makrofajlara ayrılır. M1 makrofajları ayrıca ROS üretir ve diğer bağışıklık hücrelerini toplar, M2 makrofajları daha sonraki bir aşamada hareket ederken, büyüme faktörlerini serbest bırakarak doku onarımını teşvik eder (H. R. Griffiths ve ark., 2017; Mittal ve ark., 2014). M1 makrofajları proenflamatuvar sitokinleri üretir ve bu sitokinler M1 makrofajların sistemik etkilerini indükler (Atsumi ve ark., 2007; Bach ve ark., 2013; Medzhitov, 2008). Makrofajların fenotipi metabolizmaya güçlü bir şekilde bağlıdır, M1 hücreleri esas olarak glikolitik, M2 hücreleri ise yağ asitlerini okside eder (H. Griffiths ve ark., 2017). Laktat gibi metabolitlerin birikmesinin ve besinlerin yerel konsantrasyonunun M2 farklılaşmasının zamanlamasını etkilediğine inanılmaktadır (H. Griffiths ve ark., 2017).

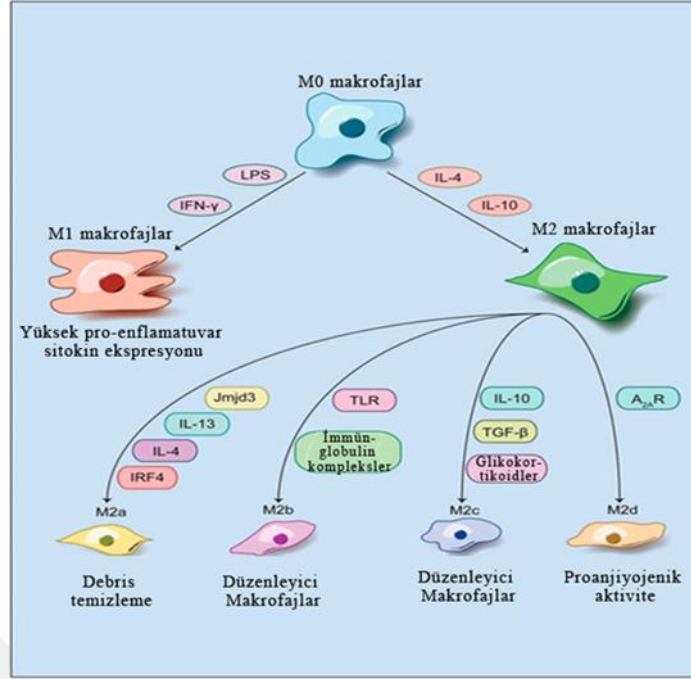
2.7.2. Enflamasyonun Etkinleştirilmesi ve Makrofajların Rolü

En önemli immün sistem hücrelerinden biri olan makrofaj, konağın periodontal patojen enfeksiyonuna karşı savunmasında önemli bir rol oynar (Jiyeon Yang, Zhang, Yu, Yang, & Wang, 2014). Monosit / Makrofaj, kemik iliğindeki progenitörlerden köken alır ve periferik kana girer (Epelman, Lavine, & Randolph, 2014; Wynn, Chawla, & Pollard, 2013). Homeostaz ve enflamasyon sırasında, dolaşımdaki monositler damar dışına çıkarak dokulara göç eder. Lokal büyüme faktörlerine, pro-enflamatuvar sitokinlere ve mikrobiyal ürünlere maruz kaldıktan sonra makrofaj olarak farklılaşırlar (Epelman ve ark., 2014; Nourshargh & Alon, 2014). Makrofajların ise birden fazla işlevi vardır: Patojenlerin, enfekte olmuş, debris ve ölü hücrelerin fagositozu, büyük histouyumluluk kompleksi (MHC) molekülleri ile ilişkili olarak işlenmiş antijenlerin

gösterilmesiyle antijen sunumu ve IL-1, IL-6, TNF- α ve benzeri olmak üzere farklı tipte sitokinlerin üretimi (Sica, Erreni, Allavena, & Porta, 2015; Wynn ve ark., 2013).

Makrofajlar, bir fenotipten diğerine geçebilen dikkat çekici plastik hücrelerdir (Mantovani ve ark., 2004). Monositler / makrofajlar, mikrobik enfeksiyonlara karşı konak savunmasını mobilize etmede kilit rol oynar. Gen ekspresyonunun seçiciliği, makrofajları M1 veya M2 tipine dönüştürebilir ve hem M1 hem de M2 makrofajların plastisitesi ve farklılaşması periodontal hastalığın gelişiminde önemli roller oynayabilir (Jingmei Yang ve ark., 2018).

İnsan ve farelerde, hücre yüzey biyobelirteçlerinin sentezine, spesifik faktörlerin üretilmesine ve biyolojik aktivitelere dayanarak birkaç makrofaj sınıfı tanımlanmıştır. Farklı fonksiyonlara sahip iki ana makrofaj alt popülasyonu, klasik olarak aktive edilmiş veya enflamatuvar (M1) ve alternatif olarak aktive edilmiş veya anti-enflamatuvar (M2) makrofajları tanımlanmıştır. İki farklı M1 / M2 fenotipinin bu fenomeni “makrofaj polarizasyonu” olarak adlandırılır (Şekil 2.8.). Dokuda bulunan sitokinler makrofaj polarizasyonunu yönlendirebilir (Biswas & Mantovani, 2012; Cassetta, Cassol, & Poli, 2011).



Şekil 2.8: Makrofaj Polarizasyonunun Şematik Gösterimi (Y. Wang, Smith, Hao, He, & Kong, 2019).

M1 makrofajları tipik olarak IFN- γ ve TNF- α gibi Th1 sitokinlerini veya bakteriyel lipopolisakkaritleri (LPS) tanıma ile indüklenir. Bu makrofajlar yüksek seviyelerde proenflamatuvar sitokinler TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-12, IL-23 ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ve düşük seviyelerde IL-10 üretir ve salgılar. Fonksiyonel olarak, M1 makrofajları, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz sisteminin aktivasyonu ve sonrasında ROS aktivasyonu yoluyla enfeksiyon sırasında patojenlerin uzaklaştırılmasına katılır. Bu nedenle, M1 makrofajı güçlü antimikrobiyal ve anti-tümöral aktiviteye sahiptir ve ROS kaynaklı doku hasarına aracılık eder ve doku rejenerasyonunu ve yara iyileşmesini bozar. Bu tür doku hasarlarına karşı korunmak için, kronik enflamatuvar yanıt, M2 makrofajlarının anti-enflamatuvar fonksiyonu tarafından yönlendirilen düzenleyici mekanizmalar tarafından inhibe edilir (Bashir, Sharma, Elahi, & Khan, 2016; Mantovani ve ark., 2004).

M2 makrofajları IL10, TNF- β ,IL-1R tip II, IL-1Ra gibi anti-enflamatuvar moleküllerin gen ekspresyonunu artırarak enflamasyonun çözülmesini destekler. M2 makrofajları ayrıca, çöpçü reseptörleri CD163, Stabilin-1 ve c-tipi lektin reseptörleri CD206, CD301, dektin-1 ve CD209 dahil olmak üzere yüksek seviyelerde hücre içi reseptör sentezler (Porta, Riboldi, Ippolito, & Sica, 2015; Schultze & Schmidt, 2015). Farklı makrofaj fenotiplerinin proenflamatuvar, antienflamatuvar ve hatta keşfedilmemiş diğer fonksiyonlar sergilemeleri ile birlikte, iyi organize olmuş bir düzende bulunmaları doku homeostazı için vazgeçilmezdir (Pajarinen ve ark., 2019). M1 / M2 oranındaki düzensizlik, ateroskleroz, obezite, fibroz ve sistemik skleroz gibi birçok enflamatuvar hastalığın patogeneğinde rol alabilir (Sima & Glogauer, 2013).

Makrofajlar, enflamasyonun tüm aşamalarında aktif olarak yer alır. Efektör ve düzenleyici hücreler olarak rolleri artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Makrofajların önemli bir özelliği de doku özgüllüğüdür. Monositler kan dolaşımı dışına çıktıklarında makrofaj olarak ifade edilirler ancak monositin çıktığı doku tipine göre makrofaj fonksiyon ve özelliklerinde ciddi farklılıklar bulunur. Makrofajlar bulundukları dokulara özgü özelliklere sahiptirler örneğin karaciğerin Kupffer hücreleri ve akciğer alveollerinin makrofajları görünüşte benzer olsalar da, farklı patojenlere ve patojenik olmayan uyaranlara karşı farklı yanıtlar verirler (Hatice Hasturk, Kantarci, & Van Dyke, 2012).

Makrofajlar, enflamasyonun koordineli çözülmesinde ve doku homeostazının sağlanmasında önemli rol oynar (Zadeh, Nichols, & Miyasaki, 1999). Mikroorganizmalara, bakterilere ve bunların virülans faktörlerine (örn. Kapsül, lipopolisakarit, fimbria) yönelik enflamatuvar sürecin ilk adımı sırasında, yerel kan damarlarının vazodilatasyonuna neden olan nöropeptitlerin eş zamanlı salımı ile sitokinlerin reseptör aracılı üretimini tetikler. Bu aşamada kemoatraktant proteinlerin

(kemokinler) üretilmesi, damarları terk eden ve mikrobiyal invazyon bölgesine göç eden ilk savunma hattı olan nötrofilin çekilmesiyle sonuçlanır. Bu adım kritiktir ve etkili bir savunma sisteminin oluşturulmasında önemli bir rol oynar. Nötrofillerin ardından makrofajlar gelir. Bu genellikle diş eti kanaması, şişmesi ve kızarıklığı gibi oral enflamasyon klinik bulgularının saptanabildiği adımdır (Page & Schroeder, 1976).

Hematopoietik kökenli miyeloid hücreler olarak, makrofajların genel rolü, yumuşak dokulardaki patolojik değişiklikleri sınırlamak veya enflamatuvar yanıtı bir sonraki seviyeye yükseltmektir (Janeway Jr & Medzhitov, 2002; Medzhitov & Janeway, 1997). Makrofajların başlıca fonksiyonları arasında, istilacı bakterilerin ortadan kaldırılması, diğer hücrelerin enfeksiyon bölgesine alınması, fazla nötrofillerin temizlenmesi, sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ve lenfosit aracılı adaptif bağışıklık yanıtının aktivasyonu bulunur. Bu fonksiyonların net sonucu, iyileşme ile tam çözülme, enfeksiyonun fibroz doku ile sınırlanması ve skar dokusu oluşumu veya enflamasyonun çözülmemesi sonucu kronik enflamatuvar lezyonun oluşması şeklindedir (Hatice Hasturk ve ark., 2012).

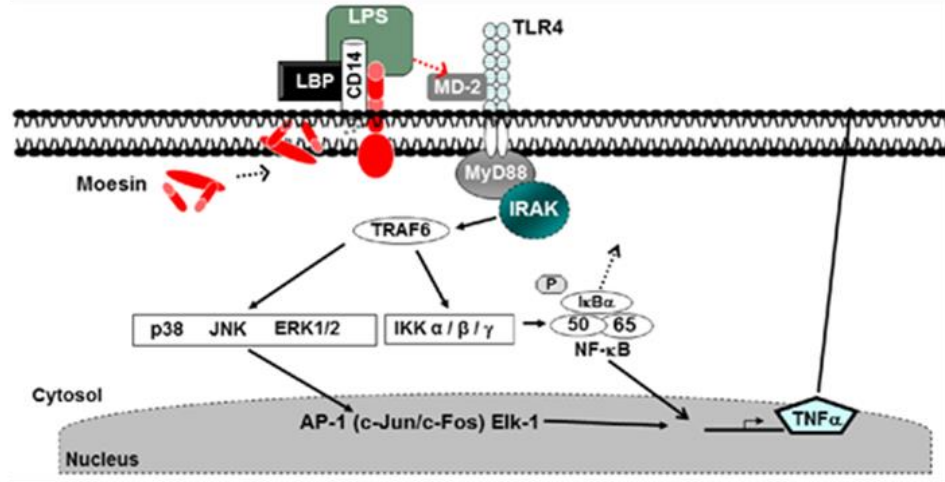
Enflamatuvar sürecin uzaması ve kronik hale gelmesi durumunda, enflamasyonun aracılık ettiği doğrudan doku tahribatı nedeniyle alveol kemiği dahil yumuşak ve sert dokuların yıkımı gözlenir (D. Graves, 2008; H Hasturk ve ark., 2006; Li ve ark., 2011; McCauley & Nohutcu, 2002). Nötrofillerle birlikte makrofajlar, LPS'ler gibi belirli yüzey moleküllerini tanıyan ve bağlayan yüzey reseptörleri yoluyla mikroorganizmaların ve yabancı maddelerin fagositozundan ve sindirilmesinden sorumludur (Medzhitov & Janeway, 1997). Bu reseptörler, konakçı ile bakteriler arasında ayırım yapmak için anahtar bileşenlerdir ve toll-benzeri reseptörler (TLR) adı verilen patojen tanıma reseptörleri

olarak tanımlanır (K. V. Anderson, 2000; Duffield ve ark., 2006; Schiff-Zuck ve ark., 2011).

TLR ailesi, en iyi karakterize edilen patojen tanıma reseptörleri sınıfıdır. TLR'ler, mikroorganizmalar tarafından geniş ölçüde paylaşılan konak moleküllerinden ayırt edilebilen molekülleri tanıyan reseptörlerdir. TLR'ler, LPS, bakteriyel lipoproteinler ve lipoteikoik asitler, flagellin, bakteri ve virüslerin CpG DNA'sı, çift sarmallı Ribonükleik asit (RNA) ve tek sarmallı viral RNA dahil olmak üzere birden fazla antijenik yapıyı tespit eder (Iwasaki & Medzhitov, 2004).

TLR'ler antijenlere bağlandığında, bir dizi hücre içi olay başlatılır ve işlem sitokinlerin, kemokinlerin ve antimikrobiyal peptitlerin üretimine yol açar (Donati, Liljenberg, Zitzmann, & Berglundh, 2009). Bağlama dört farklı adaptörle yapılabilir. Her adaptör, hücrenin çekirdeğinde Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B) yolunu uyaran çeşitli sitokinler üretme potansiyeline sahiptir. TLR'lerin bilinen adaptör proteinleri, MyD88, adaptör proteini içeren toll-interlökin-1 reseptör alanı (TIRAP), adaptör indükleyen interferon-B (TRIF) ve TRIF ile ilişkili adaptör molekülü (TRAM) içeren toll-interlökin-1 reseptör alanıdır. TLR'ler ayrıca interlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz (IRAK) ve TNF reseptörü ile aktive edilen faktör 6 (TRAF6)'yı kullanır (Jiang, Akashi, Miyake, & Petty, 2000).

Farklı TLR'ler farklı yanıtlara neden olur; örneğin dentritik hücrelerde TLR-4 ve lipopolisakkarit (LPS) etkileşimi, IL-12 gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar (Şekil 2.9.). TLR-2 ve TLR-4'ün oral doku hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir. Aynı TLR, farklı hücre içi adaptör proteinleri yoluyla farklı yanıtları tetikleyebilir (Alexopoulou, Holt, Medzhitov, & Flavell, 2001; Kaisho & Akira, 2002; Krutzik & Modlin, 2004; Watters, Kenny, & O'Neill, 2007; Zhu ve ark., 2015).



Şekil 2.9: Makrofajlarda LPS Tanıma ve Sinyal Verme

LPS reseptörü olarak işlev gören bir küme ve oral enflamatuvar hastalıklarda makrofaj aracılı doğuştan gelen bağışıklık yanıtında ve TLR4 aracılı örüntü tanınmasında önemli bir rol oluşturan moesin de dahil olmak üzere çoklu moleküllerin dinamik ilişkisini içeren LPS'nin tanınması için bir model gösterir (Hatice Hasturk ve ark., 2012) .

TLR yolağının tanınması enflamasyonda çok önemli bir aşamadır. Tanınmadan sonra, makrofajlar da dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinden NF-κB yolundan birçok sitokin salınır (Uehara & Takada, 2007). Makrofajlar, antijeni verimli bir şekilde sindirir, MHC sınıf II moleküllerini sentezler ve T hücreleri üzerinde kositümülör uyarıcı aktiviteye sahiptir. Makrofajlar, mikro ortam tarafından fenotipik olarak polarize edilebilir. Klasik olarak aktive edilmiş makrofajlar (M1), IFN-γ ve LPS tarafından aktive edilirken alternatif olarak aktive olan makrofajlar (M2) IL-4 veya IL-13'e yanıt olarak üretilir (Martinez, Helming, & Gordon, 2009).

Makrofajlar tarafından sitokin ve kemokin üretimi, bağışıklık yanıtında ve enflamasyon sürecinde önemli bir adımdır. Sitokinler birbirleriyle etkileşime girer, sinyalleşmeyi güçlendirir, hücre yüzeyi reseptörlerini modüle eder ve hücre işlevi üzerinde sinerjik veya antagonistik etkileşimler gerçekleştirir (Balkwill & Burke, 1989). Yanıtı düzenleyen sadece bir sitokin varlığı değildir, aynı aracı maddenin

konsantrasyonu da bir yanıtın sonucunu etkileyebilir (Gemmell, Marshall, & Seymour, 1997). Salgılanmaları, birçok bağışıklık sistemi hücresinin çekirdeğindeki NF- κ B'ye bağlıdır (Baldwin Jr, 1996). Makrofajlara ek olarak sitokinler hem epitel hücreleri, fibroblastlar gibi yerleşik hücreler hem de periodontal dokulardaki nötrofiller gibi diğer fagositler tarafından üretilebilir (Ara ve ark., 2009).

Mikrobiyal tanımadan sonra, doğuştan gelen yanıtta TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler hastalık patogenezinde iletişimi ilk başlatanlardır (Garlet, 2010). IL-1 β ve IL-6, özgün doğal sitokinlerdir ve karakteristik olarak, makrofajlar tarafından yüksek oranda üretilen ve osteoklastogenez süreçlerinde yer alan enflame hücre göçü ile ilişkilendirilmişlerdir (D. T. Graves, Fine, Teng, Van Dyke, & Hajishengallis, 2008). TNF- α , hücre göçünden doku yıkımına kadar birçok işlevi olan çok rollü bir sitokindir. Yapışma moleküllerinin artırılmasını indükler, kemokin üretimini uyarır ve enfekte ve enflame bölgelere hücre göçünde rol oynar. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi diğer özel doğuştan gelen bağışıklık pro-enflamatuvar sitokinlerinin üretimini artırır (Dinarello, 2000). TNF- α ayrıca, matris metaloproteinazlar (MMP'ler) ve RANKL aracılığı ile hücre dışı matris (ECM) bozulması ve kemik rezorpsiyona yol açar (D. T. Graves & Cochran, 2003).

Makrofaj tarafından üretilen kemokinler, periodontal yara iyileşmesi sırasında osteoblast migrasyonu ve aktivasyonunu artırarak kemik yeniden şekillendirme sürecine katkıda bulunur (Hatice Hasturk ve ark., 2012). Makrofaj fonksiyonunun önemli bir anahtar aracısı, membran fosfolipidlerinin hidrolizinden türetilen prostaglandinlerdir. Fosfolipaz A2, eikosanoidler olarak bilinen bir grup küçük lipitin öncüsü olan araşidonik asidi zar fosfolipitlerinden ayırır. Eikosanoidler genellikle enflamatuvar ajanlar olarak işlev görür (Lewis, 1990). Enflame oral dokular önemli ölçüde prostaglandin sentezler

(Mendieta, Reeve, & Romero, 1985). Prostaglandin E2, alveol kemiği rezorpsiyonunun en güçlü uyarıcısıdır (Goodson, Dewhirst, & Brunetti, 1974). Oral lezyonlarda prostaglandin E2, esas olarak makrofaj benzeri hücreler içinde lokalizedir ve bakteri LPS'si ile uyarıldığında salgılanır (Löning, Albers, Lisboa, Burkhardt, & Caselitz, 1980). Periodontal ligament hücreleri sürekli olarak prostaglandin E2 üretir. Bu salgı, IL-1 β , TNF- α ve paratiroid hormonu ile güçlendirilir (Richards & Rutherford, 1988). Prostaglandin E2, hücreler üzerinde iki fazlı bir etkiye sahiptir; yüksek dozlarda immünoglobulin G (IgG) düzeylerini düşürür ancak düşük dozlarda bunları artırma potansiyeli vardır. IL-4 ile kombine edildiğinde, düşük dozlarda prostaglandin E2, IgG üretiminde sinerjik bir artışa neden olur, bu da prostaglandin E2 için bağışıklık düzenleyici bir rolünü göstermektedir (Harrell & Stein, 1995).

Doğrudan veya makrofajlar üzerindeki etkisiyle bakterilerin LPS'sinin, osteoblastlar ve / veya stromal hücreler içeren osteoklast öncül kültürlerine eklendiğinde kemik rezorpsiyonunu uyurabildiği gösterilmiştir (Iino & Hopps, 1984). Oral enfeksiyonda enflamasyon kaynaklı ve makrofaj aracılı kemik kaybı, RANKL, IL-1, IL-6, TNF- α ve prostaglandin E2 gibi osteoklastogenezi düzenleyen karmaşık enflamatuvar sinyalleri ve sitokin ağlarını içerir (Henderson, Nair, Ward, & Wilson, 2003).

RANKL, RANK, Osteoprotegerin (OPG)'nin, osteoklastların ve osteoklast öncüllerinin farklılaşması, aktivasyonu ve hayatta kalmasında doğrudan rol oynayan kemik yeniden şekillenmesinin anahtar düzenleyicileri olduğu bilinmektedir (Yasuda ve ark., 1998). RANKL, osteoblastlar, stromal hücreler, kondrositler ve diğer mezenkimal hücreler tarafından sentezlenir. Aktive edilmiş T ve B hücreleri ayrıca RANKL sentezleyebilir (Theill, Boyle, & Penninger, 2002). RANK, osteoklast progenitörleri, olgun osteoklastlar, kondrositler, monositler / makrofajlar ve dendritik hücreler

tarafından sentezlenir (D. M. Anderson ve ark., 1997). OPG'nin fibroblastlar ve PDL hücreleri gibi periodontal doku hücreleri tarafından sentezlendiği bilinmektedir (Y.-C. G. Liu, Lerner, & Teng, 2010). RANKL aktivitesinin OPG ile bloke edilmesi, romatoid artrit, osteoporozda, kansere bağlı kemik metastazında ve diyabetle ilişkili alveol kemiği yıkımında kemik kaybını önemli ölçüde inhibe ederek, osteoklastogenezde RANKL, RANK, OPG üçlüsünün kritik rolünü teyit eder (Mizuno ve ark., 1998). Patojenler, stres veya patoloji, proenflamatuvar sitokinler aracılığı ile TLR-2 aktivasyonuna ve osteoklastik aktivitede artışa neden olur (Song ve ark., 2009). LPS doğrudan veya TLR yoluyla farklı hücre tiplerini uyarak osteoklast gelişimini ve aktivitesini indükleyebilir. Dolayısıyla, TLR'ler kemik mikro ortamındaki enflamatuvar yanıtı etkileyebilir ve enflamasyona bağlı osteoklastogenez ve kemik kaybının modüle edilmesinde kritik bir rol oynayabilir (Hatice Hasturk ve ark., 2012).

2.8. MAKROFAJ BİYOBELİRTEÇLERİ

Kemokinler, lökosit göçünü koordine ederek enflamatuvar reaksiyonları başlatıp arttıran küçük proteinler ailesidir. İsimleri, kemotaktik sitokinlerin kısaltmasıdır. Kemokinler yakındaki duyarlı hücrelerde kemotaksiyi indükleri için bu şekilde isimlendirilmişlerdir. Kemokinler yapısal olarak birbirlerine benzerler ve korunmuş bir sistein yapısal motifinde (C, CC, CXC, CX3C) ilk iki sisteinin sayısına ve aralığına göre dört alt gruba ayrılırlar (Zlotnik & Yoshie, 2000).

Kemokinler, hedef hücrelerinin yüzeyindeki karşılık gelen kemokin reseptörlerine bağlanarak biyolojik işlevlerini ortaya çıkarırlar. Kemokin reseptörleri, Rodopsin benzeri 7-transmembran reseptörlerinin A sınıfına aittir (Griffith, Sokol, & Luster, 2014). Kemokinler insanlarda ve farelerde yaklaşık 40 endojen üyeden oluşan en büyük sitokin

ailesini oluştururlar. Bağışıklık hücresleri de dahil olmak üzere vücuttaki hücrelerin aktivasyonunu ve göçünü sağlayan sitokinlerdir. Ayrıca kemokinler, bağışıklık hücresi gelişimi ve homeostazdan, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtlarının başlatılmasına ve bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon ve hastalıkta görevlendirilmesine kadar değişen çeşitli süreçlerde anahtar roller oynarlar. Kemokinler fonksiyonel olarak 2 ana gruba ayrılır. Enflamatuvar kemokinler, aktivasyon üzerine sentezlenirler. Homeostatik kemokinler ise uyaranlardan bağımsız şekilde yapısal olarak sürekli sentezlenir (Zlotnik & Yoshie, 2012).

Günümüzde yapılan çalışmalar ile birçok hücre yüzey molekülü olduğu belirlenmiştir. Bunlardan biri de Cluster of Differentiation (Yüzey farklılaşma antijenleri(CD)) molekülleridir. CD sistemi; insan, fare ve ratlarda lökosit antijenlerinin isimlendirmesinde kullanılan bir adlandırma yöntemidir ve farklı lökosit topluluklarındaki işaretlenme özelliklerine göre gruplandırma yapılmaktadır. Ayrıca CD belirteçlerinin hücrelerin lokalizasyon, kantitasyon ve tanımlanmasında, hastalık ve sağlık durumlarındaki birçok işlevin analizinde faydasının olduğu ifade edilmektedir (ARAS & SARI, 2017).

2.8.1. CCR7 (C-C Kemokin Reseptör Tip 7)

Adaptif immün hücre göçü için en önemli kemokin reseptörlerinden biri CC-kemokin reseptörü CCR7'dir. CCR7, CCR7'nin CC kemokin ligandları 19 ve 21 (CCL19 ve CCL21), T hücrelerinin ve dentritik hücrelerin, lenf düğümlerine yönlendirilmesini kontrol eder. Ayrıca, CCR7 sinyali, timustaki T hücresi gelişimine ve lenforganogeneze de katkıda bulunur. CCR7 – CCL19 / CCL21 sistemi konağa fayda sağlamak için gelişmesine rağmen, bu proteinlerin uygun olmayan regülasyonu veya kullanımı kronik

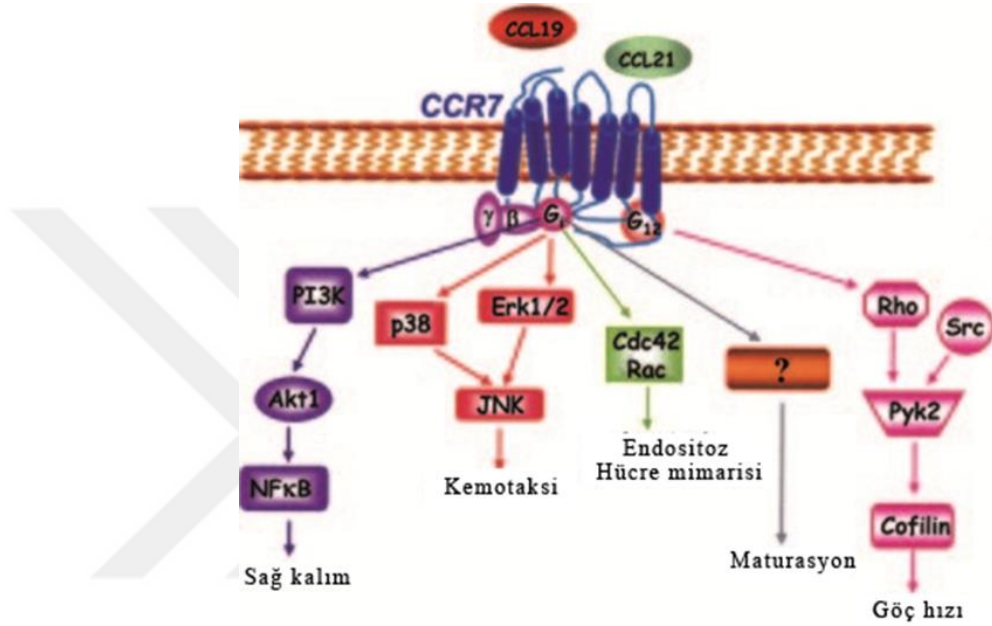
enflamasyon, tümörögenez ve metastazın yanı sıra otoimmün hastalıkların gelişmesinde rol alabilir (Hauser & Legler, 2016).

Çoğu kemokinin sentezi enfeksiyon ve enflamasyon sırasında indüklense de, CCL19 ve CCL21 dahil olmak üzere bazı kemokinler yapısal olarak sentezlenir ve homeostaz sırasında hücre hareketini kontrol eder. CCL19 ve CCL21, çeşitli bağışıklık hücrelerinin alt kümeleri tarafından sentezlenen CCR7 için özel ligandlardır (Şekil 2.10.) (Rot & Von Andrian, 2004). CCR7 ve ligandları, esasen, çeşitli T hücreleri alt popülasyonlarının ve antijen sunan dentritik hücrelerin lenf düğümlerine yönlendirilmesinde rol oynar. Lenf düğümleri içinde, T hücreleri dentritik hücrelerle yakın fiziksel temaslar kurarak antijene özgü aktivasyonlarına izin verir (Förster, Davalos-Misslitz, & Rot, 2008).

Kemokin reseptörü CCR7, 2 ligandı ile birlikte, lökosit göçünde temel roller oynar, böylece adaptif bağışıklık yanıtını düzenler (Comerford ve ark., 2013; Förster ve ark., 2008). Bir "tehlike sinyali" (patojenlerden, enflamatuvar araçlardan veya doku hasarından üretilen) ile karşılaşıldığında miyeloid dentritik hücrelerden CCR7 sentezlenir ve bu da hücrelerin lenf düğümlerine göçünü ve bağışıklık yanıtın uyarılmasını sağlar. (Alvarez, Vollmann, & von Andrian, 2008; Förster ve ark., 2008; Randolph, Angeli, & Swartz, 2005). Ayrıca CCR7, merkezi hafıza T hücreleri ve düzenleyici T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli lenfosit alt grupları tarafından ve B ile NK hücreleri tarafından da sentezlenir (Campbell, Kim, & Butcher, 2003; Sallusto, Lenig, Förster, Lipp, & Lanzavecchia, 1999).

CCR7, B ve T lenfositlerinin ve dendritik hücrelerin endotelial venüllere taşınmasında ve bu hücrelerin ikincil lenfoid organların T hücre bölgelerinde doğru şekilde konumlandırılmasını sağlayan önemli bir reseptördür (Pickens ve ark., 2011;

Yoshida ve ark., 1997). Literatüre baktığımızda yaklaşık 20 yıllık birikmiş veriler CCR7'nin adaptif bağışıklıktaki önemini göstermiştir. Dentritik hücrelerin ve T hücrelerinin sekonder lenfoid organlara göçüne aracılık ederek, bağışıklık sisteminin organizasyonunda temel bir rol oynar. CCR7 yabancı antijene adaptif bağışıklık yanıtlarının ve bağışıklık sisteminin düzenlemesini sağlar (Comerford ve ark., 2013).



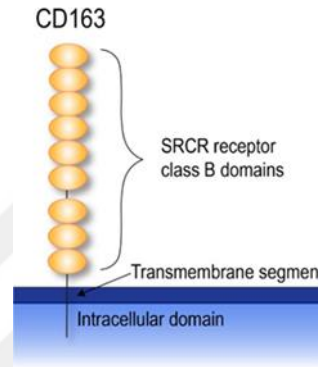
Şekil 2.10: CCR7 Bağımsız Modülleri

CCR7, dentritik hücrelerdeki işlevlerini düzenlemek için bağımsız modüller kullanabilir. Üç bağımsız modül sırasıyla hayatta kalma, kemotaksis ve göç hızını kontrol eder. Olgunlaşma, endositoz ve hücre mimarisinin kontrolünün modüllerin kullanımını da kapsayıp kapsamadığı bilinmemektedir. Seçici farmakolojik inhibitörler ve dominant negatif DNA'lar, açıklanan modülleri araştırmak için kullanılmıştır (Sánchez-Sánchez, Riol-Blanco, & Rodríguez-Fernández, 2006).

2.8.2. CD163

Olgun doku makrofajları, potansiyel patojenleri tanımak ve ortadan kaldırmak için ilk savunma hattını oluşturur; bu özelleşmiş hücreler fagositoz, yabancı materyallerin yıkılması, hücre-hücre etkileşimleri oluşturma ve enflamatuvar mediyatörlerin üretilmesi yeteneğine sahiptir. Olgun doku makrofajları, süpürücü reseptör sistemin açısından zengin (SRCR) üst aile üyeleri dahil olmak üzere çeşitli reseptörleri sentezler. CD163, SRCR üst

ailesinin B grubuna ait 130 kD moleküler ağırlıklı bir tip I transmembran proteindir (Van Gorp, Delpitte, & Nauwynck, 2010). CD163, kısa bir hücre içi alan, tek bir transmembran segment ve dokuz SRCR reseptör B sınıfı alandan oluşan bir hücre dışı bölgeden oluşur. Sitoplazmik kuyruğun uzunluk bakımından farklılık gösterdiği üç ekleme varyantı dahil olmak üzere farklı CD163 izoformları tanımlanmıştır (Şekil 2.13.) (Law ve ark., 1993).



Şekil 2.11. CD163 yapısı.

CD163, kısa bir hücre içi alan, tek bir transmembran segment ve dokuz SRCR reseptör B sınıfı alanından oluşan bir hücre dışı bölgeden oluşur. SRCR, çöpçü reseptörü sitokin açısından zengin (Nielsen ve ark.2020).

Mononükleer fagositler, farklı pro- veya anti-enflamatuvar fonksiyonlar sergileyen bireysel alt popülasyonlara sahip heterojen bir hücre popülasyonunu temsil eder. CD163, ağırlıklı olarak güçlü anti-enflamatuvar potansiyele sahip hücreler üzerinde sentezlenen bir monosit / makrofaj spesifik biyobelirteçtir. CD163'ün sentezi, glukokortikoidler ve interlökin-10 gibi anti-enflamatuvar araçlar tarafından güçlü bir şekilde indüklenirken, IFN- γ gibi pro-enflamatuvar araçlar tarafından inhibe edilir. CD163 sentezleyen mononükleer fagositlerin yanı sıra çözünür CD163 de enflamatuvar yanıtın azaltılmasında rol oynayabilir. Bu nedenle, CD163, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabilir (Kowal ve ark., 2011).

Makrofajlar fonksiyonel özelliklerine bağlı olarak, pro- ve antienflamatuvar potansiyelleri açısından farklılık gösteren iki alt popülasyona (M1 ve M2) sahiptir (Yona & Jung, 2010). Bu alt popülasyonları tanımlamak için birkaç yüzey molekülü kullanılmıştır. Son zamanlarda, CD163'ün, güçlü anti-enflamatuvar özellikler sergileyen monosit / makrofaj hücre popülasyonlarının spesifik bir biyobelirteci olduğu ileri sürülmüştür (Van Gorp ve ark., 2010).

Olgun doku makrofajlarının çoğu alt popülasyonunda sentezlenir. Esasen homeostatik olan CD163'ün en iyi karakterize edilen işlevi, Hemoglobin-Haptoglobin komplekslerinin bağlanması ile ilgilidir. Ayrıca, enflame dokuda çok sayıda bulundukları için, CD163⁺ makrofajların veya CD163'ün çözünür biçiminin, enflamasyonun çözülmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür (Fabriek, Dijkstra, & van den Berg, 2005). Hemoglobin-haptoglobin kompleksleri, CD163'te hücre dışı alanlara bağlanır ve birleşik kompleks daha sonra endositoza uğrar ve lizozomlarda bozulur (Rother, Bell, Hillmen, & Gladwin, 2005). Serbest hemoglobin iki mekanizma ile kana salınır: Damar dışı ve damar içi hemoliz, aynı zamanda eritroliz olarak da bilinir (Onofre, Kolácková, Jankovicová, & Krejsek, 2009). Damar dışı hemoliz, dalak ve kemik iliğindeki makrofajlar tarafından kırmızı hücrelerin fagositozunun mekanizmasıdır. Aynı zamanda, fagositoz sürecine alternatif olarak eritrositler de damar içi hemolize uğrayabilir. Bu mekanizmada hemoglobin, parçalanmış kırmızı kan hücrelerinden salınır ve iki dimere ($\alpha\beta$) ayrışır (dimerize olur). Daha sonra plazma proteini haptoglobin tarafından yakalanırlar, böylece kompleks haptoglobin / hemoglobin oluştururlar (Graversen, Madsen, & Moestrup, 2002; Moestrup & Møller, 2004).

Plazmadan serbest hemoglobini uzaklaştırmak için haptoglobin / hemoglobin komplekslerinin ortadan kaldırılması gereklidir. Bu temizleme oksidatif hasarı önler,

hemoglobinin glomerüler filtrasyonunu ve oksidatif ve toksik özelliklere sahip olduğu için serbest hem ve demirin birikmesiyle böbreğin hem intoksikasyonunu önler. Bu mekanizma ayrıca oksidatif stresi, ROS ve hücre hasarını da önler (Kristiansen ve ark., 2001; Moestrup & Møller, 2004).

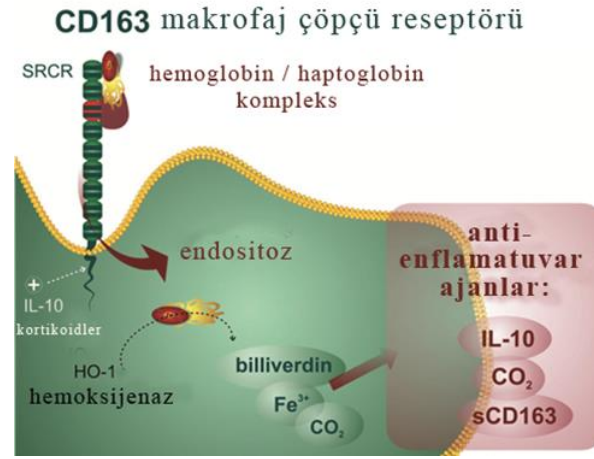
CD163, anti-enflamatuvar monositlerin / makrofajların bir biyobelirteci olmasına rağmen, aynı zamanda, IL-10 gibi anti-enflamatuvar araçların salınmasına yol açan ligandlarının bağlanması üzerine sinyalleri de dönüştürür (Kowal ve ark., 2011). CD163 gen sentezi, hem dokuya özgü hem de farklılaşmaya özgü olarak sıkı bir şekilde düzenlenir (Law ve ark., 1993; Radzun ve ark., 1987). Hem bir hücre yüzey reseptörü hem de çözünür bir form olarak tespit edilebilir (Møller, Peterslund, Graversen, & Moestrup, 2002). CD163'ün hücresel sentezi, monositler ve makrofajlarla sınırlıdır (Law ve ark., 1993; Radzun ve ark., 1987).

Yeni izole edilmiş periferik kan monositleri nispeten düşük seviyede CD163 sentezler, ancak bu sentez, bu tür hücrelerin makrofajlara farklılaşmasıyla artar (Backe, Schwarting, Gerdes, Ernst, & Stein, 1991; Moniuszko ve ark., 2006). Lenfoid folikül makrofajları haricinde çoğu doku makrofajı yüzeylerinde CD163 sentezler ve sentez özellikle karaciğer Kupffer hücrelerinde ve peritoneal ve alveol makrofajlarda yüksektir (Radzun ve ark., 1987; Van den Heuvel ve ark., 1999). CD163, sırasıyla dalak, plasenta ve karaciğer (Kupffer hücreleri), lenf düğümleri, timus, kemik iliği, beyin, akciğer ve peritonda bol miktarda bulunan olgun doku makrofajları tarafından yüksek seviyelerde sentezlenir (Fabriek ve ark., 2005).

CD163'ün doku makrofajları üzerindeki sentez seviyesinin, akut enflamatuvar yanıtın çözülmesi sırasında veya yara iyileşme fazı sırasında arttığı gösterilmiştir (Topoll, Zwadlo, Lange, & Sorg, 1989; Zwadlo, Voegelé, Osthoff, & Sorg, 1987). Granülositler

ve dentritik hücreler CD163'ü makrofaj ve monositlere göre daha az sentezlerler. CD163'ün sentezi ayrıca monositlerin / makrofajların olgunlaşma aşamasına da bağlıdır (Buechler ve ark., 2000). CD163, pro ve anti-enflamatuvar araçlar tarafından düzenlenir. Örneğin: TNF-a ve IFN- γ , LPS, dönüştürücü büyüme faktörü B (TGF B), bu reseptörün sentezinin azalmasına yol açar. Öte yandan glukokortikoidler, IL-6, IL-10, steroidler, CD163 sentezini artmasına neden olur (Bächli, Schaer, Walter, Fehr, & Schoedon, 2006; Hintz ve ark., 2002). Birçok pro- ve anti-enflamatuvar aracı, CD163 sentezini güçlü bir şekilde etkiler. CD163'ün sentezi, glukokortikoidler ve IL-10 dahil olmak üzere anti-enflamatuvar araçlar tarafından güçlü bir şekilde artırılır (Buechler ve ark., 2000; Sulahian ve ark., 2000).

CD163'ün, monositlerin endotelial hücrelere yapışmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Davis & Zarev, 2005; Vila, Padilla, Arman, Gimferrer, & Lozano, 2000). CD163'ün sistemik enflamasyona karşı bir aracı olduğu ve hem akut hem de kronik enflamasyonun geç regülatör fazında enflamasyonun çözülmesinde rol aldığı gösterilmiştir (Resnick, Pearson, & Krieger, 1994; Zwadlo ve ark., 1987). Ayrıca enflame dokuda miktarı artar ve bu dokularda makrofaj yanıtını azaltarak enflamasyonun çözülmesini sağlar (Weaver, Pioli, Wardwell, Vogel, & Guyre, 2007). Çalışmalar CD163 molekülünün in vitro olarak insan T lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe edebileceğini göstermektedir. Böylece enflamatuvar cevabın baskılanmasını kolaylaştırmaktadır (Högger & Sorg, 2001; Pioli, Goonan, Wardwell, & Guyre, 2004). CD163'ün CD4⁺ T yardımcı hücreler üzerinde doğrudan bir baskılayıcı etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (Frings, Dreier, & Sorg, 2002).



Şekil 2.12: CD163 Çöpçü Reseptörü Aracılığıyla Makrofajlar Tarafından Serbest Hemoglobin Eliminasyonu (Onofre, Kolackova, Jankovicova, & Krejsek, 2009).

CD163'ün, koroner arter hastalığı, transplantasyon, ateroskleroz, romatoid artrit, lizozomal Gaucher depo hastalıkları ve kanser gibi bir çok enflamatuvar hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (Fabriek ve ark., 2005; Graversen ve ark., 2002). Ayrıca enflamasyon, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, bakteriyemi, mononükleoz, leishmaniasis, Crohn hastalığı, çölyak sprue, spondilartropati, sinovit, skleroz, hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliğinin saptanmasında önemli rol oynar (Bächli ve ark., 2006; Graversen ve ark., 2002; Hintz ve ark., 2002; Moestrup & Møller, 2004). Bu hastalıkların çoğunda, damar içi hemoliz ve doku hasarına bağlı olarak hastalar büyük miktarlarda serbest hem / hemoproteine maruz kalırlar. CD163, potansiyel olarak toksik olan pro-enflamatuvar hemoglobini dolaşımdan ve lokal enflamasyon alanlarından uzaklaştırır bu nedenle farklı hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak dikkate alınmaktadır (Kolackova ve ark., 2008).

2.8.3. CD206 (Makrofaj Mannoze Reseptörü)

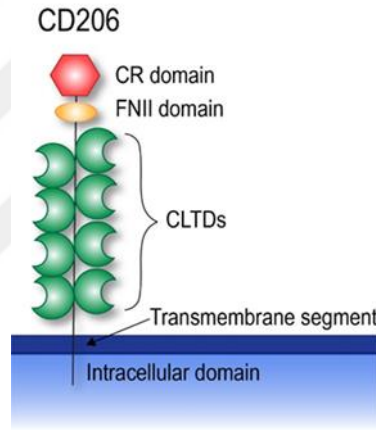
Makrofajlar ilk olarak konak bağışıklığı ve fagositozdaki rolleriyle tanınmıştır, ardından gelişim, doku homeostazı, metabolizma ve doku rejenerasyonundaki rolleri gösterilmiştir (Mosser & Edwards, 2008; Nielsen ve ark., 2020). Makrofajlar, enflamasyon sırasında temel homeostatik işlevleri, örneğin endositoz, fagositoz ve sinyalleşme gibi, kolaylaştırır ve enflamasyona yanıt olarak artan farklı reseptörleri, CD163 ve CD206 gibi, sentezler. Çöpçü reseptörleri, makrofajlar tarafından yüksek oranda sentezlenir. Bu reseptörler tipik olarak bir dizi ligandı bağlar. Genellikle endositoz, fagositoz, yapışma ve sinyal verme yoluyla işlev görürler ve bozulan veya zararlı olan maddelerin ortadan kaldırılmasını sağlarlar (PrabhuDas ve ark., 2017). Makrofajlar tarafından yüksek oranda sentezlenen çöpçü reseptörleri, hemoglobin-haptoglobin süpürücü reseptörü olan CD163 ve makrofaj mannoze reseptörü olarak da bilinen CD206'dır (Gröger ve ark., 2000).

Sağlıklı bireylerde makrofajlar, CD163 ve CD206'yı sentezler ve bu reseptörler yapısal olarak her zaman dokuda bulunur ancak patojenler veya doku hasarı gibi uyaranların bulunduğu enflamatuvar durumlarda bu reseptörlerin miktarı artar (Nielsen ve ark., 2020). Makrofajlar, hem konaktan üretilen hem de yabancı ligandları tanıyan çok çeşitli membran reseptörlerine sahiptirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu, diğer bağışıklık hücrelerinin toplanmasını ve aktivasyonu sağlayabilir ayrıca bu aktivasyon bağışıklık reaksiyonunun azaldığı ve doku rejenerasyonunun ve yara iyileşmesinin desteklendiği bir anti-enflamatuvar yanıtla sonuçlanabilir (Nielsen ve ark., 2020).

Hem CD163 hem de CD206, makrofajlar tarafından sentezlenir, ancak reseptörlerin sentezi farklı şekilde düzenlenir. CD163 sentezi IL-10 stimülasyonuna yanıt olarak artarken, CD206 sentezi IL-4 ve IL-13 tarafından artırılır (Mosser & Edwards,

2008). CD206, öncelikle makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından sentezlenen 175 kDa membrana bağlı bir proteindir, ayrıca lenfatik, hepatik ve splenik endotel, böbrek mezenkimal hücreleri, trakeal düz kas hücreleri ve retina pigment epiteli tarafından da sentezlenir (Lew, Songu-Mize, Pontow, Stahl, & Rattazzi, 1994; Linehan, Martínez-Pomares, Stahl, & Gordon, 1999).

CD206, farklı hücre dışı alanlar, bir transmembran segment ve bir sitoplazmik kuyruk içeren karmaşık bir moleküldür (Şekil 2.12). Hücre dışı kısım, bir N-terminal sistein açısından zengin (CR) alan, bir fibronektin tip II (FNII) alan ve sekiz C-tipi lektin alanından (CTLD'ler) oluşur (M. E. Taylor, Conary, Lennartz, Stahl, & Drickamer, 1990).



Şekil 2.13: CD206 yapısı.

CD206, bir hücre içi alan, tek bir transmembran segment ve bir hücre dışı bölgeden oluşur. Hücre dışı alan, bir N-terminal CR alanı, bir FNII alanı ve sekiz CTLD'den oluşur. CR, sistein açısından zengin; FNII, fibronektin tip II; CTLD, C-tipi lektin alanı (Nielsen ve ark., 2020).

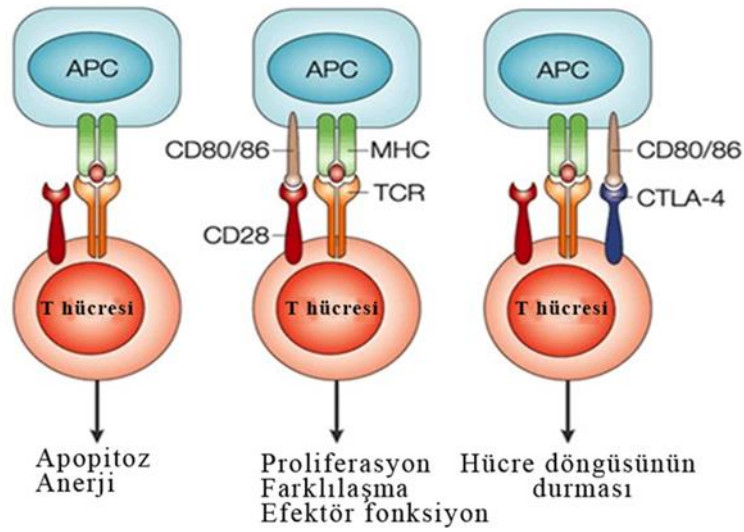
CD206, endojen molekül temizlenmesinde, antijen sunumunda ve hücrel aktivitenin modülasyonunda rol oynar (Nielsen ve ark., 2020). Patojenleri tanıma ve bağlama yeteneğine rağmen, CD206'nın konak savunmasına katkısı belirsizliğini korumaktadır. İn vivo ve in vitro çalışmalar, CD206'nın tek başına fagositozu indüklemek

için yetersiz olduğunu, bunun yerine Fc veya TLR gibi diğer reseptörler tarafından indüklenen sinyalleri düzenleyebileceğini göstermiştir (Lee ve ark., 2002; Taylor, Gordon, & Martinez-Pomares, 2005).

2.8.4. CD86

CD80 ve CD86, B7 ailesinin doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtları arasındaki boşluğu dolduran iki önemli eş uyarıcı molekül parçasıdır. Antijen sunucu hücrelerin (APC) yüzeyindeki transmembran proteinler olarak, CD80 ve CD86, hem doğuştan gelen yanıt içinde tanınmada hem de adaptif yanıtın aktivasyonunu sergilemede büyük bir role sahiptir. CD80 ve CD86, monositler, makrofajlar, dentritik hücreler ve B hücreleri dahil olmak üzere hemopoietik hücreler tarafından sentezlenen immünoglobulin ailesinin (IgSF) üyeleridir (Carreno & Collins, 2002).

Makrofajların düşük seviyelerde CD80 ve yapısal olarak CD86 sentezlediği gösterilmiştir, ancak bu moleküllerin her ikisi de LPS veya IFN- γ uyarımının ardından indüklenebilirler (Lim, Gee, Mishra, & Kumar, 2005). T hücrelerinin aktivasyonu için iki sinyal gereklidir (Şekil 2.14.). İlki antijene bağlıdır ve MHC molekülünün T hücresi reseptörüne antijen sunmasını gerektirir. İkincisi, CD80 veya CD86'nın T hücrelerinin yüzeyinde CD28'e bağlanmasıdır (Bugeon ve ark., 2001).



Şekil 2.14: T Hücrelerinin Aktivasyonu

Uygun bir bağışıklık yanıtı oluşturmak için iki sinyal gereklidir. İlk sinyal, MHC molekülü tarafından T hücre reseptörü (TCR) ile MHC etkileşimi yoluyla bir antijenin sunumunu oluşturur. İkinci sinyal, CD80 veya CD86'nın CD28'e bağlanmasıdır, bu da T hücrelerinin veya CTLA-4'ün çoğalması ve farklılaşması ile sonuçlanır ve hücre döngüsü durmasına neden olur. APC'nin yüzeyinde CD80 veya CD86 yoksa T hücresi apoptoza veya anerjiye maruz kalır (Woldai, 2014).

CD80 / CD86-CD28 etkileşiminden sonra, T hücreleri aktive edilir, çoğalır ve efektör fonksiyonları elde etmek için farklılaşır. Ayrıca, adaptif bağışıklık yanıtı başlatmak için B hücreleri ve NK hücreleri gibi diğer hücrelere yardım sağlarlar (Alegre, Frauwirth, & Thompson, 2001). Aktive edilmiş T hücreleri, sitokin genlerinin indüksiyonu ve mesajcı RNA (mRNA) stabilizasyonu yoluyla sitokinler üretir (Lindstein, June, Ledbetter, Stella, & Thompson, 1989). T hücrelerinin pozitif ve negatif regülasyonu arasındaki denge, kısmen T hücrelerinin yüzeyinde sentezlenen sitotoksik T-lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) tarafından korunur (Alegre ve ark., 2001).

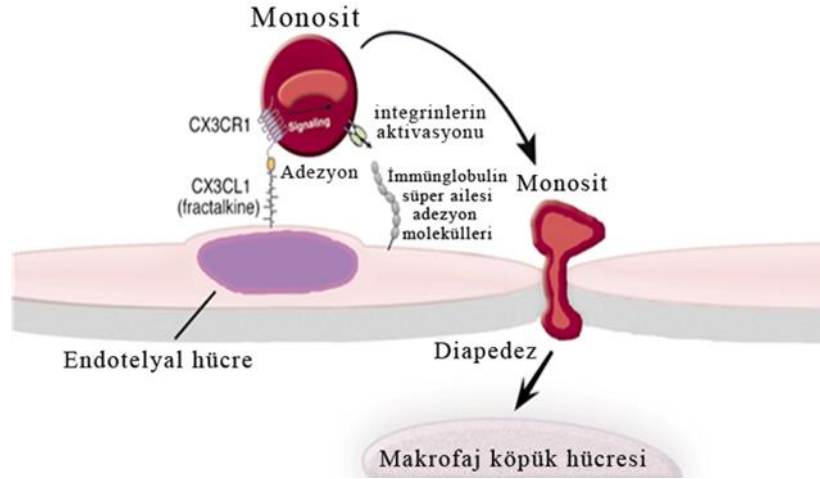
CD28 ile etkileşime ek olarak, CD80 ve CD86, CTLA-4 (aynı zamanda CD152 olarak da bilinir) ile etkileşime girebilir ve T hücrelerinin çoğalmasını önleyerek inhibe edici bir sinyal başlatabilir (Lim ve ark., 2002). CTLA-4, dinlenme durumunda T lenfositlerinin yüzeyinde bulunmaz, bunun yerine hücre içinde bulunur. CTLA-4, CD28 ile %30 homolojiye sahiptir, ancak CTLA-4 ligandlara daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve bir bağışıklık yanıtını sonlandırmak için CD80 / CD86 ile etkileşime girer (Alegre ve ark., 2001). CTLA-4, IL-2 üretimini ve IL-2 reseptörünün sentezini azaltarak ve T hücrelerini hücre döngüsünün G1 fazında tutarak T hücre proliferasyonunu önler (Lim ve ark., 2005).

2.8.5. CX3CR1

Kemokinler, bir kemoatraktan gradyan boyunca hücrelerin yönlendirilmiş göçünü indüklemek için G-protein-bağlı reseptörler aracılığıyla sinyal verir (D'Haese, Demir, Friess, & Ceyhan, 2010). Fractalkine, dördüncü kemokin sınıfının (CX3C) bir üyesidir ve her biri farklı biyolojik etkilere aracılık eden bir zara bağlı ve bir çözünür form olmak üzere iki formda bulunur (Bazan ve ark., 1997). Müsin benzeri bir sap üzerinde sunulan ve monositlerin ve T hücrelerinin tutulmasını destekleyen bir adezyon proteini görevi gören kemokin alanı ile membranı kapsayan bir adezyon molekülü olarak sentezlenir (Fong ve ark., 1998). Çözünür fraktalkin ayrıca TNF-a dönüştürücü enzim (TACE, ADAM17) ve ADAM10 tarafından membrana yakın bir bölgede proteoliz yoluyla da salınabilir. Bu çözünür form daha çok monositler, NK hücreleri ve T hücreleri için etkili bir kemotaktik aktivite sergilemektedir (Garton ve ark., 2001; Tsou, Haskell, & Charo, 2001).

Fraktalkinin yüksek seçici G-protein-bağlı reseptörü olan CX3CR1 (Garton ve ark., 2001) hem kemotaksiye hem de adezyona aracılık eder (Deiva ve ark., 2004; Verge ve ark., 2004). Yapısal salınım esas olarak ADAM10 yoluyla meydana gelirken, enflame ve eksitotoksik koşullar altında artan salınımına esas olarak ADAM17 aracılık eder (Ludwig ve ark., 2005). Fractalkine, endotel hücrelerinde ve lenfositlerde ve ayrıca spinal nöronlarda ve duyuşal iletilicilerde sentezlenir (Hughes, Botham, Frentzel, Mir, & Perry, 2002; Lindia, McGowan, Jochnowitz, & Abbadie, 2005). CX3CR1'in kronik pankreatit, ateroskleroz, romatoid artrit, glomerülonefrit, HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)/AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu) hastalığı, allogreft reddi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, üveit, nöropatik ağrı sepsisi ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere birçok klinik hastalığın patogeneğinde rol oynadığını gösterilmiştir (Marchesi ve ark., 2008; Vitale ve ark., 2007).

Fraktalkin ve onun reseptörü CX3CR1 çeşitli enflamatuvar bozuklukların patogeneğinde rol oynar (Şekil 2.15.). Yaralanma ve enflamasyon bölgelerinde kemokinler ve yapışma molekülleri, lökosit yapışması ve yer değiştirmesi dahil olmak üzere lökosit göçü için sinyaller sağlar. Fraktalkin / CX3CR1 yolu, sitotoksik efektör hücrelerin enflame dokulara göçlerini artırır ve bu da daha fazla enflamasyona yol açar (D'Haese ve ark., 2010).



Şekil 2.15: Ateroskleroz Sırasında Monosit Alımında Fraktalkin ve Reseptörü
CX3CR1'in İşlevleri

Kan monositlerinin arteriyel intima'ya toplanması, aterosklerotik lezyon oluşumundaki en erken olaylardan biridir ve ilerlemiş lezyonlarda bile devam eder. Monosit göçü, bağlama ve yuvarlanma, tutunma, stabil yapışma ve diapedezi (transendotelyal göç) içeren çok aşamalı bir süreçtir. Aktive edilmiş endotelyum üzerinde selektinlerin veya VCAM-1'in bağlanmasıyla ilk bağların kurulmasından kısa bir süre sonra, monositler endotel hücre yüzey proteoglikanlarına bağlı kemokinler ile karşılaşılır. Kemokinler, daha sonra monosit integrinlerini aktive eden ve ardından hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesine yol açan kemokin G proteini ile birleştirilmiş reseptörler aracılığıyla sinyal göndermeyi başlatır. Aktive edilmiş integrinler, tutunma ve stabil yapışmaya aracılık eder ve VCAM-1 ve ICAM-1 dahil olmak üzere immünoglobulin geni süper aile yapışma moleküllerini bağlayarak diapedeze katkıda bulunur. Fractalkine, diğer kemokinler gibi, reseptörü aracılığıyla çoklu hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Bununla birlikte, CX3CR1'e hızlı ve sıkı bir şekilde bağlanan bir transmembran proteini olduğu için benzersizdir ve bu, doğrudan monosit bağlama ve tutuklamaya katkıda bulunabilir. Aterogenez sırasında, arteriyel intima'ya alınan monositler makrofajlara dönüşür, lipidleri yutar ve köpük hücrelerin morfolojik özelliklerini sergiler (Cybulsky & Hegele, 2003).

2.8.6. CCL8 (CC Kemokin Ligand 8)

Monosit kemoatraktan protein 2 (MCP2) olarak da bilinen kemokin (C-C motifi) ligand 8 (CCL8), insanlarda CCL8 geni tarafından kodlanan bir proteindir (Van Coillie ve ark., 1997). CCL8, CC kemokin ailesine ait küçük bir sitokindir. CCL8 proteini, 75 amino asit içeren olgun CCL8 üretmek için bölünen 109 amino asit içeren bir öncü olarak üretilir (Van Damme, Proost, Lenaerts, & Opdenakker, 1992). CCL-8, mast hücreleri, eozinofiller ve bazofiller (alerjik tepkilerle ilişkilendirilen) ve enflamasyon yanıtına dahil olan monositler, T hücreleri ve NK hücreleri dahil olmak üzere birçok farklı bağışıklık

hücresi için kemotaktiktir ve bunları aktive eder (Gong ve ark., 1998; Proost, Wuyts, & Van Damme, 1996). CCL8, kemokin reseptörleri adı verilen birkaç farklı hücre yüzeyi reseptörüne bağlanarak etkilerini ortaya çıkarır. Bu reseptörler arasında CCR1, CCR2B, CCR3 ve CCR5 bulunur (Ge ve ark., 2017; Gong ve ark., 1998). CCL8, insan lökositlerini çekmek ve etkinleştirmek için çok sayıda hücrel reseptörü kullanan bir CC kemokindir. CCL8, HIV1 için ana ko-reseptörlerden biri olan CCR5 reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanması nedeniyle HIV1'in güçlü bir inhibitörüdür. Bu nedenle CCL8 enflamasyonla güçlü bir ilişkisi bulunan önemli bir kemotaktik ajandır (Blaszczyk ve ark., 2000).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, TOGÜ KAEK 2019/17 karar numaralı ve 21.11.2019 tarihli onayını takiben başlanmıştır (EK-1).

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı kliniğine Kasım 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran ve çalışma kriterlerine uyan, 18-65 yaş aralığında 45 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- 1-Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olması
- 2-Son 6 ay içerisinde herhangi bir medikasyon ve ileri periodontal tedavi almamış olması
- 3-18-65 yaş aralığında olması

Dahil edilmeme kriterleri:

- 1-Sigara içme, tütün çiğneme, alkol kullanma alışkanlığı bulunanlar
- 2-Kooperasyonu iyi olmayanlar
- 3-Hamileler ve laktasyon periyodunda olanlar
- 4-Çalışmaya katılma onamı vermeyenler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' alınmıştır.

3.2 ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden aydınlatılmış onam formunu imzalayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grupları şu şekilde belirlenmiştir:

1. Kontrol grubu: Periodontal açıdan sağlıklı 10 kadın 5 erkek olmak üzere toplam 15 birey

2. Periodontitis grubu: Periodontitis teşhisi konmuş 4 kadın 11 erkek olmak üzere toplam 15 birey

3. Peri-implantitis grubu: Peri-implantitis teşhisi konmuş 8 kadın 7 erkek olmak üzere toplam 15 birey

Çalışmaya katılan tüm bireylerin detaylı klinik ve radyografik muayenesi yapıldı. Bireylerin periodontal açıdan sağlıklı oldukları veya periodontitis ya da peri-implantitis hastası oldukları doğrulandı. Teşhis Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması için düzenlenen 2017 Uluslararası Dünya Çalıştayı'nda tanımlanan klinik ve radyografik kriterler dikkate alınarak konulmuştur (Caton ve ark., 2018). Tüm bireylerin diş ve implant çevresi klinik ataçman seviyesi, plak indeksi ve gingival indeks seviyeleri kaydedildi.

I. Periodontal açıdan sağlıklı grup: Klinik olarak saptanabilir enflamasyonu, ataçman kaybı ve radyografik kemik kaybı olmayan hastalardan oluşturuldu (Chapple ve ark., 2018).

II. Periodontitis grubu: İnterproksimal ataçman kaybının iki veya daha fazla bitişik olmayan dişte tespit edildiği, 3mm veya daha fazla bukkal veya oral ataçman kaybı ve periodontal cep derinliğinin tespit edildiği hastalardan oluşturuldu (Chapple ve ark., 2018).

III. Peri-implantitis grubu: Klinik ve radyografik muayene sonucunda en az bir implant çevresinde, implantın en az bir yüzünde 5 mm'ye eşit veya 5mm'yi geçen cep derinliği bulunan ve buna ek olarak radyografik incelemede implant çevresinde 2 mm'yi aşan kemik kaybı görülen hastalardan oluşturuldu (Padial-Molina, Suarez, Rios, Galindo-Moreno, & Wang, 2014).

3.3 KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER

Klinik periodontal ölçümler diş çevresinden ve implant uygulanmış bölgenin 6 bölgesinde (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-palatal/lingual, mid-palatal/lingual, ve disto-palatal/lingual) 0,5 mm çapı bulunan periodontal sond (Hu-Friedy Periodontal Sond, Hu-Friedy, Chicago, IL) ve peri-implant sond (Hu-Friedy Peri-implant Sond 11 COLORVUE™ PROBE KIT-PCV11KIT6, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak kaydedilmiştir.

3.3.1. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Sond sulkus veya cebe hafif direnç hissedilene kadar yerleştirilmiş ve mine-sement sınırından itibaren ölçüm yapılmıştır. Mine-sement sınırı net olarak görülmeyen dişler dahil edilmemiştir. İmplantlarda ise kemik seviyesi implantlar seçilmiştir. İmplantın abutmentle birleştiği yerden cep tabanına olan mesafe kaydedilmiştir.

3.3.2. Plak İndeksi (Pİ)

Ağızdaki plak oluşumu ve birikim derecesini ölçmek için Silness-Löe plak indeksi (PI) kullanılmıştır. Bu indeks alınırken, periodontal sond diş eti kenarına yakın bölgede

diş veya implant yüzeyine paralel olarak diş eti oluğu bölgesinde gezdirilerek biriken plak miktarı skorlanır.

0-Serbest dişeti kenarında plak yok,

1-Serbest dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyine tutunmuş, film şeklinde ve sonda yardımıyla görülen plak,

2-Diş eti cebi içerisinde ve komşu diş yüzeyinde çıplak gözle görülebilen orta derecede yumuşak eklenti

3-Diş eti cebi ve komşu diş yüzeyinde yoğun bir şekilde yumuşak eklenti varlığı (Silness & Löe, 1964).

3.3.3. Gingival İndeks (Gİ)

Diş eti enflamasyonunun teşhisi için Löe-Silness gingival indeksi (GI) kullanılmıştır. Bu indeks alınırken, periodontal sond dişin veya implantın uzun aksına dik olacak şekilde diş eti kenarına temas ettirilip diş yüzeyinde gezdirilerek oluşan kanama ve diş eti yüzey özelliklerine göre skarlama yapılır.

0-Normal, sağlıklı dişeti,

1-Hafif enflamasyon, renkte hafif değişiklik, sondalamada kanama yok,

2-Orta derecede enflamasyon, kırmızılık ve parlaklık, sondalamada kanama,

3-Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ülserasyon, spontan kanamaya eğilim (Löe & Silness, 1963).

3.4. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI VE PERİ-İMLANT OLUK SIVISI

Her hastanın diş çevresinden 3 DOS örneği (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) (mezio-bukkal, mid-bukkal ve disto bukkal) ve implant uygulanmış

bölgesinden 3 PİOS örneği (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) (mezio-bukkal, mid-bukkal ve disto bukkal) alınmıştır.

DOS toplamadan önce diş yüzeylerinden supragingival plak ve yiyecek artıkları uzaklaştırıldıktan sonra bu yüzeyler hava spreyiyle kurutulmuştur ve pamuklarla izole edilmiştir. DOS örnekleri kağıt bantlarla toplanmıştır. DOS toplama işlemi ağrısız, anestezi gerektirmeyen bir prosedürdür. Özel kağıt bantlar diş etine hafifçe yerleştirilerek 30 saniye bekletilmiştir. Mekanik zarar vermemek için özen gösterilmiştir. Kan ile veya tükürük ile kontamine olan kağıt bantlar değerlendirilme dışı bırakılmıştır. Kağıt bantlar eppendorf tüplerine yerleştirilerek -20 derecelik ortamda biyokimyasal analiz için muhafaza edilmiştir.

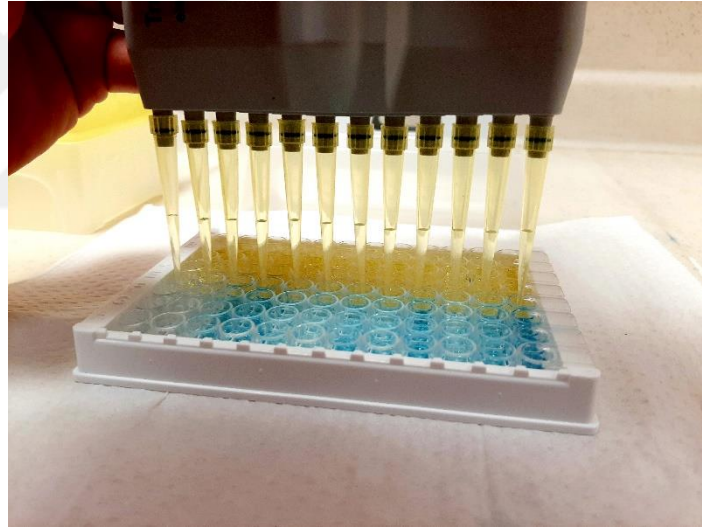


Şekil 3.1: Kağıt bantlar ile DOS toplama işlemi (Mohamed, Grover, & Thangarajan, 2017).

3.5. ELISA ANALİZİ

DOS ve PİOS numenelerinde CCR7, CD163, CD206, CD86, CX3CR1, CCL8 değerlendirilmesi sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Her bir biyobelirteç için birer adet 96 kutucuklu ELISA kiti kullanılmıştır (YL Biont, Shanghai YL Biotech Co. Ltd).

ELISA analizleri üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Analizin gerçekleştirileceği gün 1 saat önceden örneklerin bulunduğu eppendorf tüpleri buzdolabı -20 °C ‘den oda sıcaklığına çıkarılmıştır. Her tüpe her bir periopaper 150 µL olmak üzere toplamda 450 µL Fosfat Tampon Solüsyonu (PBS) eklenmiştir. Periopaperların içindeki örneklerin ekstraksiyonu için tüpler vorteks cihazında birer dakika süre ile çalkalanmıştır. ELISA kitinin üretici firmasının tarif ettiği kullanım talimatları doğrultusunda tüm aşamalar uygulanarak, tüpler içindeki sıvı örneklerin ELISA analizi gerçekleştirilmiştir. Numuneler 450 nm dalga boyundaki optik okuyucuda okutulmuştur. Standart çözeltilerin absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbans değerine karşılık gelen konsantrasyonu belirlenmiştir.



Şekil 3.2: CCR7 ELİSA kitinde stop solüsyonu ekleme aşaması

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada G*Power programı 3.1.9.2 versiyonu kullanılarak yapılan güç analizi sonucuna göre örneklem sayısı ve denek sayısı belirlenmiştir. Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır (IBM SPSS

Statistics for Windows, Version 20.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir.

Yaş, Cep derinliği, CD206 ve CCL8 verileri normal dağılıma uygunluk göstermezken diğer veriler normal dağılıma uygunluk göstermiştir. Normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney U ve Kruskal Wallis ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler One Way Anova ve Tukey ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmaya katılan tüm katılımcıların ölçümleri uygun şekilde yapılmış ve örnekler alınmıştır. Çalışma verilerinin istatistiksel analiz sonuçları aşağıda sunulmuştur. Çalışmanın demografik verileri Tablo 4.1. ve 4.2.'de ve klinik ölçüm sonuçları Tablo 4.3.'te verilmiştir.

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Tablo 4.1: Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

GRUPLAR				
CİNSİYET		Sağlıklı	Periodontitis	Peri-implantitis
	Kadın	10	4	8
	Erkek	5	11	7
	Toplam	15	15	15

Tablo 4.2: Gruplara Göre Yaş Dağılımı

GRUPLAR			
YAŞ	Sağlıklı	Periodontitis	Peri-implantitis
	36,53±10,92	47,06±9,41 ^a	52,38±12,17 ^{a,b}

^ap<0,05 sağlıklı gruptan farklılığı ifade etmektedir. ^bp<0,05 periodontitis grubundan farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar arası yaş verilerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir. Sağlıklı gruba periodontitis grubu arasında ve periodontitis grubuyla peri-implantitis grubu arasında fark bulunmaktadır.

4.2. KLİNİK PARAMETRELER

Tablo 4.3: Gruplara Göre Pİ-Gİ-KAS Değerlerinin Dağılımı

	Sağlıklı	Periodontitis	Peri-implantitis
Pİ	0,66±0,61	2,13±0,74 ^a	1,15±0,37 ^a
Gİ	0,60±0,50	2,13±0,74 ^a	1,84±0,55 ^a
Bukkal KAS	1,93±0,45	6,73±1,53 ^a	7,61±1,80 ^a
Palatinal KAS	1,60±0,63	6,20±0,94 ^a	7,53±2,10 ^a

^ap<0,05 sağlıklı gruptan farklılığı ifade etmektedir. ^bp<0,05 periodontitis grubundan farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar arası plak indeksi verilerinde, sağlıklı grup ile periodontitis ve peri-implantitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Sağlıklı grup verileri, periodontitis ve peri-implantitis verilerinden düşük bulunmuştur. Periodontitis ve peri-implantitis gruplarının verilerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Gruplar arası gingival indeks verilerinde, sağlıklı grup ile periodontitis ve peri-implantitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Sağlıklı grup verileri, periodontitis ve peri-implantitis verilerinden düşük bulunmuştur. Periodontitis ve peri-implantitis gruplarının verilerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Gruplar arası klinik ataçman seviyeleri verilerinde, sağlıklı grup ile periodontitis ve peri-implantitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Sağlıklı grup verileri, periodontitis ve peri-implantitis verilerinden düşük bulunmuştur. Periodontitis ve peri-implantitis gruplarının verilerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

4.3. ELİSA SONUÇLARI

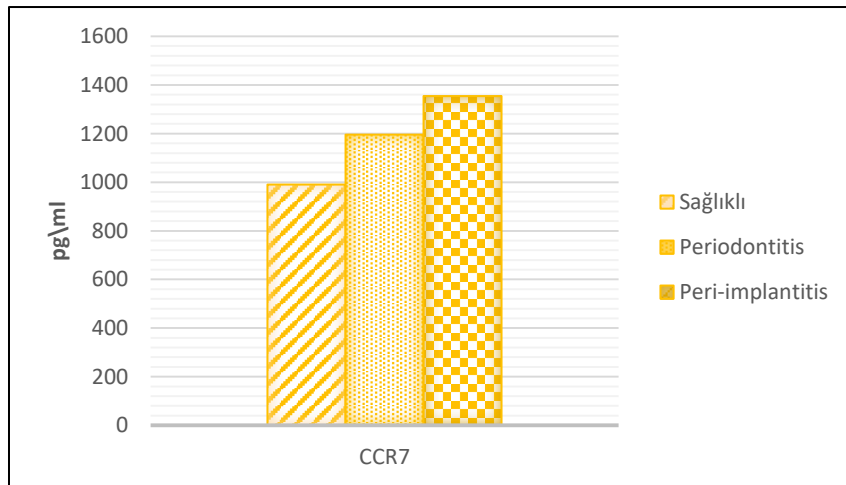
Tablo 4.4: ELİSA Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

GRUPLAR	Sağlıklı	Periodontitis	Peri-implantitis
CCR7	990,24±185,74	1195,33±241,50	1354,33±423,90 ^a
CD163	10,59±0,80	11,00±0,63	11,41±0,96 ^a
CD206	16,48±14,13 Min: 3,74 Max: 60,22 Ort: 12,77	19,41±7,32 Min: 8,09 Max: 32,8 Ort:17,09	35,01±15,16 ^{a,b} Min: 3,40 Max: 60,56 Ort:32,37
CD86	15,20±1,28	15,31±1,97	14,70±2,85
CCL8	374,47±64,21 Min: 278,30 Max: 528,27 Ort:369,32	408,76±46,40 Min: 303,23 Max: 482,07 Ort:415,75	405,42±51,30 Min: 276,47 Max: 457,14 Ort:412,55
CX3CR1	2,15±0,30	2,65±1,13	2,90±0,84

^ap<0,05 sağlıklı gruptan farklılığı ifade etmektedir. ^bp<0,05 periodontitis grubundan farklılığı ifade etmektedir.

CD206 ve CCL8 verileri, non-parametrik olduğu için minimum, maksimum ve ortanca verileri de eklenmiştir.

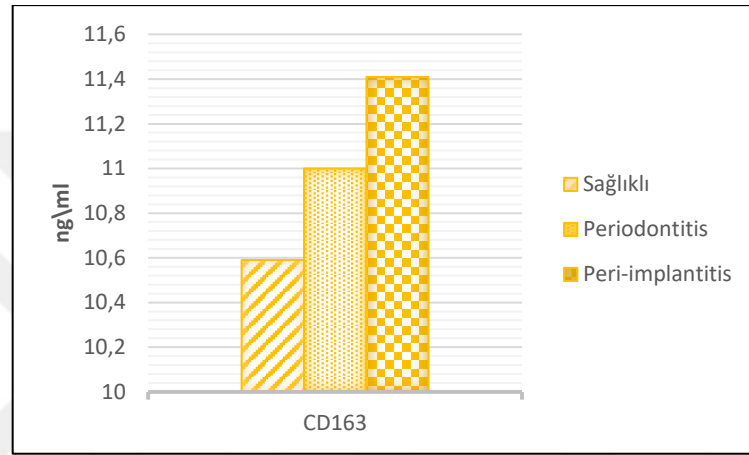
4.3.1. CCR7 ELİSA Sonuçları



Şekil 4.1: CCR7 ELİSA Verileri

Yapılan ELİSA analizi sonucunda CCR7 değerleri peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Periodontitis grubu ile peri-implantitis ve sağlıklı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

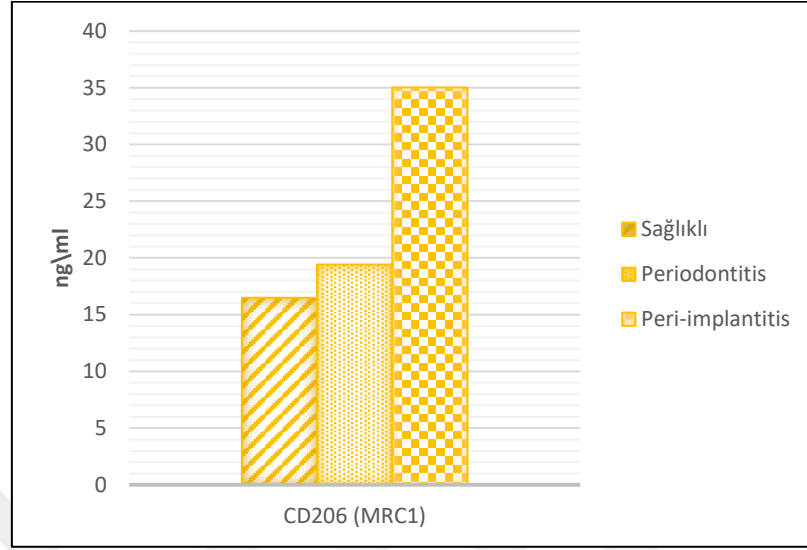
4.3.2. CD163 ELİSA Sonuçları



Şekil 4.2: CD163 ELİSA Verileri

Yapılan ELİSA analizi sonucunda CD163 değerleri peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Periodontitis grubu ile peri-implantitis ve sağlıklı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

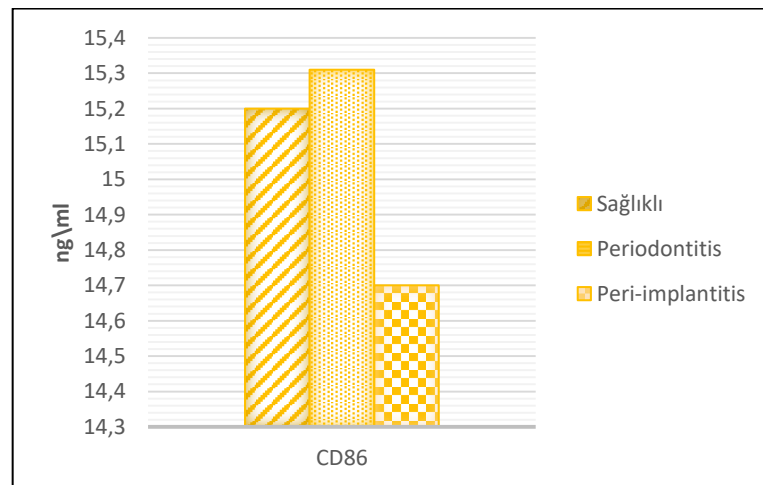
4.3.3. CD206 ELİSA Sonuçları



Şekil 4.3: CD206 ELİSA Verileri

Yapılan ELİSA analizi sonucunda CD206 (MRC1) değerleri peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba ve periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Sağlıklı grup ile periodontitis grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

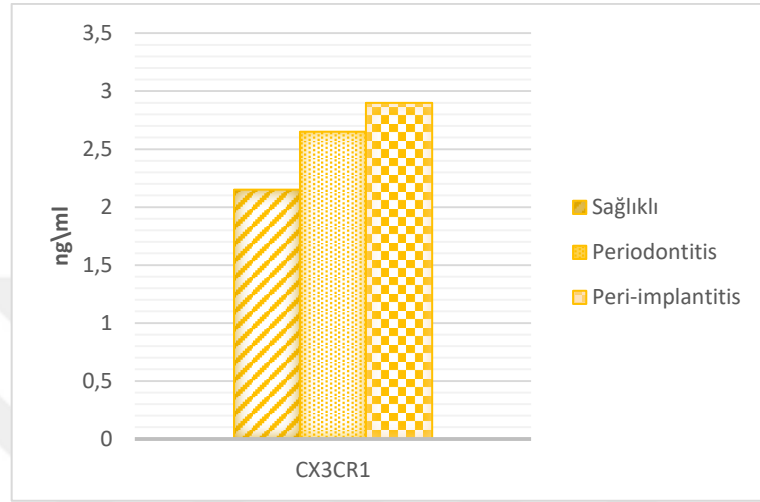
4.3.4. CD86 ELİSA Sonuçları



Şekil 4.4: CD86 ELİSA Verileri

Yapılan ELİSA analizi sonucunda CD86 değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

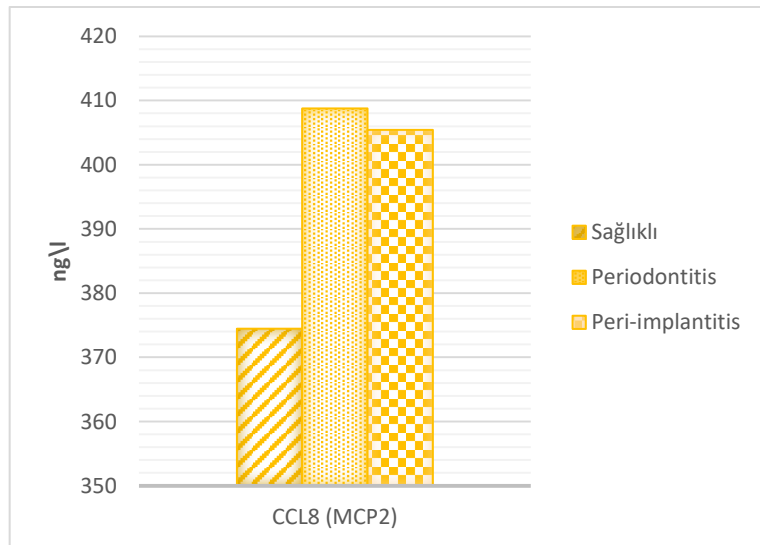
4.3.5. CX3CR1 ELİSA Sonuçları



Şekil 4.5: CX3CR1 ELİSA Verileri

Yapılan ELİSA analizi sonucunda CX3CR1 değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.3.6. CCL8 (MCP2) ELİSA Sonuçları



Şekil 4.6: CCL8 ELİSA Verileri

Yapılan ELİSA analizi sonucunda CCL8 (MCP2) değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



5.TARTIŞMA

Epigenetik düzensizlikler, periodonsiyum / peri-implant doku homeostazının bozulması ve bakteriyel endotoksinlere disfonksiyonel immünolojik yanıt gibi belirli mekanizmalar, diş ve implant bölgelerinde enflamatuvar yanıtları tetikleyebilir (Asa'ad, Monje, & Larsson, 2019). Periodontal ve peri-implant hastalıklarda primer etyolojik ajan patojenik bakterilerdir. Ancak lokal ve sistemik faktörler ve konak savunma hücreleri de bu enflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Jiyeon Yang, Zhang, Yu, Yang, & Wang, 2014). Periodontal ve peri-implant dokularda dental plak birikimi benzer bir enflamasyona yol açar ancak enflamasyon ilerlemesi ile birlikte gelişen hastalıklar farklı karakterdedirler. Ek olarak peri-implantitis için güncel tedavi yöntemleri, periodontitis tedavisinde kullanılan yöntemlere büyük benzerlikler göstermektedir; ancak, benzer tedaviler uygulanmasına rağmen tedavi sonuçları belirgin farklılıklar göstermektedir (Beikler, Peters, Prior, Eisenacher, & Flemmig, 2008).

Makrofajlar doğal bağışıklık yanıtında rol alan, fagositoz, opsonizasyon, sitokin ve büyüme faktörü sentezi ve yara iyileşmesi gibi birçok fonksiyona sahip hücrelerdir. Makrofajların bu fonksiyonları makrofaj polarizasyonu olarak da ifade edilen M1 ve M2 makrofaj fenotipleri ile ilişkilidir (Banchereau ve ark., 2000; S. Zhang ve ark., 2010). Makrofajın işlevi ve fenotip polarizasyonu, M1 makrofajlar genel olarak pro-enflamatuvar etki M2 makrofajlar ise anti-enflamatuvar etki gösterdiklerinden, arteroskleroz, tip II diyabet, obezite ve periodontitis gibi enflamatuvar hastalıkların patogenezinde katkıda bulunabilir (Stöger ve ark., 2012).

Bu tez çalışmasında uygulanması kolay, güvenilirliği yüksek, hızlı sonuç verebilen ve çok sayıda örneğin kısa sürede çalışılabilmesine imkan sağlayan ELİSA yöntemi tercih edilmiştir (Shah & Maghsoudlou, 2016). Benzer şekilde birçok çalışmada

ELİSA yöntemi kullanmıştır (Detzen, Chen, Cheng, Papapanou, & Lalla, 2017; Lan ve ark., 2021; Ramseier ve ark., 2016; Sai, Manjunath, Kumar, & Chaudhary, 2020).

Bu çalışmaya periodontal açıdan sağlıklı bireyler kontrol grubu oluşturmak için dahil edilmiştir. Periodontitis grubu diş çevresi dokularda, peri-implantitis grubu ise implant çevresi dokularda enflamasyon durumunda M1-M2 makrofaj fenotipini araştırmak için çalışmaya dahil edilmiştir.

Enflamasyonlu dokularda M1 ve M2 makrofaj aktivitesi, bu hücre alt tiplerinin reseptör veya ligandlarının dokudaki seviyelerinin belirlenmesi ile tespit edilebilir. M1 makrofajlar, yüzeylerinde enflamasyon alanına hücre göçünü koordine eden güçlü bir kemokin olan CCR7 reseptörlerine sahiptir. CCR7, B ve T lenfositlerinin ve dendritik hücrelerin endotelial venüllere taşınmasında ve bu hücrelerin ikincil lenfoid organların T hücre bölgelerinde doğru şekilde konumlandırılmasında önemli bir reseptördür (Pickens ve ark., 2011; Yoshida ve ark., 1997).

Bağışıklık gelişiminde CCR7'nin rolüne ilişkin bilgilerin çoğu fare modellerinden elde edilirken, insanlarda CCR7 işlevi hakkındaki veriler oldukça azdır. Wang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları implant çevresi aseptik kemik rezorpsiyonunda makrofaj polarizasyonunu araştıran çalışmada, yabancı cisme maruz kalan enflamasyonlu dokularda CCR7 artışına bağlı olarak M1 makrofaj fenotipinde artış olduğu bildirilmiştir (X. Wang, Li, Feng, Cheng, & Li, 2019). Gonzalez ve arkadaşlarının deneysel çalışmasında ise maymunlarda periodontitis oluşturulmuştur ve CCR7 gen sentezinin yaşlanma ve periodontitis ile artış gösterdiği bildirilmiştir (Gonzalez ve ark., 2015). Yang ve arkadaşları, doku biyopsi örneklerinde CCR7 biyobelirteci kullanarak periodontitis grubunda M1/M2 oranının gingivitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (Jingmei Yang ve ark., 2018). Galarraga ve arkadaşları antienflamatuvar

bir ajan uygulanması ile CD206 (M2) sentezinin arttığını ve CCR7 (M1) sentezinin azaldığını göstermiştir (Galarraga-Vinueza ve ark., 2020).

CCR7 pro-enflamatuvar aktivite gösteren M1 makrofaj yüzey reseptörü olduğundan, enflamasyon durumunda miktarının artması beklenmektedir (X. Wang ve ark., 2019). Bu çalışmanın bulguları da önceki çalışmaların bulgularına benzer şekilde genellikle yüksek enflamasyonla karakterize peri-implantitis örneklerinde sağlıklı örneklere oranla daha yüksek CCR7 seviyeleri göstermiştir (Galarraga-Vinueza ve ark., 2020; Gonzalez ve ark., 2015; X. Wang ve ark., 2019). Periodontitis grubu ise peri-implantitise oranla daha düşük, sağlıklı gruba oranla daha yüksek CCR7 seviyelerine sahip bulunmuştur ancak farklılık istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır.

CCR7 M1 makrofaj biyobelirteci iken CD163 önemli bir M2 makrofaj biyobelirtecidir. CD163, ağırlıklı olarak güçlü anti-enflamatuvar özelliklere sahip hücreler üzerinde sentezlenen bir monosit / makrofaj spesifik biyobelirteçtir. (Kowal ve ark., 2011). Detzen ve arkadaşlarının klinik bir çalışmasında serum CD163 seviyesi periodontitis hastalarında periodontal olarak sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Detzen ve ark., 2017). Sai ve arkadaşlarının klinik çalışmalarında periodontitisli hastaların DOS'larındaki CD163 seviyeleri sağlıklı ve gingivitis gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca CD163'ün diagnostik bir öneme sahip olduğu öne sürülmüştür (Sai ve ark., 2020). Liu ve arkadaşlarının periodontal ligament kök hücrelerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında da makrofajların M1 / M2 polarizasyonunun doku homeostazına ve yara iyileşmesine katılımı araştırılmıştır. Periodontal rejenerasyon gözlenen dokularda CD163 seviyesinde artış bildirilmiştir (J. Liu ve ark., 2019). Wolf ve arkadaşları klinik bir çalışmada, zarar görmüş insan periodontal ligament hücrelerinin CD163 seviyelerini artırdığı ve makrofajların,

osteoklastik farklılaşma ve göçlerini azaltarak periodontal doku tamirine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Wolf, Lossdörfer, Craveiro, & Jäger, 2014). Greisen ve arkadaşlarının klinik bir çalışmalarında makrofajların, romatoid artrit (RA) yüksek ölçüde proenflamatuvar sitokin salgıladığı ve CD163 seviyelerinin kemik erozyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Greisen ve ark., 2011). Bir diğer klinik çalışmada ise M2 makrofajlarının sistemik sklerozis patogenezinde rol oynadığı ve CD163'ün sistemik skleroziste diagnostik bir kriter olabileceği belirtilmiştir (Matsushita & Takehara, 2019).

CD163 anti-enflamatuvar aktivite gösteren spesifik bir M2 makrofaj biyobelirtecidir (Kowal ve ark., 2011). Barros ve arkadaşları ise doku biyopsileri üzerinde yapmış oldukları bir çalışmanın sonucunda CD163'ün M2 makrofajlara özgü bir belirteç olmadığını öne sürmüşlerdir (M. Barros, Hauck, Dreyer, Kempkes, & Niedobitek, 2013). Ayrıca enflamatuvar durumlarda da CD163 sentezinin arttığı gösterilmiştir (Nielsen ve ark., 2020). Bu çalışmanın bulguları da önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzer şekilde daha şiddetli enflamasyon gösteren peri-implantitis örneklerinde sağlıklı örneklere oranla daha yüksek CD163 seviyeleri göstermiştir (Detzen ve ark., 2017; Sai ve ark., 2020; Wolf ve ark., 2014). Periodontitis grubu ise peri-implantitise oranla daha düşük, sağlıklı gruba oranla daha yüksek CD163 seviyelerine sahip bulunmuştur ancak farklılık istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır.

Makrofajlar tarafından yüksek oranda sentezlenen diğer antienflamatuvar aktivite gösteren spesifik biyobelirteç ise mannoz reseptörü olarak da bilinen CD206'dır (Gröger ve ark., 2000). Fretwurst ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik bir çalışma peri-implantitis lezyonlarında heterojenik bir bağışıklık yanıtının varlığını gösteren iNOS ve CD206'nın birlikte sentezini göstermiştir. Periodontitis numunelerine kıyasla peri-implantitis numunelerinde M1 makrofaj popülasyonunda önemli bir artış

gözlemlenmiştir (Fretwurst ve ark., 2020). Yamamichi ve arkadaşlarının bir çalışmasında periodontal dokular üzerinde rejeneratif etkisi olan amelogenin'in anti-enflamatuvar etkisinin, M2 makrofaj polarizasyonu ve artmış CD163, CD206 seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yamamichi ve ark., 2017). Viniegra ve arkadaşlarının deneysel periodontitis çalışmasında enflamasyonun çözülmesi ve periodontitis lezyonlarının iyileşmesi sırasında kemik yenilenmesinin ve CD206 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Viniegra ve ark., 2018). Zhang ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında insan diş eti kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin etkisiyle CD206 (M2) sentezinin arttığı ve bunun epitelizasyon, anjiyogenez ve cilt yara iyileşmesine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Q. Z. Zhang ve ark., 2010). CD206'nın anjiogenez ve iyileşmeyi artırıcı antienflamatuvar etkilerinin aksine Ballini ve arkadaşları klinik çalışmalarında enflamasyon durumunda CD163 ve CD206 seviyelerinin sağlıklı duruma göre daha düşük olduğunu göstermiştir (Ballini ve ark., 2020).

Patojenler veya doku hasarı gibi uyaranlar dokularda enflamasyonu ve sonrasında yara iyileşmesini uyarırlar bu tarz durumlarda CD163 ve CD206 reseptörlerin sentezlerinin arttığı gösterilmiştir (Nielsen ve ark., 2020). Bu çalışmada da periodontitise oranla daha şiddetli bir enflamasyon gösterme eğilimine sahip olan peri-implantitis grubu örneklerinde CD206 seviyeleri periodontitis ve sağlıklı grup örneklerine oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu önceki çalışmaların enflamasyon varlığında CD206 seviyelerinin arttığını gösteren sonuçları ile uyumludur (Fretwurst ve ark., 2020; Viniegra ve ark., 2018; Yamamichi ve ark., 2017). Ayrıca periodontitis grubu sağlıklı gruba oranla daha yüksek CD206 seviyelerine sahip bulunmuştur ancak farklılık istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır.

Makrofaj polarizasyonunu etkileyen diğer önemli reseptör CD80 ile birlikte CD86, T hücresi aktivasyonu ve sağ kalımı için gerekli olan kostimülatör sinyalleri sağlar (Lenschow ve ark., 1993; Ohue & Nishikawa, 2019). Wang ve arkadaşları enflamasyon durumunda makrofaj polarizasyonunda diş eti mezenkimal kök hücre ekzozomlarının rolünü araştırdıkları çalışmada CD86 (M1)'nin proenflamatuvar özelliklerini göstermişlerdir (R. Wang ve ark., 2020). Benzer bir çalışmada ise diş eti mezenkimal hücrelerinin farelerde CD86 sentezini önemli ölçüde düşürerek proenflamatuvar etkiyi azalttıkları gösterilmiştir (Hong ve ark., 2019). Holden ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında ise *P. gingivalis* lipopolisakkaridinin CD86 sentezini ve enflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (Holden ve ark., 2014). Lam ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında ise *P. gingivalis* enfeksiyonun, enflamatuvar M1 makrofajlarının (CD86) diş eti dokusuna infiltrasyonuna ve alveol kemik rezorpsiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Lam ve ark., 2014). Bu bulguların aksine Ballini ve arkadaşları periodontitisli bireylerde CD86 seviyelerinin sağlıklı bireylere oranla daha düşük olduğunu göstermiştir (Ballini ve ark., 2020).

CD86 proenflamatuvar özellikleri nedeniyle önemli bir M1 makrofaj göstergesidir ve enflamasyonda sentezinin arttığı bildirilmiştir (Hong ve ark., 2019; Y. Zhou ve ark., 2017). Bu çalışmanın bulguları ise CD86 seviyesinin sağlıklı, periodontitisli ve peri-implantitisli gruplarda benzer seviyede olduğunu göstermiştir.

Makrofaj polarizasyonu ile ilişkili bir diğer reseptör ise Fraktalkinin yüksek seçici G-protein-bağlı reseptörü olan CX3CR1'dir. CX3CR1'in kemotaksi ve adezyona aracılık ettiği gösterilmiştir (Verge ve ark., 2004). Hosokawa ve arkadaşları doku biyopsilerinde periodontal hastalıklı dokularda CX3CR1 (M2) sentezinin arttığını ve fraktalkin sentezinin *P. gingivalis* ve LPS artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hosokawa,

Nakanishi, Yamaguchi, Nakae, & Matsuo, 2005). Wang ve arkadaşlarının bir hayvan çalışmasında ise Fraktalkin ve CX3CR1'in periapikal lezyon gelişimi ile ilişkili olduğu ve periapikal enflamasyon sırasında kemik rezorpsiyonu dahil olmak üzere doku yıkımının ilerlemesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (L. Wang, Sun, Liu, & Peng, 2014). Enflamatuvar durumlarla birlikte Fraktalkin'in alerjik hastalıklarda da arttığı ve astım gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (Julia, 2012). Ishida ve arkadaşlarının bir hayvan çalışmasında ise CX3CR1'in bir fare modelinde yara iyileşmesindeki rolü gösterilmiştir. CX3CR1'in yara bölgesinde makrofaj birikimi için önemli olduğu ve CX3CR1 yokluğunda yaralı ciltte anjiyojenik ve profibrotik makrofaj ürünlerinin azaldığı gösterilmiştir. Sonuçlar, yaralarda CX3CR1'in uyarılmasının iyileşmeyi hızlandırabileceğini ve patolojik durumlarda faydalı olabileceğini öne sürmektedir (Ishida, Gao, & Murphy, 2008). Getzin ve arkadaşlarına ait bir hayvan çalışmasında ise CX3CR1'in spesifik monosit alt gruplarını endotelial rejenerasyon bölgelerine alarak endotelin proliferasyonunu ve arteriyel rejenerasyonu sağladığı gösterilmiştir (Getzin ve ark., 2018).

CX3CR1 enflamasyonda ve yara iyileşmesinde rol alan M2 spesifik resptördür. Miktarları enflamasyon ve yara iyileşmesi durumlarında artabilir. Bu çalışmanın bulguları ise CX3CR1 seviyesinin sağlıklı, periodontitisli ve peri-implantitisli gruplarda benzer seviyede olduğunu göstermiştir.

MCP-2 olarak da bilinen CCL8, kemotaktik bir faktör olarak çok çeşitli enflamatuvar hücrelerde işlev görür (Halvorsen ve ark., 2016; Van Damme ve ark., 1992). Lan ve arkadaşlarına ait bir hayvan çalışmasında, ortodontik diş hareketinin ilk aşamasında periodontal ligamentte CCL8 (M1) sentezinin arttığı ve bunun hücre proliferasyonunu ve osteoklastogenezi artırdığı gösterilmiştir (Lan ve ark., 2021). Asano

ve arkadaşlarının bir çalışmasında CCL8'in kolitin şiddetlenmesinden sorumlu olduğu ve anti-CCL8 antikorunun farelere intraperitoneal enjeksiyonun, kolitin klinik semptomlarını hafifleterek doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (Asano, Kikuchi, & Tanaka, 2018). Ancak Grande ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik bir çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra tükürükte CCL8 seviyesinin arttığı gösterilmiştir (Grande ve ark., 2020).

Literatürde CCL8 seviyelerin araştırıldığı çalışmaların bulguları çelişkilidir. CCL8 seviyeleri doğrudan yara iyileşmesi ya da enflamasyonla ilişkilendirilememiştir. Bu çalışmanın bulguları ise CCL8 seviyesinin sağlıklı, periodontitisli ve peri-implantitisli gruplarda benzer seviyede olduğunu göstermiştir.

İnsanlarda peri-implantitis lezyonlarının hücresel bileşimlerinin periodontitis lezyonlarından farklı oldukları bildirilmiştir (Carcuac & Berglundh, 2014; Fretwurst ve ark., 2020; Galarraga-Vinueza ve ark., 2020). Carcuac ve Berglundh, insan doku biyopsilerinin histopatolojik analizinde peri-implantitis lezyonlarının büyük oranda enflamatuvar hücre içerdiğini ve özellikle makrofajların enflamatuvar hücre kompozisyonunun %11'ini oluşturduğunu bildirmiştir. Fretwurst ve arkadaşlarının yumuşak doku biyopsi çalışmalarında peri-implantitis hastalarında aynı lezyon içinde hem M1 polarizasyonu hem M2 polarizasyonu varlığı gösterilmiştir. Ek olarak, peri-implantitis lezyonlarında, periodontitis ile karşılaştırıldığında yumuşak dokuda daha yüksek miktarda makrofaj bulunduğu ve bu makrofajların M1 makrofaj polarizasyonu gösterdikleri bildirilmiştir. Klinik olarak aynı cep derinliklerine sahip peri-implantitis ve periodontitis lezyonlarında peri-implantistide daha fazla kanama ve enflamasyon görülme eğilimi vardır. Peri-implantitis lezyonlarında M1 makrofaj polarizasyonu ve makrofaj hücre popülasyonundaki artış bu durumu açıklayabilir (Fretwurst ve ark., 2020). Zhou ve

arkadaşları insan diş eti biyopsilerinde periodontitis örnekleri ile gingivitis ve sağlıklı örnekleri karşılaştırdıklarında M1 makrofaj sentezinin periodontitiste gingivitise göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca periodontitis bölgelerinde daha yüksek bir enflamatuvar sitokin sentezi ile birlikte artmış bir M1 / M2 makrofaj oranı göstermişlerdir (L. N. Zhou ve ark., 2019). Galarraga-Vinueza ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik immünohistokimyasal bir çalışmada ise alınan granülasyon doku biyopsilerinde, makrofajların, özellikle ileri peri-implantitis bölgelerinde, daha yüksek bir M1 fenotip sentezi ve buna bağlı olarak daha yüksek bir M1 / M2 oranı ortaya koyduğunu göstermiştir. M1 fenotipinin artmış sentezinin, peri-implantitis enflamatuvar yanıtında, ilerlemesinde ve osteolitik etkiye önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Galarraga-Vinueza ve ark., 2020).

Bu tez çalışmasında periodontitis ve peri-implantitis patogenezindeki farklılıklar M1-M2 makrofaj hücre biyobelirteçleri açısından araştırılmıştır. Hasta grupları; sağlıklı, periodontitis ve peri-implantitis olmak üzere üç gruptan oluşmaktadır. Her bir grupta toplam 15 birey bulunmaktadır. Toplam 45 bireyin dahil olduğu bu çalışmada hastalardan alınan DOS ve PİOS örneklerinde M1/M2 makrofajlara özel biyobelirteçler olan; CCR7 (M1), CD163 (M2), CD206 (M2), CD86 (M1), CX3CR1 (M2) ve CCL8 (M1) seviyeleri ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir (Biswas, Chittezhath, Shalova, & Lim, 2012). İncelenen biyobelirteçlerde CCR7, CD163 ve CD206 seviyelerinde farklılıklar bulunurken CD86, CX3CR1 ve CCL8 seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tüm bireylerin periodontal sağlık durumunu gösteren başlangıç klinik periodontal parametreleri (KAS, Pİ, Gİ,) ölçülmüştür. Toplanan DOS ve PİOS numunelerinde seçilen biyobelirteçleri incelemek için ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Recker ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada PİOS'ta ve DOS'ta sitokin konsantrasyonları ile seviyeleri

arasında önemli pozitif korelasyonlar kaydedilmiştir (Recker ve ark., 2015). Gürlek ve arkadaşlarına ait bir çalışmada ise aynı bireydeki dişler ile implantların çevresindeki sitokin ve bakteri seviyelerini karşılaştırılmıştır. Pek çok benzerlik bulunmuştur ancak aynı kişilerde peri-implant ve periodontal bölgeler arasında IL-1 β ve çözünür reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligandı seviyelerinde ve bakteri türlerinde bazı farklılıklar tespit edilmiştir. Bu da benzer patojenik mekanizmalara işaret etmektedir (Gürlek ve ark., 2017). Xu ve arkadaşları hastalıklı dişlerden ve implantlardan gelen oluk sıvısını karşılaştırmışlardır ve kolajenaz aktivitesini ve kolajenolitik matriks metaloproteinaz (MMP) seviyelerini test etmişlerdir. Sonuçlar peri-implantitis PİOS'unun, doğal dişlerin benzer periodontitis bölgelerinden gelen DOS'tan daha yüksek aktif MMP-8 seviyeleri içerdiğini göstermişlerdir (Xu ve ark., 2008). Ramseier ve arkadaşlarının yapmış oldukları DOS ve PİOS biyobelirteçlerini karşılaştıran 10 yıllık retrospektif bir araştırma, PİOS veya DOS'taki MMP-8 ve IL-1 β düzeylerinin artmasının implantlar ve dişler çevresindeki enflamasyon ile ilişkili olabileceği sonucuna varırken, düşük MMP-1 / TIMP-1 seviyelerinin implantlar etrafında hastalık ilerlemesinin bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (Ramseier ve ark., 2016).

Bu tez çalışmasında sandviç ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemin avantajı, analit tespiti için daha yüksek özgüllüğüdür. Yakalama antikoru, numunedeki spesifik antijeni hareketsiz kılar, böylece direkt ve indirekt ELİSA'ların aksine numunenin önceden saflaştırılmasına gerek yoktur. İki antikor tanıma adımı kullanılarak antijen, birincil ve ikincil antikorlar arasında etkili bir şekilde sıkıştırılır. Sandviç ELİSA'nın ana dezavantajı, belirli birincil ve ikincil antikorların kullanılması gerekliliğidir. Birincil ve ikincil antikorlar, antijen üzerindeki farklı epitoplara bağlanır ve antijen bağlanma bölgeleri için rekabeti önlemek adına "eşleşen çiftler" olarak birlikte çalışmak üzere

doğrulanmalıdır. Sandviç ELISA, direkt ve indirekt ELISA'lardan daha fazla zaman alır ve daha pahalıdır (Shah & Maghsoudlou, 2016).

Bu tez çalışmasında, gruplar arasında CCR7, CD163 ve CD206 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın bulguları belirli limitasyonlar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

Öncelikle bu çalışmada DOS ve PİOS örnekleri incelenmiştir. DOS ve PİOS, periodontal ve peri-implant dokulara özgü yerel birçok bileşenin tespiti için kullanılan önemli örneklerdendir. Ancak serum, tükürük ya da diş eti biyopsisi gibi farklı örneklerin bu biyobelirteçler açısından araştırılması M1-M2 makrofaj fenotipinin periodontal ve peri-implant dokulardaki rolünün detaylı olarak anlaşılması için fayda sağlayacaktır.

Ayrıca bu çalışmada sadece ELISA analizi kullanılmıştır. ELISA'ya ek olarak daha kantitatif sonuçlar veren, daha hassas teknikler olan RT-PZR veya Western Blot gibi analizlerin kullanımı, M1-M2 makrofaj fenotipinin periodontal ve peri-implant dokulardaki rolünün anlaşılmasında yarar sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Peri-implantitis, , periodontitis ve periodontal sağlık durumlarında PİOS ve DOS'ta CCR7, CD163, CD206, CD86, CX3CR1 ve CCL8 seviyelerini belirlemek ve bu seviyeleri gruplar arası karşılaştırarak peri-implantitis patogenezinde makrofaj fenotipi doğasının periodontitisten farklarının anlaşılabilmesinin amaçlandığı bu çalışmanın sonuçları aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

1. Bu çalışmada sağlıklı, periodontitisli ve peri-implantitisli bireylerden alınan DOS ve PİOS örneklerinde CD86, CX3CR1 ve CCL8 seviyeleri bakımından farklılık tespit edilmemiştir.
2. Bu çalışmada peri-implantitis grubundaki bireylerde CCR7 seviyeleri sağlıklı gruptakilere oranla yüksek bulunmuştur.
3. Bu çalışmada peri-implantitis grubundaki bireylerde CD163 seviyeleri sağlıklı gruptakilere oranla yüksek bulunmuştur.
4. Bu çalışmada peri-implantitis grubundaki bireylerde CD206 seviyeleri sağlıklı gruptakiler ve periodontitis grubundakilere oranla yüksek bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- Alegre, M.-L., Frauwirth, K. A., & Thompson, C. B. (2001). T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nature Reviews Immunology*, 1(3), 220-228.
- Alexopoulou, L., Holt, A. C., Medzhitov, R., & Flavell, R. A. (2001). Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413(6857), 732-738.
- Alvarez, D., Vollmann, E. H., & von Andrian, U. H. (2008). Mechanisms and consequences of dendritic cell migration. *Immunity*, 29(3), 325-342.
- Anderson, D. M., Maraskovsky, E., Billingsley, W. L., Dougall, W. C., Tometsko, M. E., Roux, E. R., . . . Galibert, L. (1997). A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, 390(6656), 175-179.
- Anderson, K. V. (2000). Toll signaling pathways in the innate immune response. *Current opinion in immunology*, 12(1), 13-19.
- Ara, T., Kurata, K., Hirai, K., Uchihashi, T., Uematsu, T., Imamura, Y., . . . Wang, P. L. (2009). Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 44(1), 21-27.
- ARAS, Ş. Y., & SARI, E. K. (2017). İmmun Sistem Hücrelerinde CD Molekülleri. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 206-214.
- Araujo, M. G., & Lindhe, J. (2018). Peri-implant health. *Journal of periodontology*, 89, S249-S256.
- Armitage, G. C. (1995). Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 7(1), 39-53.
- Asa'ad, F., Monje, A., & Larsson, L. (2019). Role of epigenetics in alveolar bone resorption and regeneration around periodontal and peri-implant tissues. *European journal of oral sciences*, 127(6), 477-493.

- Atsumi, T., Cho, Y.-R., Leng, L., McDonald, C., Yu, T., Danton, C., . . . Niwa, H. (2007). The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *The Journal of Immunology*, 179(8), 5399-5406.
- Atsuta, I., Ayukawa, Y., Kondo, R., Oshiro, W., Matsuura, Y., Furuhashi, A., . . . Koyano, K. (2016). Soft tissue sealing around dental implants based on histological interpretation. *Journal of prosthodontic research*, 60(1), 3-11.
- Bach, E., Nielsen, R. R., Vendelbo, M. H., Møller, A. B., Jessen, N., Buhl, M., . . . Pilegaard, H. (2013). Direct effects of TNF- α on local fuel metabolism and cytokine levels in the placebo-controlled, bilaterally infused human leg: increased insulin sensitivity, increased net protein breakdown, and increased IL-6 release. *Diabetes*, 62(12), 4023-4029.
- Bächli, E. B., Schaer, D. J., Walter, R. B., Fehr, J., & Schoedon, G. (2006). Functional expression of the CD163 scavenger receptor on acute myeloid leukemia cells of monocytic lineage. *Journal of leukocyte biology*, 79(2), 312-318.
- Backe, E., Schwarting, R., Gerdes, J., Ernst, M., & Stein, H. (1991). Ber-MAC3: new monoclonal antibody that defines human monocyte/macrophage differentiation antigen. *Journal of clinical pathology*, 44(11), 936-945.
- Baldwin Jr, A. S. (1996). The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annual review of immunology*, 14(1), 649-681.
- Balkwill, F., & Burke, F. (1989). The cytokine network. *Immunology today*, 10(9), 299-304.
- Ballini, A., Dipalma, G., Isacco, C. G., Boccellino, M., Di Domenico, M., Santacroce, L., . . . Boddi, A. (2020). Oral microbiota and immune system crosstalk: A translational research. *Biology*, 9(6), 131.

- Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y.-J., . . . Palucka, K. (2000). Immunobiology of dendritic cells. *Annual review of immunology*, 18(1), 767-811.
- Barros, M., Hauck, F., Dreyer, J., Kempkes, B., & Niedobitek, G. (2013). Macrophage Polarisation: an Immunohistochemical Approach for Identifying.
- Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., & Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70(1), 53-64.
- Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1), 28-55.
- Bashir, S., Sharma, Y., Elahi, A., & Khan, F. (2016). Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. *Inflammation Research*, 65(1), 1-11.
- Bazan, J. F., Bacon, K. B., Hardiman, G., Wang, W., Soo, K., Rossi, D., . . . Schall, T. J. (1997). A new class of membrane-bound chemokine with a CX 3 C motif. *Nature*, 385(6617), 640-644.
- Beertsen, W., McCulloch, C. A., & Sodek, J. (1997). The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontology 2000*, 13(1), 20-40.
- Beikler, T., Peters, U., Prior, K., Eisenacher, M., & Flemmig, T. F. (2008). Gene expression in periodontal tissues following treatment. *BMC Medical Genomics*, 1(1), 1-9.
- Belibasakis, G. N., Charalampakis, G., Bostanci, N., & Stadlinger, B. (2015). Peri-implant infections of oral biofilm etiology. *Biofilm-based Healthcare-associated Infections*, 69-84.
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., . . . Figuero, E. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S313-S318.
- Biswas, S. K., Chittezhath, M., Shalova, I. N., & Lim, J.-Y. (2012). Macrophage polarization and plasticity in health and disease. *Immunologic research*, 53(1), 11-24.

- Biswas, S. K., & Mantovani, A. (2012). Orchestration of metabolism by macrophages. *Cell metabolism*, 15(4), 432-437.
- Blaszczak, J., Coillie, E. V., Proost, P., Damme, J. V., Opdenakker, G., Bujacz, G. D., . . . Ji, X. (2000). Complete crystal structure of monocyte chemotactic protein-2, a CC chemokine that interacts with multiple receptors. *Biochemistry*, 39(46), 14075-14081.
- Bosshardt, D., & Lang, N. (2005). The junctional epithelium: from health to disease. *Journal of dental research*, 84(1), 9-20.
- Bosshardt, D. D., & Selvig, K. A. (1997). Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontology 2000*, 13(1), 41-75.
- Bosshardt, D. D., Zalzal, S., Mckee, M. D., & Nanci, A. (1998). Developmental appearance and distribution of bone sialoprotein and osteopontin in human and rat cementum. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 250(1), 13-33.
- Brennan, D., Spencer, A., & Roberts-Thomson, K. (2007). Quality of life and disability weights associated with periodontal disease. *Journal of dental research*, 86(8), 713-717.
- Brill, N., & Björn, H. (1959). Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontologica Scandinavica*, 17(1), 11-21.
- Buechler, C., Ritter, M., Orsó, E., Langmann, T., Klucken, J., & Schmitz, G. (2000). Regulation of scavenger receptor CD163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and antiinflammatory stimuli. *Journal of leukocyte biology*, 67(1), 97-103.
- Bugeon, L., Hargreaves, R. E., Crompton, T., Outram, S., Rahemtulla, A., Porter, A. C., & Dallman, M. J. (2001). Selective silencing of full-length CD80 but not IgV-CD80 leads to impaired clonal deletion of self-reactive T cells and altered regulation of immune responses. *European journal of immunology*, 31(1), 118-127.

- Carcuac, O., & Berglundh, T. (2014). Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Journal of dental research*, 93(11), 1083-1088.
- Carreno, B. M., & Collins, M. (2002). The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annual review of immunology*, 20(1), 29-53.
- Cassetta, L., Cassol, E., & Poli, G. (2011). Macrophage polarization in health and disease. *TheScientificWorldJournal*, 11.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification: Wiley Online Library.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Goldstein, M. (2018). 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. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.
- CHO, M. I., & Garant, P. R. (2000). Development and general structure of the periodontium. *Periodontology 2000*, 24(1), 9-27.
- Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. *Monograph in oral sciences*, 12, 24-28,104-123.
- Comerford, I., Harata-Lee, Y., Bunting, M. D., Gregor, C., Kara, E. E., & McColl, S. R. (2013). A myriad of functions and complex regulation of the CCR7/CCL19/CCL21 chemokine axis in the adaptive immune system. *Cytokine & growth factor reviews*, 24(3), 269-283.
- Costa, F. O., Takenaka-Martinez, S., Cota, L. O. M., Ferreira, S. D., Silva, G. L. M., & Costa, J. E. (2012). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *Journal of clinical periodontology*, 39(2), 173-181.

- D'Haese, J. G., Demir, I. E., Friess, H., & Ceyhan, G. O. (2010). Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor duo bears a major and unique therapeutic potential. *Expert opinion on therapeutic targets*, 14(2), 207-219.
- Davis, B. H., & Zarev, P. V. (2005). Human monocyte CD163 expression inversely correlates with soluble CD163 plasma levels. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 63(1), 16-22.
- Deiva, K., Geeraerts, T., Salim, H., Leclerc, P., Héry, C., Hugel, B., . . . Tardieu, M. (2004). Fractalkine reduces N-methyl-d-aspartate-induced calcium flux and apoptosis in human neurons through extracellular signal-regulated kinase activation. *European Journal of Neuroscience*, 20(12), 3222-3232.
- Detzen, L., Chen, S. C., Cheng, B., Papapanou, P. N., & Lalla, E. (2017). Increased levels of soluble CD 163 in periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 44(6), 585-590.
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508.
- Donati, M., Liljenberg, B., Zitzmann, N. U., & Berglundh, T. (2009). B-1a cells in experimental gingivitis in humans. *Journal of periodontology*, 80(7), 1141-1145.
- Duffield, J. S., Hong, S., Vaidya, V. S., Lu, Y., Fredman, G., Serhan, C. N., & Bonventre, J. V. (2006). Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *The Journal of Immunology*, 177(9), 5902-5911.
- Eliasson, A., Eriksson, T., Johansson, A., & Wennerberg, A. (2006). Fixed partial prostheses supported by 2 or 3 implants: a retrospective study up to 18 years. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(4).
- Epelman, S., Lavine, K. J., & Randolph, G. J. (2014). Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*, 41(1), 21-35.
- Fabrick, B. O., Dijkstra, C. D., & van den Berg, T. K. (2005). The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology*, 210(2-4), 153-160.

- Fong, A. M., Robinson, L. A., Steeber, D. A., Tedder, T. F., Yoshie, O., Imai, T., & Patel, D. D. (1998). Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *The Journal of experimental medicine*, 188(8), 1413-1419.
- Förster, R., Davalos-Misslitz, A. C., & Rot, A. (2008). CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 362-371.
- Fretwurst, T., Garaicoa-Pazmino, C., Nelson, K., Giannobile, W. V., Squarize, C. H., Larsson, L., & Castilho, R. M. (2020). Characterization of macrophages infiltrating peri-implantitis lesions. *Clinical oral implants research*, 31(3), 274-281.
- Frings, W., Dreier, J., & Sorg, C. (2002). Only the soluble form of the scavenger receptor CD163 acts inhibitory on phorbol ester-activated T-lymphocytes, whereas membrane-bound protein has no effect. *FEBS letters*, 526(1-3), 93-96.
- Galarraga-Vinueza, M. E., Obreja, K., Ramanauskaite, A., Magini, R., Begic, A., Sader, R., & Schwarz, F. (2020). Macrophage polarization in peri-implantitis lesions. *Clinical Oral Investigations*, 1-10.
- Galarraga-Vinueza, M. E., Dohle, E., Ramanauskaite, A., Al-Maawi, S., Obreja, K., Magini, R., . . . Schwarz, F. (2020). Anti-inflammatory and macrophage polarization effects of Cranberry Proanthocyanidins (PACs) for periodontal and peri-implant disease therapy. *Journal of Periodontal Research*, 55(6), 821-829.
- Garlet, G. (2010). Critical Reviews in Oral Biology & Medicine: Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *Journal of Dental Research*, 89(12).
- Garton, K. J., Gough, P. J., Blobel, C. P., Murphy, G., Greaves, D. R., Dempsey, P. J., & Raines, E. W. (2001). Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates the

- cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *Journal of Biological Chemistry*, 276(41), 37993-38001.
- Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2020). Periodontal Disease. *StatPearls [Internet]*.
- Ge, B., Li, J., Wei, Z., Sun, T., Song, Y., & Khan, N. U. (2017). Functional expression of CCL8 and its interaction with chemokine receptor CCR3. *BMC immunology*, 18(1), 1-8.
- Gemmell, E., Marshall, R. I., & Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 14(1), 112-143.
- Getzin, T., Krishnasamy, K., Gamrekelashvili, J., Kapanadze, T., Limbourg, A., Häger, C., . . . Limbourg, F. P. (2018). The chemokine receptor CX 3 CR 1 coordinates monocyte recruitment and endothelial regeneration after arterial injury. *EMBO molecular medicine*, 10(2), 151-159.
- Gong, W., Howard, O. Z., Turpin, J. A., Grimm, M. C., Ueda, H., Gray, P. W., . . . Wang, J. M. (1998). Monocyte chemotactic protein-2 activates CCR5 and blocks CD4/CCR5-mediated HIV-1 entry/replication. *Journal of Biological Chemistry*, 273(8), 4289-4292.
- Gonzalez, O. A., Novak, M. J., Kirakodu, S., Stromberg, A., Nagarajan, R., Huang, C. B., . . . Ebersole, J. L. (2015). Differential gene expression profiles reflecting macrophage polarization in aging and periodontitis gingival tissues. *Immunological investigations*, 44(7), 643-664.
- Goodson, J. M., Dewhirst, F. E., & Brunetti, A. (1974). Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. *Prostaglandins*, 6(1), 81-85.
- Grande, M. A., Belstrøm, D., Damgaard, C., Holmstrup, P., Könönen, E., Gursoy, M., & Gursoy, U. K. (2020). Salivary concentrations of macrophage activation-related chemokines are influenced by non-surgical periodontal treatment: a 12-week follow-up study. *Journal of oral microbiology*, 12(1), 1694383.

- Graversen, J. H., Madsen, M., & Moestrup, S. K. (2002). CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin–hemoglobin complexes from plasma. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 34(4), 309-314.
- Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 79, 1585-1591.
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 74(3), 391-401.
- Graves, D. T., Fine, D., Teng, Y. T. A., Van Dyke, T. E., & Hajishengallis, G. (2008). The use of rodent models to investigate host–bacteria interactions related to periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, 35(2), 89-105.
- Greisen, S. R., Moller, H., Stengaard-Pedersen, K., Hetland, M. L., Hørslev-Petersen, K., Jørgensen, A., . . . Deleuran, B. (2011). Soluble macrophage-derived CD163 is a marker of disease activity and progression in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 29(4), 689-692.
- Griffiths, H., Gao, D., & Pararasa, C. (2017). Redox regulation in metabolic programming and inflammation. *Redox Biol* 12: 50–57.
- Griffiths, H. R., Gao, D., & Pararasa, C. (2017). Redox regulation in metabolic programming and inflammation. *Redox biology*, 12, 50-57.
- Gröger, M., Holnthoner, W., Maurer, D., Lechleitner, S., Wolff, K., Mayr, B. B., . . . Petzelbauer, P. (2000). Dermal microvascular endothelial cells express the 180-kDa macrophage mannose receptor in situ and in vitro. *The Journal of Immunology*, 165(10), 5428-5434.
- Gürlek, Ö., Gümüş, P., Nile, C. J., Lappin, D. F., & Buduneli, N. (2017). Biomarkers and bacteria around implants and natural teeth in the same individuals. *Journal of periodontology*, 88(8), 752-761.

- Halvorsen, E., Hamilton, M., Young, A., Wadsworth, B., LePard, N., Lee, H., . . . Bennewith, K. (2016). Maraviroc decreases CCL8-mediated migration of CCR5+ regulatory T cells and reduces metastatic tumor growth in the lungs. *Oncoimmunology*, 5(6), e1150398.
- Hämmerle, C. H., & Tarnow, D. (2018). The etiology of hard-and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *Journal of clinical periodontology*, 45, S267-S277.
- Harrell, J. C., & Stein, S. H. (1995). Prostaglandin E2 regulates gingival mononuclear cell immunoglobulin production. *Journal of Periodontology*, 66(3), 222-227.
- Hasturk, H., Kantarci, A., Ohira, T., Arita, M., Ebrahimi, N., Chiang, N., . . . Van Dyke, T. (2006). RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB journal*, 20(2), 401-403.
- Hasturk, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. (2012). Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Frontiers in immunology*, 3, 118.
- Hauser, M. A., & Legler, D. F. (2016). Common and biased signaling pathways of the chemokine receptor CCR7 elicited by its ligands CCL19 and CCL21 in leukocytes. *Journal of leukocyte biology*, 99(6), 869-882.
- Heitz-Mayfield, L. J., & Salvi, G. E. (2018). Peri-implant mucositis. *Journal of clinical periodontology*, 45, S237-S245.
- Henderson, B., Nair, S. P., Ward, J. M., & Wilson, M. (2003). Molecular pathogenicity of the oral opportunistic pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Annual Reviews in Microbiology*, 57(1), 29-55.
- Herrera, D., Retamal-Valdes, B., Alonso, B., & Feres, M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology*, 45, S78-S94.
- Hintz, K. A., Rassias, A. J., Wardwell, K., Moss, M. L., Morganelli, P. M., Pioli, P. A., . . . Guyre, P. M. (2002). Endotoxin induces rapid metalloproteinase-mediated shedding followed by

- up-regulation of the monocyte hemoglobin scavenger receptor CD163. *Journal of leukocyte biology*, 72(4), 711-717.
- Holden, J. A., Attard, T. J., Laughton, K. M., Mansell, A., O'Brien-Simpson, N. M., & Reynolds, E. C. (2014). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide weakly activates M1 and M2 polarized mouse macrophages but induces inflammatory cytokines. *Infection and immunity*, 82(10), 4190-4203.
- Hong, R., Wang, Z., Sui, A., Liu, X., Fan, C., Lipkind, S., & Xu, Q. (2019). Gingival mesenchymal stem cells attenuate pro-inflammatory macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and modulate lipid metabolism. *Archives of oral biology*, 98, 92-98.
- Hosokawa, Y., Nakanishi, T., Yamaguchi, D., Nakae, H., & Matsuo, T. (2005). Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, in periodontal diseased tissue. *Clinical & Experimental Immunology*, 139(3), 506-512.
- Högger, P., & Sorg, C. (2001). Soluble CD163 inhibits phorbol ester-induced lymphocyte proliferation. *Biochemical and biophysical research communications*, 288(4), 841-843.
- Hughes, P. M., Botham, M. S., Frentzel, S., Mir, A., & Perry, V. H. (2002). Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, during acute and chronic inflammation in the rodent CNS. *Glia*, 37(4), 314-327.
- Hyvärinen, K., Salminen, A., Salomaa, V., & Pussinen, P. (2015). Systemic exposure to a common periodontal pathogen and missing teeth are associated with metabolic syndrome. *Acta diabetologica*, 52(1), 179-182.
- Iino, Y., & Hopps, R. M. (1984). The bone-resorbing activities in tissue culture of lipopolysaccharides from the bacteria Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis and Capnocytophaga ochracea isolated from human mouths. *Archives of Oral Biology*, 29(1), 59-63.

- Ishida, Y., Gao, J.-L., & Murphy, P. M. (2008). Chemokine receptor CX3CR1 mediates skin wound healing by promoting macrophage and fibroblast accumulation and function. *The Journal of Immunology*, 180(1), 569-579.
- Ivanovski, S., & Lee, R. (2018). Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 76(1), 116-130.
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2004). Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature immunology*, 5(10), 987-995.
- Janeway Jr, C. A., & Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annual review of immunology*, 20(1), 197-216.
- Jiang, Q., Akashi, S., Miyake, K., & Petty, H. R. (2000). Cutting edge: lipopolysaccharide induces physical proximity between CD14 and Toll-like receptor 4 (TLR4) prior to nuclear translocation of NF- κ B. *The Journal of Immunology*, 165(7), 3541-3544.
- Julia, V. (2012). CX 3 CL 1 in allergic diseases: not just a chemotactic molecule. *Allergy*, 67(9), 1106-1110.
- Kaisho, T., & Akira, S. (2002). Toll-like receptors as adjuvant receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1589(1), 1-13.
- Kaklamanos, E., & Tsalikis, L. (2002). A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 4(2), 49-59.
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25(1), 8-20.
- Kolackova, M., Kudlova, M., Kunes, P., Lonsky, V., Mandak, J., Andrys, C., . . . Krejsek, J. (2008). Early Expression of Fc [... formula...] RI (CD64) on Monocytes of Cardiac Surgical Patients and Higher Density of Monocyte Anti-Inflammatory Scavenger CD163 Receptor in "On-Pump" Patients. *Mediators of inflammation*, 2008.

- Kowal, K., Silver, R., Sławińska, E., Bielecki, M., Chyczewski, L., & Kowal-Bielecka, O. (2011). CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 49(3), 365-374.
- Kristiansen, M., Graversen, J. H., Jacobsen, C., Sonne, O., Hoffman, H.-J., Law, S. A., & Moestrup, S. K. (2001). Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*, 409(6817), 198-201.
- Krutzik, S. R., & Modlin, R. L. (2004). *The role of Toll-like receptors in combating mycobacteria*. Paper presented at the Seminars in immunology.
- Lam, R. S., O'Brien-Simpson, N. M., Lenzo, J. C., Holden, J. A., Brammar, G. C., Walsh, K. A., . . . Reynolds, E. C. (2014). Macrophage depletion abates Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone resorption in mice. *The Journal of Immunology*, 193(5), 2349-2362.
- Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of Periodontology*, 2(1), 123-137.
- Lamster, I. B., & Ahlo, J. K. (2007). Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), 216-229.
- Lan, K.-F., Shen, Y.-Q., Li, Y., Ling, C.-L., Gong, Y.-M., Xia, S.-C., . . . Ding, X. (2021). Chemokine CC motif ligand 8 in periodontal ligament during orthodontic tooth movement. *Archives of Oral Biology*, 123, 104996.
- Lang, N. P., Berglundh, T., & Periodontology, W. G. o. t. S. E. W. o. (2011). Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 38, 178-181.
- Lang, N. P., Suvan, J. E., & Tonetti, M. S. (2015). Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 42, S59-S70.

- Law, S. A., Micklem, K. J., Shaw, J. M., Zhang, X. P., Dong, Y., Willis, A. C., & Mason, D. Y. (1993). A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. *European journal of immunology*, 23(9), 2320-2325.
- Lee, S. J., Evers, S., Roeder, D., Parlow, A. F., Risteli, J., Risteli, L., . . . Nussenzweig, M. C. (2002). Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. *Science*, 295(5561), 1898-1901.
- Lenschow, D. J., Su, G., Zuckerman, L. A., Nabavi, N., Jellis, C. L., Gray, G. S., . . . Bluestone, J. A. (1993). Expression and functional significance of an additional ligand for CTLA-4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(23), 11054-11058.
- Lew, D. B., Songu-Mize, E., Pontow, S. E., Stahl, P. D., & Rattazzi, M. C. (1994). A mannose receptor mediates mannosyl-rich glycoprotein-induced mitogenesis in bovine airway smooth muscle cells. *The Journal of clinical investigation*, 94(5), 1855-1863.
- Lewis, R. (1990). Interactions of eicosanoids and cytokines in immune regulation. *Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research*, 20, 170.
- Li, Q., Yu, H., Zinna, R., Martin, K., Herbert, B., Liu, A., . . . Kirkwood, K. L. (2011). Silencing mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase-2 arrests inflammatory bone loss. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 336(3), 633-642.
- Lim, W., Gee, K., Mishra, S., & Kumar, A. (2005). Regulation of B7. 1 costimulatory molecule is mediated by the IFN regulatory factor-7 through the activation of JNK in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells. *The Journal of Immunology*, 175(9), 5690-5700.
- Lim, W., Ma, W., Gee, K., Aucoin, S., Nandan, D., Diaz-Mitoma, F., . . . Kumar, A. (2002). Distinct role of p38 and c-Jun N-terminal kinases in IL-10-dependent and IL-10-independent regulation of the costimulatory molecule B7. 2 in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells. *The Journal of Immunology*, 168(4), 1759-1769.

- Lin, P.-H., Yeh, S.-K., Huang, W.-C., Chen, H.-Y., Chen, C.-H., Sheu, J.-R., . . . Huang, Y.-K. (2015). Research performance of biomarkers from biofluids in periodontal disease publications. *Journal of Dental Sciences*, 10(1), 61-67.
- Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B., & Marinello, C. (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical oral implants research*, 3(1), 9-16.
- Lindia, J. A., McGowan, E., Jochnowitz, N., & Abbadie, C. (2005). Induction of CX3CL1 expression in astrocytes and CX3CR1 in microglia in the spinal cord of a rat model of neuropathic pain. *The Journal of Pain*, 6(7), 434-438.
- Lindstein, T., June, C. H., Ledbetter, J. A., Stella, G., & Thompson, C. B. (1989). Regulation of lymphokine messenger RNA stability by a surface-mediated T cell activation pathway. *Science*, 244(4902), 339-343.
- Linehan, S. A., Martínez-Pomares, L., Stahl, P. D., & Gordon, S. (1999). Mannose receptor and its putative ligands in normal murine lymphoid and nonlymphoid organs: in situ expression of mannose receptor by selected macrophages, endothelial cells, perivascular microglia, and mesangial cells, but not dendritic cells. *The Journal of experimental medicine*, 189(12), 1961-1972.
- Liu, J., Chen, B., Bao, J., Zhang, Y., Lei, L., & Yan, F. (2019). Macrophage polarization in periodontal ligament stem cells enhanced periodontal regeneration. *Stem cell research & therapy*, 10(1), 1-11.
- Liu, Y.-C. G., Lerner, U. H., & Teng, Y.-T. A. (2010). Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontology 2000*, 52, 163-206.
- Löe, H. (1993). Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 16(1), 329-334.

- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21(6), 533-551.
- Löning, T., Albers, H. K., Lisboa, B., Burkhardt, A., & Caselitz, J. (1980). Prostaglandin E and the local immune response in chronic periodontal disease: immunohistochemical and radioimmunological observations. *Journal of periodontal research*, 15(5), 525-535.
- Ludwig, A., Hundhausen, C., Lambert, M. H., Broadway, N., Andrews, R. C., Bickett, D. M., . . . Becherer, J. D. (2005). Metalloproteinase inhibitors for the disintegrin-like metalloproteinases ADAM10 and ADAM17 that differentially block constitutive and phorbol ester-inducible shedding of cell surface molecules. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 8(2), 161-171.
- Madianos, P., Bobetsis, Y., & Kinane, D. (2005). Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of clinical periodontology*, 32, 57-71.
- Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., & Locati, M. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in immunology*, 25(12), 677-686.
- Marchesi, F., Piemonti, L., Fedele, G., Destro, A., Roncalli, M., Albarello, L., . . . Bianchi, P. (2008). The chemokine receptor CX3CR1 is involved in the neural tropism and malignant behavior of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer research*, 68(21), 9060-9069.
- Martinez, F. O., Helming, L., & Gordon, S. (2009). Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annual review of immunology*, 27, 451-483.
- Matias, M., Li, H., Young, W., & Bartold, P. (2003). Immunohistochemical localisation of extracellular matrix proteins in the periodontium during cementogenesis in the rat molar. *Archives of oral biology*, 48(10), 709-716.

- McCauley, L. K., & Nohutcu, R. M. (2002). Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of periodontology*, 73(11), 1377-1391.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.
- Medzhitov, R., & Janeway, C. A. (1997). Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, 91(3), 295-298.
- Mendieta, C. F., Reeve, C. M., & Romero, J. C. (1985). Biosynthesis of prostaglandins in gingiva of patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 56(1), 44-47.
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126-1167.
- Mizuno, A., Amizuka, N., Irie, K., Murakami, A., Fujise, N., Kanno, T., . . . Mochizuki, S.-i. (1998). Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochemical and biophysical research communications*, 247(3), 610-615.
- Moestrup, S., & Møller, H. (2004). CD163: a regulated hemoglobin scavenger receptor with a role in the anti-inflammatory response. *Annals of medicine*, 36(5), 347-354.
- Mohamed, U. M., Grover, M., & Thangarajan, S. T. (2017). Effect of Different Crown Materials on the InterLeukin-One Beta Content of Gingival Crevicular Fluid in Endodontically Treated Molars: An Original Research.
- Møller, H. J., Peterslund, N. A., Graversen, J. H., & Moestrup, S. K. (2002). Identification of the hemoglobin scavenger receptor/CD163 as a natural soluble protein in plasma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 99(1), 378-380.

- Mombelli, A., & Lang, N. P. (1998). The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 17(1), 63-76.
- Mombelli, A., Müller, N., & Cionca, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical oral implants research*, 23, 67-76.
- Moniuszko, M., Kowal, K., Rusak, M., Pietruczuk, M., Dabrowska, M., & Bodzenta-Lukaszyk, A. (2006). Monocyte CD163 and CD36 expression in human whole blood and isolated mononuclear cell samples: influence of different anticoagulants. *Clinical and vaccine immunology*, 13(6), 704-707.
- Morelli, T., Moss, K. L., Preisser, J. S., Beck, J. D., Divaris, K., Wu, D., & Offenbacher, S. (2018). Periodontal profile classes predict periodontal disease progression and tooth loss. *Journal of periodontology*, 89(2), 148-156.
- Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews immunology*, 8(12), 958-969.
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40(1), 11-28.
- Nielsen, M. C., Hvidbjerg Gantzel, R., Clària, J., Trebicka, J., Møller, H. J., & Grønbaek, H. (2020). Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure. *Cells*, 9(5), 1175.
- Nourshargh, S., & Alon, R. (2014). Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*, 41(5), 694-707.
- Nowzari, H., Phamduong, S., Botero, J. E., Villacres, M. C., & Rich, S. K. (2012). The profile of inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid around healthy osseointegrated implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(4), 546-552.
- NP, L. (2018). Bartold PM. Periodontal Health. *J Periodontol*, 89, s9-s16.

- Ohue, Y., & Nishikawa, H. (2019). Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer science*, 110(7), 2080.
- Onofre, G., Kolackova, M., Jankovicova, K., & Krejsek, J. (2009). Scavenger receptor CD163 and its biological functions. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 52(2), 57-61.
- Onofre, G., Kolácková, M., Jankovicová, K., & Krejsek, J. (2009). Scavenger receptor CD163 and its biological functions. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 52(2), 57-61.
- Orsini, G., Assenza, B., Scarano, A., Piattelli, M., & Piattelli, A. (2000). Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(6).
- Padial-Molina, M., Suarez, F., Rios, H. F., Galindo-Moreno, P., & Wang, H.-L. (2014). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Peri-implant Diseases. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 34(6).
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235-249.
- Pajarinen, J., Lin, T., Gibon, E., Kohno, Y., Maruyama, M., Nathan, K., . . . Goodman, S. B. (2019). Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. *Biomaterials*, 196, 80-89.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
- Pickens, S. R., Chamberlain, N. D., Volin, M. V., Pope, R. M., Mandelin, A. M., & Shahrara, S. (2011). Characterization of CCL19 and CCL21 in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 63(4), 914-922.

- Pioli, P. A., Goonan, K. E., Wardwell, K., & Guyre, P. M. (2004). TGF- β regulation of human macrophage scavenger receptor CD163 is Smad3-dependent. *Journal of leukocyte biology*, 76(2), 500-508.
- Pontoriero, R., Tonelli, M., Carnevale, G., Mombelli, A., Nyman, S., & Lang, N. (1994). Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical oral implants research*, 5(4), 254-259.
- Porta, C., Riboldi, E., Ippolito, A., & Sica, A. (2015). *Molecular and epigenetic basis of macrophage polarized activation*. Paper presented at the Seminars in immunology.
- PrabhuDas, M. R., Baldwin, C. L., Bollyky, P. L., Bowdish, D. M., Drickamer, K., Febbraio, M., . . . Loike, J. (2017). A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease. *The Journal of Immunology*, 198(10), 3775-3789.
- Proost, P., Wuyts, A., & Van Damme, J. (1996). Human monocyte chemotactic proteins-2 and-3: structural and functional comparison with MCP-1. *Journal of leukocyte biology*, 59(1), 67-74.
- Radzun, H., Kreipe, H., Bodewadt, S., Hansmann, M., Barth, J., & Parwaresch, M. (1987). Ki-M8 monoclonal antibody reactive with an intracytoplasmic antigen of monocyte/macrophage lineage.
- Ramseier, C. A., Eick, S., Brönnimann, C., Buser, D., Brägger, U., & Salvi, G. E. (2016). Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clinical oral implants research*, 27(2), 211-217.
- Randolph, G. J., Angeli, V., & Swartz, M. A. (2005). Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. *Nature Reviews Immunology*, 5(8), 617-628.
- Recker, E. N., Avila-Ortiz, G., Fischer, C. L., Pagan-Rivera, K., Brogden, K. A., Dawson, D. V., & Elangovan, S. (2015). A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants

- versus natural teeth in periodontal maintenance patients. *Journal of periodontology*, 86(2), 264-272.
- Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q., & Camargo, P. M. (2018). Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*, 45, S278-S285.
- Resnick, D., Pearson, A., & Krieger, M. (1994). The SRCR superfamily: a family reminiscent of the Ig superfamily. *Trends in biochemical sciences*, 19(1), 5-8.
- Richards, D., & Rutherford, R. (1988). The effects of interleukin 1 on collagenolytic activity and prostaglandin-E secretion by human periodontal-ligament and gingival fibroblast. *Archives of Oral Biology*, 33(4), 237-243.
- Ridgeway, E. E. (2000). Periodontal disease: diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 12(3), 79-84.
- Rot, A., & Von Andrian, U. H. (2004). Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokinese grammar for immune cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 22, 891-928.
- Rother, R. P., Bell, L., Hillmen, P., & Gladwin, M. T. (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama*, 293(13), 1653-1662.
- Saffar, J. L., Lasfargues, J. J., & Cherruau, M. (1997). Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology 2000*, 13(1), 76-90.
- Sai, K. S., Manjunath, R. S., Kumar, G., & Chaudhary, B. (2020). Soluble CD163 as a biomarker of periodontal disease—A biochemical study using enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(5), 409.
- Salvi, G. E., Aglietta, M., Eick, S., Sculean, A., Lang, N. P., & Ramseier, C. A. (2012). Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clinical oral implants research*, 23(2), 182-190.

- Sánchez-Sánchez, N., Riol-Blanco, L., & Rodríguez-Fernández, J. L. (2006). The multiple personalities of the chemokine receptor CCR7 in dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 176(9), 5153-5159.
- Sanz, M., Chapple, I. L., & Periodontology*, W. G. o. t. V. E. W. o. (2012). Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *Journal of clinical periodontology*, 39, 202-206.
- Saygin, N. E., Giannobile, W. V., & Somerman, M. J. (2000). Molecular and cell biology of cementum. *Periodontology 2000*, 24(1), 73-98.
- Schif-Zuck, S., Gross, N., Assi, S., Rostoker, R., Serhan, C. N., & Ariel, A. (2011). Saturated-efferocytosis generates pro-resolving CD11b^{low} macrophages: Modulation by resolvins and glucocorticoids. *European journal of immunology*, 41(2), 366-379.
- Schroeder, H. E., & Listgarten, M. A. (1997). The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology 2000*, 13(1), 91-120.
- Schultze, J. L., & Schmidt, S. V. (2015). *Molecular features of macrophage activation*. Paper presented at the Seminars in immunology.
- Schwartz, R. S., Eltzschig, H. K., & Carmeliet, P. (2011). Hypoxia and inflammation. *N engl j med*, 364(7), 656-665.
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of clinical periodontology*, 45, S246-S266.
- Shah, K., & Maghsoudlou, P. (2016). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *British journal of hospital medicine*, 77(7), C98-C101.
- Sharma, A., & Sood, R. (2016). PERI-IMPLANTITIS AND MANAGEMENT. *Guident*, 9(5).
- Sica, A., Erreni, M., Allavena, P., & Porta, C. (2015). Macrophage polarization in pathology. *Cellular and molecular life sciences*, 72(21), 4111-4126.

- Silness, J., & Löe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135.
- Sima, C., & Glogauer, M. (2013). Macrophage subsets and osteoimmunology: tuning of the immunological recognition and effector systems that maintain alveolar bone. *Periodontology 2000*, 63(1), 80-101.
- Song, L., Asgharzadeh, S., Salo, J., Engell, K., Wu, H.-w., Sposto, R., . . . Seeger, R. C. (2009). Vα24-invariant NKT cells mediate antitumor activity via killing of tumor-associated macrophages. *The Journal of clinical investigation*, 119(6), 1524-1536.
- Sorsa, T. (2003). Chair-side diagnostic point-of-care MMP-tools in periodontitis and peri-implantitis. *Nordic dentistry 2004*.
- Stöger, J. L., Gijbels, M. J., van der Velden, S., Manca, M., van der Loos, C. M., Biessen, E. A., . . . de Winther, M. P. (2012). Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 225(2), 461-468.
- Subbarao, K. C., Nattuthurai, G. S., Sundararajan, S. K., Sujith, I., Joseph, J., & Syedshah, Y. P. (2019). Gingival crevicular fluid: An overview. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 11(Suppl 2), S135.
- Sulahian, T. H., Högger, P., Wahner, A. E., Wardwell, K., Goulding, N. J., Sorg, C., . . . Morganelli, P. M. (2000). Human monocytes express CD163, which is upregulated by IL-10 and identical to p155. *Cytokine*, 12(9), 1312-1321.
- Tafari, M., Sansone, L., Limana, F., Arcangeli, T., De Santis, E., Polese, M., . . . Russo, M. A. (2016). The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and progression. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Taylor, P. R., Gordon, S., & Martinez-Pomares, L. (2005). The mannose receptor: linking homeostasis and immunity through sugar recognition. *Trends in immunology*, 26(2), 104-110.

- Theill, L. E., Boyle, W. J., & Penninger, J. M. (2002). RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annual review of immunology*, 20(1), 795-823.
- Tomokiyo, A., Wada, N., & Maeda, H. (2019). Periodontal ligament stem cells: regenerative potency in periodontium. *Stem cells and development*, 28(15), 974-985.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.
- Tonetti, M. S., Muller-Campanile, V., & Lang, N. P. (1998). Changes in the prevalence of residual pockets and tooth loss in treated periodontal patients during a supportive maintenance care program. *Journal of clinical periodontology*, 25(12), 1008-1016.
- Tonsekar, P. P., Jiang, S. S., & Yue, G. (2017). Periodontal disease, tooth loss and dementia: is there a link? A systematic review. *Gerodontology*, 34(2), 151-163.
- Topoll, H., Zwadlo, G., Lange, D., & Sorg, C. (1989). Phenotypic dynamics of macrophage subpopulations during human experimental gingivitis. *Journal of periodontal research*, 24(2), 106-112.
- Tsou, C.-L., Haskell, C. A., & Charo, I. F. (2001). Tumor necrosis factor- α -converting enzyme mediates the inducible cleavage of fractalkine. *Journal of Biological Chemistry*, 276(48), 44622-44626.
- Uehara, A., & Takada, H. (2007). Functional TLRs and NODs in human gingival fibroblasts. *Journal of dental research*, 86(3), 249-254.
- Van Coillie, E., Fiten, P., Nomiya, H., Sakaki, Y., Miura, R., Yoshie, O., . . . Opdenakker, G. (1997). The human MCP-2 gene (SCYA8): cloning, sequence analysis, tissue expression, and assignment to the CC chemokine gene contig on chromosome 17q11. 2. *Genomics*, 40(2), 323-331.

- Van Damme, J., Proost, P., Lenaerts, J.-P., & Opdenakker, G. (1992). Structural and functional identification of two human, tumor-derived monocyte chemotactic proteins (MCP-2 and MCP-3) belonging to the chemokine family. *The Journal of experimental medicine*, 176(1), 59-65.
- Van den Heuvel, M. M., Tensen, C. P., van As, J. H., Van den Berg, T. K., Fluitsma, D. M., Dijkstra, C. D., . . . Sorg, C. (1999). Regulation of CD163 on human macrophages: cross-linking of CD163 induces signaling and activation. *Journal of leukocyte biology*, 66(5), 858-866.
- Van der Weijden, G., Timmerman, M., Danser, M., Nijboer, A., Saxton, C., Van der Velden, U., & Van der Weijden, F. (1994). Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *Journal of periodontal research*, 29(3), 168-173.
- Van Dyke, T. E. (2008). The management of inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 79, 1601-1608.
- Van Dyke, T. E. (2014). Commentary: periodontitis is characterized by an immuno-inflammatory host-mediated destruction of bone and connective tissues that support the teeth. *Journal of periodontology*(4), 509-511.
- Van Gorp, H., Delputte, P. L., & Nauwynck, H. J. (2010). Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. *Molecular immunology*, 47(7-8), 1650-1660.
- Varela, M. L., Mogildea, M., Moreno, I., & Lopes, A. (2018). Acute inflammation and metabolism. *Inflammation*, 41(4), 1115-1127.
- Verge, G. M., Milligan, E. D., Maier, S. F., Watkins, L. R., Naeve, G. S., & Foster, A. C. (2004). Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) distribution in spinal cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions. *European Journal of Neuroscience*, 20(5), 1150-1160.

- Vila, J., Padilla, O., Arman, M., Gimferrer, I., & Lozano, F. (2000). The scavenger receptor cysteine-rich superfamily (SCRC-SF). Structure and function of group B members. *Inmunología*, 19(4), 105-121.
- Viniegra, A., Goldberg, H., Çil, Ç., Fine, N., Sheikh, Z., Galli, M., . . . Glogauer, M. (2018). Resolving macrophages counter osteolysis by anabolic actions on bone cells. *Journal of dental research*, 97(10), 1160-1169.
- Vitale, S., Cambien, B., Karimjee, B. F., Barthel, R., Staccini, P., Luci, C., . . . Schmid-Antomarchi, H. (2007). Tissue-specific differential antitumour effect of molecular forms of fractalkine in a mouse model of metastatic colon cancer. *Gut*, 56(3), 365-372.
- Wang, L., Sun, Z., Liu, L., & Peng, B. (2014). Expression of CX 3 CL 1 and its receptor, CX 3 CR 1, in the development of periapical lesions. *International endodontic journal*, 47(3), 271-279.
- Wang, R., Ji, Q., Meng, C., Liu, H., Fan, C., Lipkind, S., . . . Xu, Q. (2020). Role of gingival mesenchymal stem cell exosomes in macrophage polarization under inflammatory conditions. *International immunopharmacology*, 81, 106030.
- Wang, X., Li, Y., Feng, Y., Cheng, H., & Li, D. (2019). Macrophage polarization in aseptic bone resorption around dental implants induced by Ti particles in a murine model. *Journal of periodontal research*, 54(4), 329-338.
- Watters, T. M., Kenny, E. F., & O'Neill, L. A. (2007). Structure, function and regulation of the Toll/IL-1 receptor adaptor proteins. *Immunology and cell biology*, 85(6), 411-419.
- Weaver, L. K., Pioli, P. A., Wardwell, K., Vogel, S. N., & Guyre, P. M. (2007). Up-regulation of human monocyte CD163 upon activation of cell-surface Toll-like receptors. *Journal of leukocyte biology*, 81(3), 663-671.

- Wennström, J. L., Ekestubbe, A., Gröndahl, K., Karlsson, S., & Lindhe, J. (2004). Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects: a 5-year prospective study. *Journal of clinical periodontology*, 31(9), 713-724.
- Weyant, R., & Burt, B. (1993). An assessment of survival rates and within-patient clustering of failures for endosseous oral implants. *Journal of dental research*, 72(1), 2-8.
- Wigianto, R., Ichikawa, T., Kanitani, H., Kawamoto, N., Matsumoto, N., & Ishizuka, H. (1999). Three-dimensional bone structure around hydroxyapatite and titanium implants in rabbits. *Clinical oral implants research*, 10(3), 219-225.
- Woldai, S. (2014). *The role of CD80 and CD86 in macrophage activation and its regulation following LPS stimulation*. Université d'Ottawa/University of Ottawa.
- Wolf, M., Lossdörfer, S., Craveiro, R., & Jäger, A. (2014). High-mobility group box protein-1 released by human-periodontal ligament cells modulates macrophage migration and activity in vitro. *Innate Immunity*, 20(7), 688-696.
- Wynn, T. A., Chawla, A., & Pollard, J. W. (2013). Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 496(7446), 445-455.
- Xu, L., Yu, Z., Lee, H.-M., Wolff, M. S., Golub, L. M., Sorsa, T., & Kuula, H. (2008). Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 66(4), 219-224.
- Yamamichi, K., Fukuda, T., Sanui, T., Toyoda, K., Tanaka, U., Nakao, Y., . . . Uchiumi, T. (2017). Amelogenin induces M2 macrophage polarisation via PGE2/cAMP signalling pathway. *Archives of oral biology*, 83, 241-251.
- Yang, J., Zhang, L., Yu, C., Yang, X.-F., & Wang, H. (2014). Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker research*, 2(1), 1-9.

- Yang, J., Zhu, Y., Duan, D., Wang, P., Xin, Y., Bai, L., . . . Xu, Y. (2018). Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis. *Archives of oral biology*, 96, 234-242.
- Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Mochizuki, S.-I., Yano, K., Fujise, N., . . . Kuriyama, M. (1998). Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*, 139(3), 1329-1337.
- Yona, S., & Jung, S. (2010). Monocytes: subsets, origins, fates and functions. *Current opinion in hematology*, 17(1), 53-59.
- Yoshida, R., Imai, T., Hieshima, K., Kusuda, J., Baba, M., Kitauro, M., . . . Yoshie, O. (1997). Molecular cloning of a novel human CC chemokine EBI1-ligand chemokine that is a specific functional ligand for EBI1, CCR7. *Journal of Biological Chemistry*, 272(21), 13803-13809.
- Zadeh, H. H., Nichols, F. C., & Miyasaki, K. T. (1999). The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontology 2000*, 20(1), 239-288.
- Zhang, Q. Z., Su, W. R., Shi, S. H., Wilder-Smith, P., Xiang, A. P., Wong, A., . . . Le, A. D. (2010). Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of m2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. *Stem cells*, 28(10), 1856-1868.
- Zhang, S., Barros, S., Niculescu, M., Moretti, A., Preisser, J., & Offenbacher, S. (2010). Alteration of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis. *Journal of dental research*, 89(2), 133-137.
- Zhou, L. N., Bi, C. S., Gao, L. N., An, Y., Chen, F., & Chen, F. M. (2019). Macrophage polarization in human gingival tissue in response to periodontal disease. *Oral diseases*, 25(1), 265-273.

- Zhou, Y., Yoshida, S., Kubo, Y., Yoshimura, T., Kobayashi, Y., Nakama, T., . . . Ishibashi, T. (2017). Different distributions of M1 and M2 macrophages in a mouse model of laser-induced choroidal neovascularization. *Molecular medicine reports*, 15(6), 3949-3956.
- Zhu, B., Ye, J., Nie, Y., Ashraf, U., Zohaib, A., Duan, X., . . . Cao, S. (2015). MicroRNA-15b modulates japanese encephalitis virus-mediated inflammation via targeting RNF125. *The Journal of Immunology*, 195(5), 2251-2262.
- Zitzmann, N. U., & Berglundh, T. (2008). Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*, 35, 286-291.
- Zlotnik, A., & Yoshie, O. (2000). Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 12(2), 121-127.
- Zlotnik, A., & Yoshie, O. (2012). The chemokine superfamily revisited. *Immunity*, 36(5), 705-716.
- Zmora, N., Bashiardes, S., Levy, M., & Elinav, E. (2017). The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell metabolism*, 25(3), 506-521.
- Zwadlo, G., Voegelí, R., Osthoff, K. S., & Sorg, C. (1987). A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. *Pathobiology*, 55(6), 295-304.

EK-1

 T.C. TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
Sayı	: 83116987-894	03.12.2019
Konu	: Etik Kurul Kararı	
Toplantı Tarihi	: 21.11.2019	
Toplantı No	: 2019/17	
Proje No	: 19-KAEK-237	

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Murat TAŞKAN

Etik Kurulumuzun 21.11.2019 tarihli toplantısında görüşülen 19-KAEK-237 kayıt numaralı **"Periodontal ve Peri-İmplant Dokulardaki Enflamasyonda M1-M2 Makrofaj Fenotipinin Rolü"** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk KÖTLÜTÜRK
Başkan

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu | tel: (0356) 212 52 98 - 212 95 00 / 7513

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(Periodontitis ve Peri-implantitis Hastaları)

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Dişeti oluğu, dişler ve çevresindeki dişetini birbirinden ayıran küçük bir boşluktur. Bütün bireylerde bu boşlukta dişeti oluğu sıvısı denilen serum kaynaklı bir sıvı bulunur. Bu çalışmada dişeti oluğunda bulunan dişeti oluğu sıvısından bir sürüntü örneği alınacaktır.

Dişeti oluğu sıvısı, farklı hastalık tiplerindeki salınımı ve içerdiği bileşenlerle son yıllarda periodontal hastalık gelişimi ile ilgili önemli bilgiler veren bir sıvı olup aynı zamanda hasta savunma mekanizmasının önemli bir basamağını da oluşturmaktadır. Dişeti oluğu sıvısının oluşumu ve dişeti oluğundan ağız boşluğuna salınımı bölgede mevcut dental plak ürünlerine karşı bir cevap olarak değerlendirilmektedir. Dişeti oluğu sıvısı, kendine özel yapısı nedeniyle periodontal sağlık ve hastalık hakkında bilgi verme potansiyeline sahiptir. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin girişimsel olmayan yöntemlerle elde edilmesi, objektif değerlendirmeye izin veren bir süreç olması, bölgesel düzeyde incelemelere olanak vermesi tanısal potansiyelinin önemli bir unsurunu oluşturmaktadır. Dişetindeki iltihabi cevabın ve damarsal geçirgenliğin artmasıyla, dişeti oluğu sıvısı miktarında artış gözlenmektedir.

Dental implantlar, hastaların diş eksikliklerinde günümüzde sıkça uygulanan tedavi prosedürlerindendir. Dental implant cerrahisini tercih eden hasta sayısı artmaya devam ettikçe, implant tedavisi ve devamındaki idame sürecini yönetmenin zorlukları giderek artan bir önem kazanmaktadır. ¹

Araştırmanın adı :

Araştırma sorumlusu :

Tarih :

İmza :

Dişeti oluğu sıvısının implant bölgelerindeki karşılığı İmplant Çevresi Oluğu Sıvısıdır. Dişeti oluğu sıvısının ve implant çevresi oluğu sıvısı içeriğindeki biyolojik moleküller, ilgili bölgede hastalık varlığını ve sürecini anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Peri-implantitis, yapılmış olan implant çevresinde cerrahi, protez yapımı ya da implant çevresi dokularına bağlı olarak oluşan ve çevre dokularda kemik kaybına yol açan bir enfeksiyondur. Bakterilerin birikimi ile dokular kendini koruma amaçlı kemik kaybına sebep olan bir enfeksiyon oluştururlar. Bu durumun da implant kaybına sebep olan ana etken olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda hastalardan girişimsel olmayan yöntemlerle dişeti oluğu sıvısı veya implant çevresi oluğu sıvısı örneği alınması ve kliniğimize başvuran her hastada yaptığımız rutin klinik ölçümlerin yapılması amaçlanmaktadır.

Dişeti oluğu sıvısı örneği veya implant çevresi oluğu sıvısı örneği alınması oldukça basit ve birkaç dakika süren bir işlemdir. Herhangi bir anestezi, kesi işlemi veya girişimsel bir işlem yapılması gerekmez. Örnek alınacak bölge rulo pamuklarla izole edilir, diş üzerindeki plak pamuk bir top yardımıyla nazikçe temizlenir, küçük bir bant şeklindeki kağıtçıklar diş veya implant çevresi oluğa yerleştirilir ve 30 saniye kadar beklenir. Böylece kağıtçıklar diş çevresindeki sıvıyı emer ve işlem tamamlanmış olur.

Yapılan klinik ve radyografik muayeneler sonucunda, dişleriniz veya implantlarınız periodontitis veya peri-implantitis teşhislerinden birine uygun bulunmuştur. Tıbbi ve dental durumunuz çalışmamıza uygun olduğu için çalışmamıza sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Araştırmanın adı :

Araştırma sorumlusu :

Tarih :

İmza :

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Bu araştırma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilecektir.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, dişlerinizin veya implantlarınızın periodontitis veya periimplantitis teşhislerinden birine uygun bulunmuş olmasıdır.

Dişler ve implantlar çevresindeki iltihabi süreçler ve uygulanan tedaviler benzer olsa da, tedavi sonrasında gösterilen yanıtlara büyük farklılıklar görülebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; yukarıda bahsedilen hastalıkların iltihabi sürecinde ve ilerlemesinde rol alan mekanizmalar hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olabilmektir.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin

uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlığınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.

Araştırmanın adı :

Araştırma sorumlusu :

Tarih :

İmza :

7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Özkan Karataş tarafından, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin

gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme

hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya

Araştırmanın adı :

Araştırma sorumlusu :

Tarih :

İmza :

çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam

konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Araştırmanın adı :

Araştırma sorumlusu :

Tarih :

İmza :

Telefon :

İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :

Adres :

Telefon :

İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

Araştırmanın adı :

Araştırma sorumlusu :

Tarih :

İmza :