

T.C
ORDU ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ



**PERİODONTAL SAĞLIKLI VE HASTALIKLI
BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA VE TÜKÜRÜKTEKİ
SMAD6, SMAD7 VE TGF- β DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

SELMAN ÇELEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE

**Bu uzmanlık tezi Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından B-1921 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ORDU-2020

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

**PERİODONTAL SAĞLIKLI VE HASTALIKLI BİREYLERDE CERRAHİ
OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DİŞETİ
OLUĞU SIVISINDA VE TÜKÜRÜKTEKİ SMAD 6, SMAD 7 VE TGF- β
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. Selman ÇELEN

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 21.08.2020

Jüri Üyesi (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Adnan TEZEL

Dekan : Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI

ORDU-2020



TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Araş.Gör.Dt. Selman ÇELEN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini esirgmeden yanımda olan tez danışmanım ve değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE**'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca, derin bilgi ve tecrübesini her daim paylaşarak bana yol gösteren değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI**'ya,

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri üzerimde büyük emeği olan ve hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Mehmet Cankat KARA**'ya,

Klinik ve akademik birikimleri ile uzmanlık eğitimime yön veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Ceren GÖKMENOĞLU**'na,

Tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleştirilmesinde bilgi, beceri ve deneyimlerini hiç esirgmeden paylaşan ve sabırla yardımcı olan Sayın **Uzm. Dr. Candeğer AVŞAR**'a,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için destek sağlayan Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na,

Çalışmalarımın yürütülmesinde bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Asistanları ve çalışanlarına,

Benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen, hayatımın her aşamasında olduğu gibi çalışmam sırasında da sabırla yanımda olan meslektaşım ve sevgili eşim **Kübra CELEN**'e

Hayatım boyunca beni her alanda maddi ve manevi olarak destekleyen aileme ve tezimin hazırlanması sırasında emeği geçen herkese,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMLE...

ÖZET

PERİODONTAL SAĞLIKLI VE HASTALIKLI BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA VE TÜKÜRÜKTEKİ SMAD6, SMAD7 VE TGF- β DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Smad'lar, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve benzeri moleküllerin hücre içi etkilerini düzenleyen protein yapılarıdır. Son dönemde periodontal inflamasyon da dahil olmak üzere TGF- β 'nın görevli olduğu bütün durumlarda Smad'ların aktif rol aldıkları belirtilmiştir. Bu çalışmanın amacı, periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası elde edilen tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinde TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin incelenmesi ve klinik parametreler ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 20 periodontitisli ve 20 periodontal olarak sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 40 birey dahil edildi. Tüm bireyler için plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada kanama indeksi (SKİ), sondlanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman kaybını (KAK) içeren klinik periodontal parametreler ve radyografik incelemeler kaydedildi. Tüm bireylerden çalışma başlangıcında dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürük örnekleri alındı. Periodontitisli bireylere cerrahi olmayan periodontal tedavi yapıldı ve tedavi bitiminden 1 ay sonra DOS ve tükürük örnek alımı ve klinik indeks ölçümleri tekrarlandı. Bireylerin DOS ve tükürük örneklerinde TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Başlangıçta kontrol grubuna göre periodontitisli bireylerin tüm klinik parametreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek ve periodontitisli bireylerde periodontal tedavi sonrası tüm klinik parametrelerde iyileşme olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Başlangıçta gruplar arasında tükürük TGF- β seviyeleri arasında farklılık gözlenmezken ($p>0.05$), periodontitisli bireyler ile kıyaslandığında kontrol grubunda tükürük Smad6 ve Smad7 seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Ancak periodontitisli bireylerde periodontal tedavi ile beraber tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Diğer taraftan TGF- β , Smad6 ve Smad7 DOS

total miktarları ve konsantrasyonları değerlendirildiğinde başlangıçta periodontitisli bireylere göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0.05$) ve periodontitisli bireylerde periodontal tedavi ile beraber DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 konsantrasyonlarında ve DOS TGF- β total miktarlarında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Tedavi öncesi tüm veriler değerlendirildiğinde DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin total miktarları ve konsantrasyonları arasında pozitif korelasyonların olduğu ($p<0.05$) ve ayrıca tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında da güçlü pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamız periodontitisli bireylerin DOS ve tükürüğünde Smad6 ve Smad7 seviyelerinin periodontal inflamasyon varlığında azaldığını ve periodontal tedavi ile beraber seviyelerinin arttığını ortaya koymuştur. Çalışmamız Smad6 ve Smad7'nin periodontitisin patogenezesinde bir etkisinin olabileceğini ve böylece DOS ve tükürükte Smad6 ve Smad7 seviyelerinin periodontitis ile ilişkilendirilmiş patofizyolojik süreçleri ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanışlı olabileceğini ileri sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Periodontit, TGF- β , Smad6, Smad7, dişeti oluğu sıvısı, tükürük, cerrahi olmayan periodontal tedavi.

ABSTRACT

COMPARISON OF SMAD6, SMAD7 AND TGF- β LEVELS IN GINGIVAL CREVICULAR FLUID AND SALIVA BEFORE AND AFTER NON-SURGICAL PERIODONTAL TREATMENT IN THE INDIVIDUALS WITH PERIODONTAL HEALTHY AND DISEASE

Aim: Smads are protein structures that regulate the intracellular effects of transforming growth factor-beta (TGF- β) and similar molecules. Recently, it has been stated that Smads play an active role in all conditions where TGF- β is involved, including periodontal inflammation. The aim of this study is to examine the levels of TGF- β , Smad6 and Smad7 in saliva and gingival crevicular fluid (GCF) samples obtained before and after non-surgical periodontal treatment in individuals with periodontitis and to compare them with clinical parameters.

Material and Methods: A total of 40 individuals, 20 with periodontitis and 20 periodontally healthy, were included in our study. Clinical periodontal parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing pocket depth (PPD), and clinical attachment loss (CAL) and radiographic examinations were recorded for all individuals. GCF and saliva samples were taken from all individuals at the beginning of the study. Nonsurgical periodontal treatment was performed to periodontitis patients. GCF and saliva sampling and clinical periodontal parameters were repeated 1 month after treatment in the patients with periodontitis. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to analyze the levels of TGF- β , Smad6 and Smad7 levels in GCF and saliva samples.

Results: Initially, it was observed that all clinical parameters of patients with periodontitis were statistically significantly higher than the control group, and improvement in all clinical parameters after periodontal treatment was observed in patients with periodontitis ($p < 0.001$). There was no difference in salivary TGF- β levels between groups at baseline ($p > 0.05$). Salivary levels of Smad6 and Smad7 were found to be significantly higher in the control group compared to patients with periodontitis ($p < 0.05$). However, no statistically significant difference was found in salivary TGF- β , Smad6 and Smad7 levels after periodontal treatment in the patients with periodontitis ($p > 0.05$). On the other hand, when the total amounts and

concentrations of GCF TGF- β , Smad6 and Smad7 were evaluated, it was significantly higher in the control group compared to patients with periodontitis at baseline ($p<0.05$). A significant increase in concentrations of GCF TGF- β , Smad6 and Smad7 and total amount of GCF TGF- β was found after periodontal treatment in patients with periodontitis ($p<0.001$). When all groups were examined together at baseline, positive correlations were found between total amounts and concentrations of GCF TGF- β , Smad6 and Smad7 ($p<0.05$), and also strong positive correlations were found between salivary levels of TGF- β , Smad6 and Smad7 ($p<0.001$).

Conclusions: Our study revealed that levels of Smad6 and Smad7 in the GCF and saliva of patients with periodontitis decreased in the presence of periodontal inflammation and increased after periodontal treatment. Our study suggests that Smad6 and Smad7 may have an effect on the pathogenesis of periodontitis, and thus Smad6 and Smad7 levels in GCF and saliva may be useful for evaluating the pathophysiological processes associated with periodontitis and the effectiveness of periodontal treatment.

Keywords: Periodontitis, TGF- β , Smad6, Smad7, gingival crevicular fluid, saliva, non-surgical periodontal treatment.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

İÇ KAPAK SAYFASI.....	
ONAY.....	
TEZ BİLDİRİMİ.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Periodontal Hastalıklar.....	6
2.1.1. Periodontitis.....	8
2.1.1.1. Periodontitisin Sınıflandırılması.....	8
2.1.1.1.1. Periodontitis Evreleri (Tonetti ve ark., 2018).....	12
2.1.1.1.2. Periodontitisin Dereceleri (Tonetti ve ark., 2018).....	14
2.1.2. Periodontitisin Patogenezisi.....	15
2.1.2.1. Periodontitisin Histopatolojisi.....	16
2.1.2.2. İmmün-İnflamatuar Yanıtlar.....	18
2.2. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β).....	21
2.2.1. TGF- β ve Hücre Proliferasyonunun Kontrolü.....	22
2.2.2. TGF- β ve Hücre Farklılaşmasının Kontrolü.....	23
2.2.3. TGF- β ve Yara İyileşmesinin Kontrolü.....	24
2.2.4. TGF- β ve İmmün Sistem Kontrolü.....	24
2.2.5. TGF- β ve Fibrozis.....	25
2.2.6. TGF- β ve Neoplazm.....	25
2.2.7. TGF- β ve Kemik Dokusu.....	25
2.2.8. TGF- β ve Periodontal Hastalık.....	26
2.3. SMAD (protein).....	28
2.3.1. İnhibitör Smad'lar.....	32

2.3.1.1. SMAD6.....	32
2.3.1.2. SMAD7.....	33
2.3.2. SMAD'lar ve Periodontal Hastalık.....	34
2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS).....	34
2.5. Tükürük.....	36
2.6. Periodontal Hastalıkların Tedavisi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerde aranılan kriterler:.....	40
3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:.....	40
3.3. Çalışma Grupları.....	41
3.4. Klinik Parametreler.....	42
3.5. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi.....	44
3.6. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması.....	45
3.7. Tükürük Örneklerinin Toplanması.....	46
3.8. Biyokimyasal Analiz.....	46
3.8.1. DOS ve tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması.....	46
3.8.2. DOS ve tükürük örneklerinde TGF- β analizi.....	47
3.8.3. DOS ve tükürük örneklerinde SMAD6 analizi.....	47
3.8.4. DOS ve tükürük örneklerinde SMAD7 analizi.....	47
3.8.5. DOS Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	48
3.9. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Demografik Bulgular.....	50
4.2. Klinik Bulgular.....	50
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	53
4.4. Korelasyonlar.....	57
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR.....	78
EKLER.....	94
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	95
EK 2. Gönüllü Hasta Olur Onay Formu.....	96
ÖZGEÇMİŞ.....	97

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 2.1. İnflamasyonda ve inflamasyonun çözülmesinde görev alan başlıca mediyatörler	21
Şekil 2.2. İnflamasyonda TGF- β 1\BMP\Smad Sinyalizasyonu	29
Şekil 2.3. Smad proteinleri ve yapısal elementleri	30



TABLÖLAR DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo 2.1. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumları	7
Tablo 2.2. Periodontitisin evreleme ve derecelendirilmesi	10
Tablo 2.3. Şiddeti (interdental klinik ataşman kaybı (KAK), radyografik kemik kaybı ve diş kaybı), komplekslik, boyut ve dağılıma göre tanımlanmış evreleme temel alınarak yapılan Periodontitisin Sınıflandırılması	11
Tablo 2.4. Hızlı ilerleme, beklenen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerine etkileri risk veya kanıt için dahil edildiği hastalığın biyolojik özelliklerini yansıtan derecelemeye dayanarak Periodontitisin Sınıflandırılması	12
Tablo 4.1. Gruplara ait cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları	50
Tablo 4.2. Kontrol ve periodontitis gruplarında tüm ağza ait klinik verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	51
Tablo 4.3. Kontrol ve periodontitis gruplarında örnek alınan dişle ait klinik verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	52
Tablo 4.4. Kontrol ve periodontitis gruplarında DOS hacmi ve TAH değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	53
Tablo 4.5. Kontrol ve periodontitis gruplarında tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	53
Tablo 4.6. Periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerin dişeti oluşu sırasında periodontal tedavi öncesi ve sonrası TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin toplam miktarlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.7: Periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerin dişeti oluşu sırasında periodontal tedavi öncesi ve sonrası TGF- β , Smad6 ve	

Smad7'nin konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....56

Tablo 4.8: Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi öncesi (T_0) klinik parametreler ve tükürük ve DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki Pearson korelasyon analizi.....58

Tablo 4.9:Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi sonrası (T_s) klinik parametreler ve tükürük ve DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki Pearson korelasyon analizi.....60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µl	: Mikrolitre
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
ALK	: Aktivin Reseptör Benzeri Kinazlar
ark	: Arkadaşları
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein
Co-Smad	: Ortak Aracı Smad
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ELISA	: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
Gİ	: Gingival İndeks
HbA1c	: Hemogloblin A1c
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
IL	: İnterlökin
I-Smad	: İnhibitör Smad
K	: Kontrol Grubu
KAK	: Klinik Ataşman Kaybı
LPS	: Lipopolisakkarit
MAD	: Mothers Against Decapentaplegic geni
MH	: Mad Homoloji
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MSC	: Mezenkimal Kök Hücreleri
NES	: Nükleer Çıkış Sinyali
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
OPG	: Osteoprotegrin

P	: Periodontitis Grubu
PBS-T	: Fosfatla Tamponlanmış Salin ve Tween
PDL	: Periodontal Ligament
pg	: Pikogram
Pİ	: Plak İndeksi
PMNL	: Polimorfonükleer Lokosit
RANK	: Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatör Ligandı
R-Smad	: Reseptör Düzenleyici Smad
s	: Saniye
SARA	: Reseptör Aktivasyonu İçin Smad Bağlantı Proteini
SCD	: Sondlanabilir Cep Derinliği
SKİ	: Sondalamada Kanama İndeksi
SMA	: Smilar to mother against geni
SMURF	: SMAD Ubikinyasyon Düzenleyici Faktör
T ₀	: Tedavi öncesi
TAH	: Tükürük Akış Hızı
TGF-β	: Transforming Growth Factor-Beta
TH	: Yardımcı T Hücresi
TLR	: Toll Benzeri Reseptörler
TNF-α	: Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa
Tregs	: Düzenleyici T hücreleri
T _t	: Tedavi sonrası

1.GİRİŞ

Periodontitis, spesifik mikroorganizmalar ve konak immünoinflamatuar cevaplar arasındaki kompleks etkileşimler sonucunda dişlerin destek dokularında harabiyete neden olan multifaktöriyel inflammatuar bir hastalıktır (Slots, 2017). Klinik olarak, periodontal ligament ve alveolar kemiğin kaybı ile artan sondlama derinliği, ataşman kaybının varlığı, periodontal cep oluşumu ve dişeti çekilmesi ile karakterizedir (Newman ve ark., 2018)

Periodontal yıkım hem direkt bakterilerin zararlı ürünleri hem de konak doku cevabı ile gerçekleşmektedir. Periodontal hastalıkta, subgingival patojen bakteriler periodontal dokularda enflamatuar yanıtları başlatır ve böylece lökositlerin infiltrasyonu, inflammatuar mediyatörlerin ve destrüktif enzimlerin salınması, bağ dokusunun bozulması ve epitelin apikal yönde parçalanması ve bir yandan da proliferasyonu ile karakterize kronik inflamasyon süreci meydana gelmektedir. İnflamasyon, bakteriyel enfeksiyon tehdidi ile mücadele etmek için önemli bir savunma mekanizmasıdır, ancak periodontal hastalık dahil çoğu kronik hastalıkta meydana gelen doku hasarına neden olmaktadır (Van Dyke, 2008; Van Dyke ve Kornman, 2008). İnflamasyonun yok edilmesi, homeostazı sağlayan belirli moleküller tarafından düzenlenen aktif bir süreçtir. Bu moleküller, akut inflamasyonun çözülmesi esnasında aktif olarak sentezlenen anti-inflamatuarlardır. Bu moleküllerin en önemlileri IL-1Ra, IL-10 ve Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β)'dır (Newman ve ark., 2018).

TGF- β , aşırı immün yanıtları azaltarak efektör T hücrelerinin indüksiyonunu ve aktivitesini düzenleyen düzenleyici T hücreleri (Tregs) tarafından üretilen bir pleiotropik sitokindir (Dutzan ve ark., 2009). TGF- β , anjiyogenez, hücre dışı matriks sentezi, apoptoz ve hücre büyümesinin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli hücre fonksiyonlarda ve ayrıca onarım ve rejenerasyonda rol oynamaktadır (Wynn, 2008; Barrientos ve ark., 2008). Ayrıca, TGF- β 'nın interleukin (IL)-10 ile birlikte immünosupresif etkisi vardır (Opal ve DePalo, 2000). Periodontal dokuda üretilen TGF- β sitokin familyası da dahil olmak üzere birçok anti-inflamatuar sitokin, doku homeostazisini sağlayan proinflammatuar cevapları kontrol etmektedir (Skalerič ve

ark., 1997; Glowacki ve ark., 2013; Mize ve ark., 2015). Diğer taraftan TGF- β , inflamasyonun ilerlemesinde bir feedback kontrol mekanizması olarak immün ve inflamatuvar süreçlerin durumuna göre hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar olarak çalışabilen bir sitokindir (Morikawa ve ark., 2016). Bu pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge, yıkıcı ve ilerleyici periodontitise karşı duyarlılığı belirlemektedir (Hajishengallis, 2015). TGF- β 'nın, periodontitiste bağ doku metabolizmasında önemli bir rol oynadığı ve eksikliğinin periodontal dokularda yıkıma neden olabileceği belirtilmiştir (Escobar ve ark., 2018). Böylece, TGF- β 'nın periodontal dokuların tamirinde ve idamesinde önemli rolleri olduğu ileri sürülmüştür (Kuru ve ark., 2004). Periodontitisli bireylerin DOS ve tükürük örneklerinde TGF- β seviyelerini inceleyen çalışmalarda kontroller ile kıyaslandığında arttığı (Skalerič ve ark., 1997; Wright ve ark., 2003; Khalaf ve ark., 2014; Escobar ve ark., 2018; Costantini ve ark., 2020), azaldığı (Gürkan ve ark., 2005) veya değişmediği (Buduneli ve ark., 2001) şeklinde çelişkili sonuçların olduğu görülmüştür. Ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavinin DOS ve tükürük TGF- β seviyeleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada başlangıç ile kıyaslandığında seviyelerin azaldığını tespit ederken (Escobar ve ark., 2018), başka bir çalışma ise arttığını belirlemiştir (Gürkan ve ark., 2005). Üstelik daha fazla KAK değeri bulunan bölgelerde, TGF- β seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (Skalerič ve ark., 1997). Böylece periodontitis hastalarında TGF- β seviyelerinin, enflamatuvar yanıtları dengelemek, periodontitis gelişimi sırasında inflamasyonu mümkün olduğunca inhibe etmek ve hasarlı dokunun boyutunu da en aza indirmek için önemli olduğunu belirtmişlerdir (Steinsvoll ve ark., 1999).

Smadlar, TGF- β ve benzeri moleküllerin hücre içi etkilerini düzenleyen protein yapılarıdır (Wrana, 2013). TGF- β ailesi sitokinleri, tip I ve tip II transmembran reseptör kinazlarına bağlanmakta ve sinyallerini reseptörler tarafından düzenlenen Smad'lar (Smad2 ve Smad3 ve ko-Smad Smad4) aracılığıyla iletmektedir (Feng ve Derynck, 2005). *Caenorhabditis elegans*'larda Sma (Smilar to mother against) ve *Drosophila melanogaster* de Mad (Mother against decapentaplegic) homologilerinin birleştirilmesiyle oluşmaktadır ve "Smad" olarak isimlendirilmektedir ve yapısal ve fonksiyonel olarak 3 gruba ayrılmaktadırlar (Liu ve ark., 1996). Smad 1, 2, 3, 5, 8 üyeleri reseptör düzenleyici Smad (R-Smad) grubunu oluştururken, Smad 4 ortak

aracı Smad'ı (Co-Smad) ve Smad 6 ve 7 ise inhibitör Smad'ları (I-Smad) oluşturmaktadır (Shi ve Massagué, 2003). Patolojik koşullar altında, Smad2 ve Smad3 gibi R-Smad'ların ekspresyonu artarken, inhibitör Smad'ların (Smad6 ve Smad7) ekspresyonu azalmaktadır (Chen ve ark., 2018). I-Smad'lar, çekirdekte transkripsiyonel değişiklikler yapma, tip 1 reseptörleri down-regüle etme, tip 1 reseptörler ve Co-Smad'lar ile R-Smad'ların ilişkisini engelleme dahil, çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla TGF- β sinyalizasyonunu bozmaktadır (Goto ve ark., 2007). Sepsis ve vasküler inflamasyonda, aşırı enflamasyonu önlemek ve dokuları kollateral hasardan korumak için TGF- β bağımlı TLR sinyalinin inhibisyonu, Smad6'nın indüklemesi vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Lee ve ark., 2015; Li ve ark., 2015). Ayrıca Smad6, kemik morfogenetik proteini (BMP) tip I reseptörleri olan ALK-3 ve ALK-6 tarafından başlatılan Smad sinyallerini inhibe ederken (Goto ve ark., 2007), Smad7 hem TGF- β reseptörünün başlattığı sinyalleri, hem de BMP reseptörü kaynaklı Smad sinyallerini inhibe etmektedir (Hanyu ve ark., 2001). Sobral ve ark. (2012), siklosporin A kaynaklı dişeti büyümeleri üzerine yaptıkları in vitro çalışmada, Smad7'nin aşırı ekspresyonunun TGF- β sinyallerini nötrleştirmede etkili olduğunu ve siklosporin A kaynaklı dişeti büyümesine bağlı biyolojik olayların zayıflamasına neden olduğunu saptamışlardır. Ayrıca Zhang ve ark. (2018), yaptıkları çalışmada Smad6 metilasyonunun bozulmasının deneysel periodontitiste inflamasyon ve kemik kaybını artırdığını göstermişlerdir.

Klinik parametreler, çoğu hastada sağlık ve hastalık durumlarını izlemek için çok etkili araçlardır. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar bazı bireylerin periodontitis geliştirmeye daha yatkın olduğunu ve periodontitisin önlenmesi ve tedavisi için standart bakteriyel kontrol ilkelerine daha az yanıt verdiğini göstermektedir. Bu tür bireylerin kronik periodontal inflamasyon ile uyumlu bir mikrobiyata geliştirme ve sürdürme olasılığı daha yüksek olabileceğinden, bu hastalarda hastalık gelişimini ve tedavi yanıtlarını izlemek için mevcut klinik parametrelerin yeterli olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Bu bireyler için oral sıvılardan ya da serumdan elde edilen biyobelirteçler, standart klinik parametreler tarafından sağlanan bilgilerin desteklenmesi açısından önemlidir. Biyobelirteçlerin periodontitisin erken saptanmasında tanısal doğruluğun artmasına katkıda bulunabileceği ve periodontitis

derecesinin daha iyi değeriendirilmesine katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontal inflamasyonda dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte belirli inflamatuvar biyobelirteçlerin seviyeleri değışmeye başlar (Ghallab, 2018). Bu açıdan periodontal doku yıkımına neden alan oral sıvılardaki sayısız molekül, hassas ve spesifik bir belirteç sağlama çabasıyla DOS ve tükürükte araştırılmaktadır (Ghallab, 2018). DOS ve tükürük örnekleri, hasta açısından rahat, kolay tolere edilebilen, invaziv olmayan ve basit elde edilebilen ve ayrıca hem lokal hem de sistemik olarak sentezlenmiş molekülleri içerdğinden dolayı özellikle umut vericidir. Bu nedenle, immünolojik veya biyokimyasal yöntemler kullanılarak biyolojik olarak spesifik proteinlerin veya belirteçlerin oral sıvılarda değeriendirilmesi, periodontal mikro-ortamda meydana gelen olaylar hakkında bilgi sağlayabilmektedir (Kinney ve ark., 2007).

Geleneksel tedavi yöntemi olan cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontitis tedavisinde birincil seçenektir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, bakteriyel kolonileri ve inflamasyona neden olan mekanik ve kimyasal iritanları uzaklaştırarak hastalığın yok edilmesini amaçlamaktadır (Gani ve ark., 2009). Lokal anestezi altında kretuarlar, küretler ve ultrasonik kavitrone uçları kullanılarak diş ve diş kökü üzerindeki eklentilerin uzaklaştırılması ile yapılır (Ribeiro ve ark., 2011). Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile beraber hem klinik parametreler hem de oral sıvılarda değeriendirilen biyobelirteçlerde iyileşmelerin olduğu açıkça kanıtlanmıştır (Heitz-Mayfield ve Lang, 2013).

TGF- β 'nın inflamasyon ve sağlık durumundaki etkileri birçok molekül aracılığı ile yürütölmekte ancak bunların arasında tek Smad-aracılı moleküler mekanizmalar bilinmektedir. Yapılan literatür taramasında, günümüze kadar Smad'lar ve periodontal inflamasyon arasındaki ilişki çok az çalışmada gösterilmiştir (Sobral ve ark., 2012; Tomikawa ve ark., 2012; Shimoe ve ark., 2014; Alotaibi ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2018), ancak periodontitiste tükürük ve DOS örnekleri kullanılarak Smad'ların özellikle I-Smad'ların etkisinin değeriendirildiği insan çalışmalarına rastlanmamıştır. Bu çalışmada, periodontal inflamasyon sürecine dahil olduğu kanıtlanmış TGF- β 'nın inhibitör Smad'lar ile ilişkisinin periodontitisin

gelişimi, ilerlemesi ve şiddeti üzerine etkisinin olabileceği hipotezini kurduk. Böylece bu çalışmanın amacı, periodontal hastalıklı bireylerden cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası elde edilen tükürük ve DOS örneklerinde TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin incelenmesidir. Bu çalışma ile, non-invaziv yöntemle elde edilecek olan DOS ve tükürük örneklerinde Smad6 ve Smad7 seviyeleri ve I-Smad'ların TGF- β seviyeleri ile ilişkilerinin incelenmesi ile I-Smad'ların periodontal hastalık durumunda nasıl bir etki gösterdiği ilk kez DOS ve tükürük sıvıları kullanılarak belirlenmiş olacaktır. Ayrıca, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası Smad6 ve Smad7 seviyeleri incelenerek, ileriki dönemlerde periodontal hastalık durumunda potansiyel terapötik hedefler olarak I-Smad'ların kullanılıp kullanılamayacağı konusu tartışmaya açılacak ve bu konuya ışık tutulmaya çalışılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum; dişeti, periodontal ligament (PDL), sement ve alveoler kemik olmak üzere dişi çevreleyen ve destekleyen dokular ünitesidir (Hassel, 1993). Periodontal hastalık, dental dokuda bulunan patojenik bakteriler ve konak immunoinflamatuar cevaplar arasında gelişen kompleks bir etkileşim sonucu başlayan kronik, yaygın, multifaktöriyel inflammatuar bir hastalıktır (Kinane, 2001). Periodontal patojenler periodontitisin başlamasında ve devam etmesinde temel bir rol oynasa da hastalığı karakterize eden doku hasarı, ağırlıklı olarak bakterilere ve bakterilerin etkilerine karşı uzun süreli, aşırı ve düzensiz immün-inflamatuar yanıtlardan kaynaklanır. Periodontal hastalıklar bu nedenle eşsiz sayılabilecek klinik olgulardır (Newman ve ark., 2018). Genel olarak gingivitis ve periodontitis olmak üzere iki temel formu bulunmaktadır.

Gingivitis; mikroorganizma ürünleri ve konak cevabı arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkan, sadece dişeti dokuları ile sınırlanmış olan inflammatuar bir hastalıktır. Gingivitisin oluşumunda ve ilerlemesindeki başlıca etkenin mikrobiyal dental plak olduğu kabul edilmektedir (Löe ve ark., 1965). Gingivitis ile birlikte oluşan klinik tablo; dişetlerinde ödem, renk ve kontur değişiklikleri, sondlamada veya spontan kanama, dişeti oluğu sıvısının (DOS) miktarında ve gingival ısıda artış şeklinde gözlenmektedir. Birleşim epitelinin diş üzerindeki seviyesi değişmemekte ve kemik kaybı oluşmamaktadır (AAP, 2000; Tatakis ve Trombelli, 2004). Ayrıca gingivitis inflamasyonu sonrası oluşan periodontal dokulardaki harabiyet geriye dönüşümlüdür.

Periodontitis, spesifik mikroorganizma ve/veya gruplarının neden olduğu dişeti, alveoler kemik ve periodontal ligamentte yıkımlara yol açan periodontal hastalığın destrüktif bir formudur ve diş mobilitesi ve erken dönem diş kayıplarından sorumludur (Newman ve ark., 2018). Periodontitisi gingivitisten ayıran klinik

özellik, periodontal ligamentin ve alveoler kemiğin inflamatuvar yıkımının bir sonucu olarak klinik olarak saptanabilir ataşman kaybının varlığıdır. Ataşman kaybına genellikle periodontal cep oluşumu ve alveolar kemiğin densite ve yüksekliğindeki değişiklikler eşlik eder (Newman ve ark., 2018). Periodontitis, geriye dönüşümü olmayan periodontal doku yıkımlarına neden olmaktadır.

Periodontal hastalıklar, klinisyenlere diagnoz, prognoz ve tedavi planlamasının belirlenmesi açısından günümüze kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. 2017 Uluslararası Periodontoloji Workshop’unda Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından kabul edilen sınıflamada genel olarak Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumları olarak iki ana kategoriye ayrılmıştır (Caton ve ark., 2018). Bu sınıflamaya göre Periodontal Hastalıklar; 1) Periodontal Sağlık, Dişeti Hastalıkları ve durumları, 2) Periodontitis ve 3) Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflama Tablo 2.1’de açıklanmıştır.

Tablo 2.1. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumları(Caton ve ark., 2018).

Periodontal Hastalıklar ve Durumlar										
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar			Periodontitis			Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar				
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	Gingivitis: Dental Biofilm Etkili	Gingival Hastalıklar: Dental Biofilme Bağlı Olmayan	Nekrozitan Periodontal Hastalıklar	Periodontitis	Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis	Periodontal dokuları etkileyen sistemik hastalıklar veya durumlar	Periodontal Abseler ve Endo-Perio Lezyonlar	Mukogingival Deformite ve Durumlar	Travmatik Okluzal Kuvvetler	Diş ve Protez Kaynaklı Faktörler

Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-İmplant Sağlık	Peri-İmplant Mukositis	Peri-İmplantitis	Peri-İmplant Yumuşak ve Sert Doku Defektleri

2.1.1. Periodontitis

2.1.1.1. Periodontitisin Sınıflandırılması

Periodontitisin sınıflandırılması için geçmişten günümüze çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalara göre sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Mevcut sınıflandırma sisteminden önce kullanılan 1999 sınıflandırma sistemi, periodontitisin daha yaygın formlarını, yani kronik ve agresif periodontitisi, hastalığın olağandışı nekrotizan formundan ve konakçı savunma bileşenlerinde nadir görülen büyük genetik kusurlardan veya edinilmiş eksikliklerden ayırt etmeyi amaçlamıştır (Tonetti ve ark., 2018).

1999 sınıflandırma sistemine göre periodontitis 4 sınıfa ayrılmaktadır(Armitage, 1999).

1. Nekrotizan ülseratif periodontitis
2. Kronik periodontitis
3. Agresif periodontitis
4. Sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak periodontitis

1999 çalışmayı, önceki sınıflandırma sistemlerinin klinik uygulanabilirliği ve patofizyolojik gerekçesi ile ilgili bir dizi kaygıya değinmiştir. Hastalığın dişsizliğe yol açabilecek formları arasındaki farklılıkları yakalama ihtiyacını vurgulamış, ancak kronik ve agresif periodontitis arasındaki farkları açıkça belirtmemiştir. Örneğin agresif periodontitis çalışma grubunun konsensüs raporu, agresif periodontitis tanısı için gerekli olan majör ve minör kriterleri ve aynı zamanda dişlerde lezyonların dağılım modellerini (lokalize ve generalize olarak) tanımlamıştır. Ancak şart koşulan kriterleri günlük klinik pratiğinde uygulamadaki zorluk ve tanı kategorileri arasındaki çelişkiler, sınıflandırma sisteminin uygulanmasında klinisyenlere bir engel oluşturmuştur (Tonetti ve ark., 2018). Bu nedenlerden dolayı 2017’de yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflama sistemine göre periodontitis için tek

bir tanımın benimsenmesi önerilmiştir. Buna göre bir hastaya periodontitis teşhisi koyulabilmesi için aşağıdaki koşulların sağlanması gerekmektedir;

1. Enflamasyona bağlı periodontal doku kaybı,
2. Radyolojik değerlendirmede interproksimal bölgede alveoler kemik kaybının varlığı
3. En az birbirine komşu olmayan 2 dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) ≥ 2 mm
4. 2'den fazla dişte bukkal veya lingualde ≥ 3 mm cep varlığı ve KAK ≥ 3 mm olduğu durumlar

Periodontitis tanısında primer teşhis kriterimiz interdental KAK değeridir. Ancak tespit edilen KAK değeri,

- 1) travmatik kaynaklı dişeti çekilmesi,
- 2) dişin servikal bölgesine uzanan diş çürüğü,
- 3) ikinci molar dişinin distal yönü üzerinde üçüncü molar dişinin malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili,
- 4) marjinal periodonsiyum boyunca drene olan bir endodontik lezyon,
- 5) dikey kök kırığının mevcut olduğu durumlar gibi periodontal olmayan nedenlere bağlı olmamalıdır.

Yeni sınıflamada patofizyolojiye dayanarak, üç farklı periodontitis formu tanımlanmıştır (Tonetti ve ark., 2018);

1. Nekrotizan periodontitis
2. Sistemik hastalıklarının göstergesi olarak periodontitis
3. Periodontitis

Ayrıcı tanı tıbbi geçmişi, nekrotizan periodontitisin spesifik belirti ve semptomlarına ve konakçı immün yanıtını kesin olarak değiştiren bir sistemik

hastalığın varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır (Tonetti ve ark., 2018). Nekrotizan periodontitis, karakteristik olarak ağrı öyküsü, gingival marjinde ülserasyon varlığı ve/veya kesilmiş tarzda dişeti papillalarının ve fibrin birikintilerinin varlığı ve bazı durumlarda marjinal alveoler kemiğin açığa çıkması ile karakterizedir (Tonetti ve ark., 2018). Sistemik hastalığın göstergesi olan periodontitiste ise, birincil hastalığın ilgili Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması ve İlgili Sağlık Sorunları (ICD) kodlarına uyan bir hastalığın var olması gereklidir (Tonetti ve ark., 2018). Bu iki teşhisin dışında, multimikrobiyal dental plakla ilişkili ve periodontal dokularda geriye dönüşümsüz yıkımlara neden olan kronik, multifaktöriyel inflamatuvar hastalıklar **periodontitis** olarak kabul edildi. Yeni sınıflandırma sistemine göre periodontitis, evreleme ve derecelendirme ile karakterize edildi (Tablo 2.2, 2.3, 2.4) (Tonetti ve ark., 2018).

Evre (stage); Hastalık şiddeti ve kontrolünün kompleksliğini,

Derece (grade); Hastalığın biyolojik özellikleri, ilerleme hızı, risk, tedaviye verilen cevap ve genel sağlığı etkileme durumunu açıklamaktadır.

Tablo 2.2. Periodontitisin evreleme ve derecelendirilmesi (Tonetti ve ark., 2018).

		Hastalık Şiddeti ve Hastalık Yönetiminin Karmaşıklığı			
		Evre I: Başlangıç periodontitis	Evre II: Orta şiddetli periodontitis	Evre III: Diş kaybı potansiyeli olan şiddetli Periodontitis	Evre IV: Yaygın diş kaybının olduğu ve dentisyon kayı potansiyeli olan ileri periodontitis
Hızlı ilerleme, beklenen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerine etkileri kanıtı veya riski.	Derece A	Bireysel Evre ve Derece Tayini			
	Derece B				
	Derece C				

Tablo 2.3. Şiddeti (interdental klinik ataşman kaybı (KAK), radyografik kemik kaybı ve diş kaybı), komplekslik, boyut ve dağılıma göre tanımlanmış evreleme temel alınarak yapılan Periodontitisin Sınıflandırılması (Tonetti ve ark., 2018)

Evre (Stage)		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hastalığın Şiddeti	İnterdental KAK (tespit edilen en fazla ölçüm değeri)	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3 (<%15)	Koronal 1/3 (%15- %33)	Kökün orta 1/3 veya apikale uzanan kayıp	Kökün orta 1/3 veya apikale uzanan kayıp
	Diş kaybı	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok		Periodontitis kaynaklı diş kaybı ≤ 4	Periodontitis kaynaklı diş kaybı ≥ 5
Komplekslik	Lokal	Maksimum sondlama derinliği ≤ 4 mm Generalize horizontal kemik kaybı	Maksimum sondlama derinliği ≤ 5 mm Generalize horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: -Sondlama derinliği ≥6 mm -Vertikal kemik kaybı ≥3 mm -Sınıf II – III Furkasyon defektleri -Orta şiddetli kret defekti	Evre III'e ek olarak: -Çiğneme disfonksiyonu -Sekonder okluzal travma (diş mobilite derecesi ≥2) -Şiddetli alveoler kret defekti -Okluzyon kaybı ya da bozulması -20'den az mevcut diş sayısı (10 karşılıklı diş)
Boyut ve dağılım	Tanımlayıcı	Her evre için yayılım lokalize (dişlerin<%30'u), generalize (dişlerin≥ %30'u) veya molar / kesici paterni			

Tablo 2.4. Hızlı ilerleme, beklenen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerine etkileri risk veya kanıt için dahil edildiği hastalığın biyolojik özelliklerini yansıtan derecelemeyle dayanarak Periodontitisin Sınıflandırılması (Tonetti ve ark., 2018).

Derece (Grade)			Derece A: Yavaş ilerleme	Derece B: Orta dereceli ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Primer Kriterler	Hastalığın ilerleme hızına ait <u>doğrudan</u> kanıtlar	Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı veya KAK)	Son 5 yılda herhangi bir kayıp yok	Son 5 yılda <2mm kayıp	Son 5 yılda ≥2mm kayıp
	Hastalığın ilerleme hızına ait <u>dolaylı</u> kanıtlar	Kemik kaybı % / yaş	<0.25	0.25- 1.0 arası	>1.0
		Vaka Fenotipi	Düşük seviyeli yıkım ile beraber ağır biyofilm depozitleri	Biyofilm miktarına orantılı bir yıkım	Mevcut biyofilm miktarına göre beklentiyi aşan yıkım seviyesi. Hızlı ilerleme ve / veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik paternler. (örneğin, molar / kesici paterni; standart bakteriyel kontrol terapilerine beklenen yanıtın eksikliği)
Dereceyi Modifiye eden faktörler	Risk Faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen hasta	Sigara sayısı < 10 (günlük)	Sigara sayısı ≥10(günlük)
		Dişabet	Normoglisemik/ dişabet tanısı konulmayan hasta	HbA1c < %7	HbA1c ≥ %7

2.1.1.1.1. Periodontitis Evreleri (Tonetti ve ark., 2018)

Evre I periodontitis

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki geçiş safhasıdır ve ataşman kaybının erken aşamalarını temsil eder. Evre I'de periodontal hastalığa bağlı diş kaybı henüz meydana gelmemiştir. Ancak bölgede 1-2 mm klinik ataşman kaybı veya radyografik olarak kökün koronal 1/3'ünden daha az kemik kaybı mevcuttur. Maksimum sondalama derinliği 4 veya 4 mm'den daha azdır. Kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir. Evre I periodontitis, sürekli gingivitis ve biyofilm varlığına

maruz kalma sonrasında periodontal dokularda yanıt olarak periodontitis gelişmesidir. Erken klinik ataşman kaybının tespit edilmesinde periodontal sondalama yetersiz olabilir. Tükürük biyobelirteçlerinin ve/veya yeni görüntüleme teknolojilerinin değerlendirilmesi, çeşitli durumlarda evre I periodontitisin erken saptanma oranını artırabilir.

Evre II periodontitis

Evre II periodontitis, yerleşik periodontiti temsil eder. Evre II’de de Evre I’de olduğu gibi periodontal hastalıktan kaynaklanan bir diş kaybı yoktur. 3-4 mm klinik ataşman kaybı veya radyografik olarak kökün koronal 1/3’ünden daha fazla bir kemik kaybı mevcuttur. Maksimum sondalama derinliği 5 veya 5 mm’den daha azdır. Kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir. Evre II hastasının standart tedavi prensiplerine cevabının dikkatle değerlendirilmesi önemlidir. Vaka derecesi ve tedaviye verilen yanıt, belirli hastalar için daha yoğun tedaviye rehberlik edebilir.

Evre III periodontitis

Evre III periodontitiste, 5 mm veya daha fazla klinik ataşman kaybı veya radyografik olarak kökün yarısından fazla bir kemik kaybı mevcuttur. Periodontitise bağlı diş kaybı mevcuttur ancak, bu kayıp sayısı maksimum 4’dür. 6 mm ya da daha fazla sondalama derinliği veya 3 mm ya da daha fazla dikey kemik kaybı vardır. Çoğunlukla Sınıf II veya III furkasyon defektleri ve orta şiddette alveoler kret kaybı mevcuttur. Dolayısıyla Evre III periodontitis, periodontal ataşmanda şiddetli kayıp, kökün orta kısmına uzanan derin kemik içi lezyonların varlığı, furkasyon tutulumu, periodontal diş kaybı öyküsü ve lokalize alveoler kemik defektlerinin varlığından dolayı yönetimi komplike olan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir ve tedavi edilmediğinde diş kaybı ile sonuçlanmaktadır.

Evre IV periodontitis

Evre IV periodontitis, kökün apikal kısmına uzanan ve / veya çoklu diş kaybı öyküsü olan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir, hastalarda sekonder oklüzal travmaya ve diş kaybının sekellerine bağlı diş hipermobilitesi görülür. Posterior okluzyon kaybı veya okluzyon sorunları mevcut olabilir. Vaka yönetimi sıklıkla çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu / restorasyonunu gerektirir.

Evre IV periodontitis, periodontal dokulara büyük ölçüde hasar verir ve önemli diş kayıplarına ve bu da çiğneme fonksiyonunun kaybına neden olabilir. Periodontitisin uygun kontrolü ve uygun rehabilitasyonun olmaması durumunda, dişlerin kaybedilme riski yüksektir.

2.1.1.1.2. Periodontitisin Dereceleri (Tonetti ve ark., 2018)

Geçmişte periodontitis ilerlemesinin derecesi, KAK miktarı göz önünde bulundurularak hafif, orta veya yüksek ilerleme oranlarına sahip veya nispeten erken yaşlarda daha şiddetli yıkım ile tanımlanarak spesifik periodontitis formları tanımlanarak sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir. Bu sistemin en büyük dezavantajlarından biri, periodontitis formlarının farklı hastalıkları temsil edebileceği ve dolayısıyla ilerlemeye katkıda bulunan faktörlerden ziyade formun tanımlanmasına odaklanmasıdır. Yeni dönem çalışmalar, periodontitis formlarının aynı patofizyolojiye sahip olduğunu ve, risk faktörlerinin hastalarda periodontitis fenotiplerini belirleyebileceğini göstermişlerdir (Caton ve ark., 2018). Sigara içmek veya diyabet gibi tanınmış risk faktörleri periodontitisin ilerleme oranını etkiler ve sonuç olarak bir evreden diğerine geçişini hızlandırabilir. Obezite, spesifik genetik faktörler, fiziksel aktivite veya beslenme gibi risk faktörleri de değerlendirmeye katkıda bulunabilir.

Derece A

Derece A yavaş ilerleyen periodontitisi temsil etmektedir. Son 5 yılda klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı olmaması, ya da son 5 yıllık kayıtların olmadığı durumda radyografik kemik kaybı / yaş oranının 0.25'in altında olması, yoğun plak birikimine rağmen doku hasarının az olması ve sigara, diyabet gibi sistemik bir hastalığın olmaması ile karakterizedir.

Derece B

Derece B orta hızla ilerleyen periodontitisi temsil etmektedir. Son 5 yılda klinik ataşman kaybının veya radyografik kemik kaybının 2 mm'den az olması, ya da son 5 yıllık kayıtların olmadığı durumda radyografik kemik kaybı / yaş oranının 0.25 ile 1.00 arasında olması, plak birikimi ile orantılı doku hasarının mevcudiyeti ile

karakterizedir. Ayrıca günde 10 adetten az sigara içimi, ve hemogloblin A1c (HbA1c) değerinin 7'den düşük seviyede olan diyabet varlığının olması gibi risk faktörleri tarafından modifiye olabilirler.

Derece C

Derce C hızlı ilerleyen periodontitisi temsil etmektedir. Son 5 yılda klinik ataşman kaybını veya radyografik kemik kaybının 2 mm veya daha fazla olması, ya da son 5 yıllık kayıtların olmadığı durumda radyografik kemik kaybı / yaş oranının 1.00'den büyük olması, plak birikimi ile orantısız düzeyde yüksek hasarın olması ve hastalığın hızlı ilerlediğini ya da erken ortaya çıktığını gösteren; keser-molar tipinde yıkım veya Faz 1 tedaviden beklenen yanıtın alınamaması gibi durumlar ile karakterizedir. Ayrıca günde 10 veya daha fazla sigara içimi ve HbA1c değerin 7 veya daha fazla olan diyabet varlığının olması gibi risk faktörleri tarafından modifiye olabilirler.

2.1.2. Periodontitisin Patogenezisi

Periodontitisin gelişimi, dişeti ve diş yüzeyinde biriken subgingival biyofilm içinde bulunan bakteri ve ürünlerine cevap olarak gelişen konakçı immün ve inflamatuvar olaylar arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır (Newman ve ark., 2018). Subgingival biyofilm periodontitisin başlamasında ve devam etmesinde temel bir rol oynasa da hastalığı karakterize eden doku hasarı, ağırlıklı olarak bakterilere ve bakterilerin etkilerine karşı uzun süreli, aşırı ve düzensiz immün-inflamatuvar yanıtlardan kaynaklanır. Periodontal hastalıklar eşsiz sayılabilecek klinik olgulardandır. Birçok enfeksiyonda, tek bir enfektif organizma hastalığa neden olur (örneğin, insan immün yetmezlik virüsü, sifiliz, tüberküloz gibi) ve bu organizmanın tanımlanması tanı için temel sağlayabilir. Periodontal hastalıkta ise periodontal cepte birçok tür tanımlanabilir ve tek bir türün, hatta bir grup türün periodontal hastalığa neden olduğu sonucuna varmak imkansızdır. Periodontal patogenezde önemli kabul edilen türlerin çoğu derin ceplerde baskındır ve cep, bakterilerin hayatta kalabilecekleri elverişli bir ortamdır (hazır besin maddelerinin mevcut olduğu sıcak, nemli ve anaerobik bir ortamdır). Bu yüzden periodontitis gibi karmaşık bir

hastalığın başarılı bir şekilde yönetilmesi, durumun gelişimi ve ilerlemesi ile sonuçlanan patojenik süreçlerin ayrıntılı olarak anlaşılmasını gerektirmektedir (Newman ve ark., 2018).

2.1.2.1. Periodontitisin Histopatolojisi

Periodontal hastalık oluşumundaki primer etiyolojik faktörün mikrobiyal dental plak ve ürünleri olduğu bilinmektedir (Oakley, 1996; Greenstein, 2000). Patojen bakteriler olarak adlandırılan hastalık yapan bakteriler, sahip oldukları virulans faktörler ile konak dokularda yıkıma yol açmaktadır (Henderson ve ark., 1996). Dental biyofilmdeki periodontopatojenler hastalığı başlatan esas etken olsa da bu mikroorganizmalara karşı oluşan konak cevabı hastalığın ilerlemesinde ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır. Mikrobiyal dental plak supragingival ve subgingival alanlarda farklı karakterde olup, gram negatif anaerob ve spiroket bakterilerin miktarındaki artış hastalığın ilerlemesini etkilemektedir. Bu bakterilerin, bağ doku yıkımı, periodontal ataşman kaybı, alveoler kemik rezorbsiyonuna neden olduğu ve periodontitisin patogenezisinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Bu periodontopatojen bakteriler, direkt olarak periodontal dokuda yıkıma yol açabildikleri gibi, çeşitli immün sistem mekanizmalarını tetikleyerek indirekt olarak da dokularda yıkıma neden olabilmektedir (Schenkein ve ark., 1993). Periodontitisin patogenezisinde bakterilerin yanı sıra konak cevabı, çevresel faktörler (sigara gibi) ve sistemik nedenler (diyabet gibi) de önemli bir rol oynamakta ve hastalığın şiddetini ve seyrini etkileyebilmektedir (Monteiro da Silva ve ark., 1995). Aynı zamanda genetik faktörlerin de hastalığa yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (Genco, 1992). Periodontitisin etiyolojisi ve patogenezinin anlaşılması hastalığın tedavi planlamasında da önemli bir rol oynamaktadır.

Page ve Schroeder (1976) periodontal inflamasyonun gelişimini histopatolojik ve klinik olarak 4 faza ayırarak değerlendirmiştir.

- a) Başlangıç Lezyonu
- b) Erken Lezyon
- c) Yerleşmiş Lezyon
- d) İlerlemiş Lezyon

Bu fazlara göre başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken aşamalarını, yerleşik lezyon da kronik gingivitisini ifade etmektedir. İlerlemiş lezyon ise gingivitisin periodontitise ilerlediğini göstermektedir.

a) Başlangıç Lezyonu: Dental plak birikiminin başlangıcından sonraki 2-4 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Lezyon subklinik, sadece histolojik olarak görülmektedir. Plak birikimiyle birlikte birleşim epiteline komşu damar duvarlarında belirgin değişimler oluşur (Loe ve ark., 1965). Vasküler dilatasyon meydana gelir ve hidrostatik basınç artar. Mikroorganizmalar birleşim epitelinin geçirgenliğini artırarak bakteri ürünlerinin içeri girişini ve aynı zamanda DOS'un dışarı çıkışını sağlar. Çeşitli adezyon molekülleriyle endotele bağlanan polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) hücre içi migrasyonu artarak gingival sulkusa ve birleşim epiteline göçü izlenir. Nötrofillerin infiltrasyonu sonucunda konakta akut inflamatuvar bir cevap başlamış olur (Dixon ve ark., 2004). Bu inflame alan, bağ dokusunda %5-10 oranında yer kaplamaktadır ve bu alanda kollajen yıkımı da görülür. Bu başlangıç değişimleri araşidonik asit yolları, kinin ve kompleman sistemi gibi konak savunma sistemlerinin aktivasyonu sonucu oluşmaktadır (Attström ve Egelberg, 1970).

b) Erken Lezyon: Plak birikimini takiben 4-7 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Artan inflamasyon sonucunda kapiller proliferasyon ve buna bağlı eritem oluşur. Bu aşamada sondalamada kanama ortaya çıkar ve klinik olarak gingivitis tablosu meydana gelir. Lezyonun doğası birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda primer olarak PMNL içeriğinden, lenfosit ve makrofaj hücrelerin artışına doğru değişir. Bu lenfositlerin de %75'ini T hücreleri oluşturur. Birleşim epitelinde retepeg oluşumu gözlenir ve koronal kısımlarında kayıplar görülür. Fibroblastlarda dejenerasyon gözlenir ve infiltre olmuş bölgedeki kollajen % 60-70 oranında yıkıma uğrar (Page ve Schroeder, 1976).

c) Yerleşmiş Lezyon: Plak birikiminin başlangıcından sonraki 14-21. günler civarında ortaya çıkmaktadır. Bu lezyon kronik gingivitis olarak ifade edilmektedir. Bu aşamada venöz dolaşım bozulur. Eritrositlerin bağ dokusuna geçişi ve hemoglobin yıkımına bağlı olarak dişetinde renk değişikliği meydana gelir. Periodontal bağ dokusu içinde primer olarak plazma hücrelerinin baskın olduğu,

lenfosit ve plazma hücreleri ağırlıklı bir lezyondur. Bağ dokusunun yıkımı ile birlikte dişe tutunan bağ dokusu ataşmanında kayıp meydana gelir ve birleşim epiteli apikale göç ederek periodontal cep oluşur. Birleşim epitelinde meydana gelen retepegler çevredeki bağ dokusu içine doğru gelişir. Cep epiteli yer yer ülser olup, birleşim epiteli ile karşılaştırıldığında daha geçirgen durumdadır. Böylece mikrobiyal ürünlerin girişine daha da izin vererek inflamatuvar sitokinlerin devamlı olarak üretimine yol açar. Bu durum inflamasyonun devam ederek yıkımın şiddetlenmesine neden olur (Reynolds ve Meikle, 1997). Ancak yerleşmiş lezyonda kollajen yıkımı devam etmesine rağmen alveoler kemik yıkımı gözlenmez (Tatakis ve Kumar, 2005).

d) İlerlemiş Lezyon: Yerleşmiş lezyonla aynı hücresel yapılanma ve özelliklere sahip olmasına rağmen esas fark, ataşman ve alveoler kemik kaybı oluşmasıdır. Yerleşmiş lezyon kendiliğinden kaybolabilir veya ilerlemeden stabil kalabilir. Ancak lezyon ilerlemeye devam ederse ilerlemiş lezyon olarak adlandırılan periodontitise dönüşebilmektedir. Gingivitisten periodontitise geçiş olarak tanımlanan bu lezyonda T hücreleri yerini B hücrelerine bırakır (Kinane, 2001). Dental plaktaki bakterilerin gingivitis ve periodontitise sebep olduğu bilinmesine rağmen tüm gingivitis lezyonları periodontitise doğru ilerlememektedir. Gingivitisin oluşumu iyi bir immün yanıt olarak kabul edilebilir, ancak lezyonun periodontitise ilerlemesinde bakterilerin konak üzerindeki etkileri, konağın bağışıklık sistemi, genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (Borges ve ark., 2007). Gingival inflamasyonun devam etmesi sonucu dişe tutunan bağ dokusu ataşmanında meydana gelen kayıp periodontitisi gingivitisten ayıran önemli bir özelliktir. Periodontal ligament ve alveoler kemikteki kayıplar sonucunda epitelyal ataşman, periodontal cep oluşturacak şekilde kök yüzeyi boyunca apikale doğru göç etmektedir. İnflamatuvar süreç devam ettikçe ve periodontal cep derinleştikçe konak cevabı da daha yıkıcı bir hal alır ve böylece yıkımın derecesi ve şiddeti artar (Kinane, 2001).

2.1.2.2. İmmün-Inflamatuvar Yanıtlar

Gingival sulkusta plak bakterilerinin birikimi, bağlantı epiteline geçen ve oradan gingival bağ dokusuna giren mikrobiyal maddelerin (lipopolisakkarit-LPS, mikrobiyal peptidler gibi kemotaktik faktörler) serbest kalmasıyla sonuçlanmaktadır.

Böylece, epitel ve bağ dokusu hücreleri inflamatuvar mediyatörleri üretmek için stimüle edilirler. Vasodilate olan kan damarlarından daha fazla sıvı ve hücrenin damar dışına geçişi olmaya başlar. Dokulara geçen defans hücreleri, kapillerden bakteri ve ürünlerinin bulunduğu bölgeye doğru göç etmeye başlar. Gingival inflamasyonun erken döneminde baskın olan nötrofiller, plak bakterilerini fagosite etme ve bakterileri öldürme yeteneğine sahiptir. PMN'ler tarafından bakteriyel öldürme, intrasellüler ve ekstrasellüler mekanizmalar tarafından gerçekleşir. PMNL'ler tarafından sağlanan bu ilk savunma, dokunun vermiş olduğu non-spesifik yanıttır ve antijene özgü değildir. Bakteriyel ürünlerin dolaşıma girmesiyle, lenfositler enfeksiyon bölgesine gelir ve B lenfositler, spesifik olarak bakteriyel antijenlere karşı antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. Artan inflamasyon derecesi ile, hem polimorfonükleer nötrofillerin göçünde hem de dişeti oluğu sıvısının hücreler arası boşluklardan geçişinde bir artış meydana gelir (Attström, 1970; Attström ve Egelberg, 1970; Klinkhamer, 1968; Klinkhamer ve Zimmerman, 1969; Kowashi ve ark., 1979). Hücresel boşlukların orta derecede artması, birleşim epitelinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozmamaktadır. Bununla birlikte, lökosit sayısının artması birleşim epitelinin fokal parçalanmasına yol açan bir faktör olarak kabul edilir (Bosshardt, 2018).

İnflame olmuş sulkus, sağlıklı dişeti sulkusu ortamındaki koşullardan belirgin olarak farklı karakteristik özellikler göstermektedir. Birleşim epiteli diş yüzeyinden kesin olarak ayrılmakta ve cep epiteline dönüşmektedir. Böylece birleşim epitelinin apiko koronal yöndeki yüksekliği azalmakta ve birleşim epiteli daha da geçirgen bir hale gelmektedir. Epitelyal retepegler inflame yumuşak bağ dokusuna doğru proliferasyon olmaktadır ve bu retepeglerin arasında oldukça ince bölgeler oluşmaktadır. Epitelyal retepeglerin ve cep epitelinin serbest yüzeyinde fokal mikro ülserasyonlar oluşmaktadır. Cep epitelinin geçirgenliği artmakta ve T- lenfosit, B -lenfosit hücreleri, plazma hücreleri ve nötrofilik granülositlerin bölgeye infiltrasyonu artmaktadır. Epitelin incilmesi ve ülserasyonu, mikroorganizmalar ve ürünlerinin yumuşak bağ dokusuna invazyon şansını arttırmakta ve durumu daha da ağırlaştırmaktadır (Bosshardt, 2018).

Yumuşak dokunun durumu hastalığın ciddiyetine ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Hastalığın ilerlediği olgularda epitelyal retepegler etrafındaki tüm fibroblastların ve kollajen liflerinin kaybolduğu ve immün-inflamatuvar hücrelerinin ve mediyatörlerinin yoğun olduğu çok aktif bir yıkım fazı göstermektedir (Bosshardt, 2018). Konak immün ve inflamatuvar hücrelerden üretilen bu mediyatörlerin en önemlileri matriksmetalloproteinazlar, prostoglandinler, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerdir (Birkedal-Hansen, 1993a; Birkedal-Hansen, 1993b).

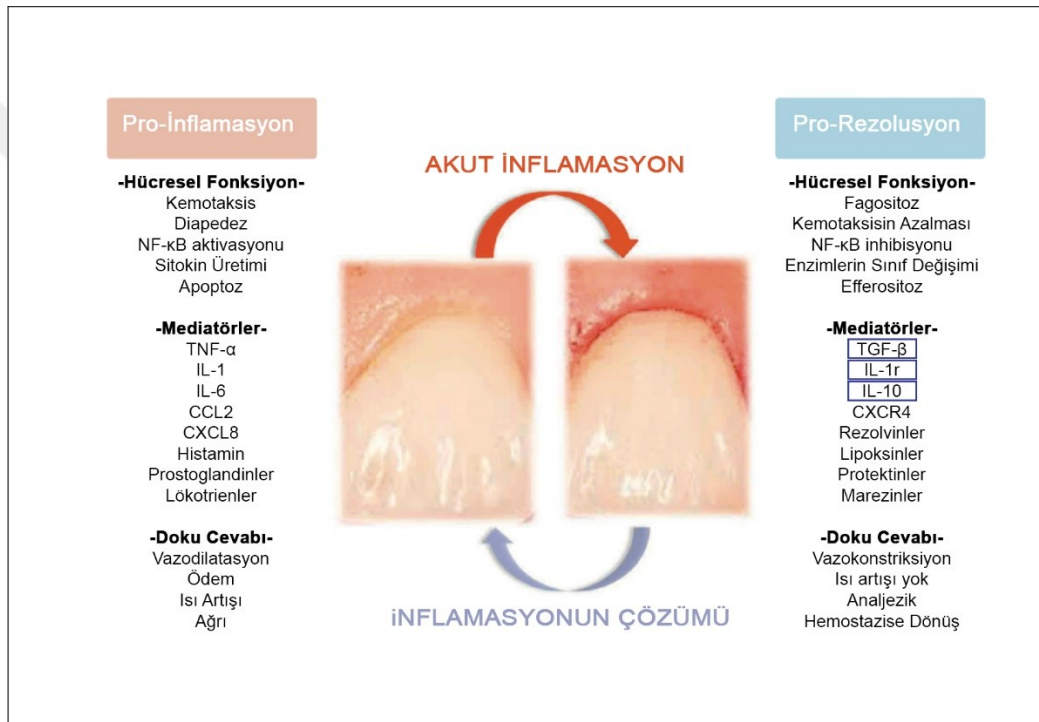
Sitokinler inflamasyonda temel bir rol oynar ve periodontal hastalıkta anahtar inflamatuvar mediyatörlerdir (Preshaw ve Taylor, 2011). Çözünebilen proteinlerdir ve sinyalleri bir hücreden diğerine iletmek için haberci görevi görürler. Sitokinler, hedef hücreler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanır ve gen regülasyonu ile hücrede fenotipik değişikliklere neden olan hücre içi sinyal iletimini başlatır (Birkedal-Hansen, 1993; Taylor ve ark., 2004). Sitokinler çok düşük konsantrasyonlarda etkilidir, dokularda geçici olarak üretilirler ve esas olarak üretildikleri dokularda lokal olarak etki ederler. Sitokinler, kendi ekspresyonlarını otokrin veya parakrin tarzda indükleyebilir ve çok sayıda hücre tipi üzerinde pleiotropik etkilere (yani çoklu biyolojik aktiviteler) sahiptir. Basitçe söylemek gerekirse, sitokinler hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır ve sonuçta bu hücrenin davranışını değiştiren bir dizi hücre içi olayı tetiklemektedir.

Sitokinler, dokulara infiltre olabilen inflamatuvar hücreler (örn., Nötrofiller, makrofajlar, lenfositler) ve periodonsiyumdaki yerleşik hücreler (örn., Fibroblastlar, epitelyal hücreler) dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipi tarafından üretilmektedir. Sitokinler immün yanıt sinyallerinde ve bu yanıtların çoğaltılmasında görevlidir ve immün-inflamatuvar yanıtları düzenlemek ve enfeksiyonlarla mücadele için çok önemlidir. Kronik inflamasyon ile doku hasarına da yol açan şiddetli biyolojik etkileri vardır; periodonsiyumda sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin uzun süreli ve yüksek miktarlarda üretimi, hastalığın klinik belirtilerini karakterize eden doku hasarına yol açmaktadır (Bartold ve Narayanan, 2006).

Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge, hastalık ilerleyişini belirleyen en önemli faktördür ve sitokinler tek başına hareket etmekten ziyade farklı fonksiyonel aktivitelere sahip karmaşık mediyatör ağlarının bir parçası

olarak hareket etmektedir. Anti-inflamatuar sitokinler arasında İnterlökin (IL)-10, Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), IL-1Ra, IL-1F5 ve IL-1F10 bulunmaktadır (Resim 2.1) (Newman ve ark., 2018).

Şekil 2.1. İnflamasyonda ve inflamasyonun çözülmesinde görev alan başlıca mediyatörler (Newman ve ark., 2018)



2.2. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β)

TGF- β , sitokin işlevi gören ve T hücresi altkümelerinin düzenlenmesi ve Treg hücrelerinin hareketi gibi immün düzenleyici rollere sahip olan bir büyüme faktörüdür (Wynn, 2008). Anjiyogenez, hücre dışı matriks sentezi, apoptoz ve hücre büyümesinin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli hücresel fonksiyonlarda ve ayrıca onarım ve rejenerasyonda çok işlevli rollere sahiptir (Handfield ve ark., 2008). Ayrıca TGF- β makrofajlar, aktive edilmiş T ve B hücreleri, olgunlaşmamış hematopoetik hücreler, nötrofiller ve dentritik hücreler gibi çeşitli hücrelerde

proliferasyon, diferansiyasyon, apoptoz, adezyon ve migrasyonunun düzenlenmesi dahil birçok fonksiyon gösterirler (Eser ve Jänne, 2018; Nickel ve ark., 2018). TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç formu vardır. TGF- β 1 endotelial, hematopoetik ve bağ dokusu hücrelerinden, TGF- β 2 epitelyal ve nöronal hücrelerden, TGF- β 3 ise mezenkimal hücrelerden eksprese edilir (Morikawa ve ark., 2016). “TGF- β ailesi” adı, TGF- β 1’in kurucu bir üye olarak tanımlanmasından ve bunun ilk fenotipik transformasyon aktivitesi olmasından kaynaklanmaktadır. Üç TGF- β izoformu hem gelişimde hem de yetişkin organizmalarda çok çeşitli hücrelerel süreçleri düzenler ve etkileri duruma bağlıdır. Üç TGF- β izoformu, en güçlü büyüme inhibitörleri arasındadır ve çoğu hücre tipinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (Morikawa ve ark., 2016).

TGF- β ilk defa, epidermal büyüme faktörü (EGF) ile birlikte, seçilen fibroblast hücrelerinin hücrelerel dönüşümü ve büyümesini indükleyen bir sitokin olarak izole edilmiştir (Roberts ve ark., 1981). TGF- β ’nın büyüme inhibisyon aktivitesi, çoğu hücre tipinde araştırılmış ve en iyi epitelyal hücrelerde karakterize olduğu gösterilmiştir. TGF- β aktivitelerinin bifonksiyonel ve duruma bağlı doğası, çok çeşitli hücre sistemlerinde ve biyolojik yanıtlarda da teyit edilmiştir (Roberts ve ark., 1981). Başlangıçta hücre çoğalmasını uyardığı düşünülse de; tıpkı çoğu büyüme faktörü gibi, TGF- β ’nın hücre proliferasyonunu hem inhibe edebilen hem de stimüle edebilen iki işlevli bir regülatör olduğu kabul edilmiştir (Roberts ve ark., 1985). TGF- β ’nin normal gelişim ve fizyolojide çeşitli önemli olayları düzenlediği ve TGF- β sinyalinin bozulmasının bağ dokusu bozuklukları, fibrozis ve kanser gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Morikawa ve ark., 2016).

2.2.1. TGF- β ve Hücre Proliferasyonunun Kontrolü

TGF- β ligandları, hücre tiplerinin çoğunda güçlü büyüme inhibitör aktivitesi taşır ve bu inhibisyon geriye dönüşümlüdür (Tucker ve ark., 1984; Roberts ve ark., 1985; Ohta ve ark., 1987; Kimchi ve ark., 1988). Antiproliferatif yanıt, epitelyal, endotelial, hematopoetik ve gliyal hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipinde gözlenmesine rağmen, moleküler mekanizmalar hakkındaki çoğu bilgi epitelyal

hücreler ve keratinositlerdeki çalışmalardan gelmektedir (Siegel ve Massagué, 2003). TGF- β 'ya karşı büyüme-inhibitör yanıtın kapsamı, hücre tipine ve incelenen belirli hücre sistemine bağlı olarak değişir ve bazı hücre tiplerinde bir büyüme durmasına sebep olabilir (Tucker ve ark., 1984). TGF- β 'nın sitostatik etkilerine esas olarak sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin indüklenmesi ve proliferatif etmenlerin ortadan kaldırılması dahil iki mekanizma aracılık eder. Birçok hücre tipindeki büyüme inhibisyonunun aksine, TGF- β belirli koşullar altında bazı hücre tiplerinde hücre proliferasyonunu teşvik edebilir (Roberts ve ark., 1981).

TGF- β 'nın, kondrositler, osteoblastlar, mezenkimal kök hücreleri (MSC'ler), fibroblastlar ve endotelial hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipinin proliferasyonunu stimüle ettiği de gösterilmiştir (Goumans ve ark., 2002; Jian ve ark., 2006; Roberts ve ark., 1981). Belirtildiği gibi, etkiler genellikle duruma bağlıdır, çünkü TGF- β , hücre kültürü koşullarına bağlı olarak aynı hücrelerde hem büyümeyi hem de büyüme inhibisyonunu indükleyebilir (Roberts ve ark., 1985). Dolayısıyla, sadece farklı hücre tipleri TGF- β 'ye farklı tepki vermekle kalmaz, aynı hücre tipi farklı deneysel koşullar altında zıt tepkiler gösterebilir (Leof ve ark., 1986; Matsuyama ve ark., 2003; Bruna ve ark., 2007).

2.2.2. TGF- β ve Hücre Farklılaşmasının Kontrolü

TGF- β ailesi üyeleri çeşitli hücre tiplerinin gelişimini, farklılaşmasını ve işlevini kontrol etmektedir. TGF- β ligandları, bağışıklık hücreleri (Li ve Flavell, 2008), kan hücreleri (Blank ve Karlsson, 2015) ve nöral / nöronal hücreler (Kriegelstein ve ark., 2011) dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerinin diferansiyasyonu ile ilişkilidir.

Birçok hücre tipi üzerindeki çok çeşitli etkiler arasında TGF- β ligandları, mezenkimal farklılaşmanın yönünü ve kapsamını belirlemede temel roller oynar (Kimelman ve Kirschner, 1987; Rosa ve ark., 1988). TGF- β 1'in, adipositlere (Ignatz ve Massague, 1985) ve iskelet kası miyositlerine (Florini ve ark., 1986; Massague ve ark., 1986) doğru farklılaşmayı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun aksine TGF- β 1 ve - β 2, kondrositlere doğru olan farklılaşmayı arttırmaktadır (Seyedin ve ark., 1985).

Ayrıca endojen TGF- β 'nin inhibisyonu, osteoblast olgunlaşmasını indüklemektedir (Maeda ve ark., 2004).

2.2.3. TGF- β ve Yara İyileşmesinin Kontrolü

Normal yara iyileşmesi kompleks bir süreçtir ve basitçe 3 aşamada gerçekleşir.

- (1) Hücre göçü ve inflamasyonu,
- (2) Granülasyon dokusu ve ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi ile fibroblastların çoğalması,
- (3) Skar dokusunun uzun bir süre boyunca gerçekleşen remodeling süreci.

TGF- β 1'in yara iyileşmesini güçlü bir şekilde hızlandırdığı gösterilmiştir (Sporn ve ark., 1983). Yaralanmadan hemen sonra, hemostatik tıkaçın oluşumunu sağlayan trombositler, daha sonra yara bölgesinde ortama salınacak olan büyük miktarda TGF- β 1 içerir (Assoian ve ark., 1983). TGF- β 1, monositler (Wahl ve ark., 1987) ve fibroblastlar (Postlethwaite ve ark., 1987) için güçlü bir kemoatraktan görevi gördüğü için trombosit türevi TGF- β 1, her iki hücre popülasyonunu inflamasyon ve onarım bölgelerine çekebilir. Buna göre TGF- β 1'in yara bölgelerine veya insizyonel yaralara uygulanması, granülasyon dokusunun birikmesini ve yara yatağının hücre göçünü indükler ve yara iyileşme yanıtını hızlandırır (Sporn ve ark., 1983; Roberts ve ark., 1986; Mustoe ve ark., 1987). TGF- β 1 ayrıca fibronektin ve kollajenler gibi büyük ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretilmesi için güçlü bir uyarandır (Ignatz ve Massague, 1986; Roberts ve ark., 1986). Bu şekilde yara bölgesinde ekstrasellüler matriks birikimini teşvik eder. Ayrıca TGF- β , metalloproteinazların inhibe edilmesini sağlayarak ekstrasellüler matriks yıkımını da engeller (Edwards ve ark., 1987).

2.2.4. TGF- β ve İmmün Sistem Kontrolü

TGF- β hem hücre farklılaşması hem de hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri yoluyla güçlü bir immünosüpresif sitokin görevi görür (Morikawa ve ark., 2016). TGF- β , IL-6 veya IL-21 ile birlikte olmak şartıyla, IL-17 salgılayan pro-inflamatuar T yardımcı hücrelerinin (TH17) üretilmesi için de gereklidir (Veldhoen ve ark., 2006; Korn ve ark., 2007). Böylece, TGF- β , IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin bulunup bulunmamasına bağlı olarak hem inhibitör (düzenleyici) hücreleri; hem de pro-inflamatuar T hücrelerini indükleyebilir (Morikawa ve ark., 2016). Diğer taraftan TGF- β 'nın IL-10 ile beraber immünosüpresif etkisi vardır (Sanjabi ve ark., 2009).

TGF- β 1, T hücresi farklılaşmasını indükler (Brunkow ve ark., 2001). Yapılan bir çalışmada TGF- β 1 eksikliği olan farelerde hızlı bir şekilde neonatal inflamasyon gerçekleştiği gösterilmiştir (Shull ve ark., 1992). Aksine, TGF- β 2 veya - β 3 eksikliği olan farelerde, immün defektlerden ziyade gelişimsel kusurlar görülmüştür (Kaartinen ve ark., 1995; Sanford ve ark., 1997).

2.2.5. TGF- β ve Fibrozis

TGF- β ayrıca fibrojenezde de rol almaktadır. TGF- β 1'in subkütan enjeksiyonunun, enjeksiyon bölgesinde fibrotik lezyonları indüklediği görülmüştür (Roberts ve ark., 1986). Buna karşılık Smad7 gibi TGF- β / Smad yolunun inhibitörlerinin veya antagonistlerinin farelerde sırasıyla karaciğer ve akciğer fibrozunu önlediği gösterilmiştir (Nakao ve ark., 1999).

2.2.6. TGF- β ve Neoplazm

TGF- β ayrıca güçlü bir anti-tümör ajanıdır, çünkü epitelyal hücre büyümesini güçlü bir şekilde inhibe eder. Bununla birlikte, TGF- β ayrıca tümör gelişimini de teşvik edebilir, çünkü epitel hücrelerini mezenkimal hücrelere yeniden programlayan aktivitelerde değişikliklere yol açarak, tümör metastazı ve invazyonunu kolaylaştırabilir (Katz ve ark., 2016). Kanseri gelişimi üzerindeki rolü sebebiyle, birçok onkogenik protein kanseri geliştirmek için, TGF- β sinyal iletimi

komponentleriyle etkileşime girer (Xinran Li ve Feng, 2020). Bu nedenle bu iletimin önemli elemanları olan Smad proteinleri de kanser gelişimi açısından önemli etkenlerdendir.

2.2.7. TGF- β ve Kemik Dokusu

TGF- β 1'in osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonu üzerindeki işlevi tartışmalıdır. Bir yandan TGF- β 1, osteoblastlar tarafından osteoprotegrin (OPG) salgılanmasını arttırabilir ve bu da osteoklast olgunlaşmasının önlenmesine yol açar (Murakami ve ark., 1998). Öte yandan TGF- β 1, kemik ortamına osteoklast öncüllerinin alınması ve nükleer faktör kappa-B'nin reseptör aktivatör ligandı (RANKL) varlığında osteoklast farklılaşmasının teşvik edilmesi yoluyla kemik rezorpsiyonunu kolaylaştırabilir. Ayrıca TGF- β 1, monositik / osteoklastik hücrelerin yüzeyinde doza bağlı olarak RANK'ın ekspresyonunun arttırılması yoluyla osteoklast farklılaşmasını ve osteoklast gelişimini uyarabilir (Yan ve ark., 2001).

TGF- β 1'in, adipositlere (Ignatz ve Massague, 1985) ve iskelet kası miyositlerine (Florini ve ark., 1986; Massague ve ark., 1986) doğru farklılaşmayı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun aksine TGF- β 1 ve - β 2, kondrositlere doğru olan farklılaşmayı arttırmaktadır (Seyedin ve ark., 1985). Ayrıca endojen TGF- β 'nin inhibisyonu, osteoblast olgunlaşmasını indüklemektedir (Maeda ve ark., 2004). Bu yüzden, TGF- β sinyal sisteminin bozulmasının bağ dokusu bozuklukları, fibrozis ve kanser gibi hastalıkların patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir (Morikawa ve ark., 2016).

2.2.8. TGF- β ve Periodontal Hastalık

TGF- β 1, kollajen, fibronektin ve elastin dahil olmak üzere hücresel süreçlerin ve ECM bileşenlerinin düzenlenmesinde temel bir rol oynayan çok fonksiyonlu bir sitokindir. TGF- β 1'in, alveoler kemik, PDL ve sementin gelişimi sırasında ve ayrıca kökün apikal kısmına yakın osteoblastlar, PDL hücreleri, sementoblastlar ve periodonsiyumun oluşumunun tüm aşamaları sırasında eksprese edildiği

gösterilmiştir (Gao ve ark., 1998). TGF- β 1'in insan dişeti epitel tabakalarından önemli miktarlarda salındığını, bunun da yara iyileşmesi ve periodontal doku rejenerasyonunu teşvik edebileceğini ileri sürmüşlerdir (Momose ve ark., 2002). Cotrim ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada, TGF- β 1'in siklosporin kaynaklı dişeti büyümesinde insan dişeti fibroblastının proteolitik aktivitesinin azalmasına katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca inflame periodontal dokudaki TGF- β 1'in sağlıklı dişeti ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek immünoreaktivite gösterdiği bildirilmiş ve bu durumun periodontitisten etkilenmiş dişeti fibroblastlarında aktif TGF- β sinyal sisteminin varlığını gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Steinsvoll ve ark., 1999). Böylece, TGF- β 'nın periodontal dokuların tamirinde ve idamesinde önemli rolleri olduğu belirtilmiştir (Kuru ve ark., 2004).

TGF- β düzeylerinin periodontitis ve gingivitisli hastaların DOS sıvılarında incelendikleri çalışmalarda, periodontal olarak sağlıklı olanlara göre bazı çalışmalar daha yüksek olduğunu belirlerken (Skalerič ve ark., 1997; Wright ve ark., 2003; Escobar ve ark., 2018), bir çalışmada seviyelerinin azaldığını (Gürkan ve ark., 2005), başka bir çalışma ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (Buduneli ve ark., 2001). Diğer taraftan cerrahi olmayan periodontal tedavinin DOS TGF- β seviyeleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada başlangıç ile kıyaslandığında seviyelerin azaldığını tespit ederken (Escobar ve ark., 2018), başka bir çalışma ise arttığını belirlemiştir (Gürkan ve ark., 2005). Ayrıca yapılan bir çalışmada daha fazla KAK değeri bulunan bölgelerde, TGF- β seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Skalerič ve ark., 1997). Periodontitis hastalarının DOS örneklerindeki artmış TGF- β seviyelerinin, enflamatuvar yanıtların dengelenmesi için periodontitis gelişimi sırasında inflamasyonu mümkün olduğunca inhibe etmek ve hasarlı dokunun boyutunu da en aza indirmek için önemli olduğunu belirtmişlerdir (Steinsvoll ve ark., 1999). TGF- β , inflamasyonun ilerlemesinde bir feedback kontrol mekanizması olarak immün ve enflamatuvar süreçlerin durumuna göre hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar olarak çalışabilen bir sitokindir (Morikawa ve ark., 2016). Bu sebeple DOS'da tespit edilen TGF- β seviyelerinin yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda DOS TGF- β seviyelerinin değerlendirilmesi ile ayrıca bu çelişkili sonuçların açıklığa kavuşturulmasında literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

TGF- β 'ların hücre yüzeylerinde spesifik reseptörleri vardır (Rosen, 2006; Ten Dijke, 2006; Wu ve ark., 2007). Bu reseptörler tip I ve tip II olarak 2 sınıfa ayrılır. Memelilerde 7 çeşit tip I reseptörü (activin-reseptör like kinases [ALKs], activin reseptör benzeri kinazlar olarak da adlandırılırlar) ve 5 çeşit tip II reseptör geni kodlanır ve bunlar da çeşitli TGF ve kemik morfojenik protein (BMP) benzeri proteinler için reseptör repertuarı olarak görev yapar. TGF- β ve activin proteinleri, iki transmembran kinaz çiftinden yani bir adet tip I reseptörü kinazı ve bir adet tip II reseptörü kinazından oluşan tetramerik hücre yüzeyi kompleksine bağlanır. Reseptör kompleksi ligand bağlanması üzerine stabilize edilir ve Smad proteinlerinin aracılık ettiği hücre içi sinyaller, reseptör-ligand kompleksine bağlı olarak tip I ve tip II reseptörlerinin farklı kombinasyonları ile indüklenir (de Gorter ve ark., 2009; Wrana, 2013). Smadlar, TGF- β ve benzeri moleküllerin hücre içi etkilerini düzenleyen protein yapılarıdır (Wrana, 2013).

2.3. SMAD (protein)

SMAD'lar, hücre büyümesi ve gelişmesi için kritik öneme sahip olan TGF- β familyasının reseptörleri için temel sinyal dönüştürücüleri olarak yapısal olarak benzer proteinlerin bir ailesinden oluşmaktadır. SMAD, *Caenorhabditis elegans* SMA (Smilar to mother against geni) ve *Drosophila* MAD (Mothers Against Decapentaplegic geni) gen ailesinin homologilerini ifade eder (Derynck ve ark., 1998; Massagué ve ark., 2005). “Smad” adı, Sma ve Mad proteinlerine olan sekans benzerliğine referans olarak insan Smad1'in tanımlanması ile birleştirilmiştir (Liu ve ark., 1996).

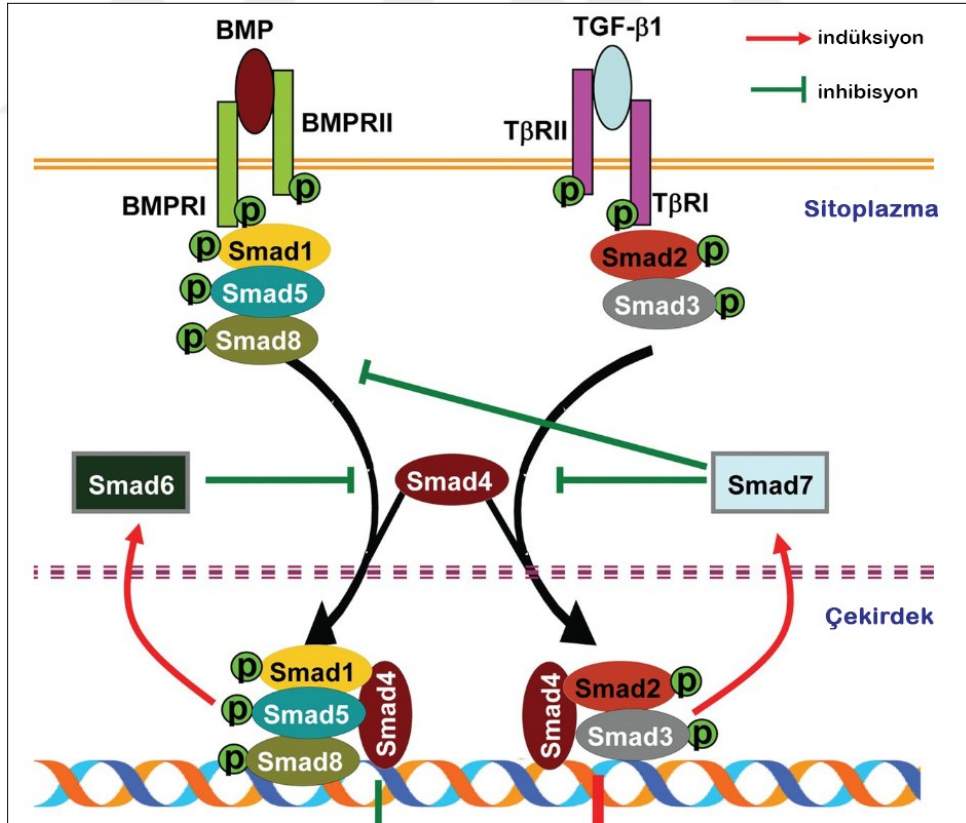
Smad'ların üç ayrı alt tipi vardır;

1. Reseptör-düzenleyici Smad'lar (R-Smads)
2. Ortak aracı Smad'lar (Co-Smads)
3. İnhibitör Smad'lar (I-Smads)

İnsan ve fare genomlarında sekiz Smad proteinin dördü *Drosophila*'da ve üçü *C. elegans*'da kodlanmıştır (Massagué, 1998). Memeli Smad'ların sadece beşi “Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 ve Smad8/9” TGF- β familyasının reseptörleri için

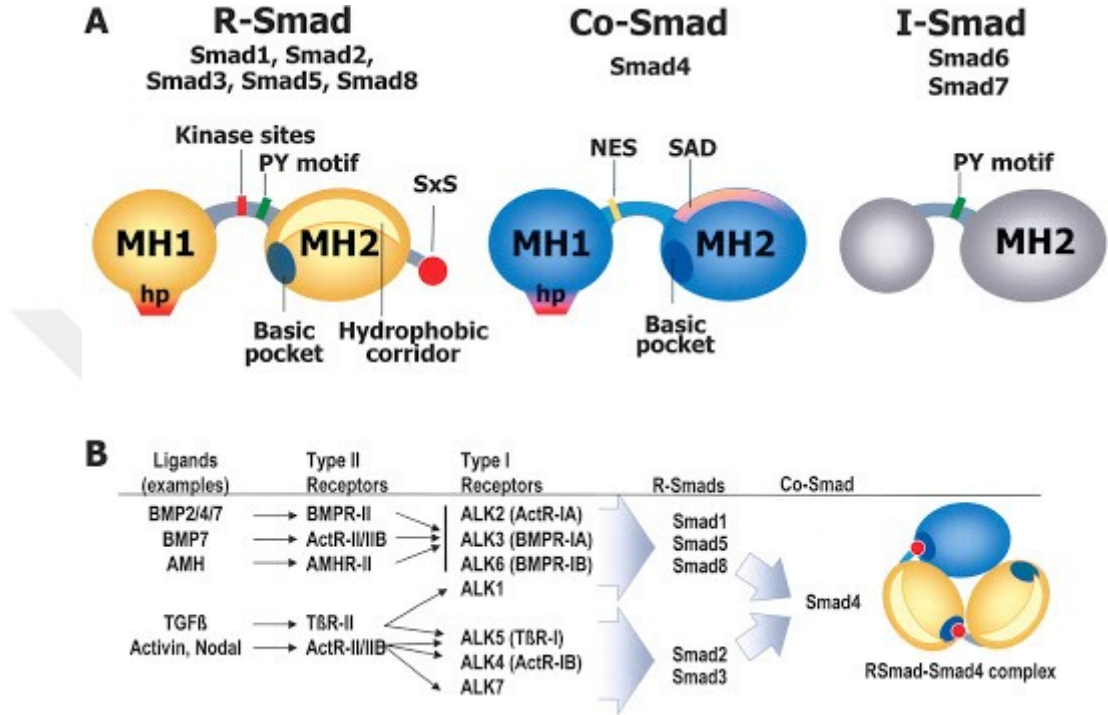
substrat görevi görür; bunlara genel olarak reseptör düzenleyici Smad'lar veya RSmad'lar denir. Smad 1, 5 ve 8 temel olarak BMP ve anti-Muellerian reseptörleri için ve Smad 2 ve 3 ise TGF β , aktivin ve Nodal reseptörleri için substratlar olarak hizmet eder. Smad4 ise bilinen tek insan Co-Smad'dır ve tüm RSmad'lar için ortak olarak hizmet vermektedir (Massagué ve ark., 2005). Smad6 ve Smad7, Smad-reseptör veya Smad-Smad etkileşimleri ile müdahale eden R-Smad'ların aktivitesini baskılamak için çalışan inhibitör Smad'lardır (Itoh ve ark., 2001; Macias ve ark., 2015). Smad7, genel bir TGF- β sinyal inhibitörü iken, Smad6 daha spesifik olarak BMP sinyalizasyonu ile ilişkilidir. R / Co-Smad'lar esas olarak sitoplazmada bulunur, ancak DNA'ya bağlanabildiğinde TGF- β sinyalizasyonu ardından çekirdekte birikir. Ancak, I-Smad'lar başlıca çekirdekte bulunur (Resim 2.2) (Yan ve ark., 2016).

Şekil 2.2. İnflamasyonda TGF- β 1\BMP\Smad Sinyalizasyonu (Meng ve ark., 2013).



Smad proteinleri yaklaşık 500 amino asit uzunluğundadır ve bir bağlayıcı bölge tarafından bağlanan amino ve karboksi termininde iki globüler bölgelerden oluşur (Shi ve Massagué, 2003). Bu globüler bölgeler çoğunlukla R-Smad ve Co-Smad'larda korunur ve N-terminalinde 'Mad-homoloji 1' (MH1) ve C-terminalinde MH2 olarak bilinir. MH2 alanı ayrıca I-Smad'ta da korunmaktadır. MH1 alanı başlıca DNA bağlanmasında dahil olurken, MH2 diğer Smad'lar ile etkileşimden ve ayrıca transkripsiyonel ko-aktivatörlerin ve ko-baskılayıcıların tanınmasından sorumludur (Shi ve Massagué, 2003). R-Smad'lar ve Smad4, MH1 bölgesi üzerinden çeşitli DNA motifi ile etkileşime girer. Bu motiflere CAGAC ve onun CAGCC varyantı ile 5-bp konsensüs sekansı GGC (GC) | (CG) dahildir (Macias ve ark., 2015; Martin-Malpartida ve ark., 2017). Reseptör fosforile edilmiş R-Smadlar, MH2 alanları arasındaki etkileşimler vasıtasıyla homotrimerler ve ayrıca in vitro Smad4 ile heterotrimer oluşturabilir. Bir Smad4 molekülünün ve iki reseptör fosforile edilmiş R-Smad molekülünün trimerlerinin, TGF- β transkripsiyonel düzenlemesinin baskın efektörleri olduğu düşünülmektedir (Shi ve Massagué, 2003). MH1 ve MH2 arasındaki bağlayıcı bölge sadece bir bağlayıcı değildir, aynı zamanda protein fonksiyonu ve regülasyonunda da rol oynar. TGF- β yolunun bileşenleri ve özellikle R-Smad, Co-Smad ve I-Smad'lar, günümüze kadar dizilen tüm metazoanların genomunda temsil edilir. I-Smad'lar MH2 alanlarını korumuştur, ancak R-Smad ve Co-Smad'lar ile karşılaştırıldığında MH1 bölgesinde farklı bir yapıya sahiptir (Souchelnytskyi ve ark., 1998). MH1 bölgesini, Smurf (Smad ubiquitinasyonu ile ilişkili faktör) ubiquitin ligazları, çeşitli protein kinaz sınıfları için fosforilasyon bölgeleri ve Smad4'te bir nükleer çıkış sinyali (NES) için bağlanma yerlerine sahip esnek bir segment olan bağlayıcı bölge izler (Resim 2.3) (Massagué ve ark., 2005).

Şekil 2.3. Smad proteinleri ve yapısal elementleri A) Smad proteinleri 2 korunmuş globuler alandan -MH1 ve MH2 bölgeleri- ve bir değişken bağlantı bölgesinden oluşur. B) Birkaç TGF- β aile üyeleri ve 7 tip I reseptör, 5 tip II reseptör, 5 R-Smad ve tek Co-Smad ile ilişkisi (Massagué ve ark., 2005).



TGF- β ligandları, sinyali hücre içinde yaymaya hizmet eden tip 1 ve tip 2 serin / treonin kinazlardan oluşan reseptörleri bağlar. Ligand bağlanması, iki tip 1 reseptör ve iki tip 2 reseptörden oluşan bir reseptör kompleksini stabilize eder (Shi ve Massagué, 2003). Tip 2 reseptörleri daha sonra tip 1 kinaz alanına N-terminal olarak yerleştirilmiş GS alanı üzerinde lokalize olan tip 1 reseptörlerini fosforile edebilir (Shi ve Massagué, 2003). Bu fosforilasyon olayı, Smad'lar vasıtasıyla TGF- β sinyalini daha fazla yayma yeteneğine sahip olan tip 1 reseptörlerini aktive eder. Tip 1 reseptörleri, bir SSXS motifinde düzenlenmiş iki C terminalindeki serin/treonin kinazlar R-Smad'leri fosforile eder. Smad'lar, fosforilasyonu kolaylaştırmak için tip 1 reseptör kinazların yakınına yerleştirilen reseptör aktivasyonu (SARA) proteinleri için Smad ankoru tarafından hücre yüzeyinde lokalize edilir (Qin ve ark., 2001). R-Smad'ın fosforilasyonu, bir Co-Smad ile ilişkisini teşvik etmesinin yanı sıra nükleer bir içe aktarma sırasına maruz kalan SARA'dan ayrılmasına neden olur. Bu Smad

kompleksi daha sonra diğer ilişkili proteinlerin yardımıyla hedef genlerini bağlayabildiği çekirdeğe lokalize edilir (Xu ve ark., 2002).

TGF- β benzeri proteinler, tip 1 reseptör kinaz tarafından R-Smad2\3'ün fosforilasyonu vasıtasıyla hücre içi sinyallerini indüklerken, BMP'ler R-Smad1/5/8'i fosforile eder ve aktive eder (Massagué, 2014; Wrana, 2013). Co-Smad-4, fosforile R-Smad2\3'e bağlanır ve daha sonra trimerik kompleks, hedef genler üzerindeki transkripsiyon cevaplarını tetiklemek için yüksek afiniteli DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörlerine ve düzenleyici promotör sekanslarında iletken Smad bağlayıcı DNA sekanslarına bağlandığı çekirdeğe taşınır (de Gorter ve ark., 2009; P. Xu ve ark., 2012). Patolojik koşullar altında, Smad2 ve Smad3 gibi R-Smad'ların ekspresyonu artarken, inhibitör Smad'ların (Smad6 ve Smad7) ekspresyonu azalmaktadır (Chen ve ark., 2018). TGF- β fibrozisi Smad3 bağımlı bir mekanizma ile gerçekleştirmektedir (Border ve Noble, 1998). Kronik böbrek yetmezliğine sahip insan ve hayvanların fibrotik böbreklerinde Smad2 ve Smad3'ün aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Chung ve ark., 2010). Fibroblastların miyofibroblastlara diferansiye olmasını TGF- β sağlarken, miyofibroblast oluşumunu ise Smad'ların ekspresyonuyla indüklenen SMA'lar belirler (Thiruveth ve ark., 2015). Yara iyileşmesinde, bu önemlidir çünkü SMA, artmış kolajen üretimi ve başarılı yara kapanmasını sağlayan yara kontraksiyonu ile ilişkilidir (Hinz, 2007). Üstelik romatoid artritli bireylerde TGF- β ailesinin tüm üyelerinin RANKL'ın indüklediği osteoklast oluşumunu arttırdığını ve Smad aracılı sinyal sisteminin, osteoklast farklılaşması ve enflamatuvar kemik kaybının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir (Fennen ve ark., 2016).

2.3.1. İnhibitör Smad'lar

İnhibitör Smad'lar, Drosophila'da "Dad" (Tsuneizumi ve ark., 1997) ve omurgalılarda Smad6 ve Smad7'yi içermektedir (Nakao ve ark., 1997; Hata ve ark., 1998). C-terminal bölgelerinde reseptör aracılı fosforilasyon için MH2 alanı bulunmayan Smad6 ve Smad7'nin, genel anlamda R-Smad'lar veya Smad4 ile benzer bir yapıya sahip olduğu düşünülmektedir. I-Smad'lar, çekirdekte transkripsiyonel değişiklikler yapma, tip 1 reseptörleri down-regüle etme, tip 1 reseptörler ve Co-

Smad'lar ile R-Smad'ların ilişkisini engelleme dahil, çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla TGF- β sinyalizasyonunu bozar. I-Smad'ların korunmuş MH2 alanı, tip 1 reseptörlere bağlanma kapasitesindedir, böylece R-Smad'lara bağlanmayı engeller. Smad7, TGF β /aktivin ve BMP sinyallerini inhibe ederken (Goto ve ark., 2007), Smad6 ise esas olarak BMP yolunu inhibe eder (Hanyu ve ark., 2001; Massagué ve ark., 2005).

2.3.1.1. SMAD6

Smad6, inaktive Smad1-Smad6 kompleksi meydana geldiğinde reseptör ile aktive edilen Smad1 ile etkileşim için Smad4 ile mücadele eder (Hata ve ark., 1998). Böylece, reseptör ile aktive edilen Smad1, Smad4 ile aktif kompleksler oluşturmaktan uzaklaştırılır. Ayrıca Smad6, Smad4 ile rekabet ederek ve Smad4 gen ürünlerinin transkripsiyonunu önleyerek TGF- β familyasının (kemik morfogenetik proteinleri gibi) aktivitesinin düzenleyicisi olarak görev yapar. Farelerde Smad6 geninin bozulması, öncelikle Smad6 ekspresyonunun en yüksek olduğu kardiyovasküler sistemde BMP sinyalinde artış ile beraber bozulmaların varlığı tespit edilmiştir (Galvin ve ark., 2000). Sepsis ve vasküler inflamasyonda, TGF- β bağımlı TLR sinyalinin inhibisyonu, aşırı enflamasyonu önlemek ve dokuları kollateral hasardan korumak için inhibe edici Smad6'nın indüklenmesi yoluyla meydana gelmektedir (Lee ve ark., 2015; Li ve ark., 2015).

2.3.1.2. SMAD7

Smad7, RSmad'lar ile mücadelesinde aktif TGF- β ve BMP reseptörlerine bağlanır (Hayashi ve ark., 1997; Nakao ve ark., 1997). Smad7'nin bu mekanizma tarafından hem BMP hem de TGF- β sinyalini düzenleyebildiği ve aslında tercihen BMP reseptörlerini de hedefleyebildiği görülmektedir (Bhushan ve ark., 1998; Casellas ve Brivanlou, 1998; Souchelnytskyi ve ark., 1998). I-Smad7, TGF- β , aktivin veya BMP aktif tip I reseptörleri ile kararlı bir etkileşim halinde sinyal iletimini engelleyen TGF- β / BMP sinyal yolunun inhibitör bir düzenleyicisidir (Ebisawa ve ark., 2001; de Gorter ve ark., 2009).

Smad7, TGF- β tip 1 reseptör antagonistidir. Smad7, Smad2'ye girişi engelleyerek TGF- β 1 ve reseptör ile ilişkili aktivini bloke eder ve SMURF2 ile güçlendirilir. Smad7, TGF- β sinyalini başlatan Smad2/Smad4 komplekslerinin oluşumunu engelleyerek TGF- β sinyalini inhibe eder. Diğer taraftan, TGF- β , Smad3'e bağlı Smurfs/arcadia-aracılı ubikitin-proteazom degradasyon yolunun aktivasyonu vasıtasıyla I-Smad7'nin bozulmasını teşvik etmesinin yanısıra ISmad7'nin transkripsiyonunu artırır (Kavsak ve ark., 2000; Ebisawa ve ark., 2001; Meng ve ark., 2015). Aktif TGF- β tip I reseptörü ile etkileşir, bu nedenle Smad2'nin aktivasyonunu, fosforilasyonunu ve ilişkisini bloke eder (Hayashi ve ark., 1997). Aktivin ve BMP için tip I reseptörleri çalışarak, bu yolların negatif feedbackinde rol oynar (Ishisaki ve ark., 1999). TGF- β 'nin etkilerine karşı koyduğu patojenik ve inflamatuvar sinyallerin olduğu bağışıklık sisteminde, Smad7 ekspresyonu EGF, interferon- γ , IL-1 β ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) tarafından aktive edilir (Bitzer ve ark., 2000). Bu nedenle, TGF- β sinyali ve diğer hücrel sinyal yolları arasında bir çapraz bağlantı sağlar (Bitzer ve ark., 2000).

2.3.2. SMAD'lar ve Periodontal Hastalık

Shimoe ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada Smad2'nin aşırı ekspresyonunun TGF- β tip I reseptörleri tarafından Smad2'nin fosforilasyonunu desteklediğini göstermişlerdir. Ayrıca yazarlar, aktif Smad2'nin baskın olarak gingival epitel hücrelerinin proliferasyon durumunu etkileyen hücre döngüsü ilerlemesini azalttığını göstermişlerdir (Shimoe ve ark., 2014). Tomikawa ve ark. (2012), Smad2'nin aşırı ekspresyonunun gingival yaralanmadan sonraki erken aşamada gingivanın re-epitelizasyonunu yavaşlattığını göstermişlerdir. Alotaibi ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada Smad2'nin aşırı ekspresyonunun birleşim epiteli hücrelerinin yüzey alanını azalttığı sonucuna varmışlardır. Alotaibi ve ark. (2016)'nın yaptıkları diğer bir çalışmada ise Smad2'nin aşırı ekspresyonunun alveoler kemik kaybını indüklediği ve osteoklast sayısını arttırdığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca, Smad2'nin aşırı ekspresyonu ile TNF- α ve RANKL'ı pozitif yönde regüle ettiği belirtilmiştir (Alotaibi ve ark., 2016).

Sobral ve ark. (2012) siklosporin A kaynaklı dişeti büyümeleri üzerine yaptıkları in vitro çalışmada, Smad7'nin aşırı ekspresyonunun TGF- β sinyallerini nötürleştirmede in vitro olarak etkili olduğunu ve siklosporin A kaynaklı dişeti büyümesine bağlı biyolojik olayların zayıflamasına neden olduğunu saptamışlardır. Diğer taraftan Zhang ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada Smad6 metilasyonunun bozulmasının deneysel periodontitiste inflamasyon ve kemik kaybını artırdığını göstermişlerdir. Bu veriler ışığında çalışmamızda periodontal inflamasyonda inhibitör Smad'lar olan Smad 6 ve 7 sinyalizasyonunun periodontal hastalık durumunda doku yıkım sürecinde TGF- β ile beraber aktif olarak rol oynayabileceği hipotezini kurduk.

2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS, dişetin ekstrasellüler sıvısı olup, bazal membranı ve birleşim epitelini geçerek dişeti oluğu içerisinde ağız boşluğuna açılan serum kaynaklı biyolojik bir sıvıdır (Ebersole, 2003). DOS'un kaynağı, gingival pleksusun postkapiller damarlarıdır ve damarlardan sulkusa geçişi esnasında konakçı savunma bileşenlerini (örneğin nötrofiller, antikorlar gibi) bu bölgeye taşır. DOS; hücresel elemanları (deskuame epitel hücreleri, lökositler, bakteriler), elektrolitleri (potasyum, sodyum, kalsiyum), organik bileşenleri (karbonhidrat, protein, lipid), bakteriyel metabolik ürünleri (laktik asit, üre, hidroksiprolin, endotoksin, sitotoksik maddeler ve antibakteriyel faktörler), sitokinleri, immunglobulinleri ve konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim inhibitörlerini (asit fosfataz, alkalik fosfataz, pirofosfat, β -glukuronidaz, lizozom, hyaluronidaz, proteolitik enzimler ve laktik dehidrojenaz) içermektedir (Cimasoni, 1983; Uitto, 2003). DOS ayrıca dişeti oluğunun yıkanarak temizlenmesini sağlamak ve içerdiği enzimler sayesinde antibakteriyel özellik göstermektedir (Griffiths, 2003). İzolasyon etkisinden dolayı dış ortamdaki maddelerin periodontal cebe kolaylıkla geçmesini önlemektedir (Goodson, 2003). Bu etkilerinden dolayı dişeti için koruyucu bir rol üstlenmektedir. Ayrıca yapıştırıcı plazma proteinleri içermesi nedeniyle birleşim epitelinin diş adezyonunu kuvvetlendirmektedir (Delima ve Van Dyke, 2003)

Sağlıklı dişeti oluşunda DOS çok az miktarlarda bulunmakla birlikte inflamasyon sırasında akışı artmakta ve bileşimi transüdan dan iltihaplı bir eksüdaya dönüşmeye başlamaktadır. DOS miktarının periodontal inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (Löe ve Holm-Pedersen, 1965; Griffiths, 2003) Enflamasyonda görülen DOS akışındaki ve nötrofillerdeki artış, periodontal hastalığın en önemli belirtilerindendir (Kornman ve ark., 1997). DOS akışı ayrıca, gingivitis ve periodontitis gibi inflamatuvar periodontal hastalıklarda, dişetin mekanik stimülasyonunda, oral kontraseptif ilaçların kullanımında, ovulasyon, menstruasyon ve hamilelik gibi durumlarda artmaktadır (Newman ve ark., 2018).

Konak savunma mekanizmasında önemli bir rol oynayan DOS, farklı durumlarda salınımı ve içerdiği bileşenler sebebiyle son zamanlarda periodontal hastalık gelişimiyle ilgili önemli bilgiler vermektedir. İnflamasyon durumunda uğradığı değişimlerden dolayı DOS içeriğinin incelenmesi, periodontal hastalık aktivitesini izlemek ve bölgedeki inflamatuvar değişimleri saptamak için kullanılan güvenilir bir kaynaktır (Uitto, 2003). DOS'ta bulunan biyokimyasal mediyatörlerin incelenmesi, periodontal dokuların biyolojik durumunun saptanmasında ve periodontal tedaviden sonraki iyileşmenin değerlendirilmesinde tanısıl bir değere sahiptir (Kinane, 2000).

DOS toplanması için; dişeti oluşu yıkama tekniği, kapiller tüp, mikropipetler ve kağıt şeritlerin kullanılması gibi birçok yöntem kullanılmaktadır (Goodson, 2003). Kağıt şeritler ile DOS toplama yöntemi oluk içi ve oluk dışı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Cimasoni, 1983). Bu teknik diğer yöntemlere göre; her bölgede uygulanabilirliği, kullanımının kolay, hızlı ve az travmatik olması gibi avantajlara sahiptir (Griffiths, 2003). DOS invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, örnek alınan diş bölgesine özgü içerdiği biyokimyasal parametreler ve bu bölgede inflamasyon ve sağlık durumundaki konak cevabını yansıtmaları nedeniyle periodontal yıkımın değerlendirilmesinde ideal bir kaynak olarak kullanılmaktadır.

2.5. Tükürük

Tükürük, major ve minör tükürük bezlerinin salgılarının yanı sıra bakteri, yiyecek artıkları, epitel hücreleri, DOS, mideden gelen asidik sıvılar, enzimler ve hormonlar gibi tükürük kaynaklı olmayan sıvılardan da oluşan ağız içindeki bileşik sıvının genel adıdır. Tükürük renksiz, hafif bulanık, az kıvamlı mukozal bir sıvıdır ve insanda günde ortalama olarak 1-1,5 lt miktarında salgılanmaktadır (Kaufman ve Lamster, 2002). Tükürüğün %99,5'i su ve %0,5'i ise organik ve inorganik maddelerden oluşmaktadır. Organik kısmın büyük bölümü; protein, glikoprotein, lipidler, bazı gamaglobulinler, serum albumin ve enzimler tarafından oluşturulurken, daha az bölümü de glikoz, üre ve kreatinden oluşmaktadır. İnorganik kısmı ise; sodyum, kalsiyum, fosfat, potasyum, magnezyum, klor ve bikarbonatlar gibi elektrolitlerden oluşmaktadır (Newman ve ark., 2018).

Tükürük, ağız ve diş sağlığının korunmasında önemli bir role sahiptir. Tükürük akışı ile bakterilerin dişlere ve oral mukozal yüzeylere yapışmasını önlemektedir. İnsan tükürüğü ayrıca bakteri kolonizasyonu ve periodontal hastalığa karşı konak savunmasına katkıda bulunan çok sayıda moleküler bileşen içermektedir. Tükürük ayrıca spesifik antijenleri hedefleyen ve bakteriyel adezyonu önleyen spesifik immünoglobulin A (IgA) antikoru içermektedir (Newman ve ark., 2018).

Tükürük; kolay ve invaziv olmayan bir şekilde elde edilebilmesi, enfeksiyon riskinin düşük, maliyetinin ucuz olması ve lokal olarak mikrobiyal ve konak cevabını gösteren biyokimyasal mediyatörleri içermesinden dolayı periodontal hastalık için önemli bir diagnostik belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Kaufman ve Lamster, 2000; Özmeriç, 2004).

Oral sıvılardaki sayısız molekül, DOS ve tükürüğün yanı sıra kan dolaşımındaki serum ve plazmada periodontal doku yıkımı için hassas ve spesifik bir belirteç sağlama çabasıyla araştırılmıştır. DOS ve tükürük, hastaya en az rahatsızlık vererek kolaylıkla invaziv olmayan bir şekilde elde edilebildiklerinden ve hem lokal olarak sentezlenmiş hem de sistemik olarak türetilmiş moleküllerden oluştuğundan özellikle umut vericidir. Bu nedenle, immünolojik veya biyokimyasal yöntemler kullanılarak biyolojik olarak spesifik proteinlerin veya belirteçlerin oral sıvılarda değerlendirilmesi, periodontal mikro-ortamda meydana gelen olaylar hakkında bilgi sağlayabilmektedir (Kinney ve ark., 2007).

2.6. Periodontal Hastalıkların Tedavisi

Periodontal tedavilerin amacı; periodontal dokulardaki inflamasyonun giderilip doku yıkımının ve hastalığın ilerlemesinin durdurularak dentisyonun sağlıklı duruma geri döndürülmesidir (Ramfjord ve ark., 1973). Periodontal tedavi geleneksel olarak cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi şeklinde ikiye ayrılmakta ve cerrahi olmayan tedavi sonrasında yapılan yeniden değerlendirme sonucunda daha ileri bir tedaviye gereksinim varsa cerrahi periodontal tedaviye geçilmektedir (Claffey ve ark., 2004).

Periodontal hastalıklar için uygulanan cerrahi olmayan tedavi hem supragingival hem de subgingival dental plak ve diş taşlarının, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi ile profesyonel olarak kaldırılmasıdır. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi, kretuarlar ve küretler veya ultrasonik aletlerle veya bunların kombine kullanılması ile gerçekleştirilmektedir. Kretuarlar ve küretler, supragingival ve özellikle, periodontal hastalıkta kritik olan subgingival plak ve diştaşlarının temizlenmesi için kullanılan bir veya iki kesme kenarına sahip keskin aletlerdir. Bu aletlerin ultrasonik versiyonları su akışı ile birlikte saniyede yaklaşık 25.000-30.000 titreşim yaparak diş ve kök yüzeyi üzerindeki plağın ve diştaşının temizlenmesini sağlamaktadır. Hem manuel hem de ultrasonik enstrümantasyon, subgingival plağın temizlenmesinde ve subgingival mikrobiyatanın değiştirilmesinde etkilidir (Breininger ve ark., 1987; Axelsson ve ark., 1991; Dragoo, 1992). Her iki tip enstrümantasyonda, sondalama derinliğinde azalma, klinik ataşman seviyesinin artışı ve sondalamada kanamanın azalması gibi klinik parametrelerde benzer iyileşmeler sağlanmaktadır (Torfason ve ark., 1979; Badersten ve ark., 1984). Klinik sonuç büyük ölçüde hekimin becerisine, hastanın evde yeterli bakımı uygulayabilmesine, motivasyonuna ve aktif tedavi tamamlandıktan sonra hastanın önerilen periodontal bakım randevularına uymasına bağlıdır (Kinane ve ark., 2017). Uzun süreli çalışmalar, bu temel koşullar karşılandığında, cerrahi olmayan tedavinin çok etkili bir tedavi olabileceğini, ortalama klinik ölçümler karşılaştırıldığında cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi arasında hiçbir fark gözlenmediğini göstermiştir (Apatzidou ve Kinane, 2010). Yapılan tedavi sonucunda supragingival ve subgingival bölgelerdeki bakteri yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir (Bodinka ve ark., 1994). Ayrıca bu

tedavi sonrasında biyofilmdeki mikroorganizmaların sayıca azalmasıyla ekolojisi de değişmektedir. Konak dokuları ile periodontopatojenler arasındaki dengenin konak lehine doğru kaymasıyla inflamasyonun dışındaki klinik belirtilerinde ve sondlanabilir cep derinliklerinde azalmalarında gözlemlendiği belirtilmiştir (Claffey ve ark., 2004).

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi tamamlandıktan sonra, bağ dokusunun iyileşmesi ve yeniden değerlendirilebilmesi için 4-6 haftalık bir süreç gerekmektedir. Bu süreçte; hem cerrahi olmayan tedavilerde hem de cerrahi periodontal tedavilerin çoğunda, iyileşme, uzun birleşim epiteli veya daha önce hastalıklı olan kök yüzeyine yeni bir bağ dokusu ataşmanı oluşumu ile gerçekleşmektedir. Yeniden değerlendirme randevusu sırasında tanısal klinik ölçümler tekrar kaydedilir ve ilk tedaviye yanıt değerlendirilir. Bu değerlendirmede inflamasyon ve derin cepli diş kalmamışsa, hastanın belirli aralıklarla kontrol edileceği periodontal idame fazına geçilmektedir. Bununla birlikte, inflamasyon ve aktif hastalık hala devam ediyorsa, inflamasyonun derecesine ve şiddetine bağlı olarak cerrahi olmayan tedavi tekrarlanmakta veya cerrahi tedaviye geçilmektedir (Kinane ve ark., 2017).

TGF- β 'nın inflamasyon ve sağlık durumundaki etkileri birçok molekül aracılığı ile yürütülmekte ancak bunların arasında tek Smad-aracılı moleküler mekanizmalar bilinmektedir. Yapılan literatür taramasında, günümüze kadar Smad'lar ve periodontal inflamasyon arasındaki ilişki çok az çalışmada gösterilmiştir (Sobral ve ark., 2012; Tomikawa ve ark., 2012; Shimoe ve ark., 2014; Alotaibi ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2018), ancak periodontitiste tükürük ve DOS örnekleri kullanılarak Smad'ların özellikle İ-Smad'ların etkisinin değerlendirildiği insan çalışmalarına rastlanmamıştır. Bu çalışmada, periodontal inflamasyon sürecine dahil olduğu kanıtlanmış TGF- β 'nın inhibitör Smad'lar ile ilişkisinin periodontitisin gelişimi, ilerlemesi ve şiddeti üzerine etkisinin olabileceği hipotezini kurduk. Böylece bu çalışmanın amacı, periodontal hastalıklı bireylerden cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası elde edilen tükürük ve DOS örneklerinde TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin incelenmesidir. Bu çalışma ile, non-invaziv

yöntemle elde edilecek olan DOS ve tükürük örneklerinde Smad6 ve Smad7 seviyeleri ve I-Smad'ların TGF- β seviyeleri ile ilişkilerinin incelenmesi ile I-Smad'ların periodontal hastalık durumunda nasıl bir etki gösterdiği ilk kez DOS ve tükürük sıvıları kullanılarak belirlenmiş olacaktır. Ayrıca, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası Smad6 ve Smad7 seviyeleri incelenerek, ileriki dönemlerde periodontal hastalık durumunda potansiyel terapötik hedefler olarak Smad'ların kullanılıp kullanılamayacağı konusu tartışmaya açılacak ve bu konuya ışık tutulmaya çalışılacaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızın gönüllüleri, Ağustos 2019'dan Şubat 2020'ye kadar Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran yaşları 25-55 arasında değişen bireyler arasından seçildi. Çalışmanın protokolü 1975'de yayınlanan 2008'de revize edilen Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı (Toplantı tarihi 25.07.2019, Etik Kurul Karar No: 2019/114). Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler, araştırmanın içeriği ve yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edenlere bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerde aranılan kriterler:

- 1) Son 6 ay içinde herhangi bir ilaç kullanmamış olması
- 2) Mevcut periodontal durumlarının etkilenmemesi için son 6 ay içerisinde hiçbir periodontal tedavi görmemiş olması
- 3) Sigara alışkanlığının bulunmaması
- 4) Herhangi bir sistemik hastalığının olmaması

3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Sigara ve alkol kullanımı
- 2) 18 yaş altı
- 3) Sistemik bir hastalığa sahip olmak
- 4) Gebe ve emziren kadınlar
- 5) Çalışma öncesi periodontal tedavi görmüş olmak
- 6) Son 6 aydır antibiyotik, anti-inflamatuvar veya herhangi bir ilaç kullanmak

7) Ağız gargarası kullanan bireyler

8) Gönüllü olur onayı vermeyenler

9) Başlangıçta çalışmaya katılan fakat çalışmanın herhangi bir zamanında kriter dışına çıkan, çalışma dışı kalmak isteyen ve tedavi takibi yapılamayan bireylerde çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Çalışma Grupları

2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'nda Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumlarının Sınıflandırılması'nda belirlediği kriterlere göre çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal durumları belirlendi ve çalışma grupları oluşturuldu (Caton ve ark., 2018). Bu kriterlere göre;

Sağlam bir periodonsiyumda klinik olarak sağlıklı dişeti teşhisi:

- Cep derinlikleri 3mm'den az (normal gingival sulkus varlığı),
- Klinik periodontal inflamasyon yokluğu,
- Dişetlerinde kızarıklık ve sondalamada kanama olmayan,
- Radyolojik olarak kemik kaybı olmayan ve önceden herhangi bir periodontal hastalık geçmişi olmayan,
- Anatomik olarak sağlam bir periodonsiyuma sahip olan bireylere konulurken,

III. Evre ve Orta derece (B) ilerleme bulunan Generalize Periodontitis hastaların teşhisi ise:

- En az 2 komşu olmayan dişinde ≥ 5 mm klinik ataşman kaybı
- Kökün yarısına veya apikal üçlüsüne uzanan radyografik kemik kaybı,
- Tüm ağızda 4 veya daha az dişin periodontitis nedeniyle kaybı,

- ≥ 3 mm vertikal kemik kaybı ve ≥ 6 mm cep derinliği bulunan,
- Aynı zamanda tüm ağızda en az 20 diş bulunan,
- Radyolojik olarak %30 ve üzeri generalize kemik kaybı dişlere sahip olan,
- Son 5 yılda < 2 mm alveoler kemik kaybının veya KAK varlığının olması,
- Periodontitisin derecesi Kemik kaybı % / yaş miktarı hesaplanarak yapıldı ve bu değerin 0.25- 1.0 arasında bulunması,
- Biyofilm miktarı ile orantılı bir periodontal doku yıkıma sahip bireylere konuldu.

Çalışmamıza bu kriterleri sağlayan 40 birey dahil edildi. Bu bireyler kontrol ve periodontitis grubu olarak iki gruba ayrıldı.

1. Kontrol Grubu (K): Sağlam bir periodonsiyumda klinik olarak sağlıklı dişetine sahip bireyler (n=20; 10 kadın ve 10 erkek; yaş ort.: 33.10 ± 5.6)

2. Periodontitis Grubu (P): III.Evre ve Orta derece (B) ilerleme bulunan Generalize Periodontitisli bireyler (n=20; 9 kadın ve 11 erkek; yaş ort.: 38.05 ± 5.1).

3.4. Klinik Parametreler

Bütün hastalarda, periodontal muayenede rutin olarak uygulanan; (i) ağızdaki plak oluşum ve birikim derecesini ölçmek için Sillness-Löe'nün plak indeksi (Pİ) (Silness ve Löe, 1964), (ii) dişeti inflamasyonun teşhisi için Löe-Sillness'in gingival indeksi (Gİ) (Löe ve Silness, 1963), (iii) periodontal hastalığın derecesi ve şiddetini ölçmek için sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve KAK, (iv) periodontal hastalığın aktivitesini belirlemek için sondalamada kanama indeksi (SKİ) (Ainamo ve Bay, 1975) klinik ölçümleri kullanıldı ve kemik seviyelerini gözlemleyebilmek için rutin radyografik değerlendirmeler yapıldı. Çalışma kapsamında alınan bireyleri klinik periodontal muayeneleri standart oluşturmak için tek bir araştırmacı tarafından (Araş.Gör.Dt. Selman Çelen) yapıldı. Kontrol grubunda başlangıçta, periodontitis grubunda ise başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ay sonra klinik

ölçümler alınarak kaydedildi. Klinik parametreler Williams sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, A.B.D.) kullanılarak dişlerin dört yüzeyinden ölçüldü. Öncelikle her bir dişin dört yüzeyinden alınan indeks değerleri toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin; daha sonra da bu değerlerin toplanıp ortalaması alınmasıyla da bireyin Pİ, Gİ, SCD, KAK ve SKİ değerleri elde edildi. Klinik indeks skorları aşağıda belirtilen şekilde değerlendirildi.

Plak İndeksi:

0: Bakteri plağı yok.

1: Gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.

2: Gözle görülür tarzda diş eti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.

3: Diş etinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti.

Gingival İndeks:

0: Sağlıklı diş eti

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondalamada kanama yok.

2: Orta dereceli iltihap, diş eti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem, ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil vardır.

Sondalamada Kanama İndeksi

Periodontal sonda yardımı ile sulkus içinde kuvvet uygulamadan hafifçe gezildikten 10 saniye içinde sondalamada kanama var (+) veya yok (-) olmasına göre değerlendirildi. Her dişin dört yüzeyi ölçüldü.

$$BI = \frac{\text{Kanayan bölge sayısı}}{\text{İncelenen bölge sayısı}} \times 100 \%$$

Önce her bir dişin pozitif skor alanlarının yüzdesi, daha sonra tüm pozitif skor alanlarının tüm dişeti yüzeyine yüzdesel (%) oranı bulundu.

Sondalanabilir Cep Derinliği

Künt uçlu periodontal sonda yardımıyla 25-50 mg'lık bir kuvvet uygulanarak dişlerin belirtilen altı bölgesinden dişin uzun aksına paralel olacak şekilde serbest diş eti kenarından cep tabanına kadar olan mesafenin milimetre (mm) cinsinden ölçülmesi ile elde edildi.

Klinik Ataşman Kaybı

Mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe mm cinsinden ölçülerek hesaplandı. Görünür dişeti çekilmesi olan bireylerde ise başlangıç noktası olarak mine-sement sınırı alındı.

3.5. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Periodontitis teşhisi konulan bireylere oral hijyen eğitimi (fırçalama tekniği ve ara yüz temizliğini içeren ağız bakım talimatları), diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinden oluşan cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulandı. Kretuar ve ultrasonik cihazlarla diş yüzeyi temizliği yapıldıktan sonra her bir yarım çenedeki dişler için farklı seanslarda lokal anestezi altında küretler (Grace ve

Universal) kullanılarak kök yüzeyi düzleştirmesi işlemi gerçekleştirildi ve belli aralıklarla bu işleme devam edildi. Tüm mekanik cerrahi olmayan periodontal tedaviler bittikten 1 ay sonra hastalar kontrole çağrıldı ve tespit edilen problemlili bir bölge yoksa DOS ve tükürük örneği alımı tekrarlandı ve klinik ölçümler yapıldı.

Kontrol grubunda ise yer alan sağlıklı bireylere detaylı oral hijyen eğitimi verildi.

3.6. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

DOS ve tükürük örneği toplama işlemi, her hasta için 10-12 saat açlığın ardından sabah 09.00-10.00 saatleri arasında yapıldı.

DOS örnekleri; 1) periodontitis teşhisi konulan hastaların $CD \geq 5mm$, $KAK \geq 5mm$, %30 ve üzeri kemik kaybı, dişeti inflamasyonu mevcut olan dişinin en derin bölgesinden (P grubu); 2) kontrol grubunda ise tükürük kontaminasyonunu en aza indirmek amacıyla inflamasyon belirtilerinin de bulunmadığı üst çene ön dişler bölgesinden (K grubu) elde edildi. Örnekler, kalitatif ve kantitatif değişiklikleri elimine etmek için klinik indeksler alındıktan 1 gün sonra toplandı. DOS toplama işlemi tüm gruplarda tek bir diş bölgesinden birer dakika arayla 2 örnek alınacak şekilde gerçekleştirildi. P grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.ayda aynı bölgelerden tekrar DOS örneği alındı. Örnekleme öncesinde, DOS hacmine etki edebilecek olan diş yüzeyindeki plak ve yumuşak eklentiler dişetine dokunulmadan pamuk peletler yardımıyla dikkatli bir şekilde bölgeden uzaklaştırıldı. DOS alımı için bölge pamuk rulolarla ve hava-su spreyi ile bölge tükürükten izole edildi. DOS'un toplanmasında, boyutları ve emiciliği standart olan 2x14 mm ebatlarındaki kağıt şeritlerden (Periopaper Oraflow Inc., NY, A.B.D.) yararlanıldı. Kağıt şeritler dişeti cebi/sulkus derinliğinden bağımsız olarak her olguda 1mm derinlikte olacak şekilde cep içerisine yerleştirildi ve 30sn süreyle DOS toplandı (Rüdin ve ark., 1970). Kan ve tükürük ile kontamine olan kağıt şeritler değerlendirmeye alınmadı. Buharlaşıma riskinin önlenmesi amacıyla örnek alınır alınmaz kağıt şeritler DOS hacminin belirlenmesi için Periotron 8010 (Oraflow Inc, Plainview, NY, USA) cihazı ile değerlendirildi. Elde edilen periotron skorları bilgisayar programı aracılığı ile mikrolitre (μl) birimine çevrilip kaydedildi. Her

hasta için elde edilen 2 ölçümün ortalaması alınarak, bir hasta için ortalama DOS hacmi belirlendi. Alınan DOS örnekleri, her bir tüpte 2 kağıt şerit olacak şekilde eppendorf tüplerine yerleştirildi ve analiz edilene kadar -40 °C de saklandı.

3.7. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Tüm hastalardan başlangıçta ve periodontitisli bireylerden tedavi sonrası 1.ayda uyarılmamış tükürük örnekleri toplandı. Uyarılmamış tükürük örneklerin alınması sırasında hastalar rahat bir ortamda dik oturtulup ağızları öncelikle distile su ile çalkalatılıp tükürtüldü daha sonra, ağızdaki tükürüklerini yutmaları istendi. 5 dk beklendikten sonra, hastalara falcon tüpü verilerek ağızlarında biriken tükürüğü 5 dk boyunca tükürmeleri söylendi (Rüdin ve ark., 1970; Sánchez ve ark., 2013). Tükürük akış hızını hesaplamak için, toplanan tükürük mililitre olarak ölçülüp, dakikaya bölünerek mL/dk olarak hesaplandı. Tükürük akış hızı hesaplandıktan sonra, toplanan tükürükten 1.5 ml'lik kısmı eppendorf tüplerine aktarılıp, örnekler analiz edilene kadar -40 °C'de saklandı.

3.8. Biyokimyasal Analiz

Tükürük ve DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 düzeylerinin belirlenmesi işlemi İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda TGF- β , Smad 6 ve Smad 7 standart insan ELISA ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm analizler üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda insan rekombinant standartlarına göre gerçekleştirildi.

3.8.1. DOS ve tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması

DOS örneklerine 200 mikrolitre PBS-T (%0.05 Tween 20 ve Fosfatla Tamponlanmış Salin) eklendikten sonra 240 rpm'de 15 dakika orbital çalkalayıcı üzerinde bekletilip 4°C'de 5000 rpm'de 3 dk santrifüj edildi. 200 mikrolitre daha PBS-T eklendikten sonra 1 gece bekletilip ertesi gün 4°C'de 2 dakika 13000 rpm'de santrifüj edildi.

Tükürük örnekleri 5000 rpm’de 10 dk santrifüj edildikten sonra tüplerin tabanında oluşan çökeltiye dokunulmadan yüzeydeki sıvı (süpernatant) pipetlenerek farklı bir ependorf tüpüne aktarıldı.

3.8.2. DOS ve tükürük örneklerinde TGF- β analizi

TGF- β seviyeleri, BioTek (EL $\times$ 800, BioTek Instruments, Inc., headquartered in Winooski, VT, USA) marka yarı otomatik ELISA cihazı ile TGF- β Elisa kiti (Sunredbio SRB-T-86032 Human ELISA kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) kullanılarak ölçüldü. Kuyucuklara enzim işaretli antikor ve hasta numuneleri (DOS ve tükürük) ve kaşıbratör pipetlendi. Streptavidin işaretli HRP enzimi de eklenerek 60 dk 37°C de inkübe edildi. 60 dk 37°C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkandı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C de 10 dakika karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELİSA plate okuyucuda 450nm’de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı.

3.8.3. DOS ve tükürük örneklerinde SMAD6 analizi

Smad 6 seviyeleri, BioTek (EL $\times$ 800, BioTek Instruments, Inc., headquartered in Winooski, VT, USA) marka yarı otomatik ELISA cihazı ile SMAD 6 Elisa kiti (Sunredbio SRB-T-82419 Human ELISA kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) kullanılarak ölçüldü. Kuyucuklara enzim işaretli antikor ve hasta numuneleri (DOS ve tükürük) ve kaşıbratör pipetlendi. Streptavidin işaretli HRP enzimi de eklenerek 60 dk 37°C de inkübe edildi. 60 dk 37°C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkandı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C de 10 dakika karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELİSA plate okuyucuda 450nm’de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı.

3.8.4. DOS ve tükürük örneklerinde SMAD7 analizi

Smad 7 seviyeleri, BioTek (EL×800, BioTek Instruments, Inc., headquartered in Winooski, VT, USA) marka yarı otomatik ELISA cihazı ile SMAD 7 Elisa kiti (Sunredbio 201-12-0640 Human ELISA kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) kullanılarak ölçüldü. Kuyucuklara enzim işaretli antikor ve hasta numuneleri (DOS ve tükürük) ve kaşıratör pipetlendi. Streptavidin işaretli HRP enzimi de eklenerek 60 dk 37°C de inkübe edildi. 60 dk 37°C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkandı. HRP enzimi içinsubstrat eklendikten sonra 37°C de 10 dakika karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELİSA plate okuyucuda 450nm’de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı.

3.8.5. DOS Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Standart absorbans eğrisine göre birim/ml cinsinden elde edilen ELISA konsantrasyonları dilüsyon katsayısıyla çarpılarak gerçek konsantrasyon değerleri birim/μl cinsinden elde edildi.

Dilüsyon katsayısı hesaplanırken şu formül kullanıldı:

Toplam DOS hacmi (μl) + Eklenen PBS-T (400 μl)

Toplam DOS hacmi (μl)

DOS değerlerinin konsantrasyon ve total miktarları aşağıdaki formüller üzerinden hesaplandı.

Konsantrasyon (Birim/μl):

ELISA değeri (Birim/ml) x Dilüsyon Katsayısı (μl)

1000

Total Miktar (Birim/30s):

$$\frac{\text{ELISA değeri (Birim/ml)} \times (\text{Toplam DOS hacmi } (\mu\text{l}) + \text{Eklenen PBS-T (400 } \mu\text{l)})}{1000}$$

1000

2 (kağıt şerit sayısı)

3.9. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS for Windows 17.0 paket programı aracılığı ile analiz edildi. Verilerin normallik testleri sonucunda normal dağılım göstermeleri nedeniyle gruplar arasındaki karşılaştırmaları bağımsız gruplarda t testi aracılığı ile yapıldı. İki den fazla grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi (two way-ANOVA) kullanıldı. $p < 0.05$ seviyesindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm gruplar ve tüm parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisine Pearson korelasyon analizi ile bakıldı. $p < 0.05$ seviyesindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 40 bireyin (20 sağlıklı birey, 20 periodontitisli birey) gruplara göre yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1. Gruplara ait cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları

	Kontrol (n: 20)	Periodontitis (n: 20)	P
Cinsiyet (n)			
<i>Kadın</i>	10	9	
<i>Erkek</i>	10	11	
Yaş	33.10±5.6	38.05±5.1	0.006

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda sağlıklı grupta yer alan bireylerin (10 kadın, 10 erkek) yaş ortalamaları 33.10 ± 5.6 iken; periodontitisli bireylerin (9 kadın 11 erkek) yaş ortalamaları 38.05 ± 5.1 olarak bulundu. İki grup arasında cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P>0.05$). Ancak periodontitis grubu ile kıyaslandığında sağlıklı grubun yaş ortalama değerleri, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($P=0.006$).

4.2. Klinik Bulgular

Çalışma gruplarına ait tüm ağız ve örnek dişe ait Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAK değerleri grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.2 ve 4.3’de gösterildi.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre tüm ağız ve örnek dişe ait Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAK değerleri periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($P<0.001$). Ancak periodontitis

grubunda tedavi öncesi ve sonrası klinik parametre verileri karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalma olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Üstelik tüm ağız ve örnek dişe ait klinik parametre verileri kontrol grubu ve periodontitis grubunun tedavi sonrası verileri ile kıyaslandığında, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($P<0.001$).

Tablo 4.2. Kontrol ve periodontitis gruplarında tüm ağza ait klinik verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol (n: 20)	Periodontitis (n: 20)	P
PI	T_0		1.87±0.31	<0.001
	T_t	0.23±0.05	0.59±0.34	<0.001
	P		<0.001	
GI	T_0		1.61±0.25	<0.001
	T_t	0.23±0.20	0.58±0.33	<0.001
	P		<0.001	
SCD	T_0		3.39±0.68	<0.001
	T_t	1.23±0.05	2.30±0.29	<0.001
	P		<0.001	
SKİ	T_0		76.95±4.16	<0.001
	T_t	2.89±0.31	4.27±0.55	<0.001
	P		<0.001	
KAK	T_0		4.82±1.08	<0.001
	T_t	1.27±0.08	3.84±1.09	<0.001
	P		<0.001	

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. T_0 : Tedavi öncesi, T_t : Tedavi sonrası. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi, ikiden fazla grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi (two way-ANOVA) kullanılmıştır.

Tablo 4.3. Kontrol ve periodontitis gruplarında örnek alınan dişe ait klinik verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol (n: 20)	Periodontitis (n: 20)	P
PI	T_0		1.85±0.48	<0.001
	T_t	0.44±0.29	0.51±0.35	<0.001
	P		<0.001	
GI	T_0		1.71±0.32	<0.001
	T_t	0.29±0.22	0.53±0.48	<0.001
	P		<0.001	
SCD	T_0		4.74±1.30	<0.001
	T_t	1.42±0.14	2.90±0.85	<0.001
	P		<0.001	
SKİ	T_0		100.00±0.00	<0.001
	T_t	0.00±0.00	10.00±14.96	<0.001
	P		<0.001	
KAK	T_0		5.75±1.53	<0.001
	T_t	1.35±0.17	4.15±1.46	<0.001
	P		<0.001	

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. T_0 : Tedavi öncesi, T_t : Tedavi sonrası. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi, ikiden fazla grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi (two way-ANOVA) kullanılmıştır.

Çalışma gruplarına ait DOS hacim ve tükürük akış hız (TAH) değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.4’de gösterildi.

Gruplar arasında DOS hacimleri karşılaştırıldığında, periodontitisli bireylerin tedavi öncesi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Aynı zamanda periodontitis grubunda tedavi öncesi ve sonrası DOS hacimleri karşılaştırıldığında, DOS hacminin tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gösterdiği belirlendi ($P<0.001$). Bununla birlikte sağlıklı bireylerin DOS hacimleri periodontitisli bireylerin tedavi sonrası DOS hacimlerine göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi ($P=0.021$).

TAH açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında ve periodontitisli bireylerde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0.05$).

Tablo 4.4. Kontrol ve periodontitis gruplarında DOS hacmi ve TAH değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol (n: 20)	Periodontitis (n: 20)	P
DOS hacim			
T_0		0.595±0.231	<0.001
T_t	0.058±0.020	0.111±0.025	0.021
P		<0.001	
TAH			
T_0		0.72±0.40	0.466
T_t	0.64±0.26	0.76±0.43	0.312
P		0.560	

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. T_0 : Tedavi öncesi, T_t : Tedavi sonrası. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi, ikiden fazla grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi (two way-ANOVA) kullanılmıştır.

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Çalışma gruplarına ait tükürük örneklerinden elde edilen TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin ortalamaları ve grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.5. Kontrol ve periodontitis gruplarında tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

TÜKÜRÜK	Kontrol (n:20)	Periodontitis (n:20)	P
TGF-β (ng/ml)			
T_0		145.35±39.95	0.063
T_t	220.65±170.97	149.57±29.91	0.075
P		0.444	
SMAD6 (pg/ml)			
T_0		200.66±52.47	0.031
T_t	437.08±468.96	209.14±21.92	0.036
P		0.470	
SMAD7 (pg/ml)			
T_0		1.63±0.41	0.040
T_t	4.24±5.46	1.58±0.37	0.036

<i>P</i>	0.586
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. T ₀ : Tedavi öncesi, T ₁ : Tedavi sonrası. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi, ikiden fazla grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi (two way-ANOVA) kullanılmıştır.	

Çalışmamızın tükürük örnekleri incelendiğinde, kontrol grubun TGF- β seviyeleri periodontitisli bireylerin tedavi öncesi seviyeleri ile kıyaslandığında daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P=0.063$). Periodontitis grubunda tedavi sonrası tükürük TGF- β seviyeleri tedavi öncesi ile kıyaslandığında artış göstermesine rağmen, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P=0.444$). Ayrıca periodontitis grubu tedavi sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda tükürük TGF- β seviyelerinin daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P=0.075$).

Periodontitisli bireylerin tedavi öncesi tükürük Smad6 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi ($P=0.031$). Periodontitis grubunda tedaviden sonra tükürük Smad6 seviyelerinde tedavi öncesi ile kıyaslandığında artış olduğu saptandı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($P=0.470$). Ayrıca periodontitis grubu tedavi sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda tükürük Smad6 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($P=0.036$).

Periodontitisli bireylerin tedavi öncesi tükürük Smad7 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi ($P=0.040$). Periodontitis grubunda tedaviden sonra tükürük Smad7 seviyelerinde tedavi öncesi ile kıyaslandığında düşüş olduğu saptandı ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P=0.586$). Ayrıca periodontitis grubu tedavi sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda tükürük Smad7 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($P=0.036$).

Çalışma gruplarına ait DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin total miktarlarının ortalamaları ve grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.6. Periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerin dişeti oluşu sırasında periodontal tedavi öncesi ve sonrası TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin toplam miktarlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

DOS (Total)		Kontrol (n: 20)	Periodontitis (n: 20)	P
TGF-β (ng)	T_0	15.37 $\pm$ 4.32	10.80 $\pm$ 1.11	<0.001
	T_t		13.24 $\pm$ 1.72	0.048
	P		<0.001	
SMAD6 (pg)	T_0	27.18 $\pm$ 7.39	19.67 $\pm$ 1.49	<0.001
	T_t		20.42 $\pm$ 2.90	<0.001
	P		0.218	
SMAD7 (pg)	T_0	0.20 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.06	0.027
	T_t		0.17 $\pm$ 0.02	0.002
	P		0.054	

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. T_0 : Tedavi öncesi, T_t : Tedavi sonrası. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi, ikiden fazla grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi (two way-ANOVA) kullanılmıştır.

DOS total miktarları incelendiğinde, DOS total TGF- β seviyeleri periodontitisli bireylerin tedavi öncesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunurken, periodontitis grubunda tedavi sonrası tedavi öncesi değerler ile kıyaslandığında DOS total TGF- β seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlendi ($P < 0.001$). Periodontitis grubu tedavi sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda DOS TGF- β total miktarlarının periodontitisli hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($P = 0.048$).

Kontrol grubu DOS Smad6 total miktarları, periodontitis grubunun periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı

derecede daha yüksek olduğu bulundu ($P<0.001$). Ancak periodontitisli bireylerde tedavi sonrası DOS Smad6 total miktarları, tedavi öncesi ile kıyaslandığında bir miktar artış tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P=0.218$).

Kontrol grubu DOS Smad7 total miktarları, periodontitis grubunun periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $P=0.027$ ve $P=0.002$). Diğer taraftan periodontitisli bireylerde tedavi sonrası DOS Smad7 total miktarları, tedavi öncesi ile kıyaslandığında bir miktar artış tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P=0.054$).

Çalışma gruplarına ait DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 konsantrasyonlarının ortalamaları ve grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.7. Periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerin dişeti oluşu sırasında periodontal tedavi öncesi ve sonrası TGF- β , Smad6 ve Smad7’nin konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

DOS (Konsantrasyon)	Kontrol (n:20)	Periodontitis (n:20)	P
TGF-β			
(ng/ μ l) T_0		21.11 $\pm$ 9.21	<0.001
T_i	291.33 $\pm$ 92.57	235.65 $\pm$ 229.70	0.321
P		0.001	
SMAD6			
(pg/ μ l) T_0		38.10 $\pm$ 14.82	<0.001
T_i	516.73 $\pm$ 156.24	339.34 $\pm$ 285.37	0.020
P		<0.001	
SMAD7			
(pg/ μ l) T_0		0.34 $\pm$ 0.16	<0.001
T_i	3.76 $\pm$ 1.18	2.66 $\pm$ 2.24	0.59
P		<0.001	

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. T_0 : Tedavi öncesi, T_i : Tedavi sonrası. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi, ikiden fazla grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi (two way-ANOVA) kullanılmıştır.

DOS konsantrasyonlarına ilişkin ölçümler incelendiğinde TGF- β seviyeleri, periodontitisli bireylerin tedavi öncesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunurken ($P<0.001$), tedavi sonrası değerleri de düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P=0.321$). Ayrıca periodontitis grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre DOS TGF- β konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($P=0.001$).

Kontrol grubu DOS Smad6 konsantrasyonları, periodontitis grubunun periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $P<0.001$ ve $P=0.020$). Ayrıca periodontitis grubunda periodontal tedavi ile beraber DOS Smad6 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış olduğu görüldü ($P<0.001$).

DOS Smad7 konsantrasyonlarına ilişkin ölçümler incelendiğinde, periodontitisli bireylerin tedavi öncesindeki değerler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunurken ($P<0.001$), tedavi sonrası değerleri de düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P=0.59$). Diğer taraftan periodontitis grubunda tedavi sonrası DOS Smad7 konsantrasyonları, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulundu ($P<0.001$).

4.4. Korelasyonlar

Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerin periodontal tedavi öncesi tükürük ve DOS'taki TGF- β , Smad6, Smad7 değerleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren Pearson korelasyon analizi ve istatistiki değerlendirmeleri Tablo 4.8'de verildi.

Tablo 4.8: Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi öncesi (T₀) klinik parametreler ve tükürük ve DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki Pearson korelasyon analizi.

T ₀	DOS										Tükürük			
	Total					Konsantrasyon								
	Gİ	SCD	SKİ	KAK	TGF-β	SMAD6	SMAD7	TGF-β	SMAD6	SMAD7	TGF-β	SMAD6	SMAD7	
DOS	Pİ	0.948** <0.001	0.914** <0.001	0.961** <0.001	0.904** <0.001	-0.591** <0.001	-0.567** <0.001	-0.313* 0.049	-0.881** <0.001	-0.885** <0.001	-0.871** <0.001	-0.286 0.074	-0.316* 0.047	SMAD7 -0.304 0.056
	Gİ		0.894** <0.001	0.946** <0.001	0.863** <0.001	-0.486** <0.001	-0.493** <0.001	-0.236 0.143	-0.817** <0.001	-0.838** <0.001	-0.836** <0.001	-0.282 0.078	-0.354* 0.025	-0.330* 0.038
	SCD			0.924** <0.001	0.931** <0.001	-0.574** <0.001	-0.551** <0.001	-0.272 0.089	-0.830** <0.001	-0.836** <0.001	-0.822** <0.001	-0.307 0.054	-0.319* 0.045	-0.299 0.061
	SKİ				0.934** <0.001	-0.605** <0.001	-0.583** <0.001	-0.354* 0.025	-0.902** <0.001	-0.909** <0.001	-0.900** <0.001	-0.301 0.059	-0.339* 0.032	-0.326* 0.040
	KAK					-0.561** <0.001	-0.574** <0.001	-0.388* 0.013	-0.837** <0.001	-0.845** <0.001	-0.836** <0.001	-0.310 0.051	-0.320* 0.044	-0.301 0.059
	TGF-β						0.898** <0.001	0.754** <0.001	0.617** <0.001	0.574** <0.001	0.534** <0.001	0.077 0.638	0.045 0.781	-0.010 0.952
	SMAD6							0.829** <0.001	0.570** <0.001	0.577** <0.001	0.531** <0.001	0.116 0.477	0.096 0.557	0.018 0.914
	SMAD7								0.344* 0.030	0.345* 0.029	0.354* 0.025	0.125 0.443	0.071 0.663	0.006 0.969
	TGF-β									0.990** <0.001	0.978** <0.001	0.398* 0.011	0.418** 0.007	0.429** 0.006
	SMAD6										0.990** <0.001	0.465** 0.005	0.459** 0.003	0.465** 0.002
Tükürük	SMAD7											0.487** 0.001	0.518** 0.001	0.526** <0.001
	TGF-β												0.960** <0.001	0.956** <0.001
	SMAD6													0.985** <0.001

** Korelasyonlar % 1 önem düzeyinde anlamlı.

* Korelasyonlar % 5 önem düzeyinde anlamlı.

Tedavi öncesi tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, tüm klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAK, SKİ) arasında güçlü pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Ayrıca tüm klinik parametreler ile DOS TGF- β ve Smad6 total miktarları arasında güçlü negatif korelasyonların olduğu görüldü ($P<0.001$). Diğer taraftan DOS Smad7 total miktarları ile Pİ, SKİ ve KAK değerleri arasında negatif korelasyonlar tespit edilirken ($P<0.05$), Gİ ve SCD değerleri ile arasında korelasyonların olmadığı görüldü ($P>0.05$). İlave olarak, tüm klinik parametreler ile DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde ise güçlü negatif korelasyonların olduğu belirlendi ($P<0.001$). Tüm klinik parametreler ile tükürük TGF- β ve Smad6 seviyeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, tükürük TGF- β seviyeleri ile korelasyonlar bulunamazken ($P>0.05$), tükürük Smad6 seviyeleri ile negatif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Tükürük Smad7 seviyeleri ile tüm klinik parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, Gİ ve SKİ değerleri ile aralarında negatif korelasyonların olduğu tespit edilirken ($P<0.05$), Pİ, SCD ve KAK değerleri ile aralarında ise korelasyonların olmadığı tespit edildi ($P>0.05$).

Tedavi öncesi DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin total miktarları ve konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, tüm veriler arasında pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Üstelik, tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında da güçlü pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Tükürük ile DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin DOS total miktarları ile arasında korelasyonlar bulunamazken ($P>0.05$), DOS konsantrasyonları ile arasında pozitif korelasyonların olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerin periodontal tedavi sonrası tükürük ve DOS'taki TGF- β , Smad6, Smad7 değerleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren Pearson korelasyon analizi ve istatistiki değerlendirmeleri Tablo 4.9'da verildi.

Tablo 4.9: Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi sonrası (T_s) klinik parametreler ve tükürük ve DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki Pearson korelasyon analizi.

T_s	DOS										Tükürük			
	Total					Konsantrasyon					TGF- β	SMAD6	SMAD7	
	Gİ	SCD	SKİ	KAK		TGF- β	SMAD6	SMAD7						
Pİ	0.564** <0.001	0.647** <0.001	0.677** <0.001	0.664** <0.001		-0.281 0.079	-0.167 0.302	-0.259 0.107	-0.448** 0.004	-0.472** 0.002	-0.134 0.409	-0.158 0.331	-0.158 0.331	
Gİ		0.518** 0.001	0.577** <0.001	0.436** 0.005		0.035 0.832	-0.098 0.547	-0.106 0.313	-0.368* 0.020	-0.456** 0.003	-0.120 0.462	-0.244 0.129	-0.215 0.183	
SCD			0.806** <0.001	0.661** <0.001		-0.302 0.058	-0.417** 0.007	-0.409** 0.009	-0.296 0.064	-0.470** 0.002	-0.267 0.096	-0.268 0.095	-0.272 0.089	
SKİ				0.891** <0.001		-0.350* 0.027	-0.460** 0.003	-0.415** 0.008	-0.223 0.167	-0.354* 0.025	-0.267 0.096	-0.295 0.065	-0.294 0.065	
KAK						-0.278 0.082	-0.447** 0.004	-0.438** 0.005	-0.199 0.218	-0.371* 0.018	-0.267 0.095	-0.291 0.069	-0.274 0.087	
TGF- β							0.792** <0.001	0.739** <0.001	0.327* 0.039	0.268 0.094	-0.002 0.217	-0.071 0.663	-0.122 0.454	
SMAD6								0.892** <0.001	0.062 0.705	0.242 0.133	0.092 0.571	0.072 0.658	0.007 0.965	
SMAD7									0.045 0.783	0.206 0.201	0.189 0.329	0.124 0.444	0.044 0.786	
TGF- β										0.902** <0.001	0.180 0.268	0.152 0.349	0.167 0.302	
SMAD6											0.981** <0.001	0.292 0.068	0.305 0.055	
SMAD7												0.333* 0.036	0.337* 0.033	
TGF- β												0.968** <0.001	0.961** <0.001	
SMAD6													0.987** <0.001	

** Korelasyonlar % 1 önem düzeyinde anlamlı.

* Korelasyonlar % 5 önem düzeyinde anlamlı

Tedavi sonrası tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, tüm klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAK, SKİ) arasında pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Diğer taraftan tüm klinik parametreler ile DOS ve tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, Pİ ile DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 konsantrasyonları arasında; Gİ ile DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 konsantrasyonları arasında; SCD ile DOS Smad6 ve Smad7 total miktarları ve konsantrasyonları arasında, SKİ ile DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 total miktarları ve DOS Smad6 konsantrasyonları arasında; ve KAK ile DOS Smad6 ve Smad7 total miktarları ve konsantrasyonları arasında negatif korelasyonların olduğu belirlendi ($P<0.05$). Tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri açısından değerlendirildiğinde, klinik parametreler ile aralarında herhangi bir korelasyon olmadığı tespit edildi ($P>0.05$).

Tedavi sonrası DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin total miktarları ve konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 total miktarları arasında ve DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 konsantrasyonları arasında güçlü pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Ayrıca DOS TGF- β total miktarları ve konsantrasyonları arasında da pozitif korelasyonların olduğu belirlendi ($P<0.05$). Diğer taraftan tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında güçlü pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Tükürük ile DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde ise sadece DOS Smad7 konsantrasyonları ile tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında pozitif korelasyonların olduğu belirlendi ($P<0.05$).

5. TARTIŞMA

Sitokinler, immün yanıt sinyallerinde ve bu yanıtların iletilmesinde görevlidir ve immün-inflamatuar yanıtları düzenlemek ve enfeksiyonlarla mücadele için çok önemlidir. Ancak, kronik inflamasyon ile doku hasarına yol açan şiddetli biyolojik etkileri de vardır. Böylece periodonsiyumda sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin uzun süreli ve yüksek miktarlarda üretimi, hastalığın klinik belirtilerini karakterize eden doku hasarına yol açmaktadır (Bartold ve Narayanan, 2006). Sitokinler pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Dinarello, 1997). Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar olaylar arasındaki denge, hastalık ilerlemesini belirlemek için çok önemlidir ve sitokinler tek başına hareket etmekten ziyade farklı fonksiyonel aktivitelere sahip karmaşık mediyatör ağlarının bir parçası olarak hareket etmektedir (Newman ve ark., 2018). Anti-inflamatuar sitokinler arasında yer alan TGF- β , bu grubun en önemli üyelerinden bir tanesidir (Newman ve ark., 2018). TGF- β 'ların hücre yüzeylerinde "Smad" adı verilen spesifik reseptörleri vardır (Rosen, 2006; Ten Dijke, 2006; Wu ve ark., 2007). TGF- β , biyolojik etkilerini Smad'lar (R-Smad ve Co-Smad) adı verilen hücre içi aracılara aktive ederek gerçekleştirmektedir, ancak inhibitör Smad'ların (Smad6 ve Smad7) ekspresyonuyla negatif olarak düzenlenmektedir (Massagué ve ark., 2005). Periodontal hastalığın patogenezi ve gelişiminde bir role sahip olduğu belirtilen TGF- β 'nın, periodontitis durumunda nasıl bir rol oynadığı günümüzde hala belirsizliğini korumaktadır. Yapılan in vitro bir çalışmada TGF- β sinyallerini etkisiz hale getiren İ-Smad'larda meydana gelen bozulmaların periodontitiste inflamasyon ve kemik kaybını artırdığını belirtmişlerdir (Zhang ve ark., 2018). Bundan dolayı periodontitis durumunda İ-Smad'ların rolünün ve TGF- β ile ilişkisinin belirlenmesi, TGF- β 'nın periodontal inflamasyonda etkisini daha net bir şekilde açıklamamıza yardımcı olabileceği hipotezini kurduk. Böylece bu çalışma ile ilk defa, periodontitisli bireylerin tükürük ve DOS örneklerinde cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası inhibitör Smadlar olan Smad6 ve Smad7'nin seviyeleri ve TGF- β ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve periodontitis varlığında

seviyelerinin TGF- β ile doğru orantılı olarak azaldığı ve periodontal tedavi ile beraber seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları orantılıdır ve gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Böylece çalışmamızda cinsiyete bağlı faktörler ortadan kaldırılmıştır. Diğer taraftan periodontitis grubundaki bireylerin yaş ortalamaları kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Eke ve ark. (2015), yetişkinlerde periodontitis prevalansının artan yaşla pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamıza katılan bireylerin yaş dağılımları değerlendirildiğinde bulgularımızın Eke ve ark. (2015)'nın çalışmasıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Periodontal hastalıklar, klinik ve radyografik olarak periodontal inflamasyon, KAK ve alveoler kemik kaybının ölçülmesi ile teşhis edilirler (Kinane ve ark., 2017). Graetz ve ark. (2019), 2018 ve 1999 periodontal hastalık sınıflamalarını hasta bazlı değerlendirdikleri çalışmalarında periodontitis hastalarının büyük çoğunluğunun Evre 3 periodontitis olduğunu belirlemişlerdir. Evre 4 periodontitis Evre 3 periodontitis hastalarına göre daha az sıklıkla karşımıza çıktığını ve bu hastalarda diş kayıplarına bağlı olarak DOS alınabilecek bölge sayısının azaldığını belirtmişlerdir (Tonetti ve ark., 2018). Derece C hastalarında ise periodontal dokuların plak birikimi ile orantısız düzeyde yüksek hasar göstermesi ve Faz 1 tedaviye yanıtın yetersiz olması sebebiyle (Tonetti ve ark., 2018), generalize 3.evre ve B.derece özelliklere sahip periodontitis teşhisi konulan hastalar çalışmamızda tercih edilmiştir.

Çeşitli çalışmalar, cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını ve durdurduğunu kesin kanıtlar ile doğrulamıştır (Wong ve ark., 2012; Heitz-Mayfield ve Lang, 2013). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin sadece klinik iyileşmelerde değil ayrıca sitokin seviyelerine de etki ettiği bildirilmiştir (Goh ve ark., 2017). Drisko (2001), periodontal dokularda uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için 4-6 haftalık bir sürecin yeterli olabileceğini ve mekanik plak kontrolü iyi olan hastalarda tedavi sonrası iyileşmenin 3-6 ayda gerçekleştiğini bildirmiştir. Çalışmamızda periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için Öngöz Dede ve ark.,

(2013)'nın çalışmaları ile uyumlu olarak tedavin başlangıcında ve tedavi bitiminden bir (1) ay sonra DOS ve tükürük örneği elde edilmiş ve periodontal indeksler alınmıştır.

Çalışmamızda mikrobiyal dental plak varlığını, oral hijyen durumunu ve verdiğimiz eğitimin etkinliğini değerlendirmek için plak indeksi (Silness ve Loe, 1964) alınmıştır. Kanama, renk değişikliği, dişeti yüzeyinde meydana gelen değişimleri tespit etmek için gingival indeks (Loe ve Silness, 1963) ve periodontal dokulardaki enfeksiyonun aktivitesini değerlendirmek için sondalamada kanama indeks (Ainamo ve Bay, 1975) ölçüm değerleri kullanıldı. Enfeksiyona bağlı periodontal dokulardaki yıkım derecesi ve şiddetini değerlendirmek için SCD ve KAK ölçüm değerleri kullanıldı. Çalışmamızda elde edilen bu klinik parametre verileri, başlangıçta kriterlerimize uygun periodontal hastalıklı bireylerin seçimine ve ayrıca periodontal tedavi sonrası uyguladığımız tedavinin etkinliğini değerlendirebilmemize olanak sağladı.

Çalışmamızda tüm ağza ve örnek dişe ait klinik indeks değerleri ayrı ayrı değerlendirildi. Periodontal tedavi öncesi hem tüm ağız hem de örnek dişe ait Pİ, Gİ, SCD, KAK, SKİ değerleri, periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca periodontitis grubunda hem tüm ağız hem de örnek dişe ait Pİ, Gİ, SCD, SKİ ve KAK değerleri periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Kontrol grubu ile periodontitis grubunun tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında ise, Pİ, Gİ, SCD, KAK ve SKİ değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi. Diğer taraftan, çalışma gruplarında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası klinik parametreler arasında pozitif korelasyonlar olduğu gözlemlendi. Çalışmamızdan elde edilen tüm bu veriler birçok çalışmanın klinik bulgularıyla uyumluluk göstermektedir (Canakci ve ark., 2009; Öngöz Dede ve ark., 2013; Bosshardt, 2018). Çalışmamızda Pİ'deki azalma etkenin kontrol altına alındığını ve ağız hijyeninin düzeltilildiğini gösterirken, Gİ'deki azalma ise inflamasyonun azaldığını veya ortadan kaldırıldığını göstermektedir. Periodontitis grubunun tedavi sonrasında Pİ ve Gİ değerlerinin başlangıca göre azalma göstermesi periodontal tedavinin etkili olduğunu, ağız hijyeninin düzeltilindiğini, hastalık ilerlemesinin durduğunu ve inflamasyonun azaldığını göstermektedir. Etkin bir cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında cep tabanı,

yumuşak doku duvarı, epitel ve bağ dokusunda inflamasyon çözülüp uzun birleşim epiteli oluşumu şeklinde bir iyileşme gerçekleşirken, dişetin ödeminin azalmasıyla ve KAK'ta kazanç ile SCD azalmaktadır (Greenstein, 1992; Cobb, 2002). Çalışmamızda hem tüm ağız hem de örnek dişe ait SCD ve KAK değerlerinin periodontitis grubunda daha yüksek olması ve tedavi sonrasında azalması bu nedenle beklenen bir durumdur ve periodontal tedavinin etkili olduğunu göstermektedir. Periodontitis grubunun tedavi sonrası, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında SCD ve KAK değerlerinin daha yüksek olmasının sebebi, periodontitis grubunda oluşan kemik kaybının geriye dönüşümsüz olması ve tedavi sonrası iyileşmenin uzun birleşim epiteli şeklinde meydana gelmesine bağlanmaktadır. Böylece, çalışmamız klinik parametre verileri açısından değerlendirildiğinde cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal dokularda iyileşme sağladığını göstermektedir.

Periodontal hastalıkların teşhisinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan klinik parametre ölçümleri, hastalığın aktivasyonu, patogenezi ve gelişim süreci hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Bu nedenle konak doku cevabına katılan biyobelirteçlerin analiz edilmesi gerekmektedir. Çeşitli çalışmalar, periodontal hastalık sürecinde DOS ve tükürük içeriğinin değerlendirilmesinin konak doku cevabının saptanmasında yararlı olabileceğini vurgulamışlardır (Barros ve ark., 2016; Jaedicke ve ark., 2016). Tükürük, major ve minör tükürük bezlerinin salgılarının yanı sıra bakteri, yiyecek artıkları, epitel hücreleri, enzimler, hormonlar ve DOS'tan oluşmaktadır (Kaufman ve Lamster, 2002). Kolay ve istediğimiz miktarlarda elde edilebilmesine rağmen, sistemik etkenlerden etkilenmesi sebebiyle tükürük içeriğinin incelenmesi ile periodontal hastalık süreci hakkında bilgi edinmek bazen yanıltıcı olabilmektedir (Lamster ve Ahlo, 2007). Konak savunma mekanizmasında önemli bir rol oynayan, periodontal hastalık aktivitesini izlemek ve bölgedeki inflamatuvar değişimlerin değerlendirilmesinde önemli ve güvenilir bilgiler veren ve periodontal hastalık açısından tanısal bir değere sahip olan sıvı DOS'dur (Kinane, 2000; Uitto, 2003). DOS miktarı, sağlıklı dişeti oluğunda çok az miktarlarda bulunurken, periodontal inflamasyon ile beraber bileşimi transüdan dan iltihaplı eksüdaya değişerek artar (H. Löe ve Holm-Pedersen, 1965; Griffiths, 2003). Ancak, biyobelirteçlerin seviyelerini değerlendirmek için yeterli DOS hacmini elde etmek çoğu zaman mümkün

olamamaktadır. Bu nedenle periodontal hastalık hakkında bilgi sağlamak ve elde edilen verileri karşılaştırmak için DOS sıvısına ilaveten tükürük örnekleri de elde edilebilmektedir. Çalışmamızda periodontitisli bireylerde TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerini ve periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amacı ile invaziv olmayan DOS ve tükürük örnekleri toplanmıştır.

DOS akışı, gingivitis ve periodontitis gibi inflamatuvar periodontal hastalıklarda, dişetin mekanik stimülasyonunda, oral kontraseptif ilaçların kullanımında, ovulasyon, menstruasyon ve hamilelik gibi durumlarda artmaktadır (Newman ve ark., 2018). Çalışmaya katılan bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmalarına ve herhangi bir ilaç kullanmıyor olmalarına dikkat edilerek, DOS ve tükürükte tespit edilebilecek olan miktarların bu faktörlerden etkileniyor olma ihtimali ortadan kaldırılmıştır. Herhangi bir maddenin TGF- β , Smad6 ve Smad7 molekülleriyle etkileşiminin önüne geçilmesi amacıyla tüm DOS ve tükürük örnekleri 10-12 saat açlığın ardından sabah saatlerinde toplanmıştır. Dişeti oluşu sıvısının günlük sirkadiyen hacim değişiminden dolayı (Lamster, 1997), DOS örneklemeleri sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınmıştır ve böylece günlük değişimin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. DOS hacminin etkilenmemesi için tüm klinik indeksler DOS elde edilmeden 1 gün önce kaydedilmiştir. DOS örnekleme sırasında yeterli miktarda sıvı elde edebilmek için filtre kağıtlarının belli bir süre boyunca bekletilmesi gereklidir. Bu süre hem yeterli miktarda sıvının elde edilebilmesini sağlamalı hem de irritasyona neden olarak daha fazla DOS salınımını stimüle etmemelidir. Bu süre çalışmaların çoğunda 30sn olarak kabul edilmiştir (Lamster, 1997). Çalışmamızda DOS örnekleri 30sn süreyle, dişler üzerindeki supragingival dental plak uzaklaştırılıp, bölge tükürükten izole edildikten sonra toplanmıştır. Kanla kontamine olan örnekler deney dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda, DOS hacimleri incelendiğinde periodontal tedavi öncesi periodontitis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca DOS hacmi periodontitis grubunda periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Periodontitis grubunda tedavi sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. DOS miktarının sağlıklı dişeti oluşunda çok az miktarlarda bulunduğu, periodontal inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak arttığı ve cerrahi

olmayan periodontal tedavi sonrası inflamasyonun çözülmesiyle azaldığı birçok çalışmada bildirilmiştir (Griffiths, 2003; Barros ve ark., 2016). Elde ettiğimiz bulgular bu çalışmaların verileri ile uyumludur. Çalışmamız fazla klinik ataşman kaybı olan bölgelerde DOS hacminin arttığını ve uygulanan periodontal tedavi sonrası miktarının azaldığını ve böylece periodontal inflamasyonun gerilediğini göstermektedir.

Tükürük toplama metodları uyarılmış ve uyarılmamış olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Navazesh, 1993). Uyarılmış tükürük toplama yöntemlerinde hastaya parafin mum, nötral sakız gibi bazı maddeler çiğnetilerek tükürük akışı aktive edilerek, aktive edilen tükürüğün bir tüp içerisinde biriktirilmesi ile elde edilmektedir. Uyarılmamış tükürük toplama yöntemlerinde ise hasta hafif öne doğru eğilmiş otururken ağzında biriken tükürüğün bir tüp içine aktarılması sağlanmaktadır (Navazesh, 1993). Tükürük akışının uyarılmasının analiz edilen maddelerin konsantrasyonunu düşürdüğünü belirtmişlerdir (Mohamed ve ark., 2012). Ayrıca uyarılma ile tükürüğün iyonik konsantrasyonun da değişebileceği bildirilmiştir (Chiappin ve ark., 2007). Jensdottir ve ark. (2005), yapmış oldukları çalışmada, asidik gıda ile uyarılarak elde edilen tükürüğün uyarılmamış tükürük ile karşılaştırıldığında sodyum, klorür ve bikarbonat konsantrasyonlarını artırdığını ve potasyum ve fosfat konsantrasyonlarını ise azalttığını göstermişlerdir. Diğer taraftan uyarılmış tükürük ile uyarılmamış tükürük içeriği karşılaştırıldığında uyarılmamış tükürük kompozisyonun plazma içeriğine daha fazla benzediğini belirtmişlerdir (Chiappin ve ark., 2007). Böylece uyarılmamış tükürüğün, biyobelirteç analizi için daha uygun olduğunu savunmuşlardır (Principe ve ark., 2013). Bu veriler göz önüne alınarak çalışmamızda uyarılmamış tükürük örnekleri kullanılmıştır. Shaila ve ark. (2013), tükürük akış hızı oranlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, gingivitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir. Bu çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda gruplar arasında ve periodontitisli bireylerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında tükürük akış hızı oranlarında anlamlı farklılıklar tespit edilememiştir. Bu veriler, periodontal inflamasyonun varlığı ile tükürük akış hızı arasında tutarlı bir ilişkinin olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS ve tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri saptanabilir miktarda tespit edilmiştir. Çalışmamızın bu bulgusu daha önceden tespit edilen TGF- β seviyeleri ile uyumlu iken (Kuru ve ark., 2004; Gürkan ve ark., 2005), Smad6 ve 7 seviyeleri açısından literatürde DOS ve tükürük örnekleri kullanılarak ilk kez belirlenmiştir.

Çalışmamızda periodontal tedavi öncesi ve sonrası periodontitisli bireylerden alınan tükürük örneklerinde TGF- β seviyelerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük bulunmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca periodontitisli bireylerin periodontal tedavi öncesi ve sonrası tükürük TGF- β seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Oton-Leite ve ark. (2015) oral mukozitis üzerinde düşük seviye lazer tedavisini değerlendirdikleri çalışmalarında, lazer uygulanan hastalarda tükürük TGF- β seviyelerinin düştüğünü ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Gomes ve ark. (2019), implant uygulaması yapılmış hastalarda 5 yıllık düzenli idame programını değerlendirdikleri çalışmalarında, idame fazı uygulanmış hastalarda, tükürük TGF- β seviyelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Dengizek ve ark. (2019), periodontal hastalıkta ozon uygulamasını değerlendirdikleri çalışmalarında, ozon uygulanan bireylerde tükürük TGF- β seviyelerinin, yalnızca cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan bireylere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Costantini ve ark. (2020), periodontal hastalıklı bireylerde tükürük biyobelirteçlerini ve tükürük D vitamini seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, tükürük TGF- β seviyelerini periodontal hastalıklı bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bunlara ilaveten Khalaf ve ark. (2014), tükürük TGF- β 1 seviyelerinin kontroller ile kıyaslandığında periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yazarlar, periodontitis ve ilişkili sistemik inflamatuvar hastalıkların ilerlemesinin tahmininde tükürük TGF- β 1 seviyelerinin kullanışlı olabileceğini savunmuşlardır (Khalaf ve ark., 2014). Bunların aksine Özmeriç (2004) periodontal hastalık biyobelirteçlerini incelediği derlemesinde, TGF- β 'ya olası DOS belirteçleri arasında yer verirken, tükürük belirteçleri arasında yer vermemiştir. Bu çalışmanın bulguları Oton-Leite ve ark. (2015) ve Gomes ve ark. (2019)'nın çalışmalarıyla uyumludur. Böylece Özmeriç (2004)'in yapmış olduğu

derlemeyle uyumlu olarak çalışmamızın verileri, kolay ve istenilen miktarlarda elde edilebilmesine rağmen sistemik birçok faktörden etkilenebileceğinden dolayı, periodontal hastalıkların gelişim ve tedavi sürecinin değerlendirilmesinde tükürük TGF- β seviyelerinin değerlendirilmesinin güvenilir bir kaynak olamayacağını göstermektedir.

Steinsvoll ve ark. (1999), inflame periodontal dokuların gingival biyopsi örneklerinde TGF- β 1 seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, sağlıklı dişetine göre inflame periodontal dokularda 100 kat daha fazla olduğunu belirtmişler ve bu artışın yıkıcı doku yanıtlarını hafifletmeye yönelik olabileceğini savunmuşlardır. Skalerič ve ark. (1997) ise insan ve köpeklerin gingival doku, serum ve DOS örneklerinde TGF- β 1'in periodontal inflamasyon durumundaki değişimlerini inceledikleri çalışmalarında, insan DOS TGF- β seviyelerinin gingival inflamasyonun ve cep derinliğinin daha fazla olduğu bölgelerde arttığını belirtmişlerdir. Yazarlar inflamatuvar sürecin başlangıcındaki düşük TGF- β seviyelerinin, kemotaktik göçü stimüle ederek notrofilleri, monositleri ve lenfositleri aktive ettiğini ancak ilerleyen inflamatuvar süreçte TGF- β seviyelerinin artmasıyla bu stimülasyonun tersine döndüğünü belirtmişlerdir (Skalerič ve ark., 1997). Üstelik yazarlar bu çalışmada köpeklerde deneysel olarak oluşturulmuş periodontitis olgularında DOS TGF- β seviyelerinin, başlangıç durumuna göre azaldığını belirtmişler ve bunu deneysel periodontitisin inflamasyon sürecinin normal şekilde gelişen periodontitisten farklı olabileceğini veya bu çalışmadaki deneysel periodontitis ile normal şekilde gelişen periodontitisin hastalık derecesinin farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (Skalerič ve ark., 1997). Buduneli ve ark. (2001), siklosporin A ile tedavi edilmiş renal transplantasyon hastaların, kronik gingivitisli hastaların ve sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde TGF- β 1 seviyelerini incelemişler ve kronik gingivitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Wright ve ark. (2003)'nın deneysel olarak oluşturulan gingivitisli hastaların DOS örneklerinde TGF- β 1 seviyelerini inceledikleri çalışmalarında, 21 gün fırçalama yapılmayan bir periyod sonrası oluşan gingivitiste DOS TGF- β 1 seviyelerinin yükseldiğini ve tedaviden 14 gün sonra normal seviyelere düştüğünü göstermişlerdir. Ayrıca, bazı çalışmalar DOS TGF- β seviyelerinin tedavi öncesi periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre

daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Gürkan ve ark., 2006; Khalaf ve ark., 2014; Escobar ve ark., 2018). Bu çalışmaların aksine Gürkan ve ark. (2005) ise yardımcı tedavi olarak subantimikrobiyal doz doksisisiklinin, kronik periodontitis hastalarının DOS TGF- β seviyelerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, total DOS TGF- β miktarlarında sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında önemli bir fark bulamazken, sağlıklı bireylerde TGF- β DOS konsantrasyon değerlerinin periodontitisli bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, sağlıklı bireylerde daha düşük hacimde DOS olması nedeniyle TGF- β konsantrasyonlarının yapay olarak daha yüksek tespit edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (Gürkan ve ark., 2005). TGF- β , inflamasyonun ilerlemesinde bir feedback kontrol mekanizması olarak immün ve inflamatuvar süreçlerin durumuna göre hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar olarak çalışabilen bir sitokindir (Morikawa ve ark., 2016). Bu sebeple oral sıvılarda tespit edilen TGF- β seviyelerinin yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Babel ve ark. (2006), kronik periodontitisli hastaların gingival epitelyal hücrelerinde TGF- β 1'in, yara iyileşme hızını artırdığını, bağ dokusu remodeling ve anjiyogenezini hızlandırma potansiyeli olduğunu ve böylece, TGF- β 1 eksikliğinin periodontal yıkıma katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Gürkan ve ark. (2005)'nin çalışmasıyla uyumlu olarak çalışmamızda TGF- β 'nın total ve konsantrasyon DOS seviyelerinin kontrol grubunda, periodontitisli bireylerin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi. Böylece çalışmamızın bu verileri periodontitisin teşhisi ve patofizyolojik süreçlerinin değerlendirilmesinde, TGF- β seviyelerinin DOS örneklerinde incelenmesinin daha kullanışlı olabileceğini ve ayrıca periodontitiste doku kaybının sebeplerinden birinin periodontal cepte azalmış TGF- β seviyelerinin olabileceğini ileri sürebilir.

Escobar ve ark. (2018), kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviden 7 gün sonra inceledikleri DOS TGF- β seviyelerinin başlangıç ile kıyaslandığında azaldığını ancak anlamlı olmadığını belirlemişlerdir. Bunun aksine Gürkan ve ark. (2005)'nin da yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviden 3 ay sonra hem total DOS TGF- β seviyelerinin, hem de DOS TGF- β konsantrasyonlarının anlamlı derecede yükseldiğini göstermişlerdir. Gürkan ve ark. (2005) periodontal tedavi ile beraber DOS TGF- β seviyelerinin artmasının, bu

dönemde TGF- β 'nin anti-inflamatuar özelliklerinin, pro-inflamatuar özelliklerine baskın gelmiş olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca Kuru ve ark. (2004), yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve konvansiyonel flep cerrahisi sonrası değerlendirdikleri DOS TGF- β 1 seviyelerinin başlangıca göre yükseldiğini ancak istatistiksel olarak önemli olmadığını belirlerken, Agrali ve ark. (2016) ise otojen kemik grefti ve mine matriks türevlerini kullanarak kemik içi defektlerinin tedavisi sonrası DOS TGF- β 1 seviyelerinin iyileşme fazı süresince arttığını göstermişlerdir. Gürkan ve ark. (2005)'nin çalışmasıyla uyumlu olarak çalışmamızda periodontitisli bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ay sonra TGF- β 'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonlarının anlamlı derecede yükseldiği gözlemlendi. TGF- β 'nin kollajen de dahil olmak üzere çeşitli bağ dokusu matriks bileşenlerini artırabileceği iyi bilinmektedir (Fine ve Goldstein, 1987; Chen ve ark., 1987; Westergren-Thorsson ve ark., 1990; Matsuda ve ark., 1992). Bu verilere dayanarak çalışmamız, tedaviyle beraber artan TGF- β seviyelerinin periodontal dokularda meydana gelen onarım süreçlerini tetiklediğini göstermektedir. Böylece bu çalışmayla beraber periodontitiste periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, DOS TGF- β seviyelerinin kullanışlı diagnostik bir biyobelirteç olduğu doğrulanmıştır.

Smad'lar, TGF- β ve benzeri moleküllerin hücre içi etkilerini düzenleyen protein yapılarıdır (Wrana, 2013). Smad'lar, hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının kontrolü, yara iyileşmesinin kontrolü, immün sistem kontrolü, fibrozis oluşumu ve kontrolü, neoplazmların kontrolü, kemik dokusuna etkileri ve periodontal hastalıklar da dahil olmak üzere TGF- β 'nin görevli olduğu bütün durumlarda aktif rol almaktadırlar (Wrana, 2013). TGF- β 'nin etkilerini indükleyen Smad'lar Smad2 ve Smad3 iken, inhibe eden Smad'lar ise Smad6 ve Smad7'dir (Massagué ve ark., 2005). Patolojik koşullar altında, Smad2 ve Smad3 gibi R-Smadların ekspresyonu artarken, inhibitör Smadların (Smad6 ve Smad7) ekspresyonunun azaldığı belirtilmiştir (Chen ve ark., 2018). Bu çalışma ile ilk defa periodontal tedavi öncesi ve sonrası periodontitisli bireylerin DOS ve tükürük örneklerinde Smad6 ve Smad7 seviyeleri incelenmiştir. Çalışmamızda, periodontitisli bireylerin tedavi öncesi seviyeleri ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları ile tükürük seviyelerinin

istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca periodontal tedavi öncesi ve sonrası TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında ve tükürük seviyeleri arasında pozitif korelasyonlar olduğu tespit edilmiştir. Periodontal tedavi öncesinde ve sonrasındaki DOS ve tükürük seviyeleri arasındaki korelasyonlar karşılaştırıldığında, periodontal tedavi öncesinde DOS konsantrasyon ve tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenirken, periodontal tedavi sonrasında sadece DOS Smad7 konsantrasyon ile tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın bulgularını tartışabileceğimiz herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak Nakao ve ark. (1999), Smad7 gibi TGF- β / Smad yolunun inhibitörlerinin veya antagonistlerinin farelerde sırasıyla karaciğer ve akciğer fibrozunu önlediğini göstermişlerdir. Üstelik Fennen ve ark. (2016), romatoid artrit üzerinde yaptıkları çalışmada TGF- β ailesinin tüm üyelerinin RANKL'in indüklediği osteoklast oluşumunu arttırdığını ve Smad aracılı sinyal sisteminin, osteoklast farklılaşması ve inflamatuvar kemik kaybının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir. Diğer taraftan Sobral ve ark. (2012), siklosporin A kaynaklı dişeti büyümeleri üzerine yaptıkları in vitro çalışmada, Smad7'nin aşırı ekspresyonunun TGF- β sinyallerini nötrleştirmede in vitro olarak etkili olduğunu ve siklosporin A kaynaklı dişeti büyümesine bağlı biyolojik olayların zayıflamasına neden olduğunu saptamışlardır. Zhang ve ark. (2018), yaptıkları çalışmada Metil-Smad6'nın periodontal dokudaki inflamatuvar yanıtları ve periodontitis sırasındaki doku yıkımını azalttığını ve Smad6 metilasyonunun bozulmasının deneysel periodontitiste inflamasyon ve kemik kaybını artırdığını göstermişlerdir. Bu veriler doğrultusunda çalışmamız, Smad6 ve Smad7 seviyelerinin azalmasının periodontitisin meydana gelmesindeki etkenlerden biri ve buna bağlı olarak DOS ve tükürükte Smad6 ve Smad7 seviyelerinin ölçülmesi periodontitis ile ilişkilendirilmiş patofizyolojik süreçleri değerlendirmek için kullanışlı olabileceğini göstermektedir. Böylece çalışmamız, DOS ve tükürükte Smad6 ve Smad7 seviyelerinin periodontitis için ümit verici teşhis biyobelirteçleri olabileceklerini ileri sürebilir.

Çalışmamızda periodontitisli bireylerin periodontal tedavi öncesi ve sonrası tükürük değerleri karşılaştırıldığında, Smad6 ve Smad7 seviyelerinde istatistiksel

olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Diğer taraftan periodontitisli bireylerde DOS total miktarları açısından tedavi öncesi ve sonrası veriler incelendiğinde, Smad6 ve Smad7 seviyelerinde tedavi ile beraber bir miktar artma olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Ancak, periodontitisli bireylerin tedavi öncesi ve sonrası DOS Smad6 ve Smad7 konsantrasyonları karşılaştırıldığında, Smad6 ve Smad7 seviyelerinin tedavi ile beraber istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Çalışmamızın verileri, periodontitisli bireylerde periodontal tedavi ile beraber Smad6 ve Smad7'nin de arttığını ve TGF/Smad sinyal yolunun kontrolünün bu şekilde sağlandığını düşündürmektedir. Ayrıca, periodontal dokular yüksek seviyedeki TGF- β 'nin etkilerine karşı inhibitör Smad protein seviyelerindeki artış ile korunuyor olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda periodontitisli bireylerin tedavi sonrası ölçümleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, DOS (total ve konsantrasyon) ve tükürük Smad6 ve Smad7 seviyeleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda, dokuların yara iyileşmesinin ilk fazı olan inflamasyon fazından 2 hafta sonra remodeling sürecine girdiği ve bu remodeling sürecinin 1 yıla kadar sürebileceği belirtilmiştir (Gurtner ve ark., 2008; Nauta ve ark., 2011). Çalışmamız, Smad6 ve Smad7 seviyelerinin periodontitisli bireylerin tedaviden 1 ay sonraki değerlerinin kontrol grubundaki değerlere yaklaşmasına rağmen düşük kalmasının iyileşme döneminin halen devam etmesinden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda periodontal tedavi öncesinde klinik parametreler ile DOS ve tükürük TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, Pİ ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında ve Pİ ile tükürük Smad6 seviyeleri arasında; Gİ ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında (total DOS Smad7 seviyeleri hariç) ve Gİ ile tükürük Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında; SKİ ile tükürük TGF- β seviyeleri hariç bütün veriler arasında; SCD ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında (total DOS Smad7 seviyeleri hariç) ve SCD ile tükürük Smad6 seviyeleri arasında; ve KAK ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında ve KAK ile tükürük Smad6 seviyeleri arasında negatif korelasyonlar olduğu tespit edilmiştir.

Diğer taraftan periodontal tedavi sonrasındaki korelasyonlar incelendiğinde, Pİ ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS konsantrasyonları arasında; Gİ ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS konsantrasyonları arasında; SKİ ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve Smad6'nin DOS konsantrasyonları arasında; SCD ile Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında; ve KAK ile Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında negatif korelasyonların olduğu bulunmuştur. Bu veriler ışığında çalışmamız DOS Smad6 ve Smad7 seviyelerinin belirlenmesinin periodontal tedavinin etkisinin değerlendirilmesinde ve periodontitisin şiddetinin ortaya koyulmasında kullanışlı olabileceğini savunmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız periodontitisin patogenezisinde bir rolü olduğu kanıtlanmış TGF- β 'nın seviyelerinin tükürük yerine DOS örneklerinde değerlendirilmesi gerektiğini doğrulamıştır. Böylece bu çalışma başlangıçta periodontitisli bireylere göre kontrol grubunda ve periodontitisli bireylerde periodontal tedavi sonrası TGF- β 'nın DOS total miktarları ve konsantrasyonlarında belirlenen artış ile, periodontal inflamasyondaki TGF- β 'nın rolünü ve önemini ortaya koymuştur. Diğer taraftan bu çalışma ilk defa başlangıçta periodontitisli bireylere göre kontrol grubunda TGF- β 'nın hücre içi negatif düzenleyicileri olan Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları ve tükürük seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Periodontal tedavi ile beraber DOS Smad6 ve Smad7 konsantrasyonlarında meydana gelen artış, inhibitör Smad'ların TGF- β bağlantılı periodontitisin gelişim ve iyileşme sürecinde bir rol oynayabileceklerini gösterebilir. Üstelik çalışmamız DOS ve tükürükte Smad6 ve Smad7 seviyelerinin belirlenmesinin periodontitis teşhisi ve periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ümit vadeden biyobelirteçler olduklarını göstermiştir. Ancak R-Smad'lar, İ-Smad'lar ve TGF- β 'nın birlikte değerlendirilmesi ile periodontisteki etkileri daha iyi belirlenebilir. Bundan dolayı, geniş hasta popülasyonlu uzun takipli R-Smad'lar, İ-Smad'lar ve TGF- β 'nın birlikte değerlendirildiği Smad'ların periodontitisin patogenezisindeki rolünün kesin kanıtlarla açıklanması için ileri dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kontrol grubu ve periodontitisli bireylerden alınan DOS ve tükürük örneklerinde Smad6 ve Smad7 seviyeleri saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Bu bulgu Smad6 ve Smad7 seviyelerinin analizi için DOS ve tükürüğün uygun birer sıvı olduklarını göstermektedir.

2. Tükürük TGF- β seviyeleri açısından hem kontrol grubu ve periodontitisli bireyler arasında hem de periodontitisli bireylerde periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu durum, periodontal hastalıkların gelişim ve tedavi sürecinin değerlendirilmesinde tükürük TGF- β seviyelerinin değerlendirilmesinin güvenilir bir kaynak olamayacağı fikrini desteklemektedir.

3. TGF- β 'nın DOS total miktarları ve konsantrasyonları açısından hem kontrol grubu ve periodontitisli bireyler arasında hem de periodontitisli bireylerde periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu veriler periodontitiste DOS örneklerinin, TGF- β seviyelerinin belirlenmesi için ümit verici diagnostik bir sıvı olabileceğini doğrulamaktadır.

4. Tükürük örneklerinde Smad6 ve Smad7 seviyeleri incelendiğinde, periodontitisli bireyler ile kıyaslandığında kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu tükürükte Smad6 ve Smad7 seviyelerinin belirlenmesinin periodontitis için teşhis biyobelirteçleri olabileceğini ileri sürmektedir.

5. Periodontitisli bireylerde periodontal tedavi öncesi ve sonrası tükürük Smad6 ve Smad7 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Bu durum, tükürüğün karmaşık yapısına ve sistemik birçok faktörden etkileniyor olmasına ve ayrıca uygulanan periodontal tedavinin bölgeye özgü olması ve örneklerin 1 ay gibi kısa bir süre sonra toplanıyor olmasından kaynaklı olabileceğine bağlanabilir.

6. Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları incelendiğinde, periodontitisli bireylere göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu periodontal inflamasyonda Smad6 ve Smad7 seviyelerinin düştüğünü ve DOS'da Smad6 ve Smad7 seviyelerinin ölçülmesinin periodontitis ile ilişkilendirilmiş patofizyolojik süreçleri değerlendirmek için kullanışlı olabileceğini göstermektedir.

7. Periodontal tedavi ile beraber DOS Smad6 ve Smad7 konsantrasyonlarında anlamlı bir artış bulunurken, DOS Smad6 ve Smad7 total miktarlarında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Tedavi ile beraber DOS total miktarlarında değişim olmaması, tedaviden 1 ay sonra klinik olarak iyileşme tespit edilse bile histolojik olarak iyileşmenin devam ediyor olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca DOS konsantrasyonlarındaki anlamlı farklılık, periodontal dokulardaki inflamasyonun düşük Smad6 ve Smad7 seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve hastalığın tedavi edilmesiyle periodontal cepteki Smad6 ve Smad7 konsantrasyonlarının arttığını göstermektedir.

8. Tüm veriler beraber değerlendirildiğinde periodontal tedavi öncesindeki ve sonrasındaki TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında ve tükürük seviyeleri arasında pozitif korelasyonlar olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, periodontitiste Smad6 ve Smad7 seviyelerinin TGF- β seviyeleri ile doğru orantılı olduğu ve böylece TGF\Smad sinyal yolunun kontrolünü sağlayarak periodontal dokuları aşırı yıkımlara karşı koruduğu ileri sürülebilir.

9. Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAK dahil tüm klinik parametreler periodontal tedavi öncesi kontrol grubu ile kıyaslandığında periodontitisli bireylerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Periodontitisli bireylerde periodontal tedavi ile beraber tüm klinik parametrelerde azalma olduğu bulunmuştur. Ayrıca tüm klinik parametreler arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu periodontitisli bireylerdeki periodontal inflamasyon sonucu oluşan doku hasarının varlığını ve tedavi ile beraber periodontal dokulardaki meydana gelen iyileşmeleri göstermektedir.

10. Tüm klinik parametreler ile TGF- β , Smad6 ve Smad7'nin DOS total miktarları ve konsantrasyonları arasında negatif korelasyonların olduğu tespit

edilmiştir. Bu bulgu DOS TGF- β , Smad6 ve Smad7 seviyelerinin belirlenmesinin periodontal tedavinin etkisinin değerlendirilmesinde ve periodontitisin şiddetinin ortaya koyulmasında kullanışlı diagnostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

11. İnhibitör Smad'lar olan Smad6 ve Smad7'nin periodontitiste etkilerini daha iyi belirleyebilmek için TGF- β seviyelerine ilaveten R-Smad'larında (özellikle Smad2 ve Smad3) değerlendirilmesi gerekmektedir.

12. TGF- β 'nın periodontitisin patolojisinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Çalışmamız Smad'larında TGF- β bağlantılı periodontitisin patogenezisinde bir etkisinin olabileceğini ileri sürebilir. Ancak, Smad'ların periodontitisin patogenezisindeki rolünün kesin kanıtlarla açıklanması için geniş hasta popülasyonlu uzun takipli R-Smad'lar, İ-Smad'lar ve TGF- β 'nın birlikte değerlendirildiği ileri dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

13. Periodontitiste Smad'ların etkisinin tam olarak belirlenmesi ile periodontal hastalığa yatkın bireylerde DOS ve tükürük Smad seviyelerinin erken dönem tespiti ile periodontal yıkımın önüne geçilebilir ve koruyucu tedaviler uygulanarak zamandan ve masraftan tasarruf edilebilir.

KAYNAKLAR

- AAP. (2000). Parameter on Plaque-Induced Gingivitis. *Journal of Periodontology*.
- Agrali, B., Kuru, B. E., Yarat, A., & Kuru, L. (2016). Evaluation of gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 level after treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivatives and autogenous bone graft: A randomized controlled clinical trial. *Nigerian Journal of Clinical Practice*.
- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*.
- Alotaibi, M. K., Kitase, Y., & Shuler, C. F. (2014). Smad2 overexpression reduces the proliferation of the junctional epithelium. *Journal of Dental Research*, 93(9), 898–903.
- Alotaibi, Mazen K., Kitase, Y., & Shuler, C. F. (2016). Smad2 overexpression induces alveolar bone loss and up regulates TNF- α , and RANKL. *Archives of Oral Biology*, 71, 38–45.
- Apatzidou, D. A., & Kinane, D. F. (2010). Nonsurgical Mechanical Treatment Strategies for Periodontal Disease. In *Dental Clinics of North America*.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. In *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*.
- Assoian, R. K., Komoriya, A., Meyers, C. A., Miller, D. M., & Sporn, M. B. (1983). Transforming growth factor- β in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *Journal of Biological Chemistry*.
- Attström, R. (1970). Presence of leukocytes in crevices of healthy and chronically inflamed gingivae. *Journal of Periodontal Research*.
- Attström, R., & Egelberg, J. (1970). Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *Journal of Periodontal Research*.
- Axelsson, P., Lindhe, J., & Nyström, B. (1991). On the prevention of caries and periodontal disease: Results of a 15-year longitudinal study in adults. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Babel, N., Cherepnev, G., Babel, D., Tropmann, A., Hammer, M., Volk, H.-D., & Reinke, P. (2006). Analysis of Tumor Necrosis Factor- α , Transforming Growth Factor- β , Interleukin-10, IL-6, and Interferon- γ Gene Polymorphisms in Patients With Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*.
- Badersten, A., Nilveus, R., & Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy: II. Severely advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M.

- (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. In *Wound Repair and Regeneration*.
- Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., & Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. In *Periodontology 2000*.
- Bartold, P. M., & Narayanan, A. S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. In *Periodontology 2000*.
- Bhushan, A., Chen, Y., & Vale, W. (1998). Smad7 inhibits mesoderm formation and promotes neural cell fate in *Xenopus* embryos. *Developmental Biology*.
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of Matrix Metalloproteinases in Human Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*.
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of Periodontal Research*.
- Bitzer, M., Von Gersdorff, G., Liang, D., Dominguez-Rosales, A., Beg, A. A., Rojkind, M., & Böttinger, E. P. (2000). A mechanism of suppression of TGF- β /SMAD signaling by NF- κ B/RelA. *Genes and Development*.
- Blank, U., & Karlsson, S. (2015). TGF- β signaling in the control of hematopoietic stem cells. In *Blood*.
- Bodinka, A., Schmidt, H., Henkel, B., Flemmig, T. F., Klaiber, B., & Karch, H. (1994). Polymerase chain reaction for the identification of *Porphyromonas gingivalis* collagenase genes. *Oral Microbiology and Immunology*.
- Border, W. A., & Noble, N. A. (1998). Evidence that TGF- β should be a therapeutic target in diabetic nephropathy. In *Kidney International*.
- Borges, I., Machado Moreira, E. A., Filho, D. W., De Oliveira, T. B., Da Silva, M. B. S., & Fröde, T. S. (2007). Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators of Inflammation*.
- Bosshardt, D. D. (2018). The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. In *Periodontology 2000*.
- Breining, D. R., O'Leary, T. J., & Blumenshine, R. V. H. (1987). Comparative Effectiveness of Ultrasonic and Hand Scaling for the Removal of Subgingival Plaque and Calculus. *Journal of Periodontology*.
- Bruna, A., Darken, R. S., Rojo, F., Ocaña, A., Peñuelas, S., Arias, A., Paris, R., Tortosa, A., Mora, J., Baselga, J., & Seoane, J. (2007). High TGF β -Smad Activity Confers Poor Prognosis in Glioma Patients and Promotes Cell Proliferation Depending on the Methylation of the PDGF-B Gene. *Cancer Cell*.
- Brunkow, M. E., Jeffery, E. W., Hjerrild, K. A., Paeper, B., Clark, L. B., Yasayko, S. A., Wilkinson, J. E., Galas, D., Ziegler, S. F., & Ramsdell, F. (2001). Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics*.

- Buduneli, N., Kütükçüler, N., Aksu, G., & Atilla, G. (2001). Evaluation of Transforming Growth Factor- β 1 Level in Crevicular Fluid of Cyclosporin A-Treated Patients. *Journal of Periodontology*.
- Canakci, C. F., Cicek, Y., Yildirim, A., Sezer, U., & Canakci, V. (2009). Increased Levels of 8-Hydroxydeoxyguanosine and Malondialdehyde and its Relationship with Antioxidant Enzymes in Saliva of Periodontitis Patients. *European Journal of Dentistry*.
- Casellas, R., & Brivanlou, A. H. (1998). Xenopus Smad7 inhibits both the activin and BMP pathways and acts as a neural inducer. *Developmental Biology*.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*, 89(March), 1–8.
- Chen, J. K., Hoshi, H., & McKeenan, W. L. (1987). Transforming growth factor type β specifically stimulates synthesis of proteoglycan in human adult arterial smooth muscle cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Chen, L., Yang, T., Lu, D. W., Zhao, H., Feng, Y. L., Chen, H., Chen, D. Q., Vaziri, N. D., & Zhao, Y. Y. (2018). Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment. In *Biomedicine and Pharmacotherapy*.
- Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R., & De Palo, E. F. (2007). Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. In *Clinica Chimica Acta*.
- Chung, A. C. K., Zhang, H., Kong, Y. Z., Tan, J. J., Huang, X. R., Kopp, J. B., & Lan, H. Y. (2010). Advanced glycation end-products induce tubular CTGF via TGF- β -independent Smad3 signaling. *Journal of the American Society of Nephrology*.
- Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. *Monographs in Oral Science*.
- Claffey, N., Polyzois, I., & Ziaka, P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. In *Periodontology 2000*.
- Cobb, C. M. (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Costantini, E., Sinjari, B., Piscopo, F., Porreca, A., Reale, M., Caputi, S., & Murmura, G. (2020). Evaluation of salivary cytokines and vitamin D levels in periodontopathic patients. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Cotrim, P., de Andrade, C. R., Martelli-Junior, H., Graner, E., Sauk, J. J., & Coletta, R. D. (2002). Expression of Matrix Metalloproteinases in Cyclosporin-Treated Gingival Fibroblasts Is Regulated by Transforming Growth Factor (TGF)- β 1

- Autocrine Stimulation. *Journal of Periodontology*.
- da Silva, A. M. M., Newman, H. N., & Oakley, D. A. (1995). Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases: A review. *Journal of Clinical Periodontology*.
- de Gorter, D. J. J., van Bezooijen, R. L., & ten Dijke, P. (2009). Bone Morphogenetic Proteins and Their Receptors. In *Encyclopedia of Life Sciences*.
- Delima, A. J., & Van Dyke, T. E. (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. In *Periodontology 2000*.
- Derynck, R., Zhang, Y., & Feng, X. H. (1998). Smads: Transcriptional activators of TGF- β responses. In *Cell*.
- Dinareello, C. A. (1997). Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: Experimental and clinical findings. In *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*.
- Dixon, D. R., Bainbridge, B. W., & Darveau, R. P. (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. In *Periodontology 2000*.
- Dragoo, M. R. (1992). A clinical evaluation of hand and ultrasonic instruments on subgingival debridement. 1. With unmodified and modified ultrasonic inserts. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*.
- Drisko, C. H. (2001). Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*.
- Dutzan, N., Gamonal, J., Silva, A., Sanz, M., & Vernal, R. (2009). Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor- β during the progression of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Ebersole, J. L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: Local and systemic implications. In *Periodontology 2000*.
- Ebisawa, T., Fukuchi, M., Murakami, G., Chiba, T., Tanaka, K., Imamura, T., & Miyazono, K. (2001). Smurf1 Interacts with Transforming Growth Factor- β Type I Receptor through Smad7 and Induces Receptor Degradation. *Journal of Biological Chemistry*.
- Edwards, D. R., Murphy, G., Reynolds, J. J., Whitham, S. E., Docherty, A. J., Angel, P., & Heath, J. K. (1987). Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *The EMBO Journal*.
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Slade, G. D., Thornton-Evans, G. O., Borgnakke, W. S., Taylor, G. W., Page, R. C., Beck, J. D., & Genco, R. J. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*.
- Escobar, G. F., Abdalla, D. R., Beghini, M., Gotti, V. B., Junior, V. R., Napimoga, M. H., Ribeiro, B. M., Rodrigues, D. B. R., Nogueira, R. D., & Pereira, S. A. de L. (2018). Levels of Pro and anti-inflammatory cytokines and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis submitted to nonsurgical periodontal

- treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(7), 1927–1933.
- Eser, P., & Jänne, P. A. (2018). TGF β pathway inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. In *Pharmacology and Therapeutics*.
- Feng, X.-H., & Derynck, R. (2005). SPECIFICITY AND VERSATILITY IN TGF- β SIGNALING THROUGH SMADS. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 21, 659–693.
- Fennen, M., Pap, T., & Dankbar, B. (2016). Smad-dependent mechanisms of inflammatory bone destruction. *Arthritis Research and Therapy*, 18(1), 279.
- Fine, A., & Goldstein, R. H. (1987). The effect of transforming growth factor- β on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*.
- Florini, J. R., Roberts, A. B., Ewton, D. Z., Falen, S. L., Flanders, K. C., & Sporn, M. B. (1986). Transforming growth factor- β . A very potent inhibitor of myoblast differentiation, identical to the differentiation inhibitor secreted by Buffalo rat liver cells. *Journal of Biological Chemistry*.
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., S. Kornman, K., L. Mealey, B., Papapanou, P. N., Sanz, M., & S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Galvin, K. M., Donovan, M. J., Lynch, C. A., Meyer, R. I., Paul, R. J., Lorenz, J. N., Fairchild-Huntress, V., Dixon, K. L., Dunmore, J. H., Gimbrone, M. A., Falb, D., & Huszar, D. (2000). A role for Smad6 in development and homeostasis of the cardiovascular system. *Nature Genetics*.
- Gani, D., Lakshmi, D., Krishnan, R., & Emmadi, P. (2009). Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 13(2), 69–74.
- Gao, J., Symons, A. L., & Bartold, P. M. (1998). Expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) in the developing periodontium of rats. *Journal of Dental Research*.
- Genco, R. J. (1992). Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts. *Journal of Periodontology*.
- Ghallab, N. A. (2018). Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. In *Archives of Oral Biology*.
- Glowacki, A. J., Yoshizawa, S., Jhunjhunwala, S., Vieira, A. E., Garlet, G. P., Sfeir, C., & Little, S. R. (2013). Prevention of inflammation-mediated bone loss in murine and canine periodontal disease via recruitment of regulatory lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(46), 18525–18530.
- Goh, E. X., Tan, K. S., Chan, Y. H., & Lim, L. P. (2017). Effects of root debridement

and adjunctive photodynamic therapy in residual pockets of patients on supportive periodontal therapy: A randomized split-mouth trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*.

- Gomes, A. M., Douglas-De-Oliveira, D. W., Ferreira, S. D., Da Silva, T. A., Cota, L. O. M., & Costa, F. O. (2019). Periodontal disease, peri-implant disease and levels of salivary biomarkers il-1 β , il-10, rank, opg, mmp-2, tgf- β and tnf- α : Follow-up over 5 years. *Journal of Applied Oral Science*.
- Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. In *Periodontology 2000*.
- Goto, K., Kamiya, Y., Imamura, T., Miyazono, K., & Miyazawa, K. (2007). Selective inhibitory effects of Smad6 on bone morphogenetic protein type I receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 282, 20603–20611.
- Goumans, M. J., Valdimarsdottir, G., Itoh, S., Rosendahl, A., Sideras, P., & Ten Dijke, P. (2002). Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- β type I receptors. *EMBO Journal*.
- Graetz, C., Mann, L., Krois, J., Sälzer, S., Kahl, M., Springer, C., & Schwendicke, F. (2019). Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Greenstein, G. (1992). Periodontal Response to Mechanical Non-Surgical Therapy: A Review. *Journal of Periodontology*.
- Greenstein, G. (2000). Nonsurgical periodontal therapy in 2000: A literature review. *Journal of the American Dental Association*.
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. In *Periodontology 2000*.
- Gürkan, A., Çınarcık, S., & Hüseyinov, A. (2005). Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: Effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 levels in severe, generalized chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Gürkan, A., Emingil, G., Çınarcık, S., & Berdeli, A. (2006). Gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 in several forms of periodontal disease. *Archives of Oral Biology*.
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. In *Nature*.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30–44.
- Handfield, M., Baker, H. V., & Lamont, R. J. (2008). Beyond good and evil in the oral cavity: Insights into host-microbe relationships derived from transcriptional profiling of gingival cells. *Journal of Dental Research*, 87, 203–223.
- Hanyu, A., Ishidou, Y., Ebisawa, T., Shimanuki, T., Imamura, T., & Miyazono, K. (2001). The N domain of Smad7 is essential for specific inhibition of transforming growth factor- β signaling. *Journal of Cell Biology*, 155, 1017–

- Hassel, T. M. (1993). Tissues and cells of the periodontium. *Periodontology 2000*.
- Hata, A., Lagna, G., Massagué, J., & Hemmati-Brivanlou, A. (1998). Smad6 inhibits BMP/Smad1 signaling by specifically competing with the Smad4 tumor suppressor. *Genes and Development*.
- Hayashi, H., Abdollah, S., Qiu, Y., Cai, J., Xu, Y. Y., Grinnell, B. W., Richardson, M. A., Topper, J. N., Gimbrone, M. A., Wrana, J. L., & Falb, D. (1997). The MAD-related protein Smad7 associates with the TGF β receptor and functions as an antagonist of TGF β signaling. *Cell*.
- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*.
- Henderson, B., Poole, S., & Wilson, M. (1996). Bacterial modulins: A novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. In *Microbiological Reviews*.
- Hinz, B. (2007). Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. In *Journal of Investigative Dermatology*.
- Ignotz, R. A., & Massague, J. (1985). Type β transforming growth factor controls the adipogenic differentiation of 3T3 fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Ignotz, R. A., & Massague, J. (1986). Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *Journal of Biological Chemistry*.
- Ishisaki, A., Yamato, K., Hashimoto, S., Nakao, A., Tamaki, K., Nonaka, K., Ten Dijke, P., Sugino, H., & Nishihara, T. (1999). Differential inhibition of Smad6 and Smad7 on bone morphogenetic protein- and activin-mediated growth arrest and apoptosis in B cells. *Journal of Biological Chemistry*.
- Itoh, F., Asao, H., Sugamura, K., Heldin, C. H., Ten Dijke, P., & Itoh, S. (2001). Promoting bone morphogenetic protein signaling through negative regulation of inhibitory Smads. *EMBO Journal*.
- Jaedicke, K. M., Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. In *Periodontology 2000*.
- Jensdottir, T., Nauntofte, B., Buchwald, C., & Bardow, A. (2005). Effects of sucking acidic candy on whole-mouth saliva composition. *Caries Research*.
- Jian, H., Shen, X., Liu, I., Semenov, M., He, X., & Wang, X. F. (2006). Smad3-dependent nuclear translocation of β -catenin is required for TGF- β 1- induced proliferation of bone marrow-derived adult human mesenchymal stem cells. *Genes and Development*.
- Kaartinen, V., Voncken, J. W., Shuler, C., Warburton, D., Bu, D., Heisterkamp, N., & Groffen, J. (1995). Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF- β 3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction.

- Katz, L. H., Likhter, M., Jogunoori, W., Belkin, M., Ohshiro, K., & Mishra, L. (2016). TGF- β signaling in liver and gastrointestinal cancers. In *Cancer Letters*.
- Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis: A review. In *Journal of Clinical Periodontology*.
- Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva - A review. In *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*.
- Kavsak, P., Rasmussen, R. K., Causing, C. G., Bonni, S., Zhu, H., Thomsen, G. H., & Wrana, J. L. (2000). Smad7 binds to Smurf2 to form an E3 ubiquitin ligase that targets the TGF β receptor for degradation. *Molecular Cell*.
- Khalaf, H., Lönn, J., & Bengtsson, T. (2014). Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: Possible role for TGF- β 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*, 67(1), 29–35.
- Kimchi, A., Wang, X. F., Weinberg, R. A., Cheifetz, S., & Massagué, J. (1988). Absence of TGF- β receptors and growth inhibitory responses in retinoblastoma cells. *Science*.
- Kimelman, D., & Kirschner, M. (1987). Synergistic induction of mesoderm by FGF and TGF- β and the identification of an mRNA coding for FGF in the early xenopus embryo. *Cell*.
- Kinane, D. F. (2000). Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology 2000*.
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. In *Nature Reviews Disease Primers*.
- Kinney, J. S., Ramseier, C. A., & Giannobile, W. V. (2007). Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 230–251.
- Klinkhamer, J. M. (1968). Quantitative evaluation of gingivitis and periodontal disease. I. The orogranulocytic migratory rate. *Periodontics*.
- Klinkhamer, James M., & Zimmerman, S. (1969). The Function and Reliability of the Orogranulocytic Migratory Rate as a Measure of Oral Health. *Journal of Dental Research*.
- Korn, T., Bettelli, E., Gao, W., Awasthi, A., Jäger, A., Strom, T. B., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2007). IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T H17 cells. *Nature*.
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontology 2000*.

- Kowashi, Y., Jaccard, F., & Cimasoni, G. (1979). Increase of free collagenase and neutral protease activities in the gingival crevice during experimental gingivitis in man. *Archives of Oral Biology*.
- Kriegelstein, K., Zheng, F., Unsicker, K., & Alzheimer, C. (2011). More than being protective: Functional roles for TGF- β /activin signaling pathways at central synapses. In *Trends in Neurosciences*.
- Kuru, L., Griffiths, G. S., Petrie, A., & Olsen, I. (2004). Changes in transforming growth factor- β 1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. In *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*.
- Lamster, Ira 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, 216–229.
- Lee, Y. S., Park, J. S., Jung, S. M., Kim, S., Kim, J. H., Lee, J. Y., Jung, K. C., Mamura, M., Lee, S., Kim, S., Bae, Y., & Park, S. H. (2015). Inhibition of lethal inflammatory responses through the targeting of membrane-associated Toll-like receptor 4 signaling complexes with a Smad6-derived peptide. *EMBO Molecular Medicine*, 7(5), 577–592.
- Leof, E. B., Proper, J. A., Goustin, A. S., Shipley, G. D., DiCorleto, P. E., & Moses, H. L. (1986). Induction of c-sis mRNA and activity similar to platelet-derived growth factor by transforming growth factor β : A proposed model for indirect mitogenesis involving autocrine activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Li, M. O., & Flavell, R. A. (2008). TGF- β : A Master of All T Cell Trades. In *Cell*.
- Li, Xin, Lim, J., Lu, J., Pedego, T. M., Demer, L., & Tintut, Y. (2015). Protective Role of Smad6 in Inflammation-Induced Valvular Cell Calcification. *Journal of Cellular Biochemistry*, 116(10), 2354–2364.
- Li, Xinran, & Feng, X. (2020). SMAD-oncoprotein interplay: Potential determining factors in targeted therapies. *Biochemical Pharmacology*, 114155.
- Liu, F., Hata, A., Baker, J. C., Doody, J., Carcamo, J., Harland, R. M., & Massague, J. (1996). A human Mad protein acting as a BMP-regulated transcriptional activator. *Nature*.
- Löe, H., & Holm-Pedersen, P. (1965). Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingiva. *Periodontics*, 149, 171–177.
- Loe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *The Journal of Periodontology*.
- Löe, Harald, & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*.

- Macias, M. J., Martin-Malpartida, P., & Massagué, J. (2015). Structural determinants of Smad function in TGF- β signaling. In *Trends in Biochemical Sciences*.
- Maeda, S., Hayashi, M., Komiya, S., Imamura, T., & Miyazono, K. (2004). Endogenous TGF- β signaling suppresses maturation of osteoblastic mesenchymal cells. *EMBO Journal*.
- Martin-Malpartida, P., Batet, M., Kaczmarska, Z., Freier, R., Gomes, T., Aragón, E., Zou, Y., Wang, Q., Xi, Q., Ruiz, L., Vea, A., Márquez, J. A., Massagué, J., & Macias, M. J. (2017). Structural basis for genome wide recognition of 5-bp GC motifs by SMAD transcription factors. *Nature Communications*.
- Massagué, J. (1998). TGF- β SIGNAL TRANSDUCTION. *Annual Review of Biochemistry*.
- Massague, J., Cheifetz, S., Endo, T., & Nadal-Ginard, B. (1986). Type β transforming growth factor is an inhibitor of myogenic differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Massagué, Joan. (2014). TGFbeta signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*.
- Massagué, Joan, Seoane, J., & Wotton, D. (2005). Smad transcription factors. In *Genes and Development*.
- Matsuda, N., Lin, W.-L., Kumar, N. M., Cho, M. I., & Genco, R. J. (1992). Mitogenic, Chemotactic, and Synthetic Responses of Rat Periodontal Ligament Fibroblastic Cells to Polypeptide Growth Factors In Vitro. *Journal of Periodontology*.
- Matsuyama, S., Iwadate, M., Kondo, M., Saitoh, M., Hanyu, A., Shimizu, K., Aburatani, H., Mishima, H. K., Imamura, T., Miyazono, K., & Miyazawa, K. (2003). SB-431542 and Gleevec Inhibit Transforming Growth Factor- β -Induced Proliferation of Human Osteosarcoma Cells. *Cancer Research*.
- Meng, X. M., Chung, A. C. K., & Lan, H. Y. (2013). Role of the TGF- β /BMP-7/Smad pathways in renal diseases. In *Clinical Science*.
- Meng, X. M., Tang, P. M. K., Li, J., & Lan, H. Y. (2015). TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. In *Frontiers in Physiology*.
- Mize, T. W., Sundararaj, K. P., Leite, R. S., & Huang, Y. (2015). Increased and correlated expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor beta 1 in surgically removed periodontal tissues with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 50(3), 315–319.
- Mohamed, R., Campbell, J.-L., Cooper-White, J., Dimeski, G., & Punyadeera, C. (2012). The impact of saliva collection and processing methods on CRP, IgE, and Myoglobin immunoassays. *Clinical and Translational Medicine*.
- Momose, M., Murata, M., Kato, Y., Yamazaki, K., Shinohara, C., & Yoshie, H. (2002). Vascular Endothelial Growth Factor and Transforming Growth Factor- α and - β 1 Are Released From Human Cultured Gingival Epithelial Sheets. *Journal of Periodontology*, 73(7), 748–753.

- Morikawa, M., Derynck, R., & Miyazono, K. (2016). TGF- β and the TGF- β family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology. In *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.
- Murakami, T., Yamamoto, M., Yamamoto, M., Ono, K., Nishikawa, M., Nagata, N., Motoyoshi, K., & Akatsu, T. (1998). Transforming growth factor- β 1 increases mRNA levels of osteoclastogenesis inhibitory factor in osteoblastic/stromal cells and inhibits the survival of murine osteoclast-like cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- Mustoe, T. A., Pierce, G. F., Thomason, A., Gramates, P., Sporn, M. B., & Deuel, T. F. (1987). Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor- β . *Science*.
- Nakao, A., Afrakhte, M., Morén, A., Nakayama, T., Christian, J. L., Heuchef, R., Itoh, S., Kawabata, M., Heldin, N. E., Heldin, C. H., & Ten Dijke, P. (1997). Identification of Smad7, a TGF β -inducible antagonist of TGF- β signalling. *Nature*.
- Nakao, A., Fujii, M., Matsumura, R., Kumano, K., Saito, Y., Miyazono, K., & Iwamoto, I. (1999). Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin- induced lung fibrosis in mice. *Journal of Clinical Investigation*.
- Nauta, A., Gurtner, G. C., & Longaker, M. T. (2011). Wound healing and regenerative strategies. In *Oral Diseases*.
- NAVAZESH, M. (1993). Methods for Collecting Saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Newman, M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2018). *Newman and Carranza's Clinical Periodontology 13th ed.*
- Nickel, J., Ten Dijke, P., & Mueller, T. D. (2018). TGF- β family co-receptor function and signaling. In *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*.
- Oakley, D. A. (1996). Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Ohta, M., Greenberger, J. S., Anklesaria, P., Bassols, A., & Massagué, J. (1987). Two forms of transforming growth factor- β distinguished by multipotential haematopoietic progenitor cells. *Nature*.
- Öngöz Dede, F., Özden, F. O., & Avcı, B. (2013). 8-Hydroxy-Deoxyguanosine Levels in Gingival Crevicular Fluid and Saliva in Patients With Chronic Periodontitis After Initial Periodontal Treatment. *Journal of Periodontology*.
- Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*.
- Oton-Leite, A. F., Silva, G. B. L., Morais, M. O., Silva, T. A., Leles, C. R., Valadares, M. C., Pinezi, J. C. D., Batista, A. C., & Mendonça, E. F. (2015). Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers in Surgery and Medicine*.

- Ozmeric, N. (2004). Advances in periodontal disease markers. In *Clinica Chimica Acta*.
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. In *Laboratory Investigation*.
- Postlethwaite, A. E., Keski-Oja, J., Moses, H. L., & Kang, A. H. (1987). Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor β . *Journal of Experimental Medicine*.
- Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology*.
- Principe, S., Hui, A. B. Y., Bruce, J., Sinha, A., Liu, F. F., & Kislinger, T. (2013). Tumor-derived exosomes and microvesicles in head and neck cancer: Implications for tumor biology and biomarker discovery. In *Proteomics*.
- Qin, B. Y., Chacko, B. M., Lam, S. S., De Caestecker, M. P., Correia, J. J., & Lin, K. (2001). Structural basis of Smad1 activation by receptor kinase phosphorylation. *Molecular Cell*.
- Ramfjord, S. P., Knowles, J. W., Nissle, R. R., Shick, R. A., & Burgett, F. G. (1973). Longitudinal Study of Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*.
- Reynolds, J. J., & Meikle, M. C. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*.
- Ribeiro, F. V., Casarin, R. C. V., Palma, M. A. G., Júnior, F. H. N., Sallum, E. A., & Casati, M. Z. (2011). Clinical and Patient-Centered Outcomes After Minimally Invasive Non-Surgical or Surgical Approaches for the Treatment of Intrabony Defects: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*.
- Roberts, A. B., Anzano, M. A., Lamb, L. C., Smith, J. M., & Sporn, M. B. (1981). New class of transforming growth factors potentiated by epidermal growth factor: Isolation from non-neoplastic tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Roberts, A. B., Anzano, M. A., Wakefield, L. M., Roche, N. S., Stern, D. F., & Sporn, M. B. (1985). Type β transforming growth factor: A bifunctional regulator of cellular growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Roberts, A. B., Sporn, M. B., Assoian, R. K., Smith, J. M., Roche, N. S., Wakefield, L. M., Heine, U. I., Liotta, L. A., Falanga, V., & Kehrl, J. H. (1986). Transforming growth factor type β : Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Rosa, F., Roberts, A. B., Danielpour, D., Dart, L. L., Sporn, M. B., & Dawid, I. B. (1988). Mesoderm induction in amphibians: The role of TGF- β 2-like factors. *Science*.

- Rosen, V. (2006). BMP and BMP inhibitors in bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1068, 19–25.
- Rüdin, H. J., Overdiek, H. F., & Rateitschak, K. H. (1970). Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helvetica Odontologica Acta*.
- Sánchez, G. A., Miozza, V. A., Delgado, A., & Busch, L. (2013). Salivary IL-1 β and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Sanford, L. P., Ormsby, I., Gittenberger-de Groot, A. C., Sariola, H., Friedman, R., Boivin, G. P., Cardell, E. Lou, & Doetschman, T. (1997). TGF β 2 knockout mice have multiple developmental defects that are non-overlapping with other TGF β knockout phenotypes. *Development*.
- Sanjabi, S., Zenewicz, L. A., Kamanaka, M., & Flavell, R. A. (2009). Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. In *Current Opinion in Pharmacology*.
- Schenkein, H. A., Burmeister, J. A., Koertge, T. E., Brooks, C. N., Best, A. M., Moore, L. V. H., & Moore, W. E. C. (1993). The Influence of Race and Gender on Periodontal Microflora. *Journal of Periodontology*.
- Seydanur Dengizek, E., Serkan, D., Abubekir, E., Bay, K. A., Onder, O., & Arife, C. (2019). Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: A randomized controlled trial. *Journal of Applied Oral Science*.
- Seyedin, S. M., Thomas, T. C., Thompson, A. Y., Rosen, D. M., & Piez, K. A. (1985). Purification and characterization of two cartilage-inducing factors from bovine demineralized bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Shaila, M., Pai, G. P., & Shetty, P. (2013). Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: A comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*.
- Shi, Y., & Massagué, J. (2003). Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus. In *Cell*.
- Shimoe, M., Yamamoto, T., Shiomi, N., Tomikawa, K., Hongo, S., Yamashiro, K., Yamaguchi, T., Maeda, H., & Takashiba, S. (2014). Overexpression of Smad2 inhibits proliferation of gingival epithelial cells. *Journal of Periodontal Research*, 49(3), 290–298.
- Shull, M. M., Ormsby, I., Kier, A. B., Pawlowski, S., Diebold, R. J., Yin, M., Allen, R., Sidman, C., Proetzel, G., Calvin, D., Annunziata, N., & Doetschman, T. (1992). Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease [14]. *Nature*.
- Siegel, P. M., & Massagué, J. (2003). Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in

homeostasis and cancer. In *Nature Reviews Cancer*.

- Silness, J., & Löe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*.
- Skalerič, U., Kramar, B., Petelin, M., Pavlica, Z., & Wahl, S. M. (1997). Changes in TGF- β 1 levels in gingiva, crevicular fluid and serum associated with periodontal inflammation in humans and dogs. *European Journal of Oral Sciences*, 105(2), 136–142.
- Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. In *Periodontology 2000*.
- Sobral, L. M., Aseredo, F., Agostini, M., Bufalino, A., Pereira, M. C. C., Graner, E., & Coletta, R. D. (2012). Molecular events associated with ciclosporinA-induced gingival overgrowth are attenuated by Smad7 overexpression in fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, 47(2), 149–158.
- Souchelnytskyi, S., Nakayama, T., Nakao, A., Morén, A., Heldin, C. H., Christian, J. L., & Ten Dijke, P. (1998). Physical and functional interaction of murine and Xenopus Smad7 with bone morphogenetic protein receptors and transforming growth factor- β receptors. *Journal of Biological Chemistry*.
- Sporn, M., Roberts, A., Shull, J., Smith, J., Ward, J., & Sodek, J. (1983). Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing in vivo. *Science*.
- Steinsvoll, S., Halstensen, T. S., & Schenck, K. (1999). Extensive expression of TGF- β 1 in chronically-inflamed periodontal tissue. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Tatakis, D. N., & Kumar, P. S. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. In *Dental Clinics of North America*.
- Tatakis, D. N., & Trombelli, L. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: I. Background review and rationale. In *Journal of Clinical Periodontology*.
- Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Donaldson, P. T. (2004). Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. In *Periodontology 2000*.
- Ten Dijke, P. (2006). Bone morphogenetic protein signal transduction in bone. *Current Medical Research and Opinion, Supplement*, 22(1), 7–11.
- Thiruvoth, F., Mohapatra, D., Sivakumar, D., Chittoria, R., & Nandhagopal, V. (2015). Current concepts in the physiology of adult wound healing. *Plastic and Aesthetic Research*.
- Tomikawa, K., Yamamoto, T., Shiomi, N., Shimoe, M., Hongo, S., Yamashiro, K., Yamaguchi, T., Maeda, H., & Takashiba, S. (2012). Smad2 decelerates re-epithelialization during gingival wound healing. *Journal of Dental Research*, 91(8), 764–770.

- 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(Suppl 1), 159–172.
- Torfason, T., Kiger, R., Selvig, K. A., & Egelberg, J. (1979). Clinical improvement of gingival conditions following ultrasonic versus hand instrumentation of periodontal pockets. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Tsuneizumi, K., Nakayama, T., Kamoshida, Y., Kornberg, T. B., Christian, J. L., & Tabata, T. (1997). Daughters against dpp modulates dpp organizing activity in *Drosophila* wing development. *Nature*.
- Tucker, R. F., Shipley, G. D., Moses, H. L., & Holley, R. W. (1984). Growth inhibitor from BSC-1 cells closely related to platelet type β transforming growth factor. *Science*.
- Uitto, V. J. (2003). Gingival crevice fluid - An introduction. In *Periodontology 2000*.
- Van Dyke, T. E. (2008). Inflammation and Periodontal Diseases: A Reappraisal. *Journal of Periodontology*.
- Van Dyke, T. E., & Kornman, K. S. (2008). Inflammation and Factors That May Regulate Inflammatory Response. *Journal of Periodontology*.
- Veldhoen, M., Hocking, R. J., Atkins, C. J., Locksley, R. M., & Stockinger, B. (2006). TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*.
- Wahl, S. M., Hunt, D. A., Wakefield, L. M., McCartney-Francis, N., Roberts, A. B., & Sporn, M. B. (1987). Transforming growth factor type β induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Westergren-Thorsson, G., Särnstrand, B., Fransson, L. Å., & Malmström, A. (1990). TGF- β enhances the production of hyaluronan in human lung but not in skin fibroblasts. *Experimental Cell Research*.
- Wong, R. M. S., Ng, S. K. S., Corbet, E. F., & Keung Leung, W. (2012). Non-surgical periodontal therapy improves oral health-related quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Wrana, J. L. (2013). Signaling by the TGF-beta Superfamily. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(10), a011197.
- Wright, H. J., Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2003). Levels of TGF β 1 in gingival crevicular fluid during a 21-day experimental model of gingivitis. *Oral Diseases*.
- Wu, X., Shi, W., & Cao, X. (2007). Multiplicity of BMP signaling in skeletal development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1116, 29–49.
- Wynn, T. A. (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *Journal of Pathology*, 214, 199–210.

- Xu, L., Kang, Y., Çöl, S., & Massagué, J. (2002). Smad2 nucleocytoplasmic shuttling by nucleoporins CAN/Nup214 and Nup153 feeds TGF β signaling complexes in the cytoplasm and nucleus. *Molecular Cell*.
- Xu, P., Liu, J., & Derynck, R. (2012). Post-translational regulation of TGF- β receptor and Smad signaling. In *FEBS Letters*.
- Yan, T., Riggs, B. L., Boyle, W. J., & Khosla, S. (2001). Regulation of osteoclastogenesis and RANK expression by TGF- β 1. *Journal of Cellular Biochemistry*.
- Yan, X., Liao, H., Cheng, M., Shi, X., Lin, X., Feng, X. H., & Chen, Y. G. (2016). Smad7 protein interacts with receptor-regulated Smads (R-Smads) to inhibit transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling. *Journal of Biological Chemistry*.
- Zhang, T., Wu, J., Ungvijanpunya, N., Jackson-Weaver, O., Gou, Y., Feng, J., Ho, T. V., Shen, Y., Liu, J., Richard, S., Jin, J., Hajishengallis, G., Chai, Y., & Xu, J. (2018). Smad6 Methylation Represses NF κ B Activation and Periodontal Inflammation. *Journal of Dental Research*, 97(7), 810–819.

EKLER

Ek No		Sayfa No
Ek 1.	Etik kurul Onayı.....	95
Ek 2.	Gönüllü Hasta Olur Onay Formu.....	96



EK 1. Etik Kurul Onayı



ORDU
ÜNİVERSİTESİ



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
25/07/2019	12	15.30	2019-114

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkan Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 2019/ 114

Sorumlu yürütücü Doç. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE'nin KAEK 114 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu "*Periodontal Sağlıklı ve Hastalıklı Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi Öncesi ve Sonrası Dişeti Oluşu Sırasında ve Tükürükteki Smad 6, Smad 7 ve TGF- β Düzeylerinin Karşılaştırılması*" başlıklı araştırmasının etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabilirliğine ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

e-imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ
Ordu Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK 2. Gönüllü Hasta Olur Onay Formu



BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'Periodontal Sağlıklı ve Hastalıklı Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi Öncesi ve Sonrası Dişeti Oluğu Sıvısında ve Tükürükteki Smad 6, Smad 7 ve TGF- β Düzeylerinin Karşılaştırılması'dır. Bu araştırmanın amacı dişetiniz ile dişiniz arasından alınan sıvı (dişeti oluğu sıvısı) ve tükürük örneklerinde bazı biyobelirteçlerin incelenmesi ile periodontal hastalıkların nedenlerine ışık tutmaktır. Siz çalışmaya olur onamı verdikten sonra öncelikle sizden tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri alınacaktır. Örnekler 10-12 saat açlığın ardından sabah 09.00-10.00 saatleri arasında alınacaktır. DOS örnekleriniz kağıt bir kon yardımıyla diş ve dişeti birleşimine 1ml içine yerleştirilerek 30sn bekletilerek elde edilecektir. Tükürük örnekleri ise 10ml lik bir kaba 5 dk boyunca tükürmeniz yoluyla elde edilecektir. Bu işlemler sırasında olabilecek rahatsızlıklar ve riskler minimaldir. Örnekleriniz alındıktan sonra kliniğimize başvuran her hastaya rutinde yaptığımız, periodontal aletlerle (kretuvar, küret) uygulanan dıştaşı temizliği ve küretaj işlemlerini içeren dişeti tedaviniz (periodontal tedaviler) yapılacaktır. Bu tedaviler sırasında her olguda görülebilen kanama, hassasiyet ve ödem oluşabilmektedir. Bu tedaviniz bittikten 1 ay sonra DOS ve tükürük alma işlemi tekrarlanacaktır. Tüm hastalar tamamlandıktan sonra alınan bu örnekleriniz laboratuvarında analiz edilecektir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre bir (1) ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı kırk (40) 'dır.

Bu araştırma ile ilgili olarak hekimin önerilerine uyum gösterme, hekimin gelmenizi istediği zaman aralıklarında ziyarete gelmesi sizin sorumluluklarınızdır.

Size yapılan periodontal tedavi ile birlikte ağız bakımı açısından sizde farkındalık yaratacak ve diş destek dokularındaki problemlerin tüm vücudunuzu etkileyebileceğini size her an düşündürecektir. Uygulama sırasında karşılaşılabileceğiniz rahatsızlıklar ve riskler minimaldir. Bu minimal riskler periodontal tedaviler sırasında her olguda görülebilen kanama, hassasiyet ve ödemdir. Oluşabilecek riskler geçicidir, herhangi bir işleme gerek duyulmaz.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Doç.Dr. Figen Öngöz DEDE tarafından karşılanacaktır (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir). Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0452 226 52 00\ 7145 no.lu telefondan Dr. Figen Öngöz DEDE'ye başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma için Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Başkanlığına başvuru yapılacaktır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım ve bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.**
Güncelleme tarihi 28.11.2013

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selman ÇELEN
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim Bilgileri : Cumhuriyet Mah, Musafa Kemal Blv. No: 254, 52200
Altınordu/Ordu
Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans

EĞİTİM BİLGİLERİ:

2017- Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim
Dalı Araştırma Görevlisi (Diş Hekimliğinde Uzmanlık)
2010-2015 Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
2005-2009 Hasan Çolak Anadolu Lisesi

Yayınlar:

I. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makale

1. Öngöz Dede, F., Gökmenoğlu C., Deveci, ET., Çelen, S., Kara, MC., Çanakçı, V. Increased Levels of Interleukin-32 Isoforms Alpha, Beta, Gamma, and Delta in the Gingival Crevicular Fluid and Plasma of the Patients with Periodontitis. Journal of Periodontal Research. DOI: 10.1111/jre.12796

II. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan vaka raporları

1. Öngöz Dede, F., **Çelen, S.**, Bozkurt Doğan, Ş., Çanakçı, V. (2020). Peri-İmplant Defektin Tedavisinde Alternatif Bir Metod Olarak Bukkal Yağ Dokunun Kullanımı: Bir Olgu Raporu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 30 (2), 295-299. DOI: 10.17567/ataunidfd.527005

III. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Öngöz Dede, F., **Çelen, S.**, Bozkurt Doğan, Ş., Çanakçı, V. Peri-İmplant Defektin Tedavisinde Alternatif Bir Metod Olarak Serbest Bukkal Yağ Greftinin Kullanımı: Bir Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 26. Bilimsel Sempozyumu, 17-18 Kasım 2017, İstanbul, Türkiye. (Poster Sunumu)
2. Öngöz Dede, F., **Çelen, S.** Inflammatory Fibroepithelial Hyperplasia And Application Of Free Gingival Graft: A Case Report. Europerio9 Congress, 20-23 Haziran 2018, Amsterdam, Hollanda. (Poster Sunumu)

IV. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. **Çelen, S.**, Çelen, K., Deveci, ET., Öngöz Dede, F., Gökmenoğlu, C. Alt Anterior Bölgede Tek Diş Miller Sınıf I Dişeti Çekilmesinin Bağ Dokusu Grefti Ve Koronale Pozisyone Flep Tekniği İle Tedavi Edilmesi: Bir Olgu Sunumu. Gazi Üniversitesi 1.Genç Akademisyenler Kongresi, 20-21 Şubat 2020, Ankara, Türkiye. (Poster Sunumu)

V. Görev Aldığı Projeler

1. HD-1726 ODU BAP projesi. Öngöz Dede F., Deveci ET., **Çelen S.**, Çelen K., Dişeti Çekilmelerinin Koronale Pozisyone Flep ile beraber Konsantre Büyüme Faktörü ve Geliştirilmiş-Trombositten Zengin Fibrinin Mikro-Cerrahi Yaklaşımı ile Tedavisinin Değerlendirilmesi. Araştırmacı. 26.12.2017-02.01.2019. Bütçe: 5.480 TL
2. B-1921 ODU BAP Projesi. Öngöz Dede F., **Çelen S.** Periodontal Sağlıklı ve Hastalıklı Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi Öncesi ve Sonrası Dişeti Oluğu Sırasında ve Tükürükteki Smad 6, Smad 7 ve TGF-β Düzeylerinin Karşılaştırılması. Araştırmacı. 26-11-2019-Devam ediyor. Bütçe: 11.200 TL.