

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİODONTAL AÇIDAN HASTALIKLI BİREYLERİN
FAZ 1 PERİODONTAL TEDAVİ SONRASINDA DİŞ ETİ
OLUĞU SIVISINDAKİ BPI VE İNTERLÖKİN-1 BETA
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Dt. Muhammet Serhat YILMAZ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Nezahat Arzu KAYAR

2021-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİODONTAL AÇIDAN HASTALIKLI BİREYLERİN
FAZ 1 PERİODONTAL TEDAVİ SONRASINDA DİŞ ETİ
OLUĞU SIVISINDAKİ BPI VE İNTERLÖKİN-1 BETA
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Dt. Muhammet Serhat YILMAZ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Nezahat Arzu KAYAR

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından TDH-2019-4937 proje numarası ile desteklenmiştir.

2021-ANTALYA

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince gerek bilgisiyle gerek tecrübesiyle bana her konuda yardımcı olan, mesleki olarak bana çok şey öğreten, her durumda yanımda olan, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nezahat Arzu KAYAR'a

Bilgisi, tecrübesi ve mütevazı kişiliğiyle uzmanlık eğitimim boyunca bana hep destek olan Sayın Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN'e

İyi niyeti ve samimiyetiyle uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mükerrer HATİPOĞLU'na,

Dürüst kişiliğiyle desteğini hiç esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mehmet ÖZGÖZ'e,

Yardımsever kişiliğiyle hep destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Özlem DALTABAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca keyifle çalıştığım değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Dt. Kazım KORKMAZ, Arş. Gör. Dt. Mehmet Can KILINÇASLAN Arş. Gör. Dt. Mustafa BURAK DEMİRCİ, Arş. Gör. Dt. Murat ÇALIŞIR, Arş. Gör. Dt. Hilal KORKMAZ, Arş. Gör. Dt. Fatma KÖKSEL BABUN ve Dr. Dt. Zeliha AYTEKİN'e

Klinik ortamında keyifle çalışmamızı sağlayan her konuda yardımcı olan klinik hemşirelerimiz Ulviye KAPLAN ve Derya SÜLÇE'ye, klinik personellerimiz Ahmet ÖZMEN ve Halil TURGUT'a

Benden desteğini hiç esirgemeyen hep yanımda olan günlere gelmemi sağlayan aileme

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein inhibitörü (BPI) ve interlökin-1beta (IL-1 β) düzeylerinin periodontal hastalığa etkisinin periodontal açıdan hasta bireylerde tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen 30 periodontitis hastası birey dahil edilmiştir. Bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi, plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlanabilir cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), sondlamada kanama (SK) klinik parametreleri ölçülmüştür. DOS örnekleri kâğıt şerit yöntemiyle alınmıştır. Aynı işlemler cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6.hafta ve 6.ayda tekrarlanmıştır. Örneklerin analizleri için ELİSA yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: DOS IL-1 β seviyeleri cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. hafta ve 6. ayda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştür. 6. hafta ile 6. ay arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür. DOS BPI seviyeleri ise cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6.hafta ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştür ancak 6.hafta ile 6.ay arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tüm klinik parametreler 6.hafta ve 6.ayda anlamlı bir şekilde azalmıştır. ($p<0.05$)

Sonuç: Periodontitis hastalarına uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi, hastaların DOS BPI seviyelerini tedavi sonrası 6. hafta ve 6. ayda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürmüştür. BPI molekülünün periodontal tedavi üzerindeki etkisini araştırarak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: BPI, periodontitis, IL-1 β ,

ABSTRACT

Objective: It is the evaluation of periodontal disease effect of bactericidal permeability protein inhibitor (BPI) and interleukin-1beta (IL-1 β) levels in gingival crevicular fluid (GCF) before and after treatment in patients with periodontal disease.

Method: Thirty systemically healthy and non-smoking individuals with periodontitis were included in the study. Before non-surgical periodontal treatment, the clinical parameters of plaque index (PI), gingival index (GI), probing pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP) were measured. The gingival fluid samples were taken using the paper strip method. The same procedures were repeated at 6 weeks and 6 months after non-surgical periodontal treatment. ELISA method was used for the analysis of the samples.

Results: GCF levels significantly decreased from baseline values at 6 weeks and 6 months after periodontal treatment without GCF levels. A truly significant decrease was seen between the 6th week and the 6th month. GCF BPI levels decreased statistically significantly at 6 weeks and 6 months after non-surgical periodontal treatment, but there was no significant difference between 6 weeks and 6 months. All clinical parameters decreased significantly at 6 weeks and 6 months. ($p < 0.05$)

Conclusion: Non-surgical periodontal treatment applied to patients with periodontitis significantly decreased the GCF BPI levels of the patients at the 6th week and 6th month after the treatment compared to the baseline values. More studies are needed to investigate the effect of the BPI molecule on periodontal treatment.

Keywords: Periodontitis, BPI, IL-1 β

İÇİNDEKİLER	
ÖZET	I
ABSTRACT	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER ve KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Hastalıklar	3
2.2. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkların Sınıflandırılması	3
2.2.1. Periodontal Sağlık	5
2.2.2. Gingivitis	5
2.2.3. Periodontitis	6
2.3. Periodontal Hastalıkların Etyolojisi ve Patogenezi	6
2.3.1 Başlangıç Lezyonu	10
2.3.2. Erken Lezyon	11
2.3.3. Yerleşik Lezyon	12
2.3.4 İlerlemiş Lezyon	12
2.3.5 Periodontal Hastalıklarda Sitokinler	13
2.3.6 IL-1 β	14
2.3.7 Periodontal Hastalıklarda BPI	15
2.4 Periodontitisin Tedavisi	17
2.4.1 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	20
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	20
3.3. Klinik Değerlendirmeler	21
3.3.1 Pİ	21
3.3.2 Gİ	22
3.3.3 SCD	22
3.3.4. KAS	22
3.3.5 Mobilite	23
3.3.6 SK	23
3.4. Tedavi Protokolü	23
3.5. Biyokimyasal Analizler	25
3.5.1. DOS Örneklerinin Toplanması ve Miktarlarının Ölçülmesi	28
3.5.2. DOS Örneklerinin Hazırlanması	28
3.5.3. DOS Sıvısı Örneklerinin Biyokimyasal Analizi	28
3.5.3.1. IL-1 β Miktarının Belirlenmesi	29
3.5.3.2. BPI Miktarının Belirlenmesi	31
3.6. İstatiksel Analizler	31
4. BULGULAR	33
4.1. Demografik Bulgular	33
4.2. Klinik Bulgular	33
4.2.1 SCD Verilerinin Değerlendirilmesi	33

4.2.2. KAS Verilerinin Değerlendirilmesi	34
4.2.3. Pİ Verilerinin Değerlendirilmesi	35
4.2.4. Gİ Verilerinin Değerlendirilmesi	36
4.2.5. SK Verilerinin Değerlendirilmesi	37
4.3. Biyokimyasal Bulgular	38
4.3.1 DOS Hacmi Verilerinin Değerlendirilmesi	39
4.3.1. DOS IL-1 β Verilerinin Değerlendirilmesi	39
4.3.2. DOS BPI Verilerinin Değerlendirilmesi	40
4.4 Örneklem Bölgelerinin Klinik Analizleri	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51
EKLER	60
EK-1 Etik Kurul Onay Belgesi	60
EK-2 Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	62
EK-3 Hasta Anamnez ve Periodontal İndeks Formu	65
ÖZGEÇMİŞ	66

SİMGELER ve KISALTMALAR

A.actinomycetemcomitans	Aggregatibacter Actinomycetemcomitans
Ark	Arkadaşları
APCs	Antijen sunan hücreler
BPI	Bakterisidal / geçirgenlik artırıcı protein
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
ELİSA	Enzym Linked-Immuno-Sorbent Assay
F.nucleatum	Fusobacterium Nucleatum
Gİ	Gingival İndeks
GNB	Gram-Negatif Bakteri
ICAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
kD	Kilodalton
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAF	Lenfosit aktive edici faktör
LBP	Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LPS	Lipopolisakkarit
µl	Mikrolitre
mm	Milimetre
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NET	Nötrofil extrasellüler tuzak

PAF	Platelet aktive edici faktör
PAMP	Patojen ile ilişkili moleküler paternler “pathogen related molecular patterns”
P. gingivalis.	Porphyromonas gingivalis
Pg	Pikogram
PGE2	Prostaglandin E2
Pİ	Plak İndeksi
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
PRR	Patojen tanıyan reseptörler “pathogen recognition receptors”
SCD	Sondlanabilir Cep Derinliği
SK	Sondlamada Kanama
Sn	Saniye
TGF	Transforme edici büyüme faktörü “transforming growth Factor”
Th	Yardımcı T hücresi “t helper cell”
TLR	Toll-Like Reseptör
TNF	Tümör nekroz faktörü “tumor necrosis factor”
T. denticola	Treponema Denticola
T. forsythia	Tannerella Forsythia
° C	Santigrat Derece

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Periodontal sağlık

Şekil 2.2. Periodontitisin Patogenezi

Şekil 2.3. BPI molekülünün gram negatif bakterilerle etkileşimi

Şekil 3.1. Williams Tipi Periodontal Sond

Şekil 3.2. Ultrasonik kazıyıcı cihaz

Şekil 3.3. Spesifik küretler

Şekil 3.4. Kâğıt stripler

Şekil 3.5. Periotron cihazı

Şekil 3.6. Hamilton #701 Şıngası

Şekil 3.7. Eppendorf santrifüj cihazı

Şekil 3.8. Biotek ELx-5 Microplate Yıkayıcı

Şekil 3.9. Durdurucu solüsyonunun ilavesini takiben rengin maviden sarıya dönüşmesi

Şekil 3.10. Biotek ELx-800 Microplate Okuyucu

Şekil 4.1. SCD verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.2. KAS verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.3. Pİ verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.4. Gİ verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.5. SK (%) verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.6. DOS hacmi (µl) verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.7. IL-1β pg/30sn. verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.8. BPI pg/30sn. verilerinin zamana göre değişim grafiği

Şekil 4.9. Örneklem bölgelerinin Pİ verilerinin zamana göre değişimi grafiği

Şekil 4.10. Örneklem bölgelerinin Gİ verilerinin zamana göre değişimi grafiği

Şekil 4.11. Örneklem bölgelerinin SCD verilerinin zamana göre değişimi grafiği

Şekil 4.12. Örneklem bölgelerinin KAS verilerinin zamana göre değişimi grafiği



TABLÖLAR

Tablo 2.1 Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkların Sınıflandırılması

Tablo2.2. Periodontitisin Evreleri

Tablo2.3. Periodontitisin Dereceleri

Tablo 3.1. Araştırma İşleyiş Süreci

Tablo 4.1. Klinik Periodontal Parametreler

Tablo 4.2. Biyokimyasal Parametreler



1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar spesifik mikroorganizmaların konakta oluşturduğu immün-enflamatuvar cevaba bağlı olarak meydana gelen kompleks biyolojik süreçlerdir. Hastalıkla meydana gelen doku yıkımında konak cevabı kritik rolü üstlenmektedir ancak hastalığın başlamasını ve ilerleyişini immün-enflamatuvar cevap kadar diyet, sigara, stres, sistemik sağlık durumu, sosyodemografik özellikler gibi genetik ve çevresel faktörler de etkiler.⁽¹⁾

Periodontal hastalıkların teşhisinde, SCD, KAS, Gİ, Pİ, SK gibi klinik periodontal ölçümler ve çeşitli radyografik analizler kullanılmaktadır. Klinik ölçümler, hastalığın şiddeti ile ilgili bilgi verirken, mevcut hastalık aktivitesi hakkında kesin bilgi vermezler.^(2, 3) SK, hastalık aktivitesinin klinik göstergesi olarak kabul edilse de hatalı pozitif sonuçlar verebilmektedir.⁽⁴⁾ Bu sebeplerden dolayı günümüzde periodontal hastalık aktivitesinin ve konak yanıtının incelenmesinde, serum, DOS ve tükürükteki bir takım biyolojik belirteçler kullanılmaktadır.⁽⁵⁾

DOS, tükürük ve serum gibi bir vücut sıvısı olup konakçı savunma mekanizmasının aktif bir bileşenidir.^(6,7) DOS'ta hastalık belirteçlerin tanımlanması, periodontal hastalıklar için güncel araştırmalarda sıklıkla tercih edilen bir tanı yöntemidir.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Doku yıkımına, spesifik mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak tarafından sentezlenen, proteinazlar, sitokinler ve prostaglandinlerin neden olduğu bilinmektedir.⁽¹¹⁾ IL-1 β enfeksiyon ve yaralanmalarda konak savunma yanıtı için çok önemli olan güçlü bir proenflamatuvar sitokindir.⁽¹²⁾ Patojenle ilişkili moleküler yapılar “pathogen related molecular patterns” (PAMP’ler) adı verilen patojenlerin taşıdığı moleküler motiflere cevap olarak pro-IL-1 β olarak adlandırılan inaktif bir 31 kDa öncüsü olarak üretilir. PAMP’ler, gen ekspresyonunu kontrol eden yolları düzenlemek için makrofajlardaki patojen tanıyan reseptörler “pathogen recognition receptors” (PRR’ler) vasıtasıyla hareket eder.⁽¹³⁾ IL-1 β , doğal bağışıklık cevabı ile yakından ilişkilidir. Doku hasarı ve enflamatuvar değişikliklere neden olan diğer mediyatörlerin salgısını ve sentezini arttırmaktadır. Prostaglandin E₂ (PGE₂), platelet

aktive edici faktör (PAF) ve nitroz oksit (NO) gibi doku hasarı ve enfeksiyon bölgelerinde kan akışının artmasına neden olabilecek vasküler değişiklikler yapan mediyatörlerin salınımını artırır. IL-1 β genellikle monosit, makrofaj ve nötrofil gibi hücrelerde sentezlenir. IL-1 β endotel hücrelerinden hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) salınımını artırır ve kemokin özelliğinde olan IL-8 salınımını stimüle ederek dokulara nötrofil infiltrasyonunu kolaylaştırır. IL-1 β en çok PGE₂ olmak üzere diğer proenflamatuvar sitokinlerle kemik yıkımını artırmak için etkileşim içindedir.⁽¹⁴⁾

Antimikrobiyal proteinler ve peptitler (AMP'ler); bakteri ve diğer mikroorganizmaların oluşturdukları enfeksiyonlara karşı erken dönemde görev alan bir konak savunma molekülleri sınıfıdır.⁽¹⁵⁾ AMP'lerin bir üyesi olan BPI, nötrofillerin primer (azurofilik) granüllerinin katyonik antimikrobiyal bir polipeptitidir.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ BPI, gram negatif bakterilerin (GNB) tüm lipopolisakaritlerinde (LPS) ortak olan lipit A bölgesine yüksek afinitesi ile dikkat çekmektedir. BPI, GNB endotoksini ile etkileşime girerek GNB'lere karşı sitotoksik etkilerini başlatır ve endotoksin aktivitesini güçlü bir şekilde nötralize eder.⁽²⁰⁾ Bu özellikler, BPI'nın GNB'lerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.⁽²¹⁻²³⁾ Güncel araştırmalarda periodontal hastalığa sahip bireylerde DOS ve tükürük BPI seviyeleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.^(24, 25)

Periodontal hastalıkların tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedavi, temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır.⁽²⁶⁾ Cerrahi olmayan periodontal tedavi, hastanın ağız hijyenini en iyi şekilde sağlaması için gerekli eğitimin verilmesini, hastalığa yol açan mikroorganizma ve ürünlerinin mekanik yolla ortamdan uzaklaştırılarak dişeti oluştuktaki patojen mikroorganizma türlerinin azaltılmasını ve bunların birikimine yol açan ve hastalığın ilerlemesine neden olan lokal faktörlerin eliminasyonunu içermektedir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi subgingival mikrobiyal plağın, kök yüzeyindeki kalsifikasyonların ve kontamine sementin mekanik olarak uzaklaştırılmasıdır.^(27, 28)

Bu çalışmanın amacı, BPI molekülünün periodontitisin tedavisindeki rolünün anlaşılması ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin DOS'taki BPI ve IL-1 β seviyelerinin üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, diş ve destek dokularını etkileyen multifaktöriyel enflamatuvar hastalıklardır. Alveolar kemiğin rezorbsiyonuna, diş mobilitesinin artmasına, diş kaybına ve sonunda dentisyonun işlevini yitirmesine neden olurlar.⁽²⁹⁾ Sistematik bir derlemede, periodontitisin insanlığın en yaygın altıncı hastalığı olduğu bildirilmiştir.⁽³⁰⁾ Bu hastalık dünya popülasyonunun %10-15 ini etkilemekte olup; yetişkinlerde görülen diş kaybının en önemli sebeplerinden biridir.⁽³¹⁾

Periodontal hastalıkların başlaması için spesifik periodontal patojenlerin ortamda bulunması gerekmektedir. Fakat hastalığa bağlı oluşan doku yıkımının miktarı ve hızını konağın verdiği yanıt belirlemektedir.⁽³²⁾ Periodontal hastalıkların başlamasında ve gelişmesinde rol oynayan mikroorganizmalar ve bunların ürettiği toksinler, enzimler ve benzeri ürünler, konak kaynaklı enzimlerle birlikte doğal (nonspesifik) ve kazanılmış (spesifik) konak savunmasını aktive eder. Konak yanıtı, dişeti dokularını lokal mikrobiyal saldırıya karşı koruyarak doku içerisinde patojen mikroorganizmaların yayılmasını önlediği gibi diğer bir yandan periodontal doku hücrelerine ve bağ dokusu yapılarına zarar vererek periodontal ligament, alveol kemiği ve sement dokusunun yıkımına neden olur.⁽³³⁾

Periodontal hastalıklar epizodik ve kronik doğasının yanı sıra bireyler arasında farklı ilerleme gösterebilir; aynı bireyde, farklı dişlerde hastalığın şiddeti ve yaygınlığı farklı olabilir. Hastalığın tanısında kullanılan sondalanabilir cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı miktarı, dişeti kanamasının olup olmaması, alveol kemiğinin seviyesinin radyografik olarak değerlendirilmesi gibi ölçümler geçmişte oluşan yıkım hakkında bilgi verirken hastalığın aktif ve pasif evrelerinin kesin ayrımı hakkında yeterli bilgi sağlamaz.⁽³⁴⁾

2.2. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal ve peri-implant hastalıkların ve durumların tanımlanması ve sınıflandırılması, hastalığın teşhis ve etkinliğinin değerlendirilmesi, tedavinin başarılı olup olmadığının değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır ve günümüze kadar pek çok farklı sınıflandırma kullanılmıştır. Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu 2018 yılında periodontal hastalık ve durumların 1999 yılında yapılmış olan sınıflandırılmasını güncelledi ve peri-implant hastalıkları ve koşulları için yeni bir sınıflama geliştirdi.⁽³⁵⁾

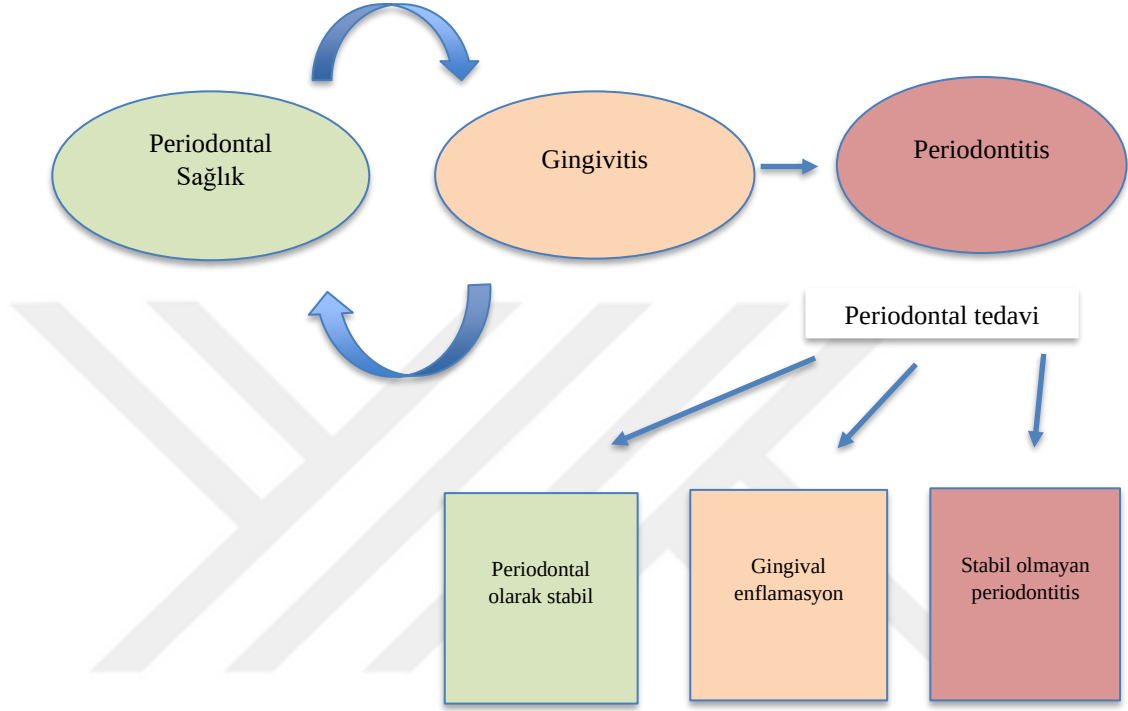
I- Periodontal Durumlar ve Hastalıklar	
A) Periodontal Sağlık, Gingival Durum ve Hastalıklar	
1. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	
1.1. Bozulmamış Periodonsiyum Varlığında Gingival Sağlık	
1.2. Azalmış Periodonsiyum Varlığında Gingival Sağlık	
1.2.1. Stabil Periodontitis Hastası	
1.2.2. Periodontitis Olmayan Hasta	
2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis	
2.1. Sadece Biyofilmle İlişkili Gingivitis	
2.2. Sistemik ya da Lokal Risk Faktörleri ile İlişkili	
2.3. İlaça Bağlı Dişeti Büyümeleri	
3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalılar	
3.1. Genetik/Gelişimsel Rahatsızlıklar	
3.2. Spesifik Enfeksiyonlar	
3.3. Enflamatuvar ve İmmün Durumlar	
3.4. Reaktif Durumlar	
3.5. Neoplazmlar	
3.6. Hormonal, Beslenme ve Metabolik Hastalıklar	
3.7. Travmatik Lezyonlar	
3.8. Dişeti Renklenmeleri	
B) Periodontitis	
1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	
1.1. Nekrotizan Gingivitis	
1.2. Nekrotizan Periodontitis	
1.3. Nekrotizan Stomatit	
2. Periodontitis	
2.1. Durum; Olayın Şiddetine ve Karmaşıklığına Bağlı (Evre 1,2,3,4)	
2.2. Genişlik ve Yayılıma Göre (Lokalize, Generalize, Molar-İnsizör Yayılımlı)	
2.3. Derece; Tedaviye Cevaba Göre, Süreci Belirleyen Kanıtlara ve Risk Faktörlerine Göre (Derece A, B, C)	
3. Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olarak Periodontitis	
C) Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	
1. Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Durumlar veya Hastalıklar	
1.1. Periodontal Enflamasyonu Etkileyerek Periodontal Doku Yıkımını Major Olarak Etkileyen Sistemik Bozukluklar	
1.1.1. Genetik Bozukluklar	
1.1.2. Kazanılmış İmmün Yetmezlik Hastalıkları	
1.1.3. Enflamatuvar Hastalıklar	
1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezini Etkileyen Diğer Sistemik Bozukluklar	
1.3. Periodontitisten Bağımsız Olarak Periodontal Dokuların Kaybına Neden Olan Sistemik Bozukluklar	
1.3.1. Neoplazmlar	
1.3.2. Periodontal Dokuları Etkileyen Diğer Bozukluklar	
2. Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar	
3. Mukogingival Durumlar ve Deformiteler	
4. Travmatik Okluzal Kuvvetler	
5. Diş ve Protez Kaynaklı Faktörler	
II- Peri-implant Durumlar ve Hastalıklar	
A) Peri-implant Sağlık	
B) Peri-implant Mukozitis	
C) Peri-implantitis	
D) Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Bozuklukları	

Tablo 2.1 Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkların Sınıflandırılması ⁽³⁵⁾

2.2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, klinik olarak dokularda enflamasyonun saptanmadığı durumu ifade eder. Dokuyla immün sistem arasında bir denge durumu söz konusudur. Periodontal

sağlık, klinik ataşman kaybı veya kemik kaybı olmayan bir periodonsiyumda; periodontitis olmayan ama azalmış bir periodonsiyumda ve periodontal olarak stabil olan periodontitis öyküsü olan hastalarda bulunabilir. Periodontal sağlık veya stabil bir periodonsiyum, $SCD \leq 3$ mm olan ve SK skoru <10 olan durumlar olarak tanımlanmıştır.⁽³⁶⁾



Şekil 2.1 Periodontal sağlık⁽³⁶⁾

2.2.2. Gingivitis

Gingivitis, dişetlerindeki enflamasyon durumunu ifade eder ancak bu enflamasyona doku yıkımı eşlik etmez. Dişetindeki mevcut enflamasyonu değerlendirmek için SK skoru (%) kolay ve objektif bir şekilde uygulanabilir bir metottur. Gingivitis, plağa bağlı gingivitis ve plağa bağlı olmayan gingivitis olarak iki gruba ayrılır. Plağa bağlı olmayan gingivitis, plağın neden olmadığı ve genellikle plak uzaklaştırıldıktan sonra iyileşmeyen durumları ifade eder. Bu tür lezyonlar, oral kavitede lokalize olabilir ve sistemik bir durumun görüntüsü olarak oluşabilir. Plağa bağlı gingivitis çeşitli klinik belirti ve semptomları vardır ve hem lokal predispozan faktörler hem de sistemik modifiye edici faktörler hastalığın ilerlemesini etkileyebilir.⁽³⁶⁾

2.2.3. Periodontitis

Periodontitis; diş ve destek dokularına patojen bakterilerin adezyon ve kolonizasyonu ile oluşan enflamatuvar bir hastalıktır.⁽³⁷⁾ Enflamasyon, alveolar kemik, sement ve periodontal ligament gibi destek dokularda yıkım meydana getirir.⁽³⁸⁾ Klinik ataşman ve diş kayıplarıyla sonuşlanan periodontitis için en önemli hazırlayıcı faktör tartışmasız kötü oral hijyendir. Periodontitis lezyonlarının temel etiyolojik faktörü dişler üzerinde organize olan ve yapısında çok sayıda patojenik bakteriyi içeren mikrobiyal dental plaktır.⁽³⁹⁾ Periodontal hastalıkların başlaması için bakteriyel plak varlığı zorunlu olsa da, periodontitisin klinik belirtileri olan periodontal cep oluşumu, ataşman kaybı ve alveolar kemik yıkımı konak kaynaklı immün enflamatuvar olayların bir sonucudur.⁽⁴⁰⁾ Periodontal hastalığın ilerleyişi genetik, yaş, cinsiyet, sigara, sosyoekonomik faktörler ve çeşitli sistemik hastalıklar gibi temel risk faktörleri ile ilişkilidir.⁽⁴¹⁾

Periodontitis, genel itibariyle epizodik bir hastalıktır. Hızlı doku yıkımının olduğu kısa zaman dilimlerini, tamir fazları izler. Ardından hastalığın remisyonda olduğu bir dönem gelir.⁽⁴²⁾ 2018 yılında yapılan periodontoloji alıştayında, mevcut bilgilerle tutarlı olacak şekilde periodontitisin; nekrotizan periodontitis⁽⁴³⁾, sistemik hastalıkların bir görüntüsü olarak periodontitis⁽⁴⁴⁾ ve periodontitis adıyla  formu tanımlanmıştır. Daha önce “kronik” veya “agresif” olarak adlandırılan hastalık tanımları terk edilerek, periodontitis çatısı altında birleştirilmiş ve esas olarak evreleme ve derecelendirme sistemine dayanan yeni bir sınıflandırma üzerinde fikir birliğine varılmıştır.⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾

Evre (stage), büyük ölçüde hastalık şiddeti ve hastalık yönetiminin zorluğuna bağlıdır. Derece (grade), hastalık ilerleme hızına ilişkin geçmişe dayalı bir analiz, tedavide beklenen kötü sonuçların ve hastalığın veya tedavinin olumsuz olarak etkileyebilecek risklerin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlar.^(45, 49) Evrelendirmede periodontal hastalık birçok değişken göz önüne alınarak 4 aşamaya ayrılır. Bu ayrımnda kemik kaybının derecesi, miktarı ve yüzdesi, sondlama derinliği, açısal kemik defektlerinin varlığı ve kapsamı ve furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve periodontitise bağlı diş kaybı tespit edilir.

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	En büyük kayıp bölgesindeki interdental KAK	1- 2 mm	3 -4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal üçlüde (<15%)	Koronal üçlüde (15%-33%)	Kökün orta üçlüsüne uzanan veya geçen	Kökün orta üçlüsüne uzanan veya geçen
	Diş Kaybı	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok	Periodontitis nedeniyle ≤4 diş kaybı	Periodontitis nedeniyle ≥5 diş kaybı
Karmaşıklık	Lokal	Maksimum sondlama derinliği ≤4 mm ve çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maksimum sondlama derinliği ≤5 mm ve çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: Sondlama derinliği ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Furkasyon problemi sınıf II veya III Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak: Daha kapsamlı rehabilitasyona ihtiyaç vardır: Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (diş mobilitesi derece ≥2) Şiddetli kret kaybı Kapanış düzensizlikleri 20' den daha az kalan diş (10 karşılıklı çift)
Kapsam ve Dağılımı	Evrelere tanımlayıcı olarak eklenmelidir	Her evre için, lokalize (ilgili dişlerin <% 30'u), generalize veya molar / kesici paterni olarak tanımlayınız.			

Tablo2.2. Periodontitisin Evreleri ⁽⁴⁵⁾

Derecelendirme sisteminde hastalığın riski belirlenir (derece A- düşük risk, derece B- orta risk, derece C- yüksek risk). Hastanın sağlık durumu, sigara kullanımı, periodontal hastalığın ilerleme hızı gibi durumlar değerlendirilir.⁽⁴⁵⁾

Periodontitis Derecesi			Derece A: Yavaş İlerleme	Derece B: Orta İlerleme	Derece C: Hızlı İlerleme
Primer Kriter	İlerlemenin direk kanıtları	Longitudinal veriler (radyografik kemik kaybı veya KAL)	5 yıldan fazla kayıp olmadığının kanıtı	5 yıldan fazla <2 mm kayıp	5 yıldan fazla ≥2 mm kayıp
	İlerlemenin indirek kanıtları	% kemik kaybı / yaşı	<0.25	0.25 - 1.0 arası	>1.0
		Vaka Fenotipi	Düşük seviye yıkım ile beraber ağır biofilm eklentileri	Biyofilm eklentileriyle orantılı yıkım	Yıkım biyofilm eklentilerine verilen beklentiyi aşar: Hızlı progresyon ve / veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller.(örn. molar / kesicilerde; standart bakteriyel kontrol terapilerine beklenen yanıt eksikliği)
Derece Modifiye Ediciler	Risk faktörleri	Sigara kullanımı	Sigara kullanımı yok	Sigara kullanımı <10 sigara/gün	Sigara kullanımı ≥10 sigara/gün
		Diyabet	Normoglisemik / diyabet tanısı yok	HbA1c <7.0% olan diyabet hastası	HbA1c ≥7.0% olan diyabet hastası

Tablo 2.3. Periodontitisin Dereceleri ⁽⁴⁵⁾

2.3. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontal hastalıkların patogenezi anlamak için, bağışıklık sisteminin mikrobiyal enfeksiyonlara karşı meydana getirdiği yanıt iyi anlaşılmalıdır.⁽⁵⁰⁾ Periodontal sağlık enfeksiyonlarla immün yanıt arasındaki bir denge durumudur. Bu dengenin, proenflamatuvar ve antienflamatuvar eylemlerin arasında optimal bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir.⁽⁵¹⁾ Periodontal immünite, istilacı türleri ve onların oluşturduğu patojenleri kontrol altında tutmayı amaçlayan doğal ve kazanılmış immün yanıtları içerir.⁽⁵²⁾

Yapılan çalışmalarda ağız içerisinde 700'den fazla mikroorganizma türü tespit edilmiştir⁽⁵³⁾ ancak periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde primer etiyolojik ajan spesifik bakterilerdir.⁽³²⁾ Bakteriler dış yüzeyinde bir araya gelerek üç boyutlu, kompleks biyofilm olarak adlandırılan organize bir yapı meydana getirmektedir.⁽⁵⁴⁾ Periodontitis, bu yapı içerisinde bulunan; *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis*

(*P.gingivalis.*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Spiroketler*, *Prevotella intermedia* (*P.intermedia.*), *Treponema denticola* (*T.denticola*),^(33, 55) gibi subgingival biyofilm üzerindeki bakteriler tarafından başlatılmaktadır. Mikrobiyal dental plakta bulunan bakterilerin hastalık oluşturma kabiliyetleri bu bakterilerin virölans faktörleriyle direkt olarak ilişkilidir. Bu faktörler mikroorganizmaların kolonizasyonunu, dokuya invazyonu ve yayılmasını, doğrudan ya da dolaylı olarak yıkımın şiddetini belirlerler.⁽⁵⁶⁾ Biyofilm içinde bulunan bakteriler, salgıladıkları patojenler vasıtasıyla periodonsiyumdaki enflamatuvar cevabı aktive eder. Bu bakteriler, birleşim epitelini geçebilecek düzeyde ürün salgılayabilir. Bunlar hücreler için toksik etkieri olan bütirik ve propiyonik asit gibi yağ asitleri, peptidler ve GNB LPS'leridir. LPS'ler bir lipit bileşeni (lipit A) ve bir polisakkarit bileşeni bulunan büyük hacimli moleküllerdir. GNB'lerin dış membranında bulunurlar ve doku hücrelerinde güçlü bir immün cevap oluştururlar. İnsan immün sistemi, Toll like reseptörleri (TLR) vasıtasıyla LPS'yi tanımak için özelleşmiştir.⁽⁵⁷⁾ TLR'ler, transmembran glikoproteinleridir ve fagositler (nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından salgılanırlar.^(58, 59) Bu reseptörler, patojenlerle ilişkili moleküler modellere (lipopolisakkaritler, peptidoglikana, flagellin,) bakteriyel DNA ve nükleik asitler bağlanarak doğal ve kazanılmış immün yanıtın başlamasında ve düzenlenmesinde görev alırlar.⁽⁶⁰⁾ Epitelyal bariyerde, mikrobiyal patojenler ve ürünleri tarafından bozulma meydana geldiğinde, fibroblast, osteoblast ve osteoklast gibi hücrelerin üzerinde bulunan TLR'ler de aktive olurlar.⁽⁶¹⁻⁶³⁾

Bakteriyel ürünlerin bağlantı epiteline sızması ile dokuda damarsal değişiklikler olur ve kompleman sistemi aktif hale gelir. Kompleman sistemi aktivasyonu, C3a ve C5a anaflatoksinlerini oluşturur. Anaflatoksinler, mast hücrelerinin ve lökositlerin degranüle olmasına neden olarak dolaylı bir şekilde vasküler değişiklikleri uyarırlar. Periodontal enfeksiyon ilerledikçe, dişeti bağ dokusundaki mast hücre sayısında bir artış gözlemlenir. Mast hücreleri stimüle edildiklerinde IL-4 ve IL-6, transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), transforme edici büyüme faktörü- β 'y1 (TGF β) yapısal olarak kopyalarlar. İnterferonların, IL-6 ve IL-1 ve diğer sitokinlerin kopyalanmasını indüklerler ve bunlara bağlı olarak da endotelial hücrelerden kemokinler ve selektinler salgılanırlar. Bu süreçler lökositlerin göçü için kritik bir öneme sahiptir. Bakteriyel ürünler ve kompleman sistemi yoluyla uyarılan makrofajlar, tümör nekroz faktör (TNF), IL-1 ve nötrofil kemotaksisine yol açan IL-8'i salgırlar. Bu etkilerin bir

sonucu olarak nötrofiller damarlardan geçerek ilgili bölgeye göç ederler. Nötrofil göçüne C5a anaflatoksini, IL-8 ve bakteriyel peptitlerin neden olduğu görüşü hakimdir.⁽⁶⁴⁾

Bölgeye göç eden nötrofiller bakterileri öldürmek için oksijenden bağımsız ve oksijen bağımlı yollar kullanırlar. Oksijen bağımlı yollarda NADPH oksidaz sistemi, hidrojen peroksit, süperoksit iyonu gibi reaktif oksijen moleküllerini kullanarak bakteri ölümleri meydana gelir. Bu tarz bakteri ölümleri hücre içi öldürme olarak isimlendirilir ve hücre ölümünden sorumlu enzimlerin salınımı yoluyla gerçekleşir.⁽⁶⁵⁾ Oksijenden bağımsız yolda ise nötrofiller stoplazmalarında mevcut bulunan azurofilik, spesifik ve üçüncül granülleri vasıtasıyla bakterisidal etki gösterir.⁽⁶⁶⁾ Hücre dışı öldürme olarak adlandırılan bu yolda, miyeloperoksidazlar, hidrolazlar, proteazlar, elastazlar ve kollajenazların etkileriyle hücre ölümü gerçekleştirilir⁽⁶⁵⁾. Nötrofiller, gram negatif ve gram pozitif bakteri patojenlerini yakalama kabiliyetine sahip nötrofil ekstrasellüler tuzak (NET) olarak isimlendirilen yapıları salgılamaktadırlar. Bu ayrıca patojenlere karşı yapılan savunmanın ilk adımını oluşturur. BPI, histonlar ve kromatin yapıları gibi proteinler bakterilerin öldürülmesinden sorumlu proteinler olarak görev alırlar.⁽⁶⁷⁾

NET'ler NADPH oksidazın ürettiği hidrojen peroksit bağımlı bir yoldan oluşur.⁽⁶⁸⁾ Bunun yanında NET'ler mikroorganizmalar, patojenler ve LPS, TNF gibi çeşitli proenflamatuvar mediyatörler vasıtasıyla uyarılabilirler.⁽⁶⁹⁾ Bu uyarılmanın bir sonucu olarak sonra çekirdek mevcut şeklini kaybeder ve ökromatin ile heterokromatin homojen hale gelir.⁽⁷⁰⁾ Bunların ardından nükleer ve granüler membranlar bütünlüğünü kaybeder ve parçalanır. Bunun sonucunda da NET bileşenleri hücre dışı boşluğa bırakılır ve bu şekilde “NETosis” adı verilen hücre ölümü biçimi gerçekleşir ve bunun apoptoz ya da nekroz olmadığı ileri sürülmüştür.⁽⁷¹⁾ Bu bilgiler ışığında NET'ler nötrofil fizyolojisinin ve doğal bağışıklığın önemli bir bileşeni olarak düşünülmektedir.⁽⁷⁰⁾

2.3.1 Başlangıç Lezyonu

Plak birikimini müteakip 2- 4 gün içerisinde meydana gelen subklinik bir lezyon olup akut enflamatuvar cevabın hücrelerde meydana getirdiği ödem, DOS artışı PNML göçü ve bağ dokusu yıkımı gibi hücresel değişiklikler izlenir. Enflamatuvar yanıt 3-4 gün içerisinde bağ dokusu yıkımı meydana getirebilecek seviyededir ve enflamasyon

odakları içinde %70 e varan kollajen yıkımı meydana gelmiştir. Eğer bu aşamada lezyona müdahale edilmezse enflamasyon periodontal ligament ve alveolar kemiğe doğru ilerler ve bu olaylarla eş zamanlı olarak enflamasyon odaklarında meydana gelen onarımın bir sonucu olarak skar dokusu oluşumu gerçekleşir.⁽⁷²⁾

2.3.2 Erken Lezyon

Plak birikimini müteakip 4-7 gün sonra meydana gelen bu lezyonda başlangıç lezyonunda yoğun bir miktarda görülen nötrofillerin yerini lenfositlerin aldığı görülür. Bölgede damarlanmanın artmasıyla epitel hücrelerinin arasındaki mesafe açılır ve bu durum bakteriyel ürünlerin dokuya daha fazla miktarda geçmesine sebep olur.⁽⁷³⁾

İmmünohistolojik incelemeler sonucunda bu lezyonun, T hücreleri temelli bir doku cevabı olduğu ortaya konmuştur. 4. ve 7. günlerde infiltratın yaklaşık olarak % 65'inden fazlasını lenfositler % 10'unu PMNL'ler % 5 kadarını plazma hücreleri oluşturur.⁽⁷⁴⁾

DOS içerisinde bulunan PMNL'ler plağın birikimine bağlı olarak sulkusa göç ederler. Subgingival bakteri plağı sonucu oluşan biyofilm ile doku arasına bir bariyer oluşturarak bakterilerin dokuya invazyonu engellenmeye çalışılır.⁽⁷⁵⁾

T hücre grupları, pek çok farklı sitokin salgılayabilen, doğal ve kazanılmış immün sistem içerisindeki molekülleri aktif hale getiren CD4 + T yardımcı hücreleri (Th) ve CD8 + sitotoksik T hücrelerinden (Tc) oluşur.⁽⁷⁶⁾ Enflamasyonda CD4 Th hücreleri CD8 Tc hücrelerinin yaklaşık olarak 2 katı kadar bulunur ve bu hücreler sırasıyla MHC sınıf-II (HLA-DR, DQ, DP ve I-A/I-E) ve sınıf-I (HLA-A, B, C ve H-2) antijenlerinin tanınmasında görev alan membran glikoproteinleridir.⁽⁷⁷⁾

Th hücreleri içinde Th1, Th2 ve Th17 hücreleri, düzenleyici T hücreleri ve foliküler yardımcı hücreler gibi pek çok alt hücre grubu bulunmaktadır ve bunlardan Th1 IL-2 ve INF- γ üretimini gerçekleştirerek hücresel düzeyde bağışıklığa katkı sağlarken, Th2 hücre grubu ise IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 üretimini sağlayarak B hücresi temelli olan humoral bağışıklığa katkı sağlar.⁽⁷⁸⁾ Aynı zamanda Tc hücreleri de IL-10, INF- γ üretebilmektedir.⁽⁷⁹⁾ Dendritik hücreler yüksek antijen yakalama yetenekleri sayesinde içlerine aldıkları antijenleri, T₀ ve Th hücrelerine sunabilmek amacıyla lenfatik

dolaşıma çıkarlar ve lenf nodlarına göç ederler. Dendritik hücrelerin ürettiği TNF- α ve IL-1 β ve benzeri sitokinler Langerhans hücrelerini aktifleştirir.⁽⁸⁰⁾

CD4 Th hücreleri tarafından üretilen INF- γ mikroorganizmaların nötrofiller ve makrofajlar tarafından fagositozu, hücre içi öldürmeyi, NET oluşumunu ve sitokin üretimini arttırarak enflamasyonu kontrol altına almaya çalışır. Gingivitis iyi kontrol altına alınabilmesine rağmen eğer plak ile olan kontak devam ederse, kollajen kaybına atışman kaybı eşlik etmeye başlar.⁽⁸¹⁾

2.3.3 Yerleşik Lezyon

Mevcut lezyon bu aşamada gingivitisten periodontitise doğru bir geçiş gösterir ve birleşim epitelinin apikale göçü izlenir. Bu aşamada lezyonda plazma hücreleri baskındır ve hücrelerin yaklaşık olarak % 50 sini oluşturur.⁽⁸²⁾

PNML'ler oluşturdukları bariyeri yeniden oluşturabilmek için epitel hücreleri gibi apikale göç ederler ⁽⁷⁵⁾. Buna paralel olarak cep epiteli oluşumu meydana gelir. Bağ dokusunda hücre proliferasyonu ve hücre göçü meydana gelir ⁽⁷²⁾. İntegrin ve diğer yüzey adezyon moleküllerinin salınımı gerçekleşir.⁽⁸³⁾

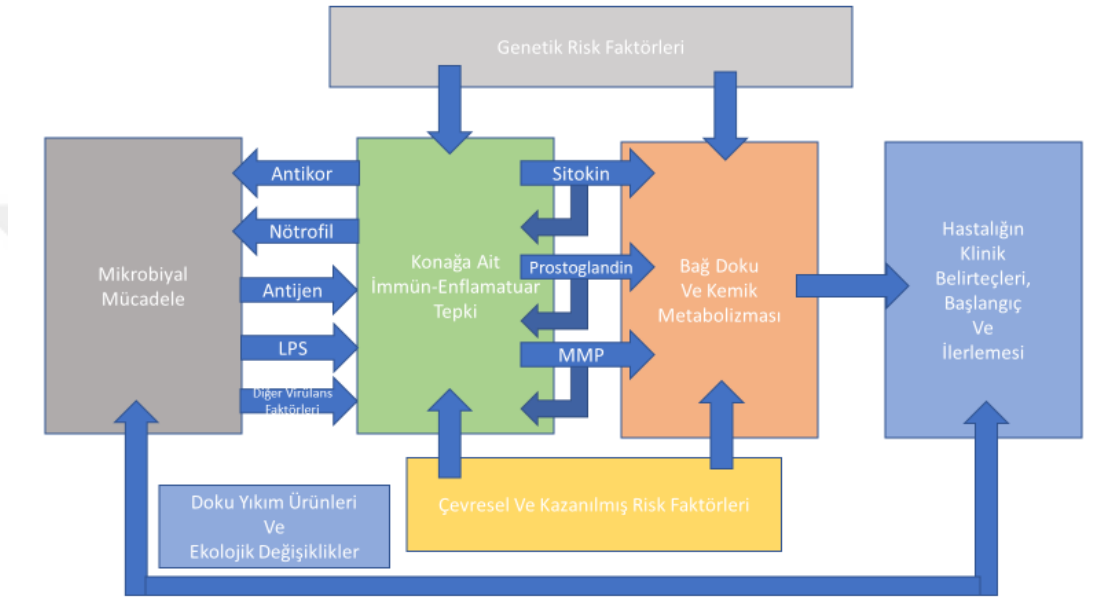
2.3.4 İlerlemiş Lezyon

Lezyonda bu aşamada periodontitis şiddetlenir. Hücre kompozisyonu yerleşik lezyona benzer olmakla beraber B hücreleri ve plazma hücrelerinin yoğunluğu artış göstermiştir.⁽⁸²⁾ Bu aşamada alveolar kemik yıkımı başlamış olup bağ dokusunun dış zarı yok olmuştur. Lezyon enflame olmamış fibroz bir bağ dokusu tarafından çevrelenerek sınırlanmıştır. Lezyon ilerlemeye devam ederse alveolar kemik kaybına kadar giden bir süreç gerçekleşir.⁽⁷⁵⁾

Hümmoral savunmada görev alan B hücreleri kemik iliği kökenli olup lenfoid dokulara göç ederler. B hücreleri diğer antijen sunan hücrelerden farklı olarak antijenleri hücre zarında bulunan immunoglobulin reseptörü vasıtası ile yakalar. B hücreleri antijenlere karşı spesifiktir. Bu hücreler antijenle karşılaşmalarını takiben aktive hale gelip prolifer olurlar. Bu süreci olgunlaşma, izotop değişimi ve antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşmesi takip eder.⁽⁸²⁾ B hücrelerinin, plazma hücrelerine farklılaşmalarında Th2 hücreleri rol oynar.⁽⁷⁵⁾ B hücre aktivasyonu aynı zamanda dokuda yıkıma sebep olan pek çok sitokinin yüksek miktarlarda üretilmesine neden

olur. Periodontal hastalıklarda IL-1 üretiminin kaynağının B hücreleri olduğu düşünülmektedir.

Plazma hücreleri TNF- α , IL-6, IL-10 ve TGF- β gibi sitokinlerin üretimini sağlar. TNF- α , matris metalloproteinazların ekspresyonunu indükleyerek hücre dışı matriksin turnoverını düzenlerken, TGF- β , bu matris metalloproteinazların (MMP'ler) sentezini ve salgılanmasını baskılar.⁽⁸²⁾



Şekil 2.2. Periodontitisin Patogenezi ⁽³⁹⁾

Periodontal hastalıkta meydana gelen yıkımı genel olarak özetlemek gerekirse; subgingival plak tarafından oluşturulan mikrobiyal yük, periodontal dokularda artmış bir konak immün-enflamatuvar yanıt ile sonuçlanır. Bu yanıt periodontal dokularda yüksek konsantrasyonlarda enflamatuvar sitokinler (örn., IL'ler), prostanooidler (örn., PGE₂) ve enzimlerin (örn., MMP'ler) aşırı üretimi ile karakterizedir.⁽⁸⁴⁾

2.3.5 Periodontal Hastalıklarda Sitokinler

Sitokinler, enflamasyonda ve konak bağışıklığında önemli bir role sahip, hücreler arasında sinyal iletilmesinde görev alan çözünür, küçük polipeptit yapısında proteinlerdir.⁽⁸⁵⁾ Bu moleküller, konak bağışıklık sistemi ve konağın enflamatuvar yanıtının şiddetini ve süresini belirlerler. İltihabi olaylar ve yara iyileşme mekanizmalarını yönetir ve yönlendirirler.⁽⁸⁶⁾

Sitokinler hedef hücredeki spesifik reseptörlerine bağlanarak sinyal yolunu başlatırlar.⁽⁶⁹⁾ Düşük konsantrasyonlarda bile çok etkilidirler. Sitokinler, lökosit ve diğer hücrelerin hareketlerine, farklılaşmalarına ve gelişmelerine katkıda bulunur. Böylece konağın zarar verici etkenlere ve antijenlere karşı cevaplarını düzenler ⁽⁸⁷⁾. Sitokinler dokularda geçici olarak üretilirler ve ilk etkilerini yine üretildikleri dokuda lokal olarak gösterirler. Ortama salındıklarında diğer hücrelerin aktivitelerini de etkileyebilmektedirler. Sitokinler, enflamasyona sonradan dahil olan hücrelerin (nötrofil, makrofaj, lenfosit) yanı sıra periodonsiyumda her zaman var olan hücreler (fibroblast, epitelial hücre) tarafından da üretilirler.⁽⁷²⁾

Antijen uyarımı sonucu aktive olan B ve T hücreleri de sitokin salgılamaktadırlar. Bir tek sitokin bile farklı birçok hücrenin farklılaşma ve gelişmesini uyurabildiği görülmüştür. Bir sitokin farklı hücrelerde farklı etkilere neden olabilmektedir. Sitokinlerin kendi aralarında kompleks bir etkileşim sistemleri vardır. Aynı hücreden salınan iki farklı sitokin aynı etkiyi gösterebilirken, farklı hücrelerden salınan iki farklı sitokin de aynı etkiyi gösterebilirler. Bazı durumlarda da aynı hücreden salınan farklı sitokinler antagonist etki gösterebilirler.⁽⁸⁷⁾

Sitokinler; sinyal üretir, sinyali yayar ve bağışıklık yanıtını güçlendirir, enfeksiyon ile savaşta ve enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde önemlidir. Ancak, kronik enflamasyonda sitokinlerin uzamış ve aşırı salınımı, periodontal hastalığın klinik belirtileri ile karakterize doku hasarına yol açan derin biyolojik etkilere de sahiptir. Bazı sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) proenflamatuvar fonksiyon görürken, bazıları da (TGF- β , IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-11) antienflamatuvar fonksiyonlara sahiptirler. Bu sitokinler enflamatuvar lezyonlarda lokal ya da sistemik olarak üretilir ve doku yıkımına katkıda bulunurlar.⁽⁸⁸⁾

DOS'ta sitokinlerin varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.⁽⁸⁹⁾ DOS'ta bulunan ve periodontitis için önemli diagnostik belirteçler olarak IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α ilk incelenen sitokinler olarak bilinmektedir.⁽⁹⁰⁾

2.3.6 IL-1 β

IL-1 β , katabolin olarak da bilinen, vücutta IL-1 β geni tarafından şifrelenen IL-1 ailesinin üyesi olan bir sitokindir. IL-1 1972'de Igal Gert tarafından keşfedilmiştir ve lenfosit aktive edici faktör (LAF) adı verilmiştir. 1985 yılında α ve β olmak üzere iki

farklı formu tanımlanmıştır. IL-1 β daha aktif olmakla birlikte her ikisi de proenflamatuvar etkiye sahiptir. Bu sitokin aktif makrofajlar tarafından bir propolein olarak üretilir, caspase 1 (CASP1/ICE) tarafından aktive edilir.⁽⁹¹⁾

IL-1 β bağışıklık ve enflamasyonda anahtar role sahiptir, doğal bağışıklık cevabı ile yakından ilişkilidir. Doku hasarı ve enflamatuvar değişikliklere neden olan diğer mediyatörlerin salgısını ve sentezini arttırmaktadır. PGE₂, PAF ve NO gibi doku hasarı ve enfeksiyon bölgelerinde kan akışının artmasına neden olabilecek vasküler değişiklikler yapan mediyatörlerin salınımını artırır. IL-1 β genellikle monosit, makrofaj ve nötrofil gibi hücrelerde sentezlenir. IL-1 β endotel hücrelerinden ICAM-1 salınımını artırır ve kemokin özelliğinde olan IL-8 salınımını stimüle ederek etkilenmiş dokulara nötrofil infiltrasyonunu kolaylaştırır. IL-1 β en çok PGE₂ olmak üzere diğer proenflamatuvar sitokinlerle kemik yıkımını artırmak için etkileşim içindedir.⁽¹⁴⁾

IL-1 β kazanılmış bağışıklıkta etkili olan bir mediyatördür. Antijen sunan hücre (APCs)'nin uyarılmasında, IL-6'nın makrofajlardan salınmasında ve T hücrelerinin antijen aracılı stimülasyonunun artırılmasında düzenleyici olarak görev alır. IL-1 β 'nın periodontal hastalıktaki yeri geçmişte pek çok araştırmaya konu olmuştur.^(92, 93) IL-1 β keratinositlerin, fibroblastların ve endotelyal hücrelerin çoğalmasını indükler ve fibroblastlardan tip 1 kollajen, hyaluronat, fibronektin ve PGE₂ sentezini artırır. Bu nedenle periodontal doku hemostazı için önemli bir sitokindir.⁽⁹⁴⁾

IL-1 β periodontal doku yıkımının patojenik mekanizmasında öncü rol oynadığı belirlenmiştir. Periodontal hastalığın şiddeti bu sitokinin aktivitesi ile değerlendirilebilir. Periodontal hastalıklı dokularda enflamasyonun şiddeti DOS'taki IL-1 β aktivitesi ile ölçülebilir.⁽⁹⁵⁾

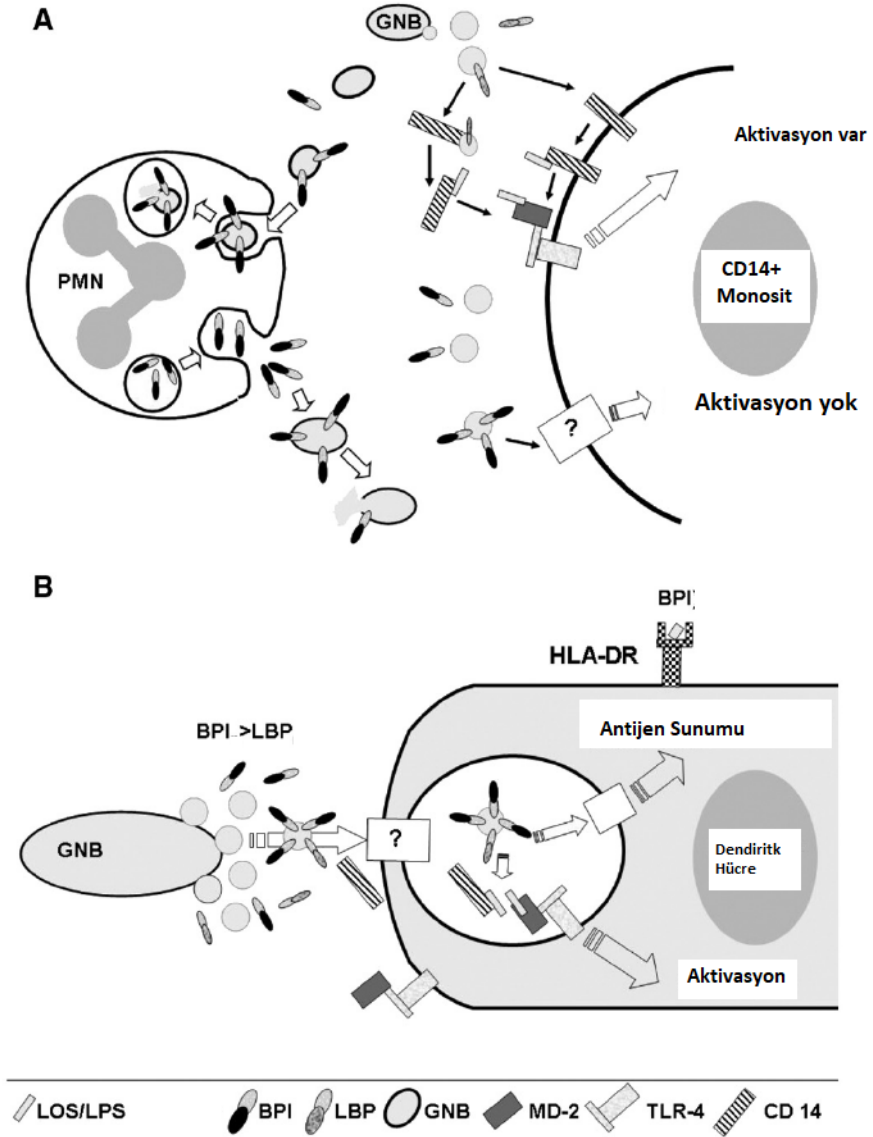
2.3.7 Periodontal Hastalıklarda BPI

Antimikrobiyal proteinler ve peptitler (AMP'ler); bakteri ve diğer mikroorganizmaların oluşturdukları enfeksiyonlara karşı erken dönemde görev alan bir konak savunma molekülleri sınıfıdır.⁽¹⁵⁾ AMP'ler tipik olarak mikrobiyal yüzeyler üzerinde negatif yüklü yapıları bağlayan membran aktif katyonik moleküllerdir. Bazı AMP'lerin, kemoatraktanlar gibi davranmayı içeren ek immünmodülatör fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir.^(96, 97)

BPI, nötrofil primer (azurofilik) granüllerinin 55-kDa'lık bir katyonik antimikrobiyal polipeptididir. İnsanlarda bu protein, monositler, eozinofiller, fibroblastlar ve epitel hücrelerinde salgılanır.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ BPI, GNB'lerin tüm LPS'lerinde ortak olan lipid A bölgesi için yüksek afinitesi ile dikkat çekmektedir. Bu etkileşim, doğrudan antimikrobiyal aktivite, LPS bağlanmasıyla endotoksik aktiviteyi nötralize etme ve opsonik aktivite ile antienfektif aktivitelerini içerir.^(98, 99)

BPI, LPS lipid A bölgesi için yüksek afiniteye sahiptir. Bunun sonucu olarak BPI'nin sitotoksik aktivitesi GNB'leri hedefler.⁽¹⁰⁰⁾ BPI'nin GNB'lerin membranına bağlanması, bakterinin membran bütünlüğünün kaybına ve elektrokimyasal gradyanların dağılmasına neden olur ve bu süreç bakterinin ölümü ile sonuçlanır.⁽¹⁰¹⁾

BPI'nin aktivitesi, hücre dışı faktörler tarafından artırılır (kompleman sistemi, fosfolipaz A2)⁽¹⁰²⁾ Antimikrobiyal peptid familyalarının üyeleri olan defensin ve cathelicidin de, BPI'nin antibakteriyel aktivitesini sinerjistik olarak artırır.⁽¹⁰³⁾ BPI, LPS'lerin lipid A bölgesine yüksek afinite ile bağlandığı için⁽¹⁰⁴⁾ bölgenin diğer proenflamatuvar LPS bağlayıcı proteinlerle (LBP) etkileşimini önler.⁽¹⁰⁵⁾ Böylece, BPI, sitokin salınımını indükler, nötrofil oksidaz enzimini aktive ederek NO oluşumu sağlar. Bunun sonucu olarak da LPS'lerin proenflamatuvar aktivitelerini inhibe eder.^(20, 106) BPI'nin opsonik aktivitesi, N terminal bölgesinin GNB'lere bağlanması, C-terminal bölgesiyle nötrofillere ve monositlere bağlanması şeklinde gerçekleşir.⁽¹⁰⁷⁾ BPI'nin antienflamatuvar özellikleri, daha çok GNB'ler için tanımlanmış olsa da, rekombinant BPI oluşturucuları (rBPI21 ve BPI-türevi peptidler), hücre duvarı eksik gram pozitif bakteri ve mantar organizmalarına karşı etkinlik göstermiştir.⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾



Şekil 2.3. BPI molekülünün gram negatif bakterilerle etkileşimi⁽²³⁾

BPI'nın GNB'ler ve LPS'lerine karşı seçici ve güçlü etkisi, plazma, serum, DOS ve kan dahil biyolojik sıvılarda kendini gösterir. Bu bulgular ışığında, GNB'lerin neden olduğu periodontitiste BPI molekülünün DOS'taki miktarının incelenmesi, molekülün periodontitisin tedavisindeki etkisinin daha iyi anlaşılması açısından anlamlıdır.

2.4 Periodontitisin Tedavisi

Periodontal hastalıkların tedavisinde, bireyleri oral hijyen ve periodontal hastalık hakkında bilgilendirmek, semptomları en aza indirmek, olabildiğince hastalığın ilerleyişini durdurmak, yıkım nedeniyle kaybedilen dokuların rejenerasyonunu sağlamak ve bunların sonucunda da sağlıklı bir periodonsiyum oluşturmak hedeflenmektedir. Periodontal tedavi; bireylerin eğitimi ve kişiye özel ağız hijyeni

talimatları, sigara bırakma desteği, diyet düzenlenmesi, plak ve diş taşlarının ortadan kaldırılması için supra- subgingival enstrümantasyon, lokal ve sistemik farmakoterapi ve çeşitli cerrahi yaklaşımlar gibi birçok uygulamadan oluşur. Periodontal hastalıkların tedavisinde esas olarak ilk önceliğimiz cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulayarak hastalığın ilerlemesini durdurmak ve periodonsiyumu sağlıklı bir hale getirmektir.⁽¹¹¹⁾

2.4.1 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Periodontal hastalıkların tedavisinde cerrahi olmayan yöntem ilk uygulanacak ve en kritik tedavi basamağını oluşturmaktadır. Yıllar içinde cerrahi olmayan periodontal tedavinin yerini alması için pek çok farklı yöntem denense de bu tedavinin yerini alamamıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi yöntemi 1886 yılında Black in diş yüzeylerinden kalsifiye yapıların uzaklaştırılması fikriyle temeli oluşturulan bakteri ve bakteriyel birikintilerin supra ve subgingival ortamlardan eliminasyonunu hedef alarak doku yıkıma neden olan enfeksiyonların durdurulmasını amaçlamaktadır.^(112, 113) Esas olarak; plak kontrolü, plak tutucu etmenlerin eliminasyonu ve mekanik periodontal tedaviden oluşur.⁽¹¹⁴⁾

Cerrahi olmayan periodontal tedavi el aletleriyle veya güçlendirilmiş (ultrasonik cihaz vb) cihazlarla sub-supragingival plağın ve diş taşının eliminasyonunu temel almaktadır.

Subgingival enstrümantasyon cerrahi olmayan periodontal tedavinin temelini oluşturur ve iki prosedüre ayrılır: diş yüzey temizliği (scaling) ve kök yüzey düzleştirilmesi (root planning). Tedavinin başarılı olabilmesi için diş yüzeyindeki plak ve diş taşlarının tam olarak elimine edilmesi gerekmektedir. Diş yüzey temizliği diş taşlarını uzaklaştırmak için uygulanırken, kök yüzey düzleştirilmesi, kök yüzeyinin yeniden şekillendirilmesi yoluyla hastalıklı kök sementini uzaklaştırmayı amaçlamaktadır. Daha spesifik olarak, diş yüzey temizliği, klinik kron ve kök yüzeyinden plak, diş taşı ve lekelerin çıkarılması anlamına gelirken, kök yüzey düzleştirilmesi diş taşı veya kontamine edici toksinler veya mikroorganizmalar içeren sementin çıkarılmasını ifade eder.⁽¹¹¹⁾

Periodontal tedavinin başarılı olabilmesi için optimum plak kontrolü şarttır Subgingival enstrümantasyon, bakteriyel biyofilmin bozulması ve / veya

ıkarılmasıyla periodontal dokularda yeni ataşmanın oluşması için biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyi elde etmeyi amaçlamaktadır. Klinik etkinliği, sistematik derlemelerle gösterilmiştir.⁽¹¹⁵⁾ Plak ve subgingival kalıntıların uzaklaştırılmasıyla periodontal hastalık parametrelerinde azalma ve KAS’de 0,5-2 mm kadarlık bir kazanım bildirilmiştir.^(116, 117) Cerrahi olmayan tedaviyi cerrahi tedaviyle karşılaştıran uzun dönem çalışmalardan elde edilen veriler, her iki tedavi yönteminin de dişeti sağlığını sağlamada ve ataşman kaybını önlemede eşit derecede etkili olduğunu göstermektedir.⁽¹¹⁸⁾ Bu nedenlerden dolayı cerrahi olmayan periodontal tedavi periodontal hastalıkların tedavisinde yeri değişmeyen en kritik basamaklardan biridir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş ve periodontitis tanısı konmuş 30 hasta dahil edildi. Çalışma klinik bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya katılmayı kabul kişilerden, yapılan çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında gerekli bilgiler verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Çalışmamızın yapılabilmesi için gerekli izinler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Ek 1).

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen periodontitisli bireyler aşağıdaki kriterlere uygun olarak seçilmiştir:

- 1- Ağız içi muayenede dişetlerinde enflamasyon, supragingival ve subgingival diş taşı ve mikrobiyal dental plak ve cep oluşumu gözlenen periodontitis tanısı konulmuş olması,
- 2- Radyografide interdental septumda vertikal veya horizontal kemik kaybının tespit edilmesi,
- 3- En az 4 dişin toplam en az 6 bölgesinde 5 mm ve/veya üzeri cep oluşumunun gözlemlenmesi.
- 4- Periodontitis evresi II ve III, derecesi A olan hastalar

3.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Aşağıdaki kriterlere sahip olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir:

- 1- Hamile ve laktasyon döneminde olması,
- 2- Sigara kullanımı olması
- 3- Herhangi bir sistemik hastalığı olması
- 4- Son 6 ay içerisinde herhangi bir sebeple periodontal tedavi görmüş olması,
- 5- Periodontal cep oluşumu bulunan bölgelerde dolgu, kron gibi yıkımı arttıran lokal faktörlerin olması

3.3 Klinik Değerlendirmeler

Çalışmamız kapsamında uygun kriterlere sahip hastalardan, hastaların periodontal durumunu saptamak amacıyla yapılan klinik incelemede ağız içinde mevcut olan dişlerin tamamından Pİ, Gİ, mobilite, SCD, KAS ve SK parametrelerine bakılmıştır. Ölçümleri yapmak amacıyla, kalibrelendirilmiş 0.5mm çapında bir Williams periodontal sondu* kullanılmış ve her bir dişin 6 yüzeyinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal, distopalatinal) başlangıç, tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda gerekli ölçümler yapılmıştır.



Şekil 3.1. Williams Tipi Periodontal Sond (Hu Friedy, Chicago, IL, USA)

3.3.1 Pİ

Ağız içindeki mevcut plak miktarının değerlendirilmesi amacıyla Silness-Löe⁽¹¹⁹⁾ Pİ skorları kullanıldı. Bu işlem, ilgili dişler pamuk rulolar yardımıyla izole edilip, hava ile kurutulmasını takiben gerçekleştirilmiş olup dişlerin bukkal, lingual, mezial ve distal olmak üzere 4 yüzeyinin skorları tutuldu. Skorların aritmetik ortalaması alınarak 0-3 arasındaki indeks değerleri verildi.

0: Diş yüzeyinde herhangi bir bakteriyel plak yok

* Hu Friedy, Chicago, IL, USA

1: Serbest dişeti kenarına ve dişin komşu bölgesine yapışan bir plak birikimi mevcuttur. Plak ancak bir şözelti solüsyonu ya da sond kullanılarak gözlenebilir.

2: Dişeti marjinde ya da gingival cepte gözle görülebilen orta düzeyde plak birikimi mevcuttur.

3: Dişeti cebi içinde ve / veya diş ve dişeti kenarı üzerinde yoğun miktarda plak birikimi mevcuttur

3.3.2 Gİ

Dişetlerindeki mevcut enflamasyon düzeyinin klinik olarak belirlenmesi amacıyla Löe-Silness⁽¹²⁰⁾ Gİ skorları kullanıldı. 0,5 mm çapında Williams tipi bir periodontal sond dişlerin uzun aksına paralel olacak şekilde, dişeti kenarında gezdirilerek 0-3 arasında indeks değerleri verildi.

0: Sağlıklı dişeti.

1: Dişetlerinde hafif düzeyde enflamasyon, renk değişikliği ve ödem mevcuttur. SK görülmez

2: Dişetlerinde orta düzeyde enflamasyon mevcuttur, dişeti parlak, kızarık ve ödemlidir. SK görülür.

3: Dişetlerinde şiddetli düzeyde enflamasyon mevcuttur ve belirgin şekilde kızarıklık ve ödem mevcuttur. Spontan kanama eğilimi ve ülserasyonlar görülür.

3.3.3 SCD

SCD 0,5 mm çapında Williams tipi bir sond kullanılarak ilgili dişin 6 yüzeyinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midplatinal ve distopalatinal) milimetrik olarak hesaplandı. Ölçümler sond dişin uzun aksına paralel olacak şekilde tutulup serbest dişeti kenarından cep tabanında direnç hissedilen noktaya kadar yapıldı.

3.3.4 KAS

KAS ile ilgili ölçümler dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midplatinal, distopalatinal) 0,5 mm çapında Williams tipi bir sond

kullanılarak yapıldı. Bu seviye tespit edilirken mine- sement sınırından cep tabanına olan mesafe milimetrik olarak ölçüldü.

3.3.5 Mobilite

Dişlerin mobilitésinin tespiti için Miller'ın⁽¹²¹⁾ mobilite indeksi kullanıldı. Bu ölçüm diş, iki dental aletin sapı arasında veya bir alet ve başparmak kullanılarak dişin horizontal ve vertikal yöndeki ve hareketi baz alınarak 1-3 değerleri arasında skorlandı.

1: Fizyolojik hareket sınırlarını (0.12mm) aşan miktarda hareket etmesi.

2: Dişin horizontal yönde mevcut konumundan bir milimetre kadar hareket etmesi.

3: Dişin horizontal yönde bir milimetreden daha fazla hareket etmesi ve alveolar soket içerisinde vertikal yönde bir hareket etmesi

3.3.6 SK

Hastalığın mevcut durumu hakkında bir fikir vermesi açısından SK durumu değerlendirildi. SK, SCD'nin tespitini takiben yaklaşık 10-15 saniye sonrasında kanama var (+) veya yok negatif (-) şeklinde değerlendirildi. Tüm ağız için SK skoru ise kanama görülen diş sayısının mevcut diş sayısını bölümünün 100 ile çarpılarak tespit edilmiştir.⁽¹²²⁾

3.4. Tedavi Protokolü

Uygulanacak periodontal tedavi öncesinde çalışmaya katılan hastalar oral hijyen ve periodontal hastalık arasındaki ilişki anlatılarak bu konuda bilgilendirildi ve oral hijyen uygulamaları detaylı olarak anlatılıp gerekli eğitim ve motivasyon sağlandı. Hastalara örnek toplanması ve uygulanacak tedavi hakkında bilgilendirilerek onayları alındı (Ek 2). Hastalara 1 gün sonrası, klinik ölçümler ve DOS örneklerinin toplanması için 2. kez randevu verildi.

İkinci randevuda çalışmaya dahil edilen olan hastaların başlangıç ölçümlerinin yapılmasının ardından cep derinliği ≥ 5 mm olan üst 1.molar dişlerin mezial yüzeylerinden DOS örneği alındı. Örneklerin alınmasının ardından hastaların

ultrasonik kazıyıcı cihaz ♦ , scaler ♥ ve spesifik küretler ♣ yardımıyla subgingival ve supragingival diş taşları yaklaşık 30 dakikalık bir işlemin ardından uzaklaştırılıp 1 hafta sonrası için 3. randevu verildi. Bu randevuda hastaların diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri yaklaşık 60 dakikalık bir sürecin ardından tamamlandı. Döner aletlerin ucuna takılan kıl fırça ve cila patları yardımı ile polisaj işlemi uygulandı. Hastalara her randevu sonrasında oral hijyen eğitimi verildi ve gerekli motivasyonun maksimumda olması sağlandı.



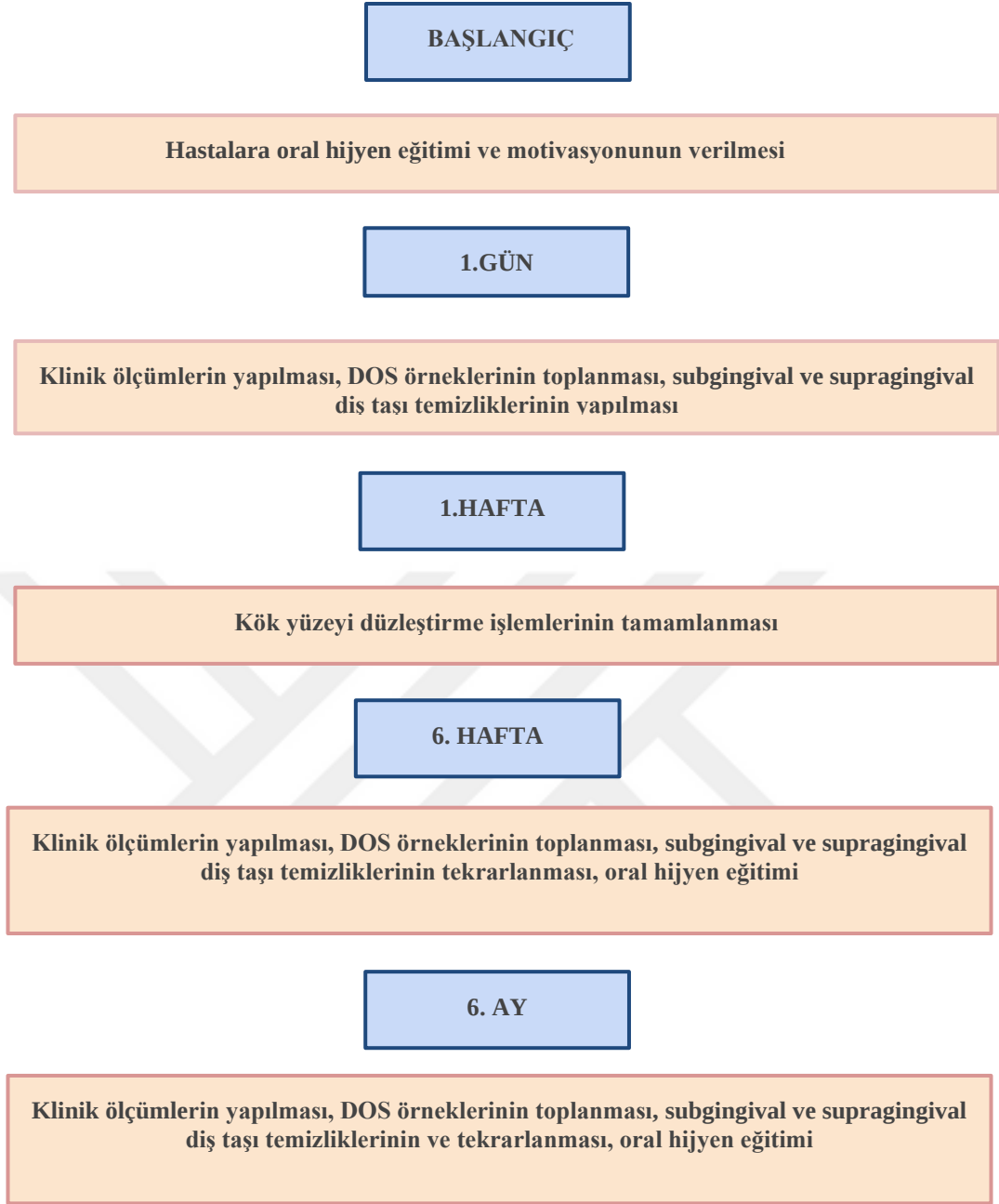
Şekil 3.2. Ultrasonik kazıyıcı cihaz



Şekil 3.3. Spesifik küretler

Hastalardan periodontal tedavi sonrası 6. hafta ve 6. ay olmak üzere tekrardan klinik ölçümler DOS alım işlemleri tekrarlandı ve diş yüzey temizliği işlemleri tekrardan uygulandı.

♦ Mini Piezon®, EMS S.A, NYON
♥ U 15/30, Hu- Friedy, USA
♣ Hu-Friedy®



Tablo 3.1. Araştırma İşleyiş Süreci

3.5. Biyokimyasal Analizler

Yapılan çalışmamızda toplanan DOS örneklerinde; IL-1 β ve BPI seviyeleri değerlendirildi.

3.5.1. DOS Örneklerinin Toplanması ve Miktarlarının Ölçülmesi

Bu çalışmada hastalardan başlangıç, 6. hafta ve 6. ay olmak üzere 3 defa DOS örneği alınmıştır. Örnekler cep derinliği ≥ 5 mm olan üst 1.molar dişlerin mezial yüzeylerinden elde edildi. Örnek alımı ilgili bölgeler pamuk rulolar yardımıyla izole edildikten sonra diş üzerinde bulunan supragingival plak travma oluşturmada nazik bir şekilde steril bir gazlı bez kullanılarak uzaklaştırıldı. Bölge hava spreyi ile hafifçe kurutuldu. Standardize edilmiş kâğıt stripler ** cebin tabanına doğru minimum basınç hissedilene kadar ilerletildi.⁽¹²³⁾



Şekil 3.4. Kâğıt stripler

30 saniyelik bir bekleme işleminin ardından kâğıt stripler kalibrasyonu yapılmış Periotron® 8010⁰ cihazına yerleştirilerek periotron değerleri kaydedildi.

** PerioPaper® GCF Collection Strips, Oraflow Inc., New York, USA

⁰ Oraflow Inc., New York, USA



Şekil 3.5. Periotron cihazı

Kan ve tükürük ile kontamine olmuş DOS örnekler incelemeye alınmadı ve ölçümler yinelenildi. Kâğıt stripler 1.5 ml'lik eppendorf tüplere yerleştirilerek analizin yapılacağı güne kadar uygun koşullarda muhafaza edildi (-80°C'). Periotron skorlarının μl 'ye çevrilmesi için Hamilton #701 ϕ şıngası kullanıldı. Periotron cihazının kalibrasyonu için 0-0,5 μl aralığında 20 nl artışlarla, 0,5-1,5 μl aralığında 10 nl artışlarla serum fizyolojik emdirilmiş periopaperlarla periotron cihazında ölçüm yapıldı. Ölçüm her bir değer için 3 defa tekrarlandı ve her değerın ortalaması alınarak kaydedildi.⁽¹²⁴⁾



Şekil 3.6. Hamilton #701 Şıngası

ϕ Hamilton Microliter Syringe, Reno, Nevada, USA

3.5.2. DOS Örneklerinin Hazırlanması

Analizlerin yapılabilmesi amacıyla -80°C’ de muhafaza edilen donmuş kâğıt stripleri içeren eppendorf tüpleri oda sıcaklığında 30 dakika süresince bekletildi. Eppendorf tüpleri içerisine 200 µl fosfat tampon (phosphate buffered saline; PBS pH:7.4) ilave edilip 1 saat kadar bekletildi. Kâğıt striplerdeki DOS’un fosfat tampona geçişinin sağlanması için Eppendorf santrifüj cihazında * eppendorf tüpleri 1.000 rpm’de 1 dakika santrifüj edildi. Temiz polipropilen bir uca sahip pipetör vasıtasıyla eppendorf tüpleri içerisindeki buffer alındı.



Şekil 3.7. Eppendorf santrifüj cihazı

3.5.3. DOS Örneklerinin Biyokimyasal Analizi

DOS örneklerinin IL-1 β ve BPI seviyeleri ölçümü FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler Sanayi Ticaret Limited Şirketi’nin laboratuvarları tarafından IL-1 β ve BPI için ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirildi.

* MIKRO 20, Hettich® zentrifugen, Tuttlingen, Germany

3.5.3.1 IL-1 β Miktarının Belirlenmesi

Alınan DOS örneklerinde IL-1 β miktarının belirlenmesi için kullanılan kitte üretici firmanın belirttiği şekilde analiz prosedürleri uygulandı. Analiz öncesi kitler oda sıcaklığında 30 dakika kadar bekletildi. Kit üzerindeki kuyucuklara 50 μ l standart tampon, 50 μ l alınan numune ilave edildi. Mikrokuyucuklu plaka alüminyum folyo ile kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Bu işlemlerin ardından plaka yıkama tamponu kullanılarak yıkama cihazında [†] 3 kez yıkandı.



Şekil 3.8. Biotek ELx-5 Microplate Yıkayıcı.

Ardından kuyucuklara 100 μ l streptavidin-horseradish peroxidase (HRP) solüsyonu ilave edildi ve karıştırıldı. Plakaların üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında 120 dakika kadar inkübe edildi. 100 μ l stabilize kromojen tüm kuyucuklara ilave edildi ve solüsyon renginin maviye dönüştüğü gözlemlendi. Bu dönüşümün ardından plaka ışısız bir ortamda oda sıcaklığında 10 dakika kadar inkübe edildi. Bu işlemleri takiben kuyucuklara 100 μ l stop solüsyonu ilave edildi ve rengin sarıya dönüştüğü

[†] The bioelisa Washer ELx50™, Biokit, Barcelona, Spain

gözlemlendi ve 450 nm'dalga boyunda okuma işlemlerini gerçekleştiren ELISA optik okuyucusu yardımıyla [‡] kuyucukların okuma işlemleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.9. Durdurucu solüsyonunun ilavesini takiben rengin maviden sarıya dönüşmesi



Şekil 3.10. Biotech ELx-800 Microplate Okuyucu

[‡] μ Quant, BioTek Instruments, Inc, Winooski, Vermont, ABD

3.5.3.2 BPI Miktarının Belirlenmesi

Alınan DOS örneklerinde BPI miktarının belirlenmesi için kullanılan kitte üretici firmanın belirttiği şekilde analiz prosedürleri uygulandı. Analiz öncesi kitler oda sıcaklığında 30 dakika kadar bekletildi. Kit üzerindeki kuyucuklara 50 µl standart tampon, 50 µl alınan numune ilave edildi. Ardından kuyucuklara 100 µl streptavidin-horseradish peroxidase (HRP) solüsyonu ilave edildi ve karıştırıldı. Plakaların üzerleri kapatılarak 37° C'de 30 dakika inkübe edildi. Bu işlemlerin ardından plaka yıkama tamponu kullanılarak yıkama cihazında 5 kez yıkandı ve plaka ışıksız bir ortamda 37° C'de 10-20 dakika kadar inkübe edildi. Bu işlemleri takiben kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu ilave edildi ve 450 nm'dalga boyunda okuma işlemlerini gerçekleştiren ELISA optik okuyucusu yardımıyla kuyucukların okuma işlemleri gerçekleştirilmiştir

3.6 İstatistiksel Analizler

Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan, 1. Çeyreklik, 3. Çeyreklik, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro Wilks testi ve bunlarla beraber q-q plot grafikleri, çarpıklık ve basıklık değerleri ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların analizinde normal dağılım varsayımı sağlandığında Eşli t Test, sağlanmadığı durumda Wilcoxon Eş Testi kullanılmıştır. Ordinal ve/veya sayısal veriler arasındaki ilişkiler parametrik Pearson veya non-parametrik Spearman Testi ile belirlenmiştir. 0,05' den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Güç Analizi (Power Analizi)

Çalışmamızda kullanacağımız parametrenin çalışıldığı bir çalışmaya literatürde rastlamadığımız için bu parametreye en yakın parametrelerin kullanıldığı çalışmalar incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası TNF- α ve IL-32 değerlerinin değişiminin değerlendirildiği bir çalışmanın analiz sonuçları kullanılarak Cohen'in d etki büyüklüğü her iki değişken için yaklaşık 1 olduğunda, 0,05 hata payı, 0,90 güç ile çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı n=14 olarak bulunmuştur. Daha önce kullanılmış bir parametre olmamasından ötürü gücü düşürmemek adına

örneklem sayısı daha yüksek alınmış olup çalışmaya 30 kişinin dahil edilmesi planlanmıştır. Analiz G*Power 3. 1 programı ile yapılmıştır.⁽¹²⁵⁾



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza 9'u (%30) erkek, 21'i (%70) kadın toplam 30, sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastası birey dahil edildi. Bu bireylerin yaşları 22 ile 64 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları $44.13 \pm 11,84$ 'tür. Hastaların 7'si randevularına düzenli olarak gelmemeleri ve yetersiz ağız hijyeni uygulamalarından dolayı çalışmamızdan çıkarıldı. Çalışmamız 23 hasta ile tamamlandı. Tedavi sonrası iyileşme tüm hastalarda sorunsuz bir şekilde gerçekleşmiş olup herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmamızda ilgili bölgelerden bakılan klinik periodontal parametrelerin başlangıç, 6. hafta ve 6. aydaki değişimleri tabloda gösterilmiştir

Tablo 4.1. Tüm Ağız Klinik Periodontal Parametreler

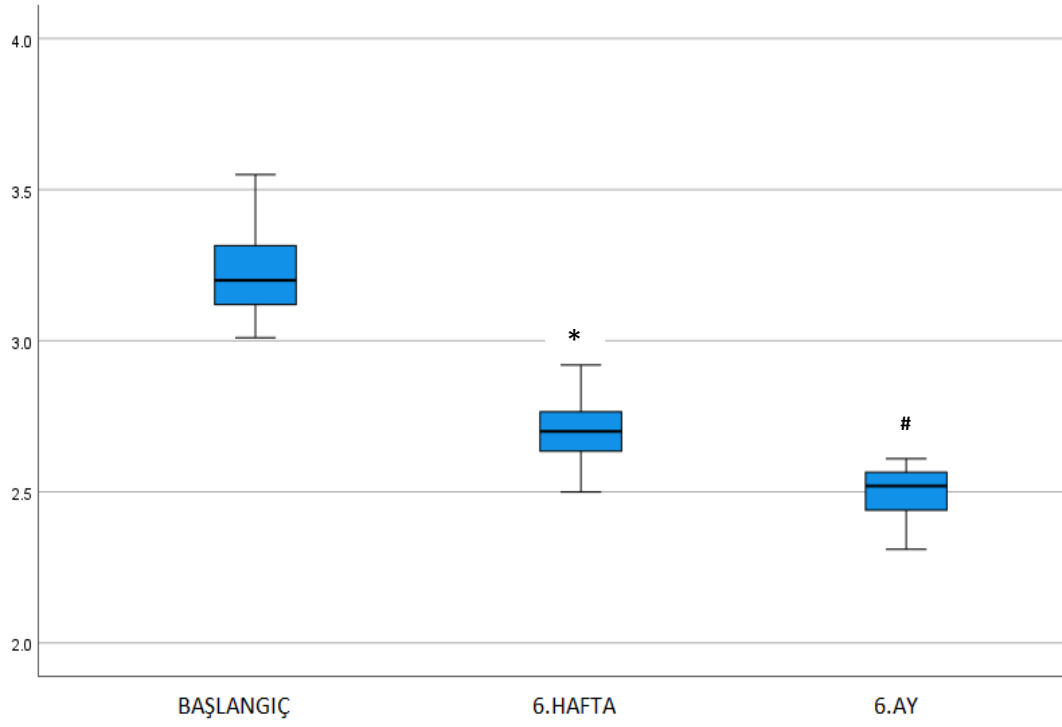
	Başlangıç n=23	6.hafta n=23	6.Ay n=23
<u>SCD (mm)</u>	3,26±0,22	2,68±0,14 [†]	2,50±0,15 ^{†Ω}
<u>KAS (mm)</u>	3,33±0,22	2.73±0.13 [†]	2.53±0,15 ^{†Ω}
<u>Pİ</u>	1,63±0,19	0,26±0,05 [†]	0,24±0,05 [†]
<u>Gİ</u>	1,53±0,16	1,04±0,11 [†]	0,96±0,12 [†]
<u>SK (%)</u>	56,09	26,78 [†]	14,83 [†]

[†] Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

^Ω 6. haftaya göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

4.2.1 Sondalama Cep Derinliği (SCD) Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yapılan SCD ölçümlerinde başlangıç ölçümlerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda ayrıca 6. hafta ve 6. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azalma gözlemlendi ($p < 0,05$).

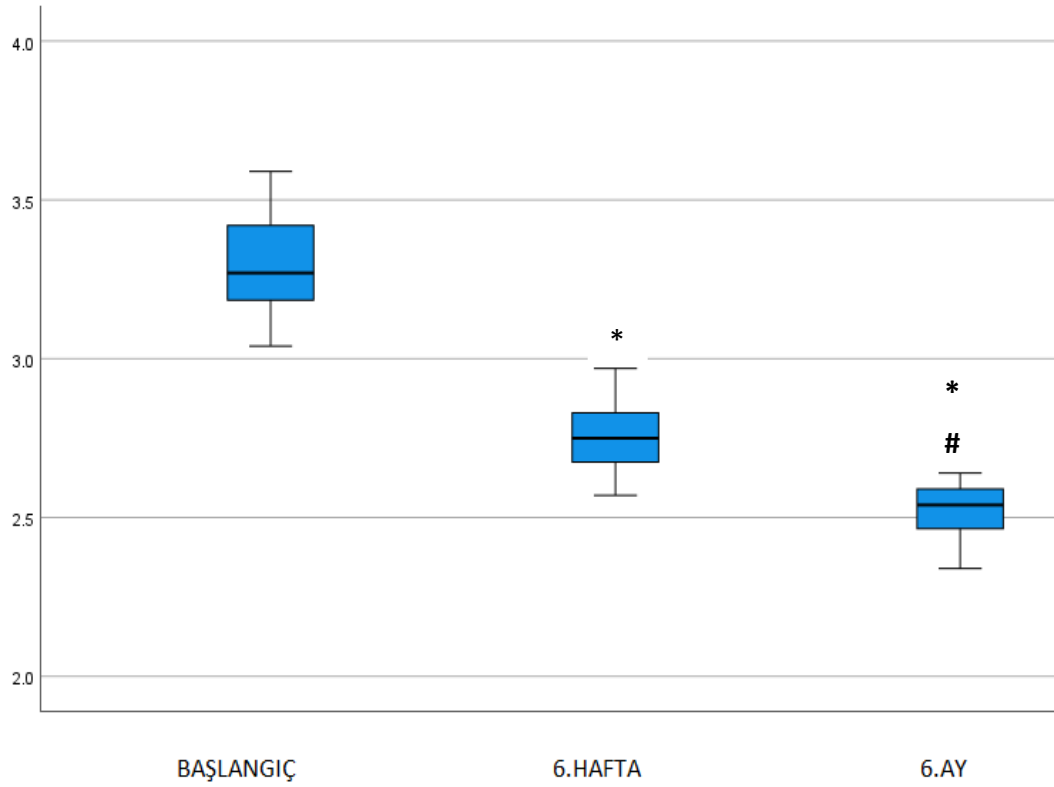


* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).
6. haftaya göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

Şekil 4.1. SCD verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.2.2. KAS Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yapılan KAS ölçümlerinde başlangıç verilerinde tedavi sonrası 6. hafta v 6. ay arasında ayrıca 6. hafta ve 6. ay arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma meydana geldi ($p < 0,05$).



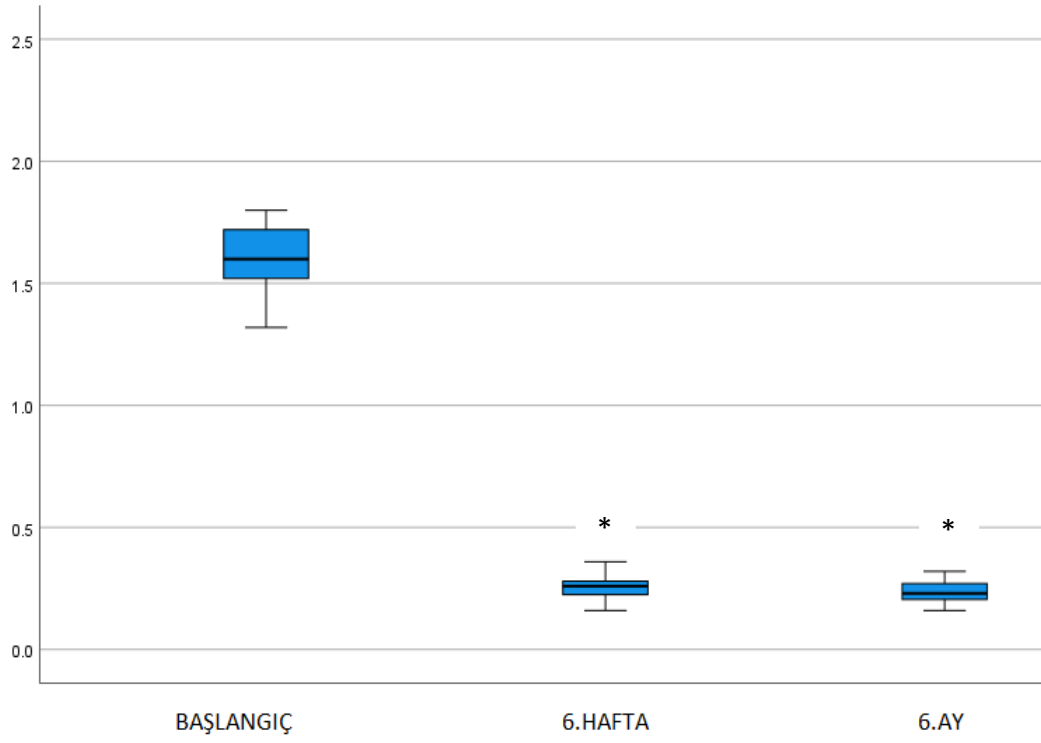
* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

6. haftaya göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

Şekil 4.2. KAS verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.2.3. Pİ Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yapılan Pİ ölçümlerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda anlamlı bir düzeyde azalma meydana geldi ($p < 0,05$).

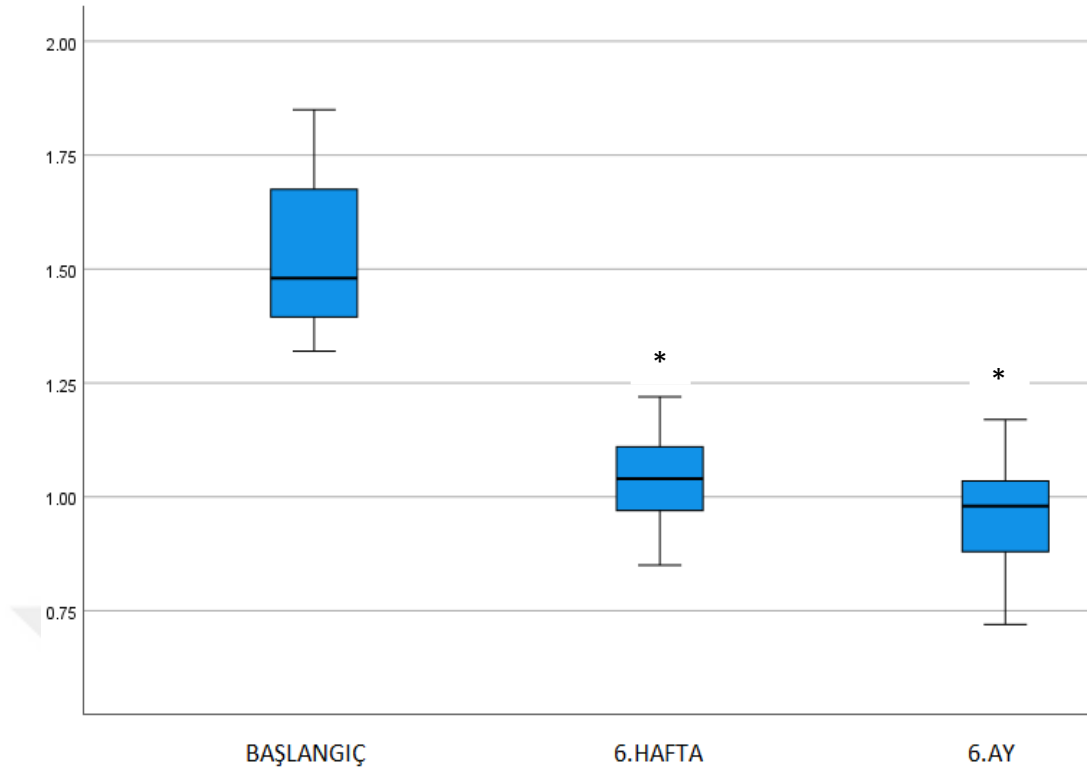


* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p<0.05$).

Şekil 4.3. Pİ verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.2.4 Gİ Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yapılan Gİ ölçümlerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda anlamlı düzeyde azalma meydana geldi ($p<0,05$).

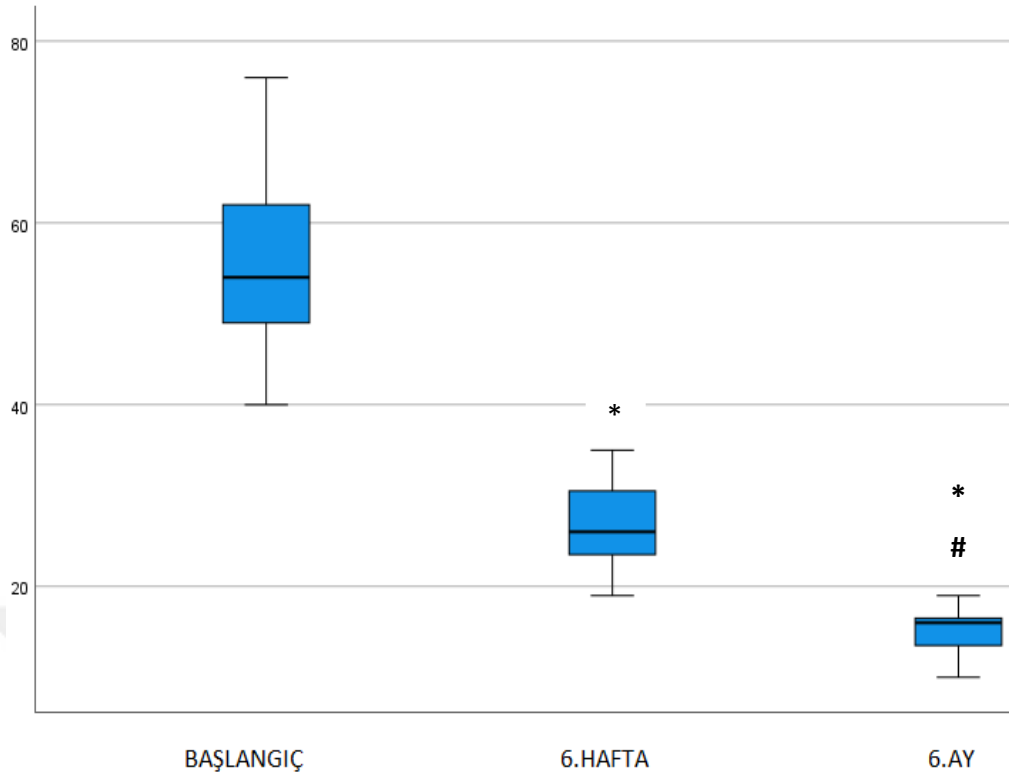


* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

Şekil 4.4. Gİ verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.2.5 SK Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yapılan SK (%) ölçümlerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma meydana geldi ($p < 0,05$).



* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

6. haftaya göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

Şekil 4.5. SK (%) verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmamızda örnek alınan bölgelerdeki DOS hacmi (μl), IL-1 β ve BPI miktarlarının başlangıç, 6. hafta ve 6. aydaki değişimleri tabloda verilmektedir.

Tablo 4.2. Biyokimyasal Parametreler

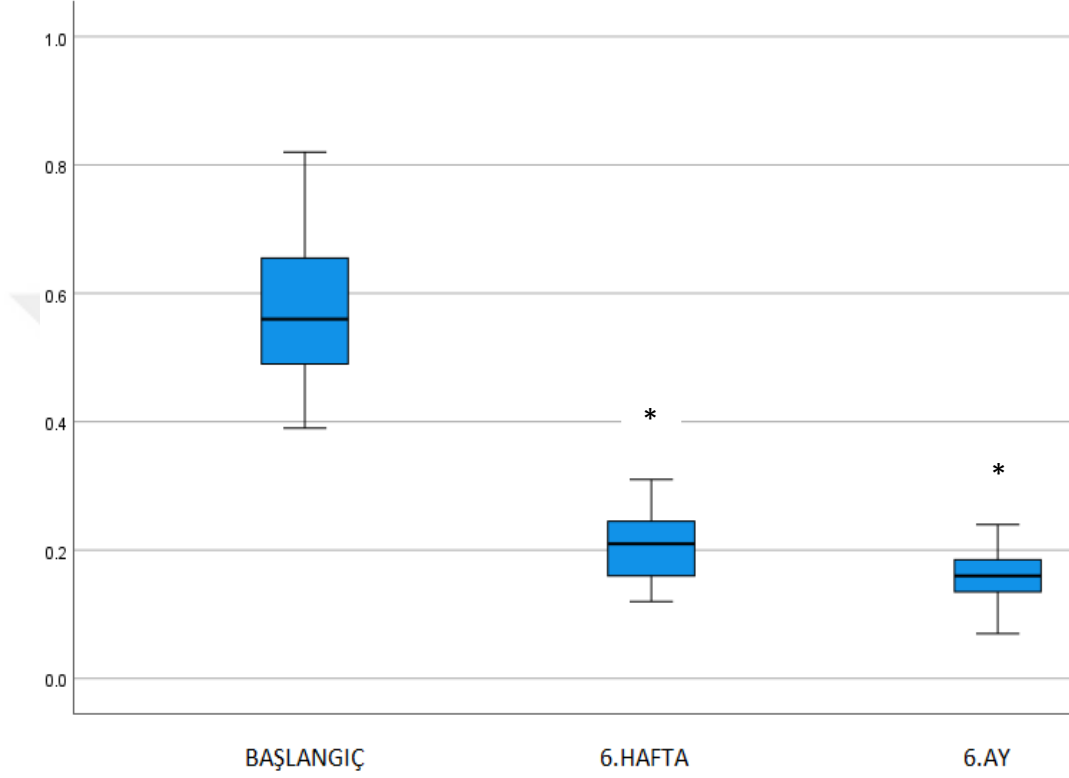
	Başlangıç n=23	6.Hafta n=23	6.Ay n=23
	($\bar{x} \pm SS$)	($\bar{x} \pm SS$)	($\bar{x} \pm SS$)
DOS (μl)	0,58 $\pm$ 0,13	0,21 $\pm$ 0,05 [†]	0,16 $\pm$ 0,04 [†]
IL-1β (pg/30sn)	125,53 $\pm$ 87,53	28,95 $\pm$ 16,86 [†]	5,36 $\pm$ 4,09 ^{†Ω}
BPI (pg/30sn)	324,96 $\pm$ 232,23	46,76 $\pm$ 46,00 [†]	47,67 $\pm$ 25,00 [†]

[†] Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

Ω 6.haftaya göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

4.3.1 DOS Hacmi Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda ölçülen DOS hacmi verilerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azalma meydana geldi ($p<0,05$).

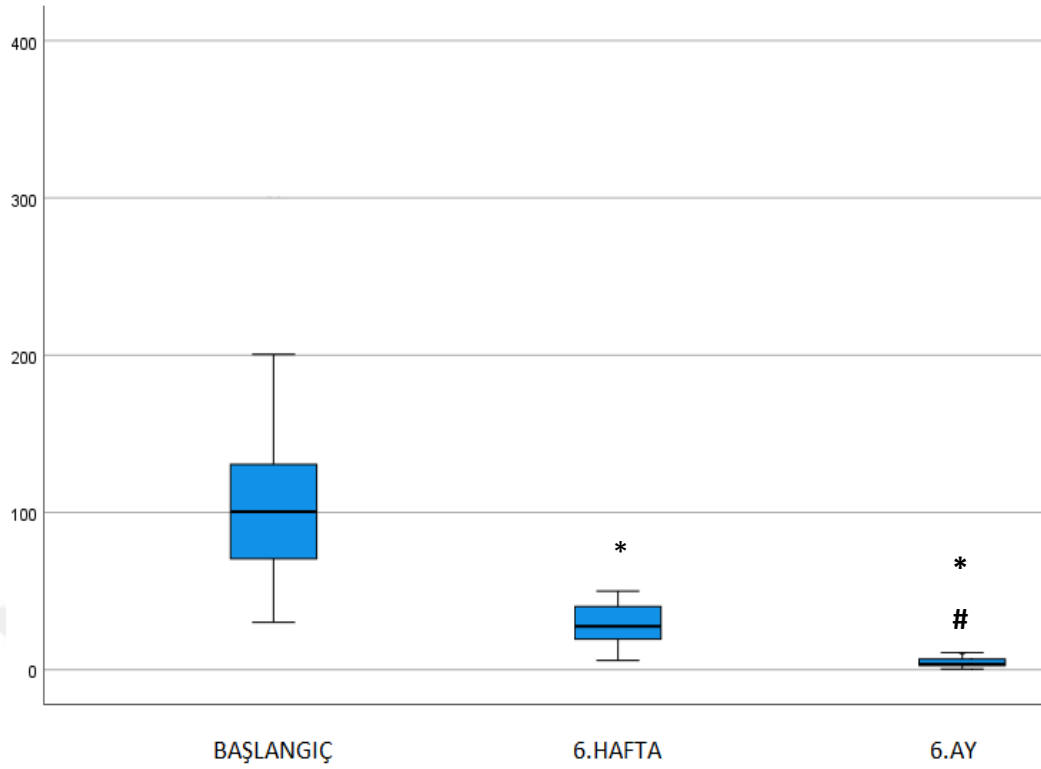


* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p<0.05$).

Şekil 4.6. DOS hacmi (µl) verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.3.2. DOS IL-1β Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda DOS içerisinde bulunan IL-1β miktarının tespiti için yapılan ölçümlerde başlangıç değerlerine göre tedavi sonrası 6.hafta ve 6. aylarda ayrıca 6. hafta ve 6. ay verileri arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma meydana geldi ($p<0,05$).



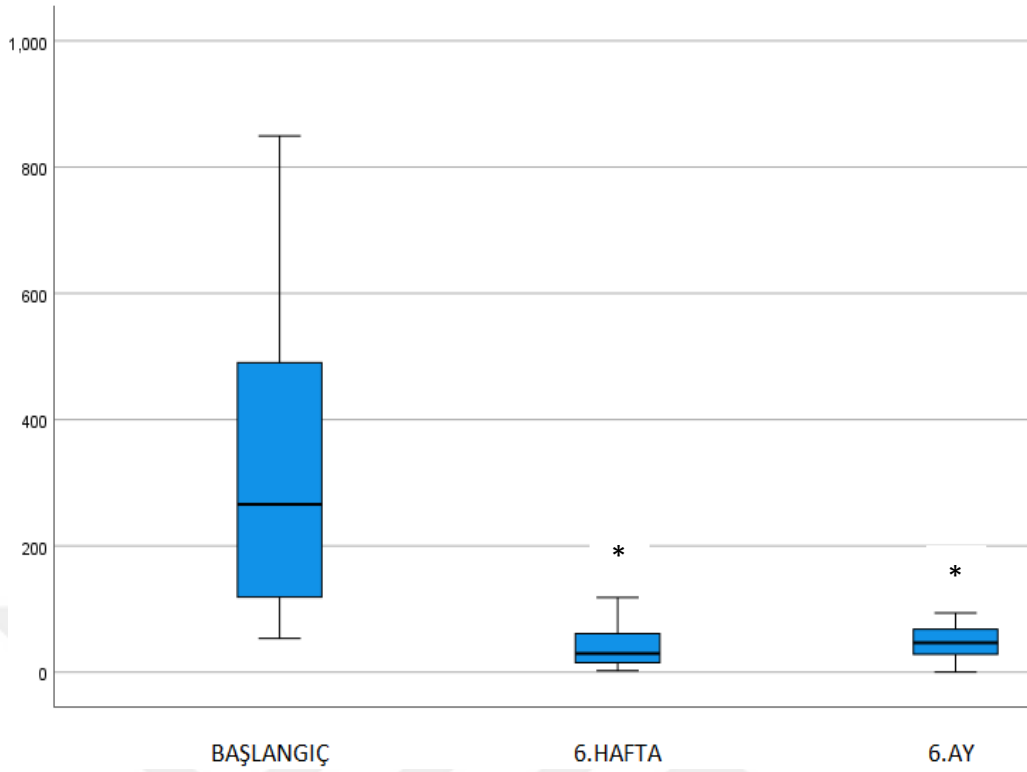
* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

6. haftaya göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

Şekil 4.7. IL-1 β pg/30sn verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.3.3. DOS BPI Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda DOS içerisinde bulunan BPI miktarının tespiti için yapılan ölçümlerde başlangıç değerlerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma meydana geldi ($p < 0,05$).

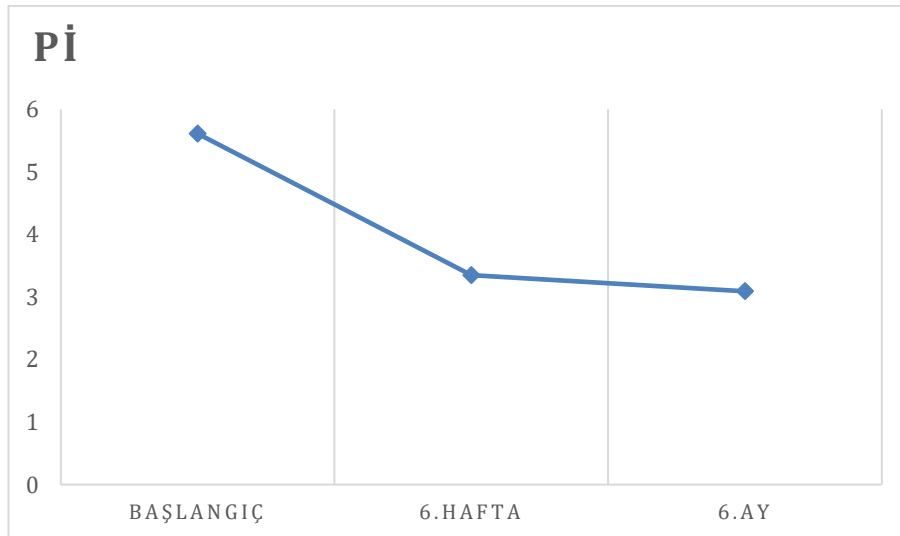


* Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

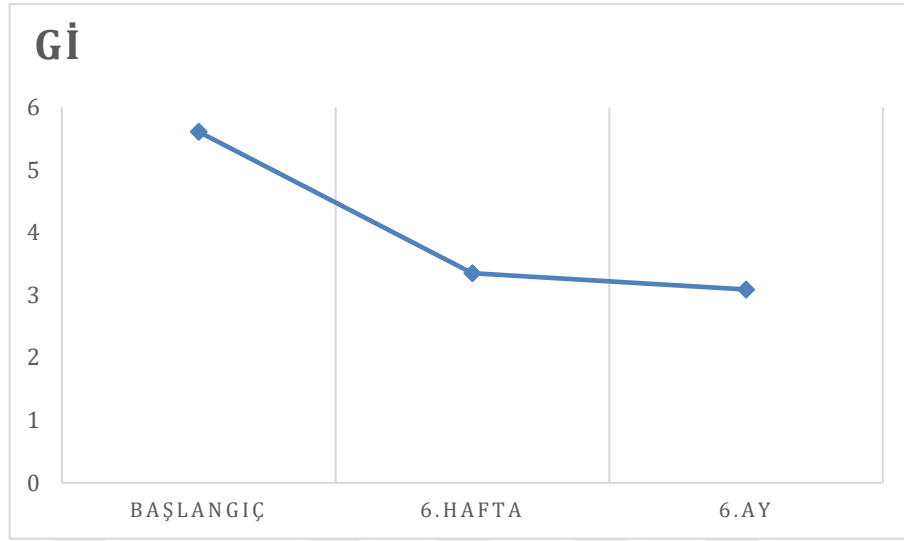
Şekil 4.8. BPI pg/30sn. verilerinin zamana göre değişim grafiği

4.4 Örneklem Bölgelerinin Klinik Analizleri

Çalışmamızda yapılan örneklem bölgelerinin Pİ ölçümlerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda anlamlı düzeyde azalma meydana geldi. ($p < 0,05$).

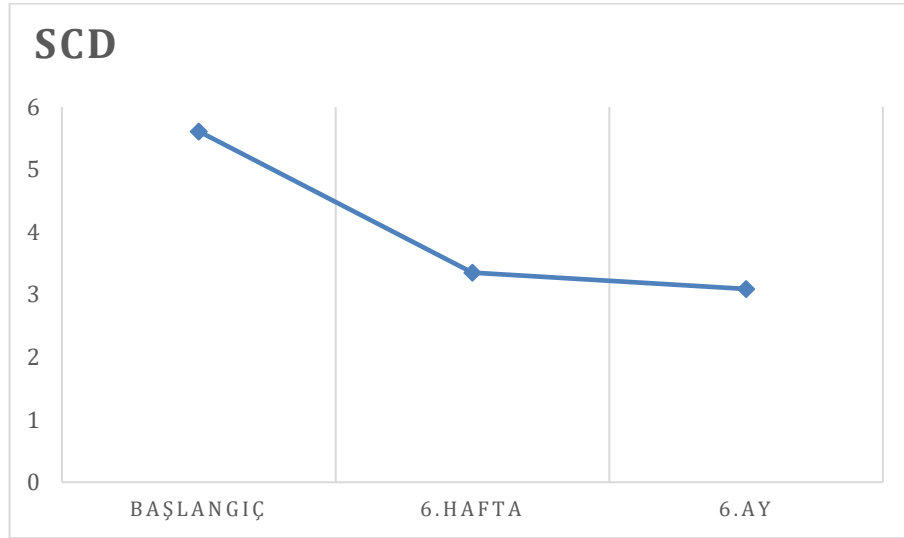


Şekil 4.9. Örneklem bölgelerinin Pİ verilerinin zamana göre değişimi grafiği



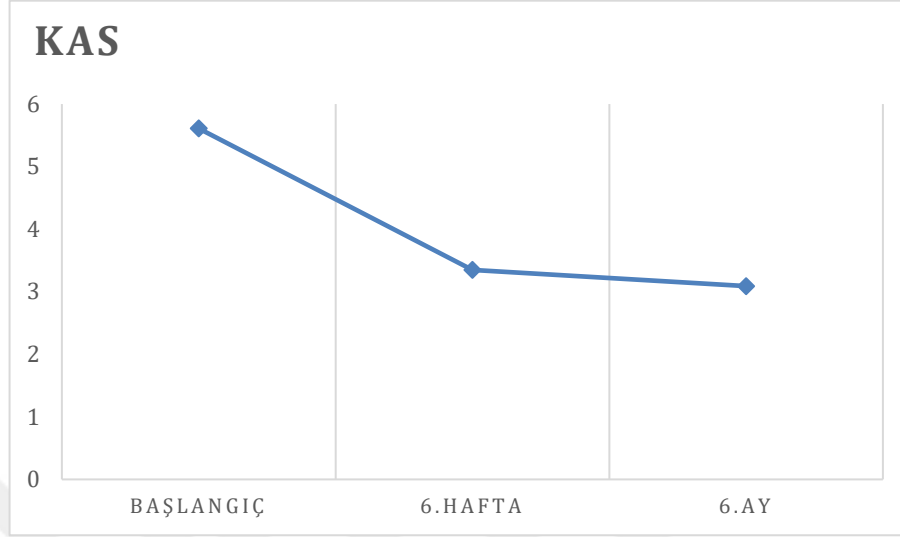
Şekil 4.10. Örneklem bölgelerinin Gİ verilerinin zamana göre değişimi grafiği

Çalışmamızda yapılan örneklem bölgelerinin Gİ ölçümlerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda anlamlı düzeyde azalma meydana geldi. ($p<0,05$).



Şekil 4.11. Örneklem bölgelerinin SCD verilerinin zamana göre değişimi grafiği

Çalışmamızda yapılan örneklem bölgelerinin SCD ölçümlerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda anlamlı düzeyde azalma meydana geldi. ($p<0,05$).



Şekil 4.12. Örneklem bölgelerinin KAS verilerinin zamana göre değişimi grafiği

Çalışmamızda yapılan örneklem bölgelerinin KAS ölçümlerinde başlangıç verilerine göre tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aylarda anlamlı düzeyde azalma meydana geldi. ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, periodontitisli bireylerde, IL-1 β ve BPI moleküllerinin DOS'taki seviyelerinin başlangıç değerleri, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. hafta ve 6. aydaki değerleriyle karşılaştırılıp BPI molekülünün periodontitisin tedavisindeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Periodontitis, tartışmasız olarak spesifik bakteriler tarafından başlatılırken hastalığın ilerlemesi ve seyrinde belirleyici olan bireyin konakçı enflamatuvar yanıtıdır. Hastalığın seyrinde bireye özgü çevresel ve genetik faktörler belirleyicidir. Bu nedenle, güncel periodontal yaklaşım, periodontal hastalıkları teşhis ve tedavi ederken enflamatuvar tepkinin ve ilişkili faktörlerin dikkate alınması gerektiğini belirtir.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

Bireyi sistemik olarak etkileyen hastalıkların, periodontitisin tüm formlarında, hastaların immün ve enflamatuvar cevabında değişiklikler meydana getirdiği bilinmektedir.⁽⁴¹⁾ Epidemiyolojik araştırmalar, periodontitis ile en az 43 sistemik hastalık arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır.⁽¹²⁹⁻¹³²⁾ Sistemik antibiyotik kullanımının, bireyin immün cevabını etkileyeceği ayrıca DOS hacminde ve içeriğinde değişiklikler meydana getirebileceği bildirilmiştir.⁽¹³³⁾ Yapılan çalışmalarda sigara kullanımının bireyin periodontal sağlığını olumsuz yönde etkilediği, sigara kullanan bireylerde sigara kullanmayanlara göre daha fazla ataşman kaybı meydana geldiği, sigara içen bireylerin sigara içmeyen bireylere göre periodontitise yakalanma olasılığının 4 kat fazla olduğu kanıtlanmıştır.^(56, 114, 134) Bu veriler ışığında periodontal sağlık ve konak yanıtını etkilediği için çalışmamıza sistemik olarak sağlıklı, son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanılmamış ve sigara kullanımı olmayan bireyler dahil edilmiştir.

Enflamatuvar mediyatör düzeyleri, periodontal hastalığın şiddeti ve bireyin bu hastalığa karşı gösterdiği duyarlılık hakkında önemli bilgiler ortaya koymaktadır. Hem sağlıklı hem de hastalık koşullarında, gingival sulkus, hücrelerin ve medyatörlerin salındığı serum benzeri DOS içerir. Dişeti sulkusundaki veya periodontal cepteki bu DOS, enflamasyonun şiddeti ve bireyin duyarlılığı hakkında önemli bilgiler içerir ve bu nedenle DOS, periodontal hastalıkların patojenitesini belirlemede tanısal ve prognostik bir araç olarak literatürde yaygın olarak kullanılmaktadır.⁽¹³⁵⁾ DOS örneği analizi, periodontal hastalıkların mevcut durumu hakkında bilgi verici olması, minimal

doku travması yaratması, uygulama kolaylığı ve tekrarlanabilirliği gibi avantajlara sahiptir.⁽¹³⁶⁾ DOS örneklerinin toplanması için literatürde üç farklı teknik tanımlanmış olup, daha çok kâğıt strip tekniği tercih edilmektedir.⁽¹³⁷⁾ Brill tekniği olarak ta bilinen bu teknik kâğıt striplerin cebin tabanına veya minimum direnç hissedilene kadar yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir.⁽¹²³⁾ Yapılan çalışmalarda DOS örneği toplamak için ideal bir süre belirtilmemiş olup kâğıt striplerin sıklıkla 30 saniye (sn) uygulanması tercih edilmiştir.⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾ Çalışmamızda hızlı ve kolay uygulanabilirliği ve minimal travma oluşturması nedeniyle emici kâğıt strip yöntemi tercih edilmiş olup ilgili bölgelere 30 sn süre ile DOS örneği toplama işlemi gerçekleştirilmiştir.

DOS içerisinde bulunan biyokimyasal belirteç düzeylerinin tespit edilmesi amacıyla kullanılacak analiz yöntemi kritik bir öneme sahiptir. Bu yöntem çok küçük hacim ve az miktarda bulunan mediyatörleri kesin bir şekilde tespit edebilecek hassasiyete sahip olmalıdır. ELISA periodontal hastalıklarda DOS örneklerinin analizinde sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir ve periodontal hastalıkların patogeneziyle ilgili olan belirteçleri hassas bir şekilde tespit edebilmektedir.⁽¹⁴¹⁾ ELISA'nın direk, indirek, sandviç ve kompetatif gibi farklı türleri mevcut olup ortak olarak, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırma temeline dayanır. Bunların kendi içerisinde avantaj ve dezavantajları mevcuttur.⁽¹⁴²⁾ Bizde bu çalışmamızda DOS içerisinde bulunan IL-1 β ve BPI moleküllerinin analizinde hassas ölçümlere ihtiyaç duyulduğundan yüksek hassasiyeti ve özgüllüğe sahip olması sebebiyle sandviç ELISA yöntemini kullandık.

Hastaların mevcut oral hijyen durumlarının tespiti, periodontal hastalığın şiddetinin ve meydana gelen doku yıkımının tespiti ve tedavinin başarısını değerlendirmek için literatürle uyumlu olarak Pİ, Gİ, SK, SCD ve KAS ölçümleri yapıldı.^(119, 120, 143) Bu indeksler literatürde sık kullanıldığı ve diğer çalışmalarla karşılaştırabilme kolaylığı nedeniyle tercih edildi. Çalışmada yapılan klinik ölçümler ve DOS örneklerinin toplanması, standardizasyonun sağlanması açısından tek bir araştırmacı (MSY) tarafından yapılmıştır.

Periodontal hastalıkların tedavisinde cerrahi olmayan yöntem ilk uygulanacak ve en kritik tedavi basamağını oluşturmaktadır. Esas olarak; plak kontrolü, plak tutucu etmenlerin eliminasyonu ve mekanik periodontal tedaviden oluşur.⁽¹¹⁴⁾ Periodontal tedavinin hem kısa hem de uzun vadeli başarısı, subgingival biyofilmin mekanik

olarak ortadan kaldırılmasına bağlıdır.⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾ Subgingival enstrümantasyon, nedene bağlı periodontal tedavinin temel taşıdır ve iki prosedüre ayrılır: diş yüzey temizliği (scaling) ve kök yüzey düzleştirilmesi (root planning). Tedavinin başarılı olabilmesi için diş yüzeyindeki plak ve diş taşlarının tam olarak elimine edilmesi gerekmektedir. Diş yüzey temizliği kalsifikasyonları uzaklaştırmak için uygulanırken, kök yüzey düzleştirilmesi, kök yüzeyinin yeniden şekillendirilmesi yoluyla hastalıklı kök sementini uzaklaştırmayı amaçlamaktadır. Daha spesifik olarak, diş yüzey temizliği, klinik kron ve kök yüzeyinden plak, diş taşı ve lekelerin çıkarılması anlamına gelirken, kök yüzey düzleştirilmesi diş taşı veya kontamine edici toksinler veya mikroorganizmalar içeren sementin çıkarılmasını ifade eder.⁽¹¹¹⁾ Subgingival enstrümantasyon, periodontal tedavinin altın standardı olduğundan klinik etkinliği sistematik birçok derleme ile desteklenmiştir.^(115, 148, 149) Yapılan meta-analizde uzun dönem takip sonuçları değerlendirildiğinde dişeti sağlığını sağlamada ve ataşman kaybını önlemede cerrahi olmayan periodontal tedavinin cerrahi tedaviyle eşit derecede etki gösterdikleri bildirilmiştir.⁽²⁶⁾

Plağa bağlı gelişen periodontal hastalıkların tedavisinde geleneksel yaklaşım, hastalığın şiddetine bağlı olarak aralıklarla çenelerin kademeli bir şekilde temizlenmesidir.^(111, 150) 2008 yılında yapılan 6. Avrupa Periodontoloji Workshop raporunda, geleneksel aşamalı tedavi protokolüne ek olarak, tüm ağız cerrahi olmayan periodontal tedavi ve tüm ağız dezenfeksiyon protokolleri de cerrahi olmayan periodontal tedavi için önerilmişlerdir.⁽¹⁵¹⁾ Periodontal hastalığa sahip bireylerde yapılan sistematik bir derlemede, etkililik açısından bu protokoller kıyaslandığında birbirleri arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.⁽¹⁵²⁾ Bu tedavi protokolleri tedavinin etkinliği açısından benzer sonuçlar gösterdiğinden dolayı protokolün belirlenmesinde klinisyen, harcayacağı zaman, maliyet ve verimliliğine göre uygulayacağı protokolü değerlendirmelidir.^(111, 151, 153) Çalışmamızda, periodontal hastalıkların tedavisinde hastaların zaman sıkıntısı olmadan tedavinin titizlikle yapılabilmesine olanak sağladığı ve tekrarlayan seanslar nedeniyle plak kontrolünün sağlanmasındaki avantajlarından dolayı aşamalı tedavi protokolü tercih edildi.

Cerrahi olmayan periodontal tedavide meydana gelen iyileşmenin, tedavi sonrası 12 aya kadar devam edebildiği gösterilmişse de iyileşmenin büyük bir kısmı ilk 1- 3 aylık süreç içerisinde gerçekleşmektedir.⁽¹⁵⁴⁾ Badersten ve ark. yaptıkları bir çalışmada derinliği 4-7 mm olan ceplerde, iyileşmenin 4-6 ayda gerçekleştiğini

bildirmişlerdir.⁽¹³⁷⁾ Haffajee ve ark. yapmış olduğu çalışmaya göre cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası parametrelerde düşüş olduğu fakat 6. ayda cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğinin azaldığını bildirmişlerdir.⁽¹⁵⁵⁾ Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası iyileşmenin değerlendirilebilmesi için tedavi bitiminden sonra en erken 4-6 haftalık bir sürenin geçmesi gerektiği bildirilmiştir.⁽¹⁵⁶⁾ Çalışmamızda, hastaların takibi, tedavi sonrası erken dönem ve uzun dönem klinik ve biyokimyasal parametrelerin değişimini inceleyebilmek için cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 6. hafta ve 6. aylarda yapılmıştır.

Yapılan sistemik derlemelerde plak ve subgingival debrisin çıkarılması, SK skorunda yaklaşık % 45'lik bir azalmaya neden olmuştur.⁽¹¹⁶⁾ Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da SK verileri cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. ayda %52 oranında azalmıştır. Literatüre bakıldığında cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra SCD'de meydana gelen azalmalar cep derinliği ≥ 6 mm olduğunda 2.59 ± 0.33 , 4-6 mm olan ceplerde 1.47 ± 0.22 mm ve KAS'da 0,5-2 mm bir kazanım söz konusudur.^(115, 116, 149, 157) Çalışmamızda tüm ağız ortalamaları değerlendirildiğinden tedavi sonrası 6. ayda hastalarda SCD verilerinde 0,76 mm'lik bir azalma ve 0,8 mm'lik bir ataşman kazancı olmuştur.

IL-1 β , periodontal doku yıkımının güçlü bir uyarıcısıdır. Dokuda yıkım meydana getiren proteinazların üretiminin indüklenmesinde ve kemik yıkımında aktif bir rol oynamaktadır.⁽⁹⁵⁾ IL-1 β , bir proenflamatuvar sitokin olarak periodontitiste enflamasyon, immün regülasyon ve kemik rezorpsiyonu süreçlerine dahil olur. IL-1 β 'nın biyolojik etkileri dokudaki mevcut periodontitisin şiddetine göre değişmektedir ve sağlıklı bireylere kıyasla periodontal hastalığa sahip bireylerde DOS da IL-1 β seviyelerinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir.⁽¹⁵⁸⁾ (159, 160) Konopka ve ark. tarafından yapılan 30 periodontitis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 4. haftada IL-1 β seviyelerinin, başlangıç IL-1 β seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁽¹⁶¹⁾ Kaushik ve ark. tarafından yapılan 28 periodontitis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 4. haftada IL-1 β seviyelerinin, başlangıç IL-1 β seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁽¹⁶²⁾ Correa ve ark. tarafından yapılan 26 periodontitis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3. ayda IL-1 β seviyelerinin başlangıç IL-1 β seviyelerine

göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁽¹⁶³⁾ Romano ve ark. tarafından yapılan 16 periodontitis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. ayda IL-1 β seviyelerinin başlangıç IL-1 β seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁽¹⁶⁴⁾ Toker ve ark. tarafından yapılan 15 periodontitis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. haftada IL-1 β seviyelerinin, başlangıç IL-1 β seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁽¹⁶⁵⁾ Yaptığımız bu çalışmada da literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. hafta ve 6. ay DOS IL-1 β seviyelerinde başlangıç IL-1 β seviyelerine göre ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür. 6. hafta ile 6. ay IL-1 β seviyeleri arasında da anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

BPI, GNB'lerin lipit A bölgesi için yüksek afinite göstermektedir ve sitotoksik aktivitesini GNB'lere hedeflemektedir. Periodontal hastalıklarda GNB'ler ve onların patojenlerinin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. BPI'nın GNB'lere ve LPS'lerine karşı seçici ve güçlü etkisi, plazma, serum DOS ve tam kan dahil biyolojik sıvılarda tamamen kendini gösterir.⁽²⁰⁾ Literatüre bakıldığında Guerra-Ruiz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada siroz hastalarındaki yüksek endotoksin düzeyleri, BPI'nın endotoksin bağlama ve nötralizasyon kapasitesi ile ilişkilendirmiş ve 130 hasta, 30 sağlıklı bireyin serum BPI seviyeleri karşılaştırıldığında siroz hastalarında serum BPI seviyesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.⁽¹⁶⁶⁾ Chen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BPI ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla 107 KOA lı birey, 110 sağlıklı bireyde BPI genlerinin polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu ile analizi edilmiş olup serum BPI örnekleri alınmıştır. Araştırmanın sonucunda KOA'lı bireylerde anlamlı bir şekilde yüksek gen polimorfizmi ve düşük serum BPI seviyesi görülmüştür.⁽¹⁶⁷⁾ Xingyuan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada nötrofillerin astım enflamasyonunda rol oynamasıyla yine nötrofiller tarafından üretilen BPI arasında bir ilişki olabileceğinden yola çıkılmıştır. 18 kontrol altında olan astım hastası, 39 kontrol altında olmayan astım hastası ve 35 sağlıklı birey arasında serum BPI seviyeleri kıyaslandığında sağlıklı bireylere göre kontrol altında olmayan astım hastalarında 3 kat, kontrol altında olan astım hastalarında 2 kat yüksek serum BPI seviyesi tespit edilmiştir.⁽¹⁶⁸⁾ Korkmaz ve ark. tarafından yapılan 50 sağlıklı 50 periodontal hastalığa

sahip bireyin dahil edildiği bir çalışmada DOS BPI seviyesinin periodontal olarak hastalıklı bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir şeklide yüksek olduğu bulunmuştur.⁽²⁴⁾ Demirci ve ark. tarafından yapılan 50 sağlıklı 50 periodontal hastalığa sahip bireyin dahil edildiği bir çalışmada tükruk BPI seviyesinin periodontal olarak hastalıklı bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir şeklide yüksek olduğu bulunmuştur.⁽²⁵⁾ Yaptığımız bu çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. hafta ve 6. ay DOS BPI seviyelerinde başlangıç BPI seviyelerine göre ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görölürken, 6. hafta ile 6. ay BPI seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. BPI'nın 6. haftadaki seviyesinin, başlangıç değerine göre düşükken 6. Ay ile arasında anlamlı bir fark olmamasının nedeni BPI'nın GNB'lere karşı erken dönemde görev alan bir konak savunma molekölü olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Günümüzde periodontal hastalıklar, hastalığın karmaşık yapısı nedeniyle tam olarak anlaşılamamıştır ve bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yapılacak bu çalışmalarla hastalığın yapısı daha iyi tespit edilecek olup bu da hastalığın tedavisinde önemli gelişmelere neden olacaktır. Çalışmamız periodontal hastalıkların tedavisinde BPI'yı değerlendiren ilk çalışmadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda periodontal hastalığa sahip bireylerde başlangıç klinik parametreleri ve DOS BPI ve IL-1 β seviyeleri, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasındaki 6. hafta ve 6. ayla kıyaslanmıştır. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde;

- 1- Tüm hastalarda 6. hafta ve 6. ay değerleri başlangıç değerleri ile kıyaslandığında klinik parametreler ve DOS hacmi verilerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi.
- 2- DOS IL-1 β seviyeleri arasında başlangıca göre 6. hafta ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azalma gözlemlendi. Ayrıca 6. haftayla 6. ay arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma gözlemlendi.
- 3- DOS BPI seviyeleri arasında başlangıca göre 6. hafta ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azalma gözlemlendi. 6. haftayla 6. ay arasında ise anlamlı bir fark gözlemlenmedi.
- 4- Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; periodontitis hastası bireylerde, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS BPI seviyelerinin anlamlı düzeyde azalması, BPI'nın periodontal hastalıkların tedavisinde rol oynayabileceğini ve DOS BPI seviyelerinin tedavinin başarısını değerlendirmede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak periodontal hastalıkların karmaşık doğası ve multifaktöriyel yapısı nedeniyle günümüzde patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve bu konuyla ilgili daha büyük hasta popülasyonları üzerinde kontrol grubu da içeren geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hujoel, P. Dietary carbohydrates and dental-systemic diseases. *J Dent Res.* 2009;88(6);490-502.
2. Lang, N.P. and M.S. Tonetti. Periodontal diagnosis in treated periodontitis. Why, when and how to use clinical parameters. *J Clin Periodontol.* 1996;23(3 Pt 2);240-50.
3. Polson, A.M. and J.M. Goodson. Periodontal diagnosis. Current status and future needs. *J Periodontol.* 1985;56(1);25-34.
4. Lang, N.P., et al. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990;17(10);714-21.
5. Streckfus, C.F. and L.R. Bigler. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis.* 2002;8(2);69-76.
6. Lamster, I.B. and M.J. Novak. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992;3(1-2);31-60.
7. Kinane, D.F. and D.F. Lappin. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(3);154-60.
8. Castro Dos Santos, N.C., et al. Omega-3 PUFA and aspirin as adjuncts to periodontal debridement in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus: Randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2020;91(10);1318-1327.
9. Kim, J.S., et al. Identification of galectin10 as a biomarker for periodontitis based on proteomic analysis of gingival crevicular fluid. *Mol Med Rep.* 2021;23(2);1.
10. Prieto, D., et al. Soluble Neuropilin-1 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients: An exploratory cross-sectional study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2021;11(1);84-87.
11. Prabhu, A., B.S. Michalowicz, and A. Mathur. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis. *J Periodontol.* 1996;67(5);515-22.
12. Dinarello, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996;87(6);2095-147.
13. Takeuchi, O. and S. Akira. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6);805-20.
14. Heasman, P.A., J.G. Collins, and S. Offenbacher. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res.* 1993;28(4);241-7.
15. Gorr, S.U. Antimicrobial peptides of the oral cavity. *Periodontol* 2000. 2009;51(152-80).
16. Levy, O., et al. Enhancement of neonatal innate defense: effects of adding an N-terminal recombinant fragment of bactericidal/permeability-increasing protein on growth and tumor necrosis factor-inducing activity of gram-negative bacteria tested in neonatal cord blood ex vivo. *Infect Immun.* 2000;68(9);5120-5.
17. Calafat, J., et al. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is present in specific granules of human eosinophils. *Blood.* 1998;91(12);4770-5.
18. Reichel, P.H., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein is expressed by human dermal fibroblasts and upregulated by interleukin 4. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(3);473-5.

19. Canny, G., et al. Lipid mediator-induced expression of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(6);3902-7.
20. Marra, M.N., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein has endotoxin-neutralizing activity. *J Immunol*. 1990;144(2);662-6.
21. Lin, Y., et al. Protective effects of a recombinant N-terminal fragment of bactericidal/permeability increasing protein on endotoxic shock in conscious rabbits. *Shock*. 1994;2(5);324-31.
22. von der Mohlen, M.A., et al. Inhibition of endotoxin-induced cytokine release and neutrophil activation in humans by use of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein. *J Infect Dis*. 1995;172(1);144-51.
23. Schultz, H. and J.P. Weiss. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease. *Clin Chim Acta*. 2007;384(1-2);12-23.
24. Korkmaz, K. and K. Üstün, *Periodontal Açudan Sağlıklı ve Periodontal Hastalığa Sahip Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısındaki BPI ve İnterlökin-1 Beta Düzeylerinin Değerlendirilmesi*, in *Periodontoloji Anabilim Dalı*. 2021, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi.
25. Demirci, M.B. and Ö. Üstün, *Periodontal Açudan Sağlıklı ve Periodontal Hastalığa Sahip Bireylerde Tükürük BPI ve İnterlökin-1 Beta Düzeylerinin Değerlendirilmesi*, in *Periodontoloji Anabilim Dalı*. 2021, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi.
26. Heitz-Mayfield, L.J. and N.P. Lang. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*. 2013;62(1);218-31.
27. Tunkel, J., A. Heinecke, and T.F. Flemmig. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3(72-81; discussion 90-1.
28. Walmsley, A.D., et al. Advances in power driven pocket/root instrumentation. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl);22-8.
29. Kinane, D.F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;25(8-20).
30. Kassebaum, N.J., et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11);1045-53.
31. Beck, J.D. and S. Offenbacher. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl);2089-100.
32. Sahingur, S.E. and R.E. Cohen. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000*. 2004;34(57-83).
33. Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol*. 1996;1(1);926-32.
34. Amano, A. Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontol 2000*. 2010;54(1);9-14.
35. Caton, J.G., et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1(S1-S8).
36. Chapple, I.L.C., et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of

- the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*.2018;89 Suppl 1(S74-S84.
37. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*.2002;28(12-55.
 38. Giannobile, W.V. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *J Periodontol*.2008;79(8 Suppl);1592-600.
 39. Page, R.C. and K.S. Kornman. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*.1997;14(9-11.
 40. Offenbacher, S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*.1996;1(1);821-78.
 41. Kinane, D.F., M. Peterson, and P.G. Stathopoulou. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000*.2006;40(107-19.
 42. Listgarten, M.A. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*.1986;13(5);418-30.
 43. Herrera, D., et al. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Clin Periodontol*.2018;45 Suppl 20(S78-S94.
 44. Albandar, J.M., C. Susin, and F.J. Hughes. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*.2018;45 Suppl 20(S171-S189.
 45. Papapanou, P.N., et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*.2018;89 Suppl 1(S173-S182.
 46. Needleman, I., et al. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*.2018;45 Suppl 20(S112-S129.
 47. Fine, D.H., A.G. Patil, and B.G. Loos. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*.2018;45 Suppl 20(S95-S111.
 48. Billings, M., et al. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol*.2018;45 Suppl 20(S130-S148.
 49. Tonetti, M.S., H. Greenwell, and K.S. Kornman. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*.2018;89 Suppl 1(S159-S172.
 50. Ishikawa, I. Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol 2000*.2007;43(9-13.
 51. Kurgan, S. and A. Kantarci. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol 2000*.2018;76(1);51-67.
 52. Ebersole, J.L., et al. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000*.2013;62(1);163-202.
 53. Aas, J.A., et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*.2005;43(11);5721-32.
 54. Marsh, P.D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*.1994;8(2);263-71.
 55. Beck, J.D., et al. Evaluation of oral bacteria as risk indicators for periodontitis in older adults. *J Periodontol*.1992;63(2);93-9.
 56. Grossi, S.G., et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*.1994;65(3);260-7.

57. Carpenter, S. and L.A. O'Neill. How important are Toll-like receptors for antimicrobial responses? *Cell Microbiol.* 2007;9(8);1891-901.
58. Kim, H.M., et al. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran. *Cell.* 2007;130(5);906-17.
59. Akira, S. and K. Takeda. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7);499-511.
60. Mahanonda, R. and S. Pichyangkul. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol 2000.* 2007;43(41-55).
61. Hansson, G.K., et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91(4);281-91.
62. Darveau, R.P., et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4. *Infect Immun.* 2004;72(9);5041-51.
63. Dixon, D.R. and R.P. Darveau. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host responses to bacterial modification of lipid A structure. *J Dent Res.* 2005;84(7);584-95.
64. Smalley, J.W. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res.* 1994;8(2);320-8.
65. Dennison, D.K. and T.E. Van Dyke. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000.* 1997;14(54-78).
66. Nussbaum, G. and L. Shapira. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11(49-59).
67. Brinkmann, V., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663);1532-5.
68. Borregaard, N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity.* 2010;33(5);657-70.
69. Remijsen, Q., et al. Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death Differ.* 2011;18(4);581-8.
70. Steinberg, B.E. and S. Grinstein. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci STKE.* 2007;2007(379);pe11.
71. Fuchs, T.A., et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2);231-41.
72. Bartold, P.M. and A.S. Narayanan. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000.* 2006;40(29-49).
73. Page, R.C. and H.E. Schroeder. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976;34(3);235-49.
74. Seymour, G.J., et al. Immunohistological analysis of experimental gingivitis in humans. *Clin Exp Immunol.* 1988;71(1);132-7.
75. Page, R.C., et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997;14(216-48).
76. Azuma, M. Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *J Periodontal Res.* 2006;41(5);361-73.
77. Allison, J.P. and L.L. Lanier. Structure, function, and serology of the T-cell antigen receptor complex. *Annu Rev Immunol.* 1987;5(503-40).
78. Romagnani, S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today.* 1991;12(8);256-7.

79. Mosmann, T.R. and R.L. Coffman. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.*1989;7(145-73.
80. Cutler, C.W., R. Jotwani, and B. Pulendran. Dendritic cells: immune saviors or Achilles' heel? *Infect Immun.*2001;69(8);4703-8.
81. Teng, Y.T. Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 2--T-cell-mediated immunity in the periodontium. *J Dent Res.*2006;85(3);209-19.
82. Berglundh, T., M. Donati, and N. Zitzmann. B cells in periodontitis: friends or enemies? *Periodontol 2000.*2007;45(51-66.
83. Haapasalmi, K., et al. Expression of epithelial adhesion proteins and integrins in chronic inflammation. *Am J Pathol.*1995;147(1);193-206.
84. Preshaw, P.M. Host response modulation in periodontics. *Periodontol 2000.*2008;48(92-110.
85. Taylor, J.J., P.M. Preshaw, and P.T. Donaldson. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000.*2004;35(158-82.
86. Bendtzen, K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunol Lett.*1994;43(1-2);111-23.
87. Kjeldsen, M., P. Holmstrup, and K. Bendtzen. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *J Periodontol.*1993;64(11);1013-22.
88. Takashiba, S., K. Naruishi, and Y. Murayama. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol.*2003;74(1);103-10.
89. Charon, J.A., et al. Increased thymocyte-activating factor in human gingival fluid during gingival inflammation. *Infect Immun.*1982;38(3);1190-5.
90. Sakai, A., et al. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *J Periodontol.*2006;77(5);856-64.
91. Graves, D.T. and D. Cochran. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.*2003;74(3);391-401.
92. Oduncuoglu, B.F., et al. Effects of a cyclic NSAID regimen on levels of gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and Interleukin-1beta: A 6-month randomized controlled clinical trial. *Niger J Clin Pract.*2018;21(5);658-666.
93. Cheng, R., et al. Interleukin-1beta is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci.*2020;12(1);2.
94. Stashenko, P., et al. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.*1991;18(7);548-54.
95. Stashenko, P., et al. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.*1987;138(5);1464-8.
96. Bringezu, F., et al. The insertion of the antimicrobial peptide dicynthurin monomer in model membranes: thermodynamics and structural characterization. *Biochemistry.*2007;46(19);5678-86.
97. Spitznagel, J.K. Nonoxidative antimicrobial reactions of leukocytes. *Contemp Top Immunobiol.*1984;14(283-343.
98. Levy, O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J Leukoc Biol.*2004;76(5);909-25.
99. Weiss, J., et al. Purification and characterization of a potent bactericidal and membrane active protein from the granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem.*1978;253(8);2664-72.

100. Gazzano-Santoro, H., et al. High-affinity binding of the bactericidal/permeability-increasing protein and a recombinant amino-terminal fragment to the lipid A region of lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1992;60(11);4754-61.
101. Mannion, B.A., J. Weiss, and P. Elsbach. Separation of sublethal and lethal effects of the bactericidal/permeability increasing protein on *Escherichia coli*. *J Clin Invest.* 1990;85(3);853-60.
102. Elsbach, P., J. Weiss, and O. Levy. Integration of antimicrobial host defenses: role of the bactericidal/permeability-increasing protein. *Trends Microbiol.* 1994;2(9);324-8.
103. Levy, O., et al. Individual and synergistic effects of rabbit granulocyte proteins on *Escherichia coli*. *J Clin Invest.* 1994;94(2);672-82.
104. Levy, O., et al. Antibacterial proteins of granulocytes differ in interaction with endotoxin. Comparison of bactericidal/permeability-increasing protein, p15s, and defensins. *J Immunol.* 1995;154(10);5403-10.
105. Gazzano-Santoro, H., et al. Competition between rBPI23, a recombinant fragment of bactericidal/permeability-increasing protein, and lipopolysaccharide (LPS)-binding protein for binding to LPS and gram-negative bacteria. *Infect Immun.* 1994;62(4);1185-91.
106. Ciornei, C.D., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein inhibits endotoxin-induced vascular nitric oxide synthesis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(9);1111-8.
107. Iovine, N.M., P. Elsbach, and J. Weiss. An opsonic function of the neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein depends on both its N- and C-terminal domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(20);10973-8.
108. Horwitz, A.H., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein inhibits growth of a strain of *Acholeplasma laidlawii* and L forms of the gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(9);2314-6.
109. Gavitt, P. and M. Better. Production of antifungal recombinant peptides in *Escherichia coli*. *J Biotechnol.* 2000;79(2);127-36.
110. Newman, S.L., et al. Identification of constituents of human neutrophil azurophil granules that mediate fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun.* 2000;68(10);5668-72.
111. Graziani, F., et al. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017;75(1);152-188.
112. Adriaens, P.A. and L.M. Adriaens. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000.* 2004;36(121-45).
113. Ishikawa, I. and P. Baehni. Nonsurgical periodontal therapy--where do we stand now? *Periodontol 2000.* 2004;36(9-13).
114. Dentino, A., et al. Principles of periodontology. *Periodontol 2000.* 2013;61(1);16-53.
115. Smiley, C.J., et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(7);508-24 e5.
116. Cobb, C.M. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 2(6-16).
117. Suvan, J.E. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol 2000.* 2005;37(48-71).

118. Heitz-Mayfield, L.J., et al. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*.2002;29 Suppl 3(92-102; discussion 160-2.
119. Silness, J. and H. Loe. Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*.1964;22(121-35.
120. Loe, H. and J. Silness. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*.1963;21(533-51.
121. Miller, S.C., *Textbook of periodontia (oral medicine)*. 1950: Blakiston.
122. Joss, A., R. Adler, and N.P. Lang. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol*.1994;21(6);402-8.
123. Griffiths, G.S. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*.2003;31(32-42.
124. Chapple, I.L., et al. Calibration of the Periotron 8000 and 6000 by polynomial regression. *J Periodontol Res*.1999;34(2);79-86.
125. Faul, F., et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*.2007;39(2);175-91.
126. Giannobile, W.V., et al. Patient stratification for preventive care in dentistry. *J Dent Res*.2013;92(8);694-701.
127. Razzouk, S. and O. Termechi. Host genome, epigenome, and oral microbiome interactions: toward personalized periodontal therapy. *J Periodontol*.2013;84(9);1266-71.
128. Korte, D.L. and J. Kinney. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontol 2000*.2016;70(1);26-37.
129. Bartold, P.M. Oral health and systemic health - the great disconnect. *Aust Dent J*.2012;57(4);403.
130. Cullinan, M.P. and G.J. Seymour. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000*.2013;62(1);271-86.
131. Scannapieco, F.A. and A. Cantos. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol 2000*.2016;72(1);153-75.
132. Slots, J. Update on general health risk of periodontal disease. *Int Dent J*.2003;53 Suppl 3(200-7.
133. Sakellari, D., et al. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol*.2000;27(1);53-60.
134. Albandar, J.M., et al. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*.2000;71(12);1874-81.
135. Barros, S.P., et al. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*.2016;70(1);53-64.
136. Nakashima, K., et al. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol*.1996;23(9);832-8.
137. Preiano, M., et al. Influence of storage conditions on MALDI-TOF MS profiling of gingival crevicular fluid: Implications on the role of S100A8 and S100A9 for clinical and proteomic based diagnostic investigations. *Proteomics*.2016;16(6);1033-45.
138. Becerik, S., et al. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*.2012;83(10);1304-13.

139. Rossomando, E.F., J.E. Kennedy, and J. Hadjimichael. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol.* 1990;35(6);431-4.
140. Gamonal, J., et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000;71(10);1535-45.
141. Wassall, R.R. and P.M. Preshaw. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000.* 2016;70(1);65-79.
142. Engvall, E. and P. Perlmann. Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol.* 1972;109(1);129-35.
143. Leroy, R., K.A. Eaton, and A. Savage. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis--how can it be improved? *BMC Oral Health.* 2010;10(8).
144. Badersten, A., R. Nilveus, and J. Egelberg. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1981;8(1);57-72.
145. Badersten, A., R. Nilveus, and J. Egelberg. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1984;11(1);63-76.
146. Hill, R.W., et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol.* 1981;52(11);655-62.
147. Lindhe, J., et al. "Critical probing depths" in periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1982;9(4);323-36.
148. Hallmon, W.W. and T.D. Rees. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1);99-114.
149. Van der Weijden, G.A. and M.F. Timmerman. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3(55-71; discussion 90-1).
150. Darby, I. Non-surgical management of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009;54 Suppl 1(S86-95).
151. Sanz, M., W. Teughels, and A.o.E.W.o.P. Group. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl);3-7.
152. Eberhard, J., et al. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(7);591-604.
153. Kinane, D.F. Single-visit, full-mouth ultrasonic debridement: a paradigm shift in periodontal therapy? *J Clin Periodontol.* 2005;32(7);732-3.
154. Brayer, W.K., et al. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol.* 1989;60(1);67-72.
155. Haffajee, A.D., et al. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24(5);324-34.
156. Lowenguth, R.A. and G. Greenstein. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 1995;9(14-22).
157. Zandbergen, D., et al. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol.* 2013;84(3);332-51.
158. Kinney, J.S., et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 2014;41(2);113-120.

159. Offenbacher, S., et al. Periodontal disease at the biofilm-gingival interface. *J Periodontol.* 2007;78(10);1911-25.
160. Sanchez, G.A., et al. Salivary IL-1beta and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2013;40(12);1112-7.
161. Konopka, L., A. Pietrzak, and E. Brzezinska-Blaszczyk. Effect of scaling and root planing on interleukin-1beta, interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47(6);681-8.
162. Kaushik, R., R.K. Yeltiwar, and K. Pushpanshu. Salivary interleukin-1beta levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J Periodontol.* 2011;82(9);1353-9.
163. Correa, F.O., et al. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing levels of interleukin-1beta and proteases in gingival crevicular fluid from patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2008;79(11);2143-50.
164. Romano, F., et al. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of generalized aggressive periodontitis patients after non-surgical periodontal treatment. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2);1083-1092.
165. Toker, H., O. Poyraz, and K. Eren. Effect of periodontal treatment on IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(6);507-13.
166. Guerra-Ruiz, A., et al. Increased bactericidal/permeability increasing protein in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30(1);94-101.
167. Chen, C.Z., et al. The role of bactericidal/permeability-increasing protein in men with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2012;9(2);197-202.
168. Xingyuan, C. and Q. Chen. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(50).

EK-2 Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



6

ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı:

1. Periodontal açıdan hastalıklı bireylerin başlangıç ve faz 1 periodontal tedavi sonrasında diş eti oluğu sıvısındaki BPI (Bakterisidal Permeability Increasing Protein) ve interlökin-1Beta (iL-1b) düzeylerinin değerlendirilmesi.

b. Araştırmanın İçeriği:

Çalışmaya katılan hastalara, kliniğimizde uygulanan rutin muayene ve tedavi yöntemleri uygulanacaktır. Buna ek olarak diş eti cebine teşhis amaçlı kağıtlar koyulup 30 saniye bekletilecektir. Bunlar daha laboratuvar ortamında değerlendirilecektir.

c. Araştırmanın Amacı:

Bakterisidal Geçirgenlik Arttırıcı Protein ve interlökin-1Beta (iL-1b) hastalıklarının teşhisi ve tedavisi için bir öneme sahip olabileceğinin değerlendirilmesi.

d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(X) Tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi:

18 AY

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:

30 kişi çalışma grubu,

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Araştırmada herhangi bir deneysel metot ya da işlem kullanılmayacaktır.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Araştırma hasta ile ilgili herhangi bir risk taşımamaktadır. Araştırmada Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne gelen her hastaya yapılan rutin muayene ve tedavi işlemleri uygulanacaktır. Buna ek olarak diş eti oluğuna kağıt stripler yerleştirilecek, 30 saniye boyunca tutulacak ve bu kağıt stripler Eppendorf tüpüne konulacaktır.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Gönüllüler, hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaklardır. Hastalığın etiyolojisinin aydınlatılması yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.



6

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: M. SERHAT YILMAZ Telefon: 05556133866

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Nezahat Arzu Kayar tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.



6

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: M. Serhat Yılmaz

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

EK-3 Hasta Anamnez ve Periodontal İndeks Formu

Ad – Soyad:

Sigara:

Yaş:

Periodontal tedavi:

Telefon:

Fırçalama:

Teşhis:

Arayüz temizliği:

Sistemik hastalık:

Tedavi süresi:

Aile hikayesi:

ÜST	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
PI														
CD														
GI														
DÇ														

ALT	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
PI														
CD														
GI														
DÇ														