



**DİŞETİ OLUĞU SIVISI VE TÜKÜRÜK SOST VE TWEAK DİŞETİ OLUĞU
SIVISI RANKL VE OPG SEVİYELERİNİN SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN
PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ece GÜNER

**DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ece GÜNER

04.09.2023

DİŞETİ OLUĞU SIVISI VE TÜKÜRÜK SOST VE TWEAK DİŞETİ OLUĞU SIVISI
RANKL VE OPG SEVİYELERİNİN SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ
HASTALARDA DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Ece GÜNER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2023

ÖZET

Çalışmamızda sigara içen (G1) ve içmeyen periodontitis (G2) ve kontrol (G3) gruplarında sklerostin ve TWEAK'ın DOS-tükürük, RANKL ve OPG'nin DOS seviyeleri incelendi. Sonuçlarımızda tükürük TWEAK seviyesi, DOS SOST, RANKL, OPG total düzeyleri, DOS RANKL/OPG gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Buna karşın DOS TWEAK total düzeyi; G1 ve G2 gruplarında G3'e göre, tükürük SOST düzeyi; G2'de G3 göre, DOS SOST, DOS TWEAK, DOS RANKL konsantrasyonları G2'de G3'e göre, DOS OPG konsantrasyonu G3 ve G2 grubunda G1 grubuna göre, DOS TWEAK konsantrasyonu G1 ve G2'de G3 grubuna göre daha yüksek saptandı. ($p<0,05$) G1'de DOS SOST konsantrasyonu ile tüm ağız GI ve sonlamada kanama yüzdesi arasında, tükürük TWEAK düzeyi ile tüm ağız ataşman kaybı arasında negatif korelasyon, tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesi cep derinliği ve DOS TWEAK düzeyi ile sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı. G2'de; tükürük SOST düzeyi ile tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi ve örnek bölgesine ait ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon, DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyi ile örnek bölgesine ait GI ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasında negatif korelasyon bulundu. Tüm gruplara ait biyobelirteç seviyeleri ile tüm ağız klinik periodontal arasındaki korelasyonlara göre; PI ile tükürük SOST düzeyi ve DOS TWEAK konsantrasyon-total düzeyi arasında, DOS TWEAK total düzeyi-konsantrasyon ile GI skorları, ataşman kaybı, cep derinliği, sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde G1 ve G2'de; DOS TWEAK-SOST konsantrasyon-total düzeyleri, DOS RANKL-OPG konsantrasyon-total düzeyleri arasında pozitif, DOS OPG konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG oranı arasında negatif korelasyon tespit edildi. G1'de DOS TWEAK total düzeyi ile DOS RANKL total düzeyi arasında negatif, DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG oranı arasında pozitif korelasyon saptandı. G2'de tükürük SOST-TWEAK ve DOS TWEAK -DOS RANKL konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Tüm gruplar açısından; tükürük SOST-TWEAK, DOS SOST -DOS TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri, DOS RANKL -DOS OPG konsantrasyon ve total düzeyleri, DOS SOST - DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları, DOS TWEAK - DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları, DOS RANKL konsantrasyonu ve total düzeyi ile DOS RANKL/OPG arasında pozitif, DOS OPG total düzeyi ile DOS RANKL/OPG arasında negatif korelasyonlar saptandı. ($p<0,005$)

Bilim Kodu	: 1048
Anahtar Kelimeler	: OPG, Periodontitis, RANKL, Sigara, Sklerostin, TWEAK
Sayfa Adedi	: 186
Danışman	: Prof. Dr. Gülay TÜTER

EVALUATION OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID AND SALIVA SOST AND
TWEAK GINGIVAL CREVICULAR FLUID RANKL AND OPG LEVELS IN
SMOKERS AND NON-SMOKERS WITH PERIODONTITIS

(Ph. D. Thesis)

Ece GÜNER

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

September 2023

ABSTRACT

In our study, saliva levels of sclerostin and TWEAK, GCF levels of SOST, TWEAK, RANKL and OPG in nonsmokers (G1) and smokers periodontitis (G2) and control (G3) groups were analyzed by ELISA. In our results, salivary TWEAK level, GCF SOST, RANKL, OPG total level and GCF RANKL/OPG did not differ statistically between the groups. On the other hand, DOS TWEAK total level in compared G1 and G2 to G3, salivary SOST level in compared G2 to G3, GCF SOST, TWEAK, RANKL concentrations in compared G2 to G3, GCF OPG concentrations in compared G2 and G3 to G1, GCF TWEAK concentrations in compared G1 and G2 to G3 were found higher. In G1, a negative correlation was found between GCF SOST concentration and whole mouth GI and BOP, between saliva TWEAK level and whole mouth attachment loss, positive correlation between saliva TWEAK level and sample site pocket depth, and GCF TWEAK level with BOP. In G2; a positive correlation was found between the saliva SOST level and the whole mouth BOP and sample site attachment loss, and a negative correlation between the GCF TWEAK concentration and total level and sample site GI and BOP. According to the correlations between biomarker levels of all groups and whole mouth clinical periodontal indexes; positive correlation was found between PI and salivary SOST level and GCF TWEAK concentration and total level, between GCF TWEAK total level and concentration and GI scores, attachment loss and pocket depth, and BOP. When the correlations between biomarkers are examined, in G1 and G2; there was a positive correlation between GCF TWEAK-SOST, GCF RANKL-OPG, and a negative correlation between GCF OPG concentration and DOS RANKL/OPG ratio. There was a negative correlation between GCF TWEAK-GCF RANKL total level in G1, and a positive correlation between GCF RANKL-GCF RANKL/OPG ratio. A positive correlation was observed between salivary SOST-TWEAK and GCF TWEAK -GCF RANKL concentrations in G2. In terms of all groups; saliva SOST-TWEAK, GCF SOST -GCF TWEAK levels, GCF RANKL -DOS OPG levels, GCF SOST - GCF RANKL and OPG concentrations, GCF TWEAK - GCF RANKL and OPG concentrations. There were positive correlations between GCF RANKL level and GCF RANKL/OPG and negative correlations between GCF OPG total level and DOS RANKL/OPG. ($p<0.005$)

Science Code : 1048
Key Words : OPG, RANKL, Sclerostin, TWEAK, Smoking, Periodontitis
Page Number : 186
Supervisor : Prof. Dr. Gülay TÜTER

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez sürecim boyunca değerli klinik ve akademik bilgisini benimle paylaşan, etik kurallara uygun bir şekilde çalışmayı bana öğreten, sabırla ve hoşgörüsüyle tez sürecim boyunca bana destek olan, kendime örnek almaktan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Gülay TÜTER'e,

Doktora eğitimimde tecrübesi ve bilgisiyle her konuda yardım ve desteğiyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Kaya EREN'e,

Tezimin laboratuvar aşamalarında yardım, destek ve yakınlığını esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Ayşegül ATAĞ YÜCEL ve Dr. Melek YAMAN'a,

Doktora sürecimde bana destek olan, bilgilerini öğretmekten çekinmeyen değerli kıdemlilerim Dr. Dt. Gökay TEKÇAM, Uzm. Dt. Altan Yüksel MEHMETALİ, Uzm. Dt. Burak BULUT, Dr. Dt. Habibe AKKALE, Dr. Dt. Ezgi Sıla TAŞKALDIRAN'a,

Asistanlık sürecimi keyifli hale getiren sevgili arkadaşlarım Dr. Dt. Özkan Özkoçer, Dt. Seher TUNÇ, Dt. Abdulkadir Kemal BİNİCİ, Dt. Ahmet Çağlar KALKAN, Dt. Halil Samet DEDEOĞLU, Dt. Cemre ALTAY, Uzm, Dt. Seyide YURTSEVEN'e

Birlikte bir aile gibi birbirimize her zaman destek olduğumuz asistan arkadaşlarım; Dt. Gülşah KARA, Dt. Mukkaddes YEREBAKAN, Dt. Tuğçe GÜLDÜRÜR'e

Her zaman sabırla bana destek olan, zor zamanlarımı onların sayesinde aştığım, sevgilerini ve ilgilerini hiç esirgemeyen, hayatımı güzelleştiren canım annem, babam ve biricik kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6362 proje kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Periodonsiyum	7
2.1.1. Dişeti.....	7
2.1.2. Sement	9
2.1.3. Periodontal ligament.....	10
2.1.4. Alveolar kemik	11
2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	12
2.2.1. Periodontal sağlık	12
2.2.2. Gingivitis	14
2.2.3. Periodontitis.....	16
2.3. Periodontitis Patogenezi	19
2.4. Konak Cevabı	24
2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı.....	26
2.5.1. Dişeti oluğu sıvısının oluşumu	27
2.5.2. Dişeti oluğu sıvısının içeriği.....	28
2.5.3. Dişeti oluğu sıvısının periodontal hastalık teşhisinde kullanımı	28

	Sayfa
2.5.4. Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri	29
2.5.5. Dişeti oluğu sıvısının hacminin belirlenmesi.....	30
2.6. Tükürük.....	31
2.6.1. Tükürüğün içeriği	31
2.6.2. Tükürüğün periodontal hastalık teşhisinde kullanımı.....	32
2.6.3. Total tükürük toplama yöntemleri	32
2.7. Sigaranın İnsan Vücuduna Etkisi.....	33
2.7.1. Sigaranın periodontitis ile ilişkisi	34
2.8. Kemik Metabolizması.....	37
2.8.1. Kemik hücreleri	37
2.8.2. Kemik yeniden şekillenme süreci	41
2.8.3. RANKL ve OPG'nin kemik metabolizmasına etkisi.....	42
2.8.4. Sklerostinin kemik metabolizmasına etkisi	43
2.8.5. TWEAK'in kemik metabolizmasına etkisi.....	44
2.8.6. Periodontitis ile RANKL-OPG ilişkisi	45
2.8.7. Periodontitis ile SOST ilişkisi	46
2.8.8. Periodontitis ile TWEAK ilişkisi.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Hasta Seçimi	49
3.1.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	49
3.1.2. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri	50
3.2. Çalışma Planı	50
3.3. Çalışma Gruplarının Seçimi.....	51
3.4. Periodontal Klinik Ölçümler.....	53
3.4.1. Cep derinliğinin belirlenmesi.....	53
3.4.2. Plak indeksi.....	53

	Sayfa
3.4.3. Gingival indeks	54
3.4.4. Klinik ataşman kaybı miktarının belirlenmesi.....	54
3.4.5. Dişeti kanama indeksi	55
3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması ve Hacmin Belirlenmesi.....	55
3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması	56
3.7. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Hazırlanması ve SOST, TWEAK, RANKL, OPG Seviyelerinin Belirlenmesi.....	56
3.8. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması ve SOST, TWEAK Seviyelerinin Belirlenmesi.....	57
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	58
4. BULGULAR	61
4.1. Demografik Bulgular	61
4.2. Klinik Bulgular	61
4.2.1. Tüm ağız klinik periodontal bulgular	62
4.2.2. Örnek bölgesine ait klinik periodontal bulgular ve dişeti oluğu sıvısı hacmi.....	63
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	64
4.3.1. Tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri.....	64
4.3.2. DOS SOST, TWEAK, RANKL, OPG düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı	66
4.3.3. Klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizi	74
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	129
KAYNAKLAR	137
EKLER.....	175
EK-1. Etik Kurul Onayı	176
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	181
ÖZGEÇMİŞ	185

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması	12
Çizelge 2.2. Klinik periodontal sağlığı etkileyen faktörler	14
Çizelge 2.3. Klinik periodontal sağlığın değerlendirme kriterleri.....	14
Çizelge 2.4. Gingivitisin klinik olarak değerlendirme kriterleri	15
Çizelge 2.5. Gingivitis oluşumunu etkileyen faktörler.....	16
Çizelge 2.6. Periodontitis teşhisinde evre grupları.....	18
Çizelge 2.7. Periodontitis teşhisinde derece grupları	19
Çizelge 2.8. Tükürüğün fonksiyonları.....	31
Çizelge 2.9. Kemik yeniden şekillenme sürecini etkileyen faktörler ve etki mekanizmaları.....	42
Çizelge 3.1. Plak indeks skorları	54
Çizelge 3.2. Gingival indeks skorları	54
Çizelge 4.1. Çalışma gruplarına ait demografik bulgular	61
Çizelge 4.2. Çalışma gruplarına ait hijyen alışkanlığı düzeyleri.....	62
Çizelge 4.3. Çalışma gruplarına ait tüm ağız klinik bulgular.....	63
Çizelge 4.4. Çalışma gruplarına ait örnek bölgesi klinik bulguları ve dişeti oluğu sıvısı hacmi.....	64
Çizelge 4.5. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeylerinin karşılaştırılması	65
Çizelge 4.6. Çalışma gruplarına ait DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranının karşılaştırılması	67
Çizelge 4.7. Çalışma gruplarına ait DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve DOS RANKL/OPG oranının karşılaştırılması.....	71
Çizelge 4.8. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile plak indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi.....	74

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.9. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile gingival indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi.....	75
Çizelge 4.10. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile cep derinliği ölçümü arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	76
Çizelge 4.11. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile sondlamada kanama yüzdesi arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi.....	77
Çizelge 4.12. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile ataşman kaybı arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	78
Çizelge 4.13. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait plak indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	79
Çizelge 4.14. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait gingival indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	80
Çizelge 4.15. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçümü arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	81
Çizelge 4.16. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	82
Çizelge 4.17. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait ataşman kaybı korelasyonların değerlendirilmesi	83
Çizelge 4.18. Sigara içmeyen periodontitis hasta grubunda tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK düzeyleri ile DOS RANKL/OPG oranı arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	85

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.19. Sigara içen periodontitis hasta grubunda tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK düzeyleri ile DOS RANKL/OPG oranı arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi	87
Çizelge 4.20. Tüm gruplara ait tüm ağız klinik parametreler ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi	88
Çizelge 4.21. Tüm gruplara ait biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi	90



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Periodontal dokular	7
Şekil 2.2. Periodontitis patogeneğinde yer alan faktörler	20
Şekil 2.3. Periodontal hastalık patogeneğinde süreci etkileyen faktörler.....	22
Şekil 2.4. Periodontal hastalık patogeneğindeki sitokin ağı.....	25
Şekil 2.5. Osteoklastogeneğdeki sinyal mekanizması	40
Şekil 2.6. Sklerostinin kemik metabolizmasına etkisi.....	44
Şekil 3.1. Çalışma planı.....	51
Şekil 3.2. Çalışma gruplarının oluşturulma süreci	52
Şekil 4.1. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST düzeylerinin karşılaştırılması	65
Şekil 4.2. Çalışma gruplarına ait tükürük TWEAK düzeylerinin karşılaştırılması.....	66
Şekil 4.3. Çalışma gruplarına ait DOS SOST total düzeylerinin karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.4. Çalışma gruplarına ait DOS RANKL total düzeyinin karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.5. Çalışma gruplarına ait DOS OPG total düzeylerinin karşılaştırılması	69
Şekil 4.6. Çalışma gruplarına ait DOS TWEAK total düzeyinin karşılaştırılması	69
Şekil 4.7. Çalışma gruplarına ait DOS SOST konsantrasyonlarının karşılaştırılması ...	72
Şekil 4.8. Çalışma gruplarına ait DOS RANKL konsantrasyonlarının karşılaştırılması	72
Şekil 4.9. Çalışma gruplarına ait DOS OPG konsantrasyonlarının karşılaştırılması	73
Şekil 4.10. Çalışma gruplarına ait DOS TWEAK konsantrasyonlarının karşılaştırılması	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

µl	Mikrolitre
µm	Mikrometre
Ca	Kalsiyum
K	Potasyum
L	Litre
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
nm	Nanometre
pg	Pikogram
sn	Saniye

Kısaltmalar	Açıklama
--------------------	-----------------

BMU	Temel çok hücreli birim
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
Fn 14	Fibroblast büyüme faktör indükleyici 14
GI	Gingival indeks
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
IL-1	İnterlökin 1
IL-10	İnterlökin 10
IL-17	İnterlökin 17
IL-1β	İnterlökin 1 beta
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8

Kısaltmalar	Açıklama
LRP	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkiliprotein
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MMP	Matriks mettalloproteinaz
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
OPG	Osteoprotegerin
PGE₂	Prostoglandin E ₂
PI	Plak indeksi
PMN	Polimorfonükleer hücreler
RANK	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
RANKL	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı
RNA	Ribonükleik asit
SOST	Sklerostin
TGF-β	Transforme edici büyüme faktör beta
Th	T yardımcı hücre
Th₀	Naif T hücresi
TNF	Tümör nekroz faktörü
Treg	Regülatör T hücresi
TWEAK	Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici

1. GİRİŞ

Periodontitis; disbiyotik plak biofilmleri ile ilişkili ve dişi destekleyen ataşmanın kademeli olarak yıkımı ile karakterize, kronik, çok faktörlü, inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin başlıca özellikleri arasında; ataşman kaybı ile ortaya çıkan periodontal destek doku kaybı, cep oluşumu, kanama, radyografik olarak değerlendirilebilen alveolar kemik kaybı olarak sıralanabilir [1]. Çeşitli sistemik hastalıklar ve durumlar periodontitisin seyrini etkileyebilir, periodontal ataşman kaybını hızlandırabilir. Sigara içmenin periodontal destek dokular üzerinde büyük bir olumsuz etkisi olduğu ve periodontitis riskini 2-5 kat arttığı iyi bir şekilde bilinmektedir [2]. Sigara içiminin periodontitisin insidansını ve ilerlemesini hangi yollar ile etkilediği belirsizliğini korumaktadır ancak, sigara içiminin mikrobiyota, immün cevap ve periodonsiyumun iyileşme kapasitesi üzerinde potansiyel etkisi olduğu düşünülmektedir [3]. Periodontitisin başlaması belirli bakteriler tarafından gerçekleşse de, hastalığın ilerlemesinden sonraki doku yıkımı inflamasyon ile tetiklenen konağa ait koruyucu ve yıkıcı mekanizmalardaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır [4]. Periodontal tanı için kullanılan cep derinliği ölçümü, sondlamada kanama ve klinik ataşman kaybı gibi geleneksel klinik ölçümler, mevcut hastalık aktivitesinden ziyade periodontal hastalığın göstergeleri oldukları için sadece sınırlı bir yararlılığa sahiptir. Erken müdahale hastalık aktivitesinin bilinmesinde yardımcı olabilir [5]. Periodontal tanı için incelenen oral sıvı biyobelirteçleri arasında konak kökenli proteinler (örn., Enzimler ve immünoglobulinler), fenotipik belirteçler, konak hücreleri (örn. polimorfonükleer hücreler), hormonlar, bakteri ve bakteri ürünleri, iyonlar ve uçucu bileşikler bulunur. Periodontal hastalığın karmaşık, çok yönlü doğası nedeniyle tek bir biyobelirtecin periodontal hastalık teşhisi için kullanılması muhtemel değildir. Periodontal hastalığı doğru bir şekilde değerlendiren konak ve bölgeye özgü belirteçlerin bir kombinasyonunu kullanarak oral sıvı temelli bir tanının geliştirilmesi daha olası olabilir [6]. Dişeti oluğu sıvısı (DOS), konağa ait enzimler ve bunların inhibitörleri, inflamatuvar mediatörler gibi çok çeşitli hücrel ve biyokimyasal faktörleri ve ayrıca periodontitiste tanıs ve prognostik faktörler olarak değer bulan doku yıkım ürünlerini içerir [4]. Bu nedenle, periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili DOS'ta bulunan mikrobiyal ve konak etkileşimlerini ölçen metabolik analizler; prognostik ve terapötik belirteçlerin belirlenmesi için potansiyele sahiptir [7]. Bunun yanında tükürük de, periodontitis teşhisi için uygun bir biyolojik sıvıdır. Tükürük; lokal olarak üretilen proteinleri, DNA ve mRNA gibi genetik / genomik biyobelirteçleri, konaktan ve

bakterilerden kaynaklanan çeşitli metabolitleri içerir. Tükürük toplanması güvenli, invaziv olmayan, basit bir işlemdir. Tükürük hastaya minimum rahatsızlık verecek şekilde tekrar tekrar toplanabilir [8]. Genel olarak tükürük ve DOS'un periodontal sağlık durumu ve periodontal tedavi sonuçlarını değerlendirmek için çok değerli belirteçler içerdiği söylenebilir.

Periodontitisin ideal biyobelirteçleri; periodontal hastalığın varlığını teşhis edebilmeli, hastalığın şiddetini ve hastalığın tedaviye yanıtını yansıtmalı ve hastalığın prognozunu / ilerleyişini öngörebilmelidir. Periodontitisin ilerleme evrelerine göre dişeti iltihabı, yumuşak doku yıkımı ve kemik yıkımı ortaya çıkar. Bu nedenle konak kaynaklı biyobelirteçler; inflamasyonu, yumuşak doku yıkımını veya kemik yıkımını yansıtır yansıtmadığına göre kategorize edilebilir [8]. Alveolar kemik kaybı periodontitiste hastalığın ilerlemesinin temel özelliğidir. Bu nedenle farklı tipteki kemik döngüsü biyobelirteçlerinin varlığı ile periodontitisteki kemik rezorpsiyonu arasındaki korelasyonu belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır [4-6].

Periodontitiste kemik formasyonu ve rezorpsiyonu arasındaki denge artmış osteoklast aktivasyonunu içeren mekanizmalar yoluyla kemik rezorpsiyonuna doğru kayar [9]. Osteoklastogenez özellikle Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı (RANKL), nükleer faktör kappa B (RANK) ve osteoprotegerin (OPG) tarafından kontrol edilir [10]. RANKL osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonunun uyarılmasından sorumlu faktör olarak tanımlanmaktadır. RANKL'in etkisi, tümör nekroz faktör (TNF) reseptör süper ailesinin bir üyesi olan çözünür reseptör OPG tarafından bloke edilebilir. RANKL ve OPG'nin çeşitli hücre tipleri tarafından üretimi, hormonlar, inflamatuvar mediatörler ve bakteri ürünleri dahil olmak üzere sistemik ve lokal uyarımlarla kontrol edilir [11]. Alveolar kemik osteositleri tarafından üretilen sklerostin (SOST) osteoblastların farklılaşması ve aktivasyonunda önemli bir role sahiptir [12]. SOST salımı osteoblastogenez baskılayarak, osteoblastların ve osteositlerin canlılığını azaltarak kemik yeniden şekillenmesinde kemik rezorpsiyonu yönünde dengeyi bozar [13]. Ek olarak osteositlerde RANKL / OPG oranını değiştirerek kemik üzerinde katabolik bir etki yapar [12]. Tümör nekroz faktör benzeri apoptozis zayıf indükleyici (TWEAK) ilk olarak bazı tümör hücre dizilerinde hücre ölümüne neden olan TNF süper ailesinin yeni bir üyesi olarak tanımlanmıştır. TWEAK'in proinflamatuvar sitokinlerin salımını arttırabildiği [14] ve makrofaj/monosit, T hücreleri, plazma hücreleri ve fibroblastlar gibi bir çok hücre

tarafından salgılandığı bildirmiştir [15]. Ayrıca inflamatuvar bir ortamda TWEAK'in osteoblastların osteojenik aktivitesini sklerostin ekspresyonunu düzenleyerek inhibe edebildiği gösterilmiştir [16].

Mogi ve ark. yaptığı çalışmada; DOS'taki RANKL konsantrasyonu periodontitisli hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, OPG seviyesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca hafif periodontitisi olan hastalar ile orta ve şiddetli periodontitisli hastaların DOS'taki RANKL konsantrasyonlarında anlamlı fark bulunmuştur [17]. Benzer şekilde başka bir çalışmada, DOS'taki RANKL konsantrasyonu periodontitisli hastalarda, sağlıklı ve gingivitisli olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın DOS'taki OPG konsantrasyonunun gingivitis ve periodontitisi olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir [18]. Serum ve DOS'taki RANKL ve OPG konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada; periodontitisli hastaların serum ve DOS'unda RANKL konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha yüksek, OPG konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada klinik periodontal parametreler ile serum ve DOS RANKL seviyesi arasında negatif, klinik parametreler ile serum ve DOS OPG seviyesi arasında güçlü pozitif korelasyonlar gözlenmiştir [19]. Zayıf kontrollü diyabeti ve periodontitisi olan bireylerde, iyi kontrollü diyabeti ve periodontitisi olan bireylere göre DOS'ta daha yüksek sRANKL ve daha düşük OPG seviyesi ile daha yüksek RANKL/OPG oranı saptanmıştır [20]. Miller ve arkadaşları yaptıkları çalışmada periodontitisli bireyler ve sağlıklı kontrol grubunun tükürük OPG düzeyleri arasında bir fark saptamamıştır [21]. Başka bir çalışmada tükürük OPG düzeylerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ve çözünebilir RANKL'ın tükürükte saptanmasının zor olduğu tespit edilmiştir [22]. Bu bulguların aksine başka bir çalışmada tükürük sRANKL ve sRANKL / OPG düzeylerinin periodontitisli hastalarda, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [10]. Sigara içen periodontitisli bireylerin dişeti biyopsilerinde OPG seviyesi sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada sigara içen veya içmeyen periodontitisli bireylerin RANKL gen salımı daha fazla tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sigara içimi ile kemik rezorpsiyonuna neden olan RANKL/OPG oranı artış göstermektedir [23]. Özçaka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sigara içen kronik periodontitisli bireylerde periodontal inflamasyonun plazma OPG konsantrasyonunu düşürme ve böylece RANKL/OPG oranını artırma eğiliminde olduğunu göstermiştir [24].

Başka bir çalışmada ise halen sigara içen periodontitisli, geçmişte sigara içmiş periodontitisli ve sigara kullanmayan periodontitisli bireylerin DOS'taki OPG, sRANKL konsantrasyonları ve sRANKL/OPG oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak sigara kullanımının süresi ile DOS'taki OPG konsantrasyonu arasında negatif korelasyon, sRANKL/OPG oranı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir [25]. Buduneli ve ark. çalışmasındaki bulgular tükürükteki OPG konsantrasyonlarının sigaradan etkilendiğini ve sigara içenlerde sRANKL / OPG oranının belirgin şekilde arttığını göstermektedir [26]. Bu çalışmanın aksine başka bir çalışmada tükürük, serum ve DOS'taki OPG konsantrasyonu sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli bireyler ve sağlıklı bireyler arasında farklılık göstermemiştir. Tükürük RANKL konsantrasyonu ve tükürük RANKL/OPG oranı sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda, sigara içen kronik periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada sigara içen ve içmeyen kronik periodontitis gruplarında serum RANKL konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada DOS'taki RANKL/OPG oranı sağlıklı kontrol grubunda, sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir [27]. Periodontitisli bireylere yalnızca oral hijyen eğitimi verildiği ya da oral hijyen eğitimi ile cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulandığı bir çalışmada her iki grupta da tükürük OPG düzeyinde önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir [28]. Benzer bir çalışmada periodontitisli bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası total RANKL ve OPG düzeyinin değişmediği, DOS'taki RANKL konsantrasyonunda tedaviden sonraki 2. ayda anlamlı bir artış görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca klinik olarak tedavi sonuçlarında iyileşme olmasına rağmen RANKL/OPG oranının değişmediği görülmüştür [29]. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası periodontitisli bireylerin dişeti biyopsilerindeki RANKL, OPG düzeyinin değerlendirildiği başka bir çalışmada tedavi sonrası sağlıklı kontrol grubuna kıyasla kronik periodontitisli bireylerin RANKL/OPG oranı yüksek bulunmuştur ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir [30]. Kim ve ark. yaptıkları deneysel periodontitis çalışmasında, RANKL ve SOST salımının periodontitiste arttığını tespit etmişlerdir [31]. Deneysel periodontitis çalışmalarında SOST antikorunun kullanımının alveolar kemik hacmini ve yüksekliğini koruduğu gösterilmiştir [32, 33]. SOST antikoru kullanımının implant çevresindeki rejenerasyonu ve osseointegrasyonu iyileştirdiği yine deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [34]. Kronik periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde SOST konsantrasyonu sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur [13]. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada şiddetli ve orta şiddetteki periodontitis

gruplarının SOST protein seviyesi sağlıklı gruba göre önemli derecede yüksek bulunmuştur [35]. Kronik periodontitisli bireylerin dişeti biyopsilerinde ve serumlarında da SOST seviyesinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [36]. Benzer şekilde kronik periodontitisli bireylerin dişeti biyopsilerinde SOST gen salımının artmış olduğu gösterilmiştir [37]. Dişeti biyopsilerindeki SOST protein seviyesi sigara içen, kronik periodontitisli diyabeti olan/olmayan bireylerde, sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca diyabeti olan periodontitisli bireylerde serum SOST seviyesi ve gen salımının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir [38]. Ballı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik periodontitisli bireylerin DOS'unda SOST, RANKL, OPG seviyelerini cerrahi olmayan periodontal tedaviden önce ve tedaviden sonra karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre tedavi sonucunda DOS'taki SOST seviyesi azalmış, ancak klinik parametrelerdeki iyileşmeye rağmen RANKL/OPG oranı değişmemiştir [39]. Buna karşın Beiler ve arkadaşları cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kronik periodontitisli hastaların tükürüklerinde SOST ve OPG seviyesinin önemli derecede etkilenmediğini göstermişlerdir. Periodontitisli bireylerden alınan dişeti biyopsilerinde TWEAK ve reseptörü fibroblast büyüme faktörü indükleyici 14 proteini (Fn14) ekspresyonu sağlıklı bireylerden alınan doku örneklerine göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. TWEAK / Fn14 inflamasyon ve kemik kaybı ile korelasyon göstermektedir ancak cep derinliği ile korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca endotel hücrelerinin periodontitis dokusunda TWEAK ve Fn14'ü eksprese ettiği ve sağlıklı dokuda TWEAK ve Fn14'ün endotel hücreleri tarafından daha az eksprese edildiği gösterilmiştir [40]. Kronik periodontitisli ve diyabetli bireyler, kronik periodontitisli bireyler ve sağlıklı bireylerin serum sTWEAK seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum sTWEAK seviyesi en yüksek sağlıklı grupta bulunmuş olup, bunu sırasıyla kronik periodontitis ve kronik periodontitisli ve diyabetli grup izlemiştir. Aynı çalışmada periodontitisli gruplarda klinik ve glisemik parametreler pozitif korelasyon, serum TWEAK seviyesi ise bu parametrelerle negatif korelasyon göstermiştir [15]. Kronik periodontitis, periodontal olarak sağlıklı, peri-implantitisli, peri-implant sağlıklı gruplarında DOS ve peri-implant oluk sıvısındaki RANKL, OPG, SOST, TWEAK düzeylerinin incelendiği bir çalışmada; TWEAK, RANKL seviyesi peri-implantitisli hastalarında, peri-implant sağlıklı bireylere göre daha yüksek, aynı zamanda periodontitisli hastalarda periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada peri-implant oluk sıvısındaki ortalama OPG seviyesi peri-implantitisli bireylerde peri-implant sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuş olup, periodontitisli bireylerde

periodontal olarak sağlıklı bireylere göre DOS OPG seviyesi daha yüksek bulunmuştur. İlaveten DOS ve peri-implant oluk sıvısındaki TWEAK seviyesi ile klinik periodontal parametreler arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Benzer şekilde peri-implant oluk sıvısındaki SOST seviyesi peri-implantitis grubunda peri-implant sağlık grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşın periodontitis grubu ve periodontal olarak sağlık gruptaki DOS SOST seviyesi arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre SOST'nin peri-implant sağlık için daha uygun bir belirteç olabileceği, TWEAK'ın ise hem periodontal sağlık hem de peri-implant sağlık için bir belirteç olabileceği belirtilmiştir [14].

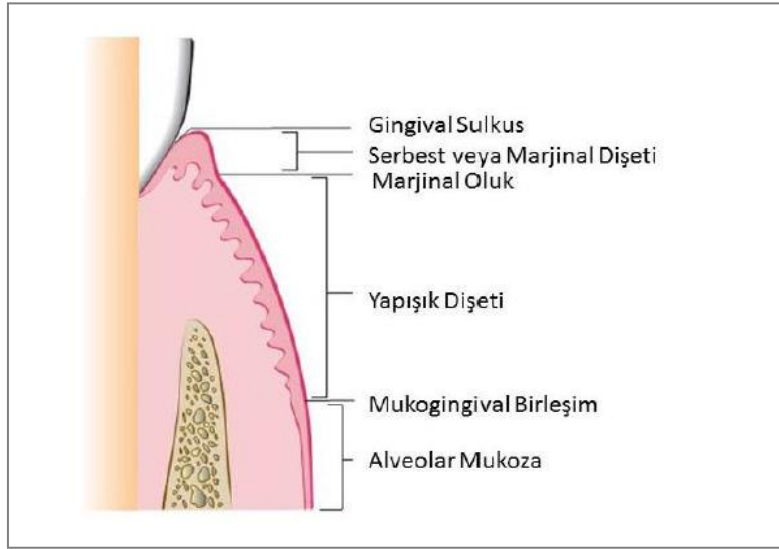
Bilgilerimiz dahilinde periodontitis hastalarında sigaranın RANKL, OPG, SOST ve TWEAK düzeyleri üzerindeki etkisini birlikte değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda daha önceden periodontal hastalıklarla ilişkilendirilmiş olan RANKL, OPG, SOST ve TWEAK biyobelirteçlerinin sigara kullanan periodontitis hastaları, sigara kullanmayan periodontitis hastaları ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde DOS ve tükürük düzeylerinin belirlenmesi, bahsedilen biyobelirteçlerin klinik periodontal parametrelerle ve bu biyobelirteçlerin birbiriyle olan ilişkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Bu amaçlar doğrultusunda planlanan çalışmamız finansal destek sağlamak için Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimine sunulmuş ve çalışmamıza destek sağlanmıştır. (BAP Proje Kodu:6362) Aynı zamanda çalışmamız için Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik onay alınmıştır. (EK-1) Ancak ülkemizdeki ekonomik değişikliklerle ilişkili olarak döviz kurlarındaki artış nedeniyle proje bütçesi ile planladığımız tüm ELISA kitlerinin temini mümkün olmamıştır. Bu nedenle çalışmamız değiştirilerek tez başlığının yeniden düzenlenmesi ihtiyacı ve etik kurul onayının yeni tez başlığına göre düzenlenme gereksinimi söz konusu olmuştur. (EK-1) Bu gelişmeler sonucunda çalışmamıza DOS sklerostin, TWEAK, RANKL ve OPG ile tükürük sklerostin ve TWEAK biyobelirteçlerinin yukarıda bahsedilen gruplarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum; dişeti, sement, periodontal ligament ve alveolar kemikten oluşmaktadır [41, 42]. Periodonsiyumun esas görevi; alveolar kemik ve diş arasında bağlantı kurmak ve oral kavitedeki çiğneyici mukozanın yüzey devamlılığını sağlamaktır [41].



Şekil 2.1. Periodontal dokular

2.1.1. Dişeti

Dişeti epiteli ve bağ dokusundan oluşan dişeti; alveolar kemiğin diş köklerini içeren bölümü ve dişin servikal bölgesini kaplayan oral mukozanın bir parçasıdır [42]. Dişeti; serbest dişeti (marjinal dişeti), yapışık dişeti ve interdental dişeti olarak ayrılmaktadır. Serbest dişeti genellikle 1mm genişliğindedir ve dişeti oluğu yumuşak doku duvarını oluşturur. Serbest dişetinin en apikal noktası gingival zenith olarak adlandırılmaktadır. Dişeti oluğu; bir tarafta diş yüzeyi, diğer tarafta serbest dişetinin epitel yüzeyi ile sınırlanan dişin etrafındaki sıkı boşluktur. Dişeti oluğu ‘V’ şeklindedir ve klinik olarak derinliğinin periodontal sond ile belirlenmesi önemli bir tanısal parametredir. Klinik olarak normal dişeti oluk derinliği 2-3mm’dir [43].

Yapışık dişeti; serbest dişetinin devamı olarak hareketli olan alveolar mukozaya kadar uzanır. Yapışık dişeti alttaki periosteum ve alveolar kemiğe sıkı bir şekilde bağlıdır [43].

Yapışık dişetinin genişliği kesici dişler bölgesinde daha geniş, (maksiller kesici bölgesinde 3,5mm-4,5mm, mandibular kesici bölgesinde 3,3-3,9mm) posterior bölgelerde ise daha dardır (maksiller birinci premolar dişlerde 1,9mm, mandibular birinci premolar bölgesinde 1,8mm) [44].

İnterdental dişeti; dişlerin kontak noktalarının altındaki alanı doldurur [45]. İnterdental dişetinin fasial ve lingual yüzleri kontak noktasına doğru konikleşmekte, mesial ve distal yüzeylerde ise hafif konkavite göstermektedir [43].

Sağlıklı periodonsiyumda dişeti, ırklara göre değişik pigmentasyonlar göstermekle birlikte uçuk pembe ya da mercan pembesi rengindedir [41]. Dişetinin rengi vaskülarizasyona, dişeti kalınlığına, epitelin keratinizasyon derecesine, pigment içerikli hücrelerin dişetindeki varlığına göre değişiklik göstermektedir [43]. Dişeti kenarı dişe doğru bıçak sırtı şeklinde mine-sement birleşiminde sonlanır ve alttaki dokulara sıkı bir şekilde adapte olur [41]. Sağlıklı dişetinde portakal kabuğuna benzer bir yüzey yapısı olan stippling gözlenmektedir [45]. Stippling yapısı yapışık dişetinde görülmekte, serbest dişetinde gözlenmemektedir [43]. Sağlıklı dişetinde histolojik olarak inflamasyon bulgusu gözlenmemesi gerekir ancak bu ideal durum mikroskopik kesitlerde nadiren görülmektedir [45].

Dişeti mikroskopik olarak; çok katlı yassı epitelden ve altındaki bağ dokusundan oluşmaktadır. Dişeti epiteli morfolojik ve fonksiyonel olarak; oral epitel, sulkular epitel ve birleşim epiteli olarak ayrılmaktadır. Oral epitel serbest dişetinin tepesini ve yapışık dişetinin dış yüzeyini kaplar. Ortalama kalınlığı 0,2-0,3mm kadardır. Sulkuler epitel; dişeti sulkusunu çevreleyen, keratinize olmayan, rete peg içermeyen ve birleşim epiteline kadar uzanan yapıdır. Birleşim epiteli; keratize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşur. Birleşim epitelinin uzunluğu 0,25-1,35mm arasında değişmektedir. Birleşim epiteli diş yüzeyine internal bazal lamina ile, alttaki bağ dokusuna ise eksternal bazal lamina ile bağlanır [43].

Dişeti bağ dokusu; kollajen lifler, fibroblastlar, kan damarları, sinirler ve kollajen matrisinden oluşmaktadır. Dişeti bağ dokusu lamina propria olarak adlandırılmaktadır. Dişeti bağ dokusunun epitele komşu olan papillar kısmı rete peg adı verilen dişeti epiteli içerisine doğru uzantılar içerir. Dişeti bağ dokusunun retiküler kısmı ise alveolar kemiğin periosteumuna bitişik olarak bulunmaktadır [43].

2.1.2. Sement

Sement; kök yüzeyinin tamamını kaplayan avasküler, mineralize bir dokudur. Sement kök dentini ve periodontal ligament arasında yer alır [42] ve kemiği andıran bir yapıya sahiptir [46]. Sementin içeriğinde %50 oranında mineral yapı, %50 oranında organik matriks bulunur. Organik matriks içeriğinin %90'nını tip I kollajen oluşturmaktadır. Sement temel olarak, periodontal ligament liflerini kuşatır ve tutunmasına hizmet eder [46]. Sement içerisinde sement içerisine gömülü, fibroblastlar tarafından üretilen, periodontal ligamentin ana lifleri olan Sharpey lifleri [43] ve sementoblastlar tarafından üretilen, sement matriksine ait intrinsik lifler bulunmaktadır [47]. Sement depozisyonu yaşam süresi boyunca devam etmektedir. Sement kalınlığı apikal üçlüde, furkasyon alanlarında ve distal yüzeylerde daha kalındır [43].

Hücreli ve hücreli olmak üzere iki temel sement yapısı bulunmaktadır [48]. Hücreli sement hücre içermez ve ilk oluşan sement yapısıdır. Hücreli sement yaklaşık olarak diş kökünün servikal 1/3 ve kökün yarısını kaplamaktadır. Hücreli sement hücreli sementle kıyasla daha düzensiz yapıdadır ve diş oklüzal düzleme ulaştıktan sonra oluşmaktadır. Hücreli sement sementoblast adı verilen hücreleri içerir. Schroeder tarafından sement; hücreli fibril içermeyen sement, hücreli ekstrinsik fibril içeren sement, hücreli karışık tabakalı sement ve hücreli intrinsik fibril içeren sement olarak ayırmıştır [49].

- Hücreli fibril içermeyen sement; sementoblastlar tarafından üretilir ve mineralize ana maddeden oluşur. Diş köklerinin koronal kısmında bulunur ve kalınlığı 1-15µm'dir.
- Hücreli ekstrinsik fibril içeren sement; fibroblast ve sementoblastlar tarafından üretilir. Yoğun olarak Sharpey lifleri içermektedir. Diş köklerinin servikal üçlüsünde bulunur ve kalınlığı 30-230µm'dir.
- Hücreli karışık tabakalı sement; fibroblastlar ve sementoblastlar tarafından üretilir. İçerisinde hücreler, ekstrinsik ve intrinsik fibriller bulunmaktadır. Diş kökünün apikal üçlüsünde ve furkasyon alanlarında bulunur. Kalınlığı 100-1000µm'dir.
- Hücreli intrinsik fibrilli sement; sementoblastlar tarafından üretilir. İçerisinde intrinsik fibriller bulunur ve rezorpsiyon lakünalarını doldurur [49].

Mine-sement birleşimi ve altındaki sement özellikle kök yüzey düzleştirme işlemlerinde klinik öneme sahiptir [43]. Mine-sement birleşimi ile ilgili dört farklı ilişki bulunmaktadır.

Bunlar; mine ve sementin uç-uca geldiği ilişki, mine-sement arasında boşluğun bulunduğu ve dentinin açığa çıktığı ilişki, sementin minenin üzerini örttüğü ilişki, minenin sementin üzerini örttüğü ilişki olarak bilinmektedir. Mine-sement birleşimde en sık uç-uca ilişki, en nadir olarak minenin sementin üzerini örttüğü ilişki görülmektedir [50].

2.1.3. Periodontal ligament

Periodontal ligament; diş kökleri ve alveolar socketin iç duvarı arasında yer alan yumuşak bağ dokusudur [51]. Periodontal ligamentin kalınlığı; 0.15mm-0.38mm arasında değişmektedir ve en ince kısmı kökün orta üçlüsünde bulunmaktadır. Periodontal ligamentin kalınlığı yaş ile birlikte artmaktadır. Periodontal ligament kollajenöz ve kollajen olmayan ekstraselüler matriks içerikleri ve hücrelerden oluşmaktadır. Periodontal ligamentin hücresel içeriğini; osteoblast, osteoklast, fibroblast, malassez epitel artıkları, monosit, makrofaj, farklılaşmamış mezenşim hücreleri, sementoblast ve odontoklastlar oluşturmaktadır. Ekstraselüler matriks; amorfoz materyale gömülmüş iyi tanımlanmış kollajen demetlerden oluşmaktadır. Periodontal ligamentteki kollajen lif demetlerinin sement ve kemiğe gömülü olan kısmı Sharpey lifleri olarak adlandırılır [46]. Periodontal ligamentin fonksiyonları; fiziksel fonksiyonlar, biçimlendirme ve yeniden şekillendirme fonksiyonları, beslenme ve duyuşal fonksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır [43]. Periodontal ligamentin fiziksel özellikleri; mekanik kuvvetlere karşı kan damarları ve sinirlerin yaralanmasını önlemek için yumuşak doku kılıfının sağlanması, kemiğe gelen oklüzal kuvvetlerin aktarımı, dişlerin kemik ile bağlantısının sağlanması, dişeti dokularının dişler ile ilişkilerinin devamlılığının sağlanması, oklüzal kuvvetlerin darbelerine karşı direnç göstermek olarak sıralanabilir. Biçimlendirme ve yeniden şekillendirme fonksiyonunda; periodontal ligament hücreleri fizyolojik diş hareketi, periodonsiyumun oklüzal kuvvetlere karşı uyum sağlaması sırasında ve yaralanma sonucunda tamir aşamasında kemik ve sementin yapım ve yıkımına katılarak rol oynamaktadır. Beslenme ve duyuşal fonksiyonda periodontal ligament; sement, kemik ve dişetinin beslenmesine ve lenfatik direnaja katkıda bulunmaktadır. Baskı, dokunma ve ağrı duyularının iletilmesi için gerekli sinir ağını sağlamaktadır [43].

2.1.4. Alveolar kemik

Yetişkin bir insanın maksilla ve mandibulası diş köklerinin içerisinde bulunduğu alveolar yapı ve bazal kemikten oluşmaktadır [42]. Alveolar yapı; kompakt kemik merkezinde yer alan spongioz kemik ve alveollerden oluşur [46].

Alveolar yapının genel işlevi, dişlerin köklerini barındırmak ve diş temasları sırasında oluşan oklüzal basınçları absorbe edip, dağıtmaktır [42]. Periodontal sağlıkta anatomik olarak sağlam periodonsiyumun radyografik özellikleri; sağlam lamina dura varlığı, furkasyon alanlarında kemik kaybının gözlenmemesi, alveolar kemik kreti ile mine sement birleşimi arasındaki mesafenin ortalama 2mm olmasıdır. Sağlıklı bireylerde mine-sement birleşimi ile alveolar kretin tepe noktası arasındaki mesafe 1mm ile 3mm arasında değişmektedir [52, 53]. Yaş, dişlerin açılanması, atrizyon, dişlerin lokalizasyonu mine-sement birleşimi ile alveolar kret tepesi arasındaki mesafeyi etkilemektedir [54].

Alveolar kemik; kemik yapımında rol oynayan osteoblastlar, kemik rezorpsiyonunda rol oynayan osteoklastlar, mekanik-duyusal hücre tipi olan osteositler [55] ve kemik öncül hücrelerinden oluşan mineralize bağ dokusu olarak tanımlanabilir [56]. Osteoblastlar mezenşimal kök hücrelerden köken alan, [57] kemik yapımından sorumlu olan ve kemik yüzeyi boyunca uzanan küboidal şekilli hücrelerdir [58]. Mezenşimal hücrelerin osteoprogenitör hücre türüne dönüşümü; kemik morfogenetik protein sentezi ve Wnt yolları tarafından düzenlenen belirli genlerin salgı mekanizmalarını içermektedir [57]. Osteoklastlar; monosit-makrofaj hücre dizisinden köken alan, hematopoetik, çok çekirdekli dev hücrelerdir [59, 60]. Osteositler; mekanik uyarıları hücrel sinyale çeviren, kemik oluşumundan sorumlu osteoblastların ve kemik rezorbe eden osteoklastların aktivitesini düzenleyen ve kemik homeostazını koruyan mekanik duyusal hücrelerdir [61]. Osteositler kalsifiye matriks içerisindeki laküna adı verilen boşluklarda bulunurlar [43]. Yetişkin iskeletindeki kemik dokusu sürekli olarak yeniden şekillenir [62]. Kemiğin yeniden şekillenmesi; vücuttaki şekil değişiklikleri, yaraların onarımı, kalsiyum ve fosfat mekanizmasının homeostazının ana yoludur. Kemiğin yeniden şekillenmesi osteoblast ve osteoklastların aktivitelerinin koordinasyonunu içerir [63].

2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

EEP ve AAP Değerlendirme Komitesi 2017 yılındaki Dünya Çalıştayında yeni bir Periodontal ve Periimplant Hastalık ve Durumları Sınıflaması oluşturulmuştur. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalık ve Durumları Sınıflamasına göre periodontal hastalıklar; periodontal sağlık/dişeti hastalıkları ve durumları, periodontitis, sistemik hastalıkların periodontal belirtileri/ gelişimsel ve kazanılmış durumlar, peri-implant hastalıklar ve durumları olarak ayrılmıştır [64]. Bu sınıflamaya göre tanımlanan ana gruplar ve alt gruplar Çizelge 2.1.'de detaylı olarak gösterilmektedir.

Çizelge 2.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması [64]

Periodontal Sağlık / Dişeti Hastalık ve Durumları	• Periodontal - Dişeti Sağlığı • Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis • Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Dişeti Hastalıkları
Periodontitis	• Nekrotizan Periodontal Hastalıklar • Periodontitis • Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis
Sistemik Hastalıkların Periodontal Belirtileri/ Gelişimsel ve Kazanılmış Durumlar	• Periodontal Destekleyici Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar • Periodontal Apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar • Mukongingival Deformiteler ve Durumlar • Travmatik oklüzal durumlar • Plak kaynaklı dişeti hastalıkları/ Periodontitisi modifiye eden protez ve diş ile ilişkili faktörler
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar	• Peri-implant Sağlık • Peri-implant Mukozitis • Peri-implantitis • Peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri

2.2.1. Periodontal sağlık

2017 yılındaki Dünya Çalıştayında belirlenen sınıflamaya göre periodonsiyumun durumuna bağlı olarak (yapısal ve klinik olarak sağlam veya azalmış) 4 farklı periodontal sağlık durumu ve tedavi sonucu tanımlanmıştır; 1) yapısal olarak sağlam ve inflamasyon görülmeyen periodonsiyumda bozulmamış periodontal sağlık, 2) klinik olarak gözlenen periodontal sağlık; 3) azalmış periodonsiyum ile periodontal hastalık stabilitesi ve 4) azalmış periodonsiyum ile periodontal hastalık remisyonu/kontrolü [54].

1. Bozulmamış klinik sağlık; sondlamada kanamanın gözlenmediği, cep derinliğinin ≤ 3 mm olduğu, dişetinde kızarıklık, ödem ya da süpürasyonun olmadığı fizyolojik immün direnç durumudur.
2. Klinik olarak gözlenen periodontal sağlık iki şekilde değerlendirilmektedir. Bunlar; bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda klinik periodontal sağlık ve azalmış periodonsiyumdaki klinik periodontal sağlık olarak sınıflandırılmıştır. Klinik olarak gözlenen periodontal sağlıkta sondlamada kanama olan bölgeler $< \%10$, cep derinliği ≤ 3 mm olarak tanımlanmıştır. Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda klinik olarak gözlenen periodontal sağlık; sondlamada kanama, ödem, eritem ve hasta semptomlarının gözlenmediği, ataşman kaybı ve alveolar kemik kaybının olmadığı durum olarak tanımlanmıştır. Fizyolojik kemik seviyesi mine-sement birleşiminden 1mm-3mm apikalde konumlanmıştır. Azalmış periodonsiyumdaki periodontal sağlık; azalmış klinik ataşman seviyesi ve kemik kaybı olmasına rağmen sondlamada kanama, eritem, ödem ve hasta semptomlarının olmadığı durumdur.
3. Periodontal hastalık stabilitesi; lokal, sistemik ve modifiye eden faktörlerin kontrol altına alındığı, sondlamada minimal kanama, cep derinliği ve ataşman seviyesinde optimal iyileşmenin sağlanması ile ilerleyen kemik yıkımının olmaması olarak tanımlanmaktadır.[54] Stabil periodontitis hastalarında sondlamada kanama $< \%10$, cep derinliği 4mm'den fazla olmayan ya da 4mm'den fazla olan alanlarda kanama görülmeyen, periodontal yıkımın olmadığı klinik durumdur [64].
4. Periodontal hastalık remisyonu/kontrolü; tedavi ile inflamasyonun ve cep derinliğinin azaldığı, ataşman seviyesinde iyileşme sağlandığı, ancak lokal veya sistemik faktörlerin optimal kontrolünün sağlanamadığı dönem olarak tanımlanır [54].

Klinik periodontal sağlığı etkileyen faktörler; mikrobiyal faktörler, konakla ilişkili faktörler ve çevresel faktörler olarak ayrılmaktadır [54]. Bu faktörler detaylı olarak Çizelge 2.2.'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.2. Klinik periodontal sağlığı etkileyen faktörler [54]

Mikrobiyal Faktörler	Konakla İlişkili Faktörler	Çevresel Faktörler
• Supragingival plak • Subgingival plak	• Lokal predispozan faktörler ✓ Periodontal cep ✓ Dental restorasyonlar ✓ Kök anatomisi ✓ Diş pozisyonu • Sistemik modifiye edici faktörler ✓ Konak immün fonksiyonu ✓ Sistemik sağlık ✓ Genetik	• Sigara kullanımı • Kullanılan ilaçlar • Stres • Beslenme

Klinik periodontal sağlığı değerlendirme kriterleri bütün gruplar için Çizelge 2.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Klinik periodontal sağlığın değerlendirme kriterleri [64]

Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyum	Sağlıklı
Klinik ataşman kaybı	Hayır
Cep derinliği	≤3mm
Sondlamada kanama	<%10
Radyografik kemik kaybı	Hayır
Azalmış periodonsiyumlu, periodontitis olmayan hastalar	Sağlıklı
Klinik ataşman kaybı	Evet
Cep derinliği	≤3mm
Sondlamada kanama	<%10
Radyografik kemik kaybı	Olabilir
Başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastaları	Sağlıklı
Klinik ataşman kaybı	Evet
Cep derinliği	≤4mm (≥4mm olan bölgelerde sondlamada kanama yok)[46]
Sondlamada kanama	<%10
Radyografik kemik kaybı	Evet

2.2.2. Gingivitis

Gingivitis dişeti ve diş üzerinde yer alan biyofilm içerisindeki bakteriler tarafından başlatılan dişetin lokal inflamasyonudur [65]. Gingivitisin klinik belirtileri; papillalarda küntleşme, dişeti kenarındaki bıçak sırtı görüntünün ödem nedeniyle kaybolması, sondlamada kanama ve hassasiyet ve kızarıklıktır [64]. Gingivitis genellikle ağrısızdır, nadiren spontan kanamaya yol açar [66]. Gingivitiste hasta tarafından rapor edilen diğer

semptomlar; ağız kokusu, yemek yemede güçlük, dişetlerindeki şiş ve kızarıklık görüntü, ağız sağlığı ile ilişkili hayat kalitesinde düşüş olarak sayılabilir [64]. Gingivitiste, etkili bir plak kontrolü sağlanırsa gingival inflamasyon geri dönebilir [45]. Gingivitis, periodontitis için önemli bir risk faktörü ve gerekli bir ön koşuldur. Bu nedenle periodontitisin önlenmesi için gingivitisin yönetimi stratejik öneme sahiptir [64].

2017 yılındaki Dünya Çalıştayında 3 farklı gingivitis tanımı yapılmıştır. Bunlar; bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda gingivitis, periodontitis dışındaki nedenlerle azalmış periodonsiyumda periodontal gingivitis, periodontitis nedeniyle azalmış periodonsiyumda gözlenen gingivitis. Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda gingivitis ve periodontitis dışındaki nedenlerle azalmış periodonsiyumdaki gingivitis; sondlamada kanama görülen alanlar $\geq 10\%$ ve cep derinliği $\leq 3\text{mm}$ olan durumlar olarak tanımlanmıştır. Lokalize gingivitiste sondlamada kanama olan alanlar $10\%-30\%$, generalize gingivitiste ise sondlamada kanama olan alanlar $>30\%$ 'dur. Klinik pratiğinde başarılı bir şekilde tedavi edilen, stabil periodontitis hastalarında gingivitis; cep derinliği $\leq 3\text{mm}$ ve sondlamada kanama görülen alanlar $\geq 10\%$ olarak tanımlanmıştır [64]. Tanımlanan bütün gingivitis grupları için klinik değerlendirme kriterleri Çizelge 2.4.'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Gingivitisin klinik olarak değerlendirme kriterleri [64]

Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyum	Gingivitis
Klinik ataşman kaybı	Hayır
Cep derinliği	$\leq 3\text{mm}$
Sondlamada kanama	$>10\%$
Radyografik kemik kaybı	Hayır
Azalmış periodonsiyumlu periodontitis olmayan hastalar	Gingivitis
Klinik ataşman kaybı	Evet
Cep derinliği	$\leq 3\text{mm}$
Sondlamada kanama	$>10\%$
Radyografik kemik kaybı	Olabilir
Başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastaları	Gingivitis
Klinik ataşman kaybı	Evet
Cep derinliği	$\leq 3\text{mm}$
Sondlamada kanama	$\geq 10\%$
Radyografik kemik kaybı	Evet

Gingivitis oluşumunu indüklemek için gerekli plak birikim eşiği ve ağız içerisinde farklı bölgelerdeki ilerleme hızı lokal ve sistemik risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir [67]. Bu faktörler Çizelge 2.5.'te yer almaktadır.

Çizelge 2.5. Gingivitis oluşumunu etkileyen faktörler [67]

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
- Dental plak biyofilm faktörleri (mekanik olarak temizliği zorlaştıran faktörler) - Ağız kuruluğu (ksero stomi)	- Sigara kullanımı - Metabolik faktörler (diyabet) - Beslenme - Kullanılan ilaçlar (tükürük akışını ve endokrin fonksiyonu etkileyen ilaçlar, dişeti büyümesine neden olan ilaçlar) - Seks ve steroid hormonlarındaki artış - Hematolojik durumlar (lösemi ve premalign lezyonlar)

2.2.3. Periodontitis

Periodontitis; disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili ve diş destekleyen ataşmanın ilerleyen yıkımı ile karakterize, kronik çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin birincil özellikleri; klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı ile kendini gösteren periodontal doku desteğinin kaybı, periodontal cep oluşumu ve dişeti kanamasının varlığıdır. 2017 yılındaki Dünya Çalıştayında periodontitis iki veya daha fazla komşu olmayan dişte gözlenen interdental klinik ataşman kaybı ve iki veya daha fazla dişte görülen bukkal ya da oral klinik ataşman kaybı ≥ 3 mm, cep derinliği > 3 mm olduğu klinik durumlar olarak tanımlanmıştır [1]. Periodontitisin bulguları; supra ve subgingival plak ve diştaşı varlığı, dişetinde kızarıklık, ödem, stipling yapısının kaybolması, dişeti marjinde değişiklikler, cep formasyonu, sondlamada kanama, ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı, furkasyon tutulumu, dişlerde mobilite-yer değişikliği ve diş kaybıdır [43].

Periodontitis teşhisi

Periodontitisin teşhisi klinik ve radyografik değerlendirme sonucu yapılmaktadır [68]. Geleneksel teşhis yöntemlerini; inflamasyonu ve periodontal doku yıkımını değerlendiren yöntemler oluşturmaktadır. İnflamasyon periodontal dokular inflamasyonun 5 temel semptomunu taşımaktadır. Kızarıklık, şişlik, sıcaklık artışı periodontal hastalıklarda sıklıkla görülürken, ağrı ve fonksiyon kaybı da bu bulgulara eşlik edebilir [69]. Periodontal doku yıkımı değerlendirilirken; klinik semptomların ve doku değişikliklerinin görsel olarak

incelenmesi, periodontal sondlar ile ataşman kaybının ölçümü ve radyografik kemik kaybının incelenmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır [70]. Sondlamada kanama inflamasyonun ilk klinik belirtisidir [71] ve sondlamada kanama varlığı hastalık aktivitesini yansıtmaktadır [72]. Klinik ataşman kaybı; kök yüzeyindeki bağ dokusu ataşman kaybının klinik olarak tanımlanmasıdır. Ataşman kaybı periodontal tedavi sonuçlarını ve hastalık ilerlemesini değerlendirmede kullanılan altın standarttır [69]. Periodontal sond ile cep derinliği ve ataşman kaybının ölçümü periodontal hastalık teşhisinde en sık kullanılan yöntemdir [73]. Ancak periodontal sond ile yapılan değerlendirmenin; inflamatuvar ya da yıkıcı hastalık aktivitesini ve krestal kemik yüksekliğini doğru bir şekilde belirlemede limitasyonları bulunmaktadır [74]. Periodontal sağlık durumu ve alveolar kemik kaybı değerlendirilirken; periapikal radyografiler [19, 26, 75] ve bite-wing radyografiler [22, 24] kullanılmaktadır. Radyografiler periodonsiyumdaki geçmiş yıkımı değerlendirmek için faydalı bilgiler sağlamaktadır ancak devam eden periodontal yıkımı değerlendirmede yeterli değildir [69].

1999 yılındaki periodontal hastalık sınıflamasına göre; hastalık şiddeti ataşman kaybına bağlı olup; 1-2mm ataşman kaybı hafif, 3-4mm ataşman kaybı orta, ≥ 5 mm ataşman kaybı şiddetli olarak belirlenmiştir. Dişlerin %30'unun altında periodontal hastalıktan etkilendiği durumda lokalize, %30'dan fazlasının etkilendiği durumda generalize olarak adlandırılmıştır [76]. 2017 yılındaki Dünya Çalıştayında kabul edilen Periodontal ve Periimplant Hastalık ve Durumlar Sınıflamasına göre periodontitis evre ve derece sistemine göre sınıflandırılmıştır. Evre; büyük ölçüde hastalığın ortaya çıkıştaki şiddetine ve hastalık yönetiminin karmaşıklığına bağlıdır. Derece; hastalığın ilerleme hızının geçmişe dayalı bir analizi, ilerleme riskinin değerlendirilmesi dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlar. Bunun yanında tedavinin beklenen sonuçları, hastalığın ve tedavisinin hastanın genel sağlığını olumsuz etkileme riskinin değerlendirilmesini içerir [1, 77]. Derece, klinisyenin kapsamlı vaka yönetimi için çok önemli olan bireysel hasta faktörlerini tanıya dahil etmesine olanak tanır [78]. Evre ve derece kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır. Buna göre evre 4 gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar; evre 1-başlangıç periodontitis, evre 2-orta şiddetli periodontitis, evre 3-ek diş kaybı potansiyeline sahip şiddetli periodontitis ve evre 4-dentisyon kaybı potansiyeline sahip şiddetli periodontitis olarak belirlenmiştir. Hızlı ilerleme riski ve öngörülen tedavi cevabına dayanan derece ise A, B ve C olarak ayrılmaktadır. Buna göre; derece A-yavaş ilerleme hızına sahip, derece B-orta ilerleme hızına sahip ve derece C-hızlı ilerleme hızına

sahip olarak belirtilmektedir. 2017 yılında yapılan sınıflamaya göre periodontitis yayılım ve dağılımı dişlerin <%30 lokalize, ≥%30 generalize olarak belirlenmiştir [1].

Periodontitis teşhisinde evre ve derece alt grupları sırasıyla Çizelge 2.6 ve Çizelge 2.7.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.6. Periodontitis teşhisinde evre grupları [1]

		EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
ŞİDDET	En derin bölgedeki interdental klinik ataşman kaybı	1-2mm	3-4mm	≥5mm	≥5mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%30)	Kökün orta üçlüsüne ve daha ileriye uzanan	Kökün orta üçlüsüne ve daha ileriye uzanan
	Diş kaybı	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok	Periodontitis nedeniyle ≤4 diş kaybı	Periodontitis nedeniyle ≥5 diş kaybı
KOMPLEKSİTE	Lokal	Maksimum cep derinliği ≤4mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maksimum cep derinliği ≤5mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek Cep derinliği ≥6mm Vertikal kemik kaybı ≥3mm Sınıf II ya da III furkasyon tutulumu Orta derecede alveolar kemik defekti	Evre III'e ek Çiğneme disfonksiyonu Sekonder travma (≥2 derece mobilite) Şiddetli alveolar kemik defekti Kapanış düşüklüğü, dişlerde yer değişikliği, dişlerin bukkal yönde açısının değişmesi Ağızda 20 diştten daha az sayıda diş kalması
	Tanımlayıcı	Lokalize (<%30) ya da generalize olarak belirlenmiştir.			

Çizelge 2.7. Periodontitis teşhisinde derece grupları [1]

			Derece A	Derece B	Derece C
Birincil kriterler	Hastalığın ilerleyişini gösteren direk bulgular	Longitudinal veriler (Radyografik kemik kaybı ya da klinik ataşman kaybı)	5 yıl boyunca kemik kaybı yok	5 yıl boyunca kemik kaybı <2mm	5 yıl boyunca kemik kaybı ≥ 2 mm
	Hastalığın ilerleyişini gösteren indirek bulgular	%kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25-1	>1
		Vaka fenotipi	Düşük seviyede yıkım ile birlikte ağır biyofilm depozitleri	Biyofilm depozitleriyle orantılı yıkım	Biyofilm depozitlerine oranla daha fazla yıkım Hızlı ilerleyen ve/veya erken başlangıçlı periodontitis
Modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Yok	Günde <10	Günde ≥ 10
		Diyabet	Yok	HbA1c <7	HbA1c ≥ 7
Periodontitisin sistemik etki riski	Sistemik inflamatuvar yük	Yüksek duyarlı CRP	<1mg/dl	1-3mg/dl	>3mmg/dl

2.3. Periodontitis Patogenezi

Periodontitis; periodonsiyumun yıkımına neden olan biyofilm ile indüklenen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [79]. Periodontitis; periodontal cebe komşu dokularda inflamatuvar hücre sayısının artması, dişi dişeti bağ dokusuna ve alveolar kemiğe bağlayan bağ dokusu liflerinin parçalanması, epitelyal ataşman-birleşim epitelinin apikale migrasyonu, alveolar kemiğin marjinal kısmının rezorpsiyonu ve sonunda diş kaybı şeklinde gelişmektedir [45].

Periodontitisin etiyolojisi multifaktöriyeldir [80]. Periodontal hastalıkların patogenezi ile ilgili bilgilerimiz yıllar içinde gelişmiştir. 1970'lerde plağın periodontitise neden olan tek faktör olduğu tartışmasız olarak kabul edilmiştir. 1970'lerin sonlarında ve 1980'lerde kötü ağız hijyeninin plak akümülyasyonuna neden olduğu ve sonunda periodontal hastalığa dönüştüğü üzerinde durulmuştur [43]. Literatürde diyabet, genetik faktörler, periodontal patojenler ve sigara periodontitis için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [81]. Bu bilgiler çerçevesinde günümüzde periodontitisin patogenezinde; mikrobiyal ve çevresel faktörler ile konağa ait faktörler/genetik varyasyonların yer aldığı düşünülmektedir [82]. Şekil 2.2'de periodontitis patogenezinde yer alan faktörler ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

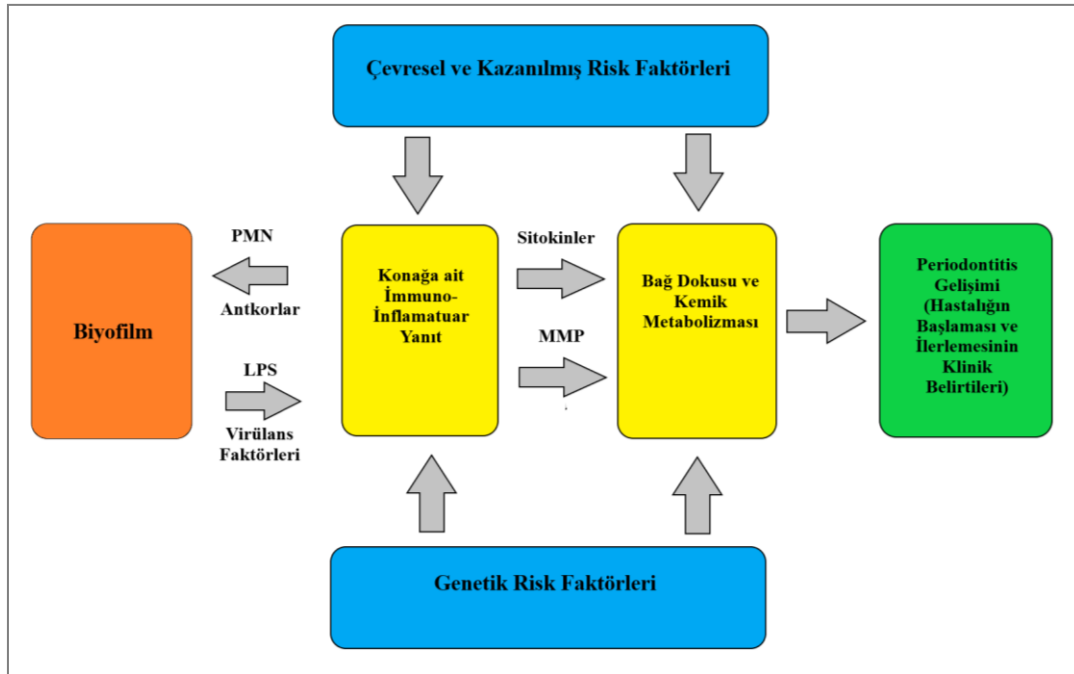
Mikrobiyal Faktörler	Çevresel Faktörler	Konakla İlişkili Faktörler
•Oral biyofilm⁷	•Sigara •Stres •Kullanılan ilaçlar •Oklüzyon •Ağız hijyen alışkanlıkları •Beslenme alışkanlıkları •Plak retansiyon faktörleri⁷	•Genetik⁷ •Sistemik hastalıklar (diabetes mellitus) •Lokal ve sistemik konak cevabı⁴

Şekil 2.2. Periodontitis patogeneğinde yer alan faktörler [82]

Fizyolojik koşullar altında lokal immün cevap ile mikrobiyota arasında hassas bir denge mevcuttur [83]. Periodontal sağlık durumunda gram pozitif fakültatif bakteriler mikrobiyal dental plakta daha fazla bulunmaktadır [84-86]. Periodontal hastalıkta mikrobiyal flora gram negatif anaerobik rodlar baskın olacak şekilde değişmektedir [86, 87]. Mikrobiyal dental plakta geç kolonize olan kırmızı kompleks bakterileri; *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) [88] ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. a.*) [89] şiddetli periodontal yıkımla ilişkilendirilen periodontopatojenlerdir. Plak içerisinde periodontopatojenlerin kolonizasyonu ve total sayısının artması ile patojenite artmaktadır [83]. Mikrobiyal dental plaktaki patojenitenin artması sonucunda nötrofiller ve bariyer görevi gören epitel hücreleri inflamasyonu kontrol etmede yetersiz kalır [90]. Periodontal patojenlere ait mikrobiyal virülans faktörleri (lipopolisakkaritler, bakteri enzimleri ve toksinleri, konak dokuya invazyon, bakteri DNA'ları, fimbrialar) [43] ve diğer anaeroblar doku yıkımına neden olan enzim ve toksinleri salgılar ve inflamasyonu başlatırlar. İnflamasyon süreci bakteriler tarafından başlatılır ve konak doku hücreleri tarafından devam ettirilir [45]. Bakteriler periodontal hastalıktan sorumlu ana etkindir ve gingival dokularda inflamatuvar cevabın başlamasından sorumludur. Bu inflamatuvar cevap inflamasyonun klasik belirtilerinin periodonsiyum ve dentogingival bölgede görülmesi ile karakterizedir. Hastalığa karşı duyarlılığı ise konağın immüno-inflamatuvar cevabı etkilemektedir. Bakteriyel uyaranlara karşı gelişen inflamatuvar cevap konağı koruyucu olmasına rağmen periodontitisin klinik bulgularının ortaya çıkmasına yol açan periodontisteki doku yıkımından da büyük oranda sorumludur [43].

Biyofilm içerisinde bulunan patojenlere ait virülans faktörleri; endotoksinler, [91, 92] hücre duvarı mukopeptiti, [93] organik asitler, [94-96] indol, [95] amin, [94] volatil sülfür bileşikleri, [97] amonyak, [96] lökotoxin, [98] hidrojen sülfid [99] içermektedir. Patojenlere ait bu toksik ürünler konaktan bağ dokusunu yıkan katabolik inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. Periodontal ataşmanın kendini yenileme kabiliyeti sınırlı olduğundan periodontal ataşmada yıkım başladığında yıkım süreci tek yönlü olarak ilerler ve mikrobiyal atak devam ettikçe hastalık ilerler. İnflamatuvar sürecin ilerlemesi ile birlikte supragingival plak dişeti oluşuna doğru ilerler ve birleşim epitelinin koronal kısmı ile kök yüzeyi arasındaki bağlantıyı bozar [100]. Periodontal dokulardaki kollajen yıkımı farklı hücre tipleri tarafından salgılanan enzimler ve fibroblastlar tarafından kollajen liflerinin fagositozu ile gerçekleşmektedir. Kollajen yıkımı nedeniyle birleşim epitelinin apikalindeki hücreler kök yüzeyi boyunca çoğalır [43]. Epitelin incilmesi ve ülserasyonu ile mikroorganizmaların ve ürünlerinin bağ dokusuna invazyon şansı artar [101]. Bakterilerin epitel hücrelerine zarar vermesi sonucu bölgeye lenfositleri çekecek olan sitokinler epitel hücreleri tarafından salgılanır [65]. Epitel hücreleri nötrofiller için kemoatraktan molekül olan interlökin 8'i (IL-8) salgılar [102]. Aynı zamanda bakterilerin salgıladığı kemotaktik peptitler nötrofillerin periodontal cep ve dişeti oluşuna göçündeki diğer mekanizmada rol oynar [65]. Nötrofillerin birleşim epitelinin koronal kısmında sayısının artması ile birleşim epitelindeki hücrelerin birbirleri ile olan bağlanma ve kök yüzeyine tutunma kabiliyetleri azalır. Bunun sonucu olarak birleşim epitelinin koronal kısmının kök yüzeyi ile bağlantısı bozulur. İnflamasyonun devam etmesi ile birleşim epitelinin apikal kısmındaki hücreler kök yüzeyi boyunca göç eder ve periodontal cep oluşur [43]. Nötrofiller cep içerisindeki bakterilerin fagositoz ve sindiriminden sorumludur. Nötrofillerin bakterileri fagosite ettikten sonra degranülasyonu sonucunda doku yıkımına neden olan toksik metabolitler nötrofillerden dışarı salınır [45]. İnflamatuvar süreç içerisinde makrofajlar tarafından; interlökin 1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), matriks metalloproteinaz (MMP), prostoglandin E2 (PGE₂) üretilir [100]. Periodontal ligament fibroblastları matriks metalloproteinazlar [103] ve kemik rezorpsiyonunu etkileyen faktörler üreterek inflamatuvar reaksiyonda görev alır [104]. Konak yanıtında yer alan T ve B lenfositler, nötrofiller, monositler/makrofajların ürettiği sitokinler, kemokinler, araşidonik asit metabolitleri ve proteolitik enzimler doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonuna neden olur [105, 106]. Şekil 2.3.'de periodontitis gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ve konak ile ilişkili faktörler gösterilmektedir. Periodontitiste kemik kaybı mekanizması artmış osteoklast aktivasyonunu [9] ve alveolar kemiğin

progresif yıkımını şiddetlendiren osteoblast aktivitesinin zayıflamasını [107] içeren mekanizmalar yoluyla rezorpsiyon yönüne kayar. Osteoblastlar koloni stimüle edici faktör ve interlökin 1'e (IL-1) maruz kaldığında TNF- α üretmektedir [108]. TNF- α osteoklastik kemik rezorpsiyonuna neden olmakta ve kemik kollajen sentezini inhibe etmektedir [109]. Ayrıca IL-1, PGE₂ aracılığıyla osteoklast formasyonunu indüklemekte [110, 111] ve interlökin 6 (IL-6) üretimini artırarak kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunmaktadır [112]. Periodontitisteki kemik yıkımı, bakterilerin kemiğe invazyonunu engellemek için koruyucu amaçla gerçekleşmektedir ancak alveolar kemik yıkımı dişlerde mobilite ve diş kaybına neden olmaktadır [43].



Şekil 2.3. Periodontal hastalık patogenezinde süreci etkileyen faktörler [113]

Page & Schroeder periodontal hastalıkların klinik ve histopatolojik değişikliklerini kategorize eden bir sistem geliştirmiştir. Buna göre periodontal hastalık patogenezi; başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş lezyon olarak 4'e ayrılmıştır.

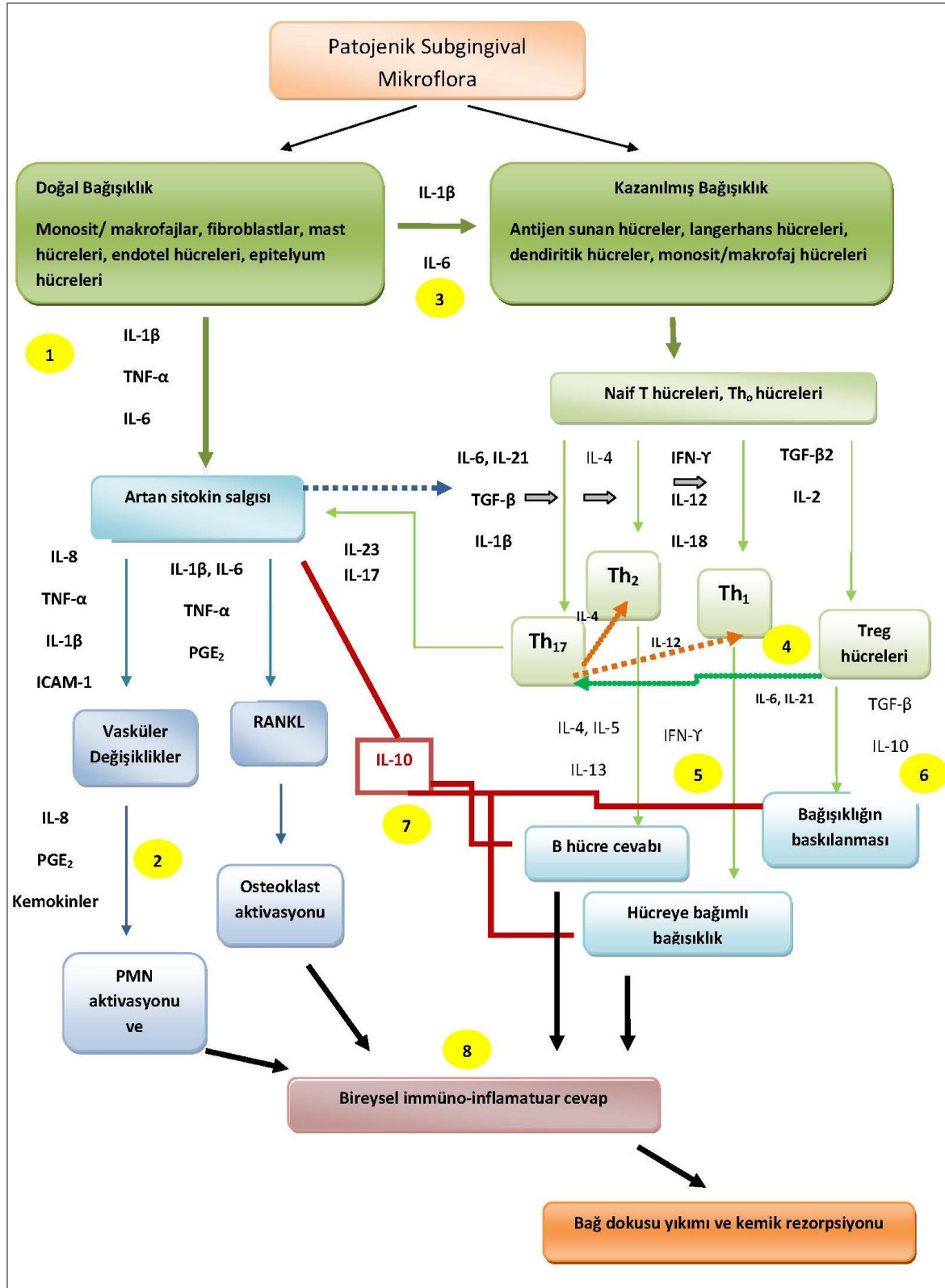
- a) Başlangıç lezyonu: Plak birikiminden 2-4 gün sonra gelişmektedir. Damarlarda dilatasyon, permeabilitede artış gözlenir. Nötrofillerin ve monositlerin birleşim epiteli ve dişeti sulkusuna göçü başlar. Hücreler arası adezyon moleküllerinin yukarı yönlü regülasyonu ile nötrofillerin kan damarlarından bağ dokusuna geçişi kolaylaşır. Kan

damarlarındaki artan sıvı sızıntısı lokal mikrosirkülasyonda hidrostatik basıncı artırır ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) akışı artar. DOS artışı; bakteri ürünlerini seyreltir ve oluk içerisini yıkayarak bakteri ve bakteri ürünlerinin dişeti oluğundan uzaklaştırılması sağlar.

- b) Erken lezyon: Plak birikiminin devam etmesinden 1 hafta sonra gelişmektedir. Dişeti kan damarlarında proliferasyon ve devam eden vazodilatasyon ile dişetinde klinik olarak ödem ve eritem gözlenir. Kan damarlarındaki geçirgenliğin artışı ve DOS miktarındaki artış ile bölgeye nötrofil göçü artar. Bu lezyonda baskın hücre tipi nötrofiller ve lenfositlerdir. Fibroblastlarda dejenerasyon gözlenir. Kollajen yıkımı nedeniyle birleşim epiteli ve sulkuler epitelin epikal ve lateral bölgelerinde kollajen kaybı gözlenir. Bakteriler ve ürünlerine karşı epitel hücrelerinde bariyer sağlamak amacıyla proliferasyon başlar. Dişetinde ödem, şişlik görülebilir ve dişeti oluğu derinleşebilir. Erken lezyon plak uzaklaştırılmadığında bu aşamada kalabilir ya da ilerleyebilir.
- c) Yerleşmiş lezyon: Erken lezyondan yerleşmiş lezyona geçiş plak, konak duyarlılığı ve risk faktörlerine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Yerleşmiş lezyonun periferinde plazma hücreleri ve lenfositler baskındır. Nötrofiller dokularda birikir ve lizozomal içeriklerini hücre dışına salgılar ve doku yıkımına neden olurlar. Birleşim epiteli ve sulkular epitel diş yüzeyine gevşek olarak bağlı, çok sayıda nötrofil içeren, alttaki bağ dokusuna bakteri ürünlerinin geçişi için daha geçirgen olan bir yapıya dönüşür.
- d) İlerlemiş lezyon: Peridontitisi ifade eder. İlerlemiş lezyona geçiş bakteri plağı, konağın inflamatuvar yanıtı, çevresel ve genetik faktörler tarafından yönlendirilir. Bu lezyonda periodontal ligament ve alveolar kemiğe kadar uzanan kollajen yıkımı gözlenir. Cep epitelinde nötrofiller, bağ dokusunda plazma hücreleri baskındır. Birleşim epiteli epitelyal bariyeri korumak için kök yüzeyi boyunca apikale göç eder. Bakterilerin kemik dokusuna ulaşmasını önlemek için osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu başlatılır. Özet olarak bu lezyon aşamasında; periodontal cep oluşumu, cep epitelinde ülserasyon, süpürasyon, alveolar kemik ve periodontal ligament yıkımı, dişlerde mobilite ve migrasyon gözlenir. T ve B hücreleri yerleşmiş lezyonun baskın hücreleridir [114].

2.4. Konak Cevabı

Periodontal patojenlere karşı moleküler, hücresel ve organ düzeyindeki bağışıklık cevabı; doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık sisteminin bütünüdür [43]. Epitel hücreleri, patojenlere karşı fiziksel bir bariyer işlevi görür, kazanılmış ve doğal bağışıklık cevabına katkıda bulunur [115]. Birleşim epitel; yapısal ve işlevsel benzersizliği sayesinde periodontal patojenlere ve ürünlerine karşı etkili bir bariyer sağlar [46]. Ayrıca birleşim epitelinde 4-6 günde ve sulkuler epitelde 6-12 günde [116] görülen hızlı hücre yenilenmesi de mikrobiyal atağa karşı zarar gören doku ve hücrelerin yenilenmesini sağlamaktadır [117]. Bakteri ürünleri ve sitokinler ile doğrudan uyarılan epitel hücreleri MMP üretimi ile bağ dokusu yıkımına katkıda bulunur. Bunun yanında epitel hücreleri periodontal patojenlere cevap olarak IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve monosit kemoatraktan protein 1 salgılar [43]. Ayrıca birleşim epitel hücreleri nötrofillerin mukozal membrandan geçişi için önemli olan interselüler adezyon molekülü 1 ile nötrofiller ve lenfositlerin bir kısmı için kemoatraktan olan IL-8 üretirler [100]. Periodonsiyuma infiltre olan nötrofiller bakterilerin fagositozundan sorumludur [43]. Bununla birlikte epitel hücreleri ve nötrofiller tarafından üretilen antimikrobiyal peptitler bakterilerin hücre membranlarında bozulmaya yol açarak bakterilerin öldürülmesinde direk olarak görev almaktadır [43]. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ile nötrofillerin kemotaktik göçü ve diapedezi olmakta, salgılanan histaminler ve aktive olan kompleman sistem ile lokal kılcal damarlarda permeabilite artışı görülmektedir [113]. Şekil 2.4 'te periodontal hastalık patogenezindeki sitokinler ve görevleri şematize edilmiştir. Artan doku sıvısı dişeti oluğu sıvısının eksüdasyonuna neden olmakta ve antikorlar, antimikrobiyal peptitler, kompleman sistem faktörlerini dişeti oluğuna taşımaktadır [113]. Tükürük ve dişeti oluğu sıvısı devamlı olarak diş yüzeyleri ve oral mukozayı yıkamakta, [118] bakterilerin diş ve dişeti yüzeylerini bağlanmalarını engellemekte ve içeriğindeki moleküller ile bakterilerin kolonizasyonunu önlemektedir [90].



Şekil 2.4. Periodontal hastalık patogenezindeki sitokin ağı

1) Periodonsiyumdaki hücreler ve infiltrasyon yoluyla periodonsiyuma gelen hücreler doğal bağışıklık cevabı olarak salgıladıkları sitokinlerle pattern tanıyıcı reseptörler yoluyla

mikroorganizmalarla ilişkili moleküler patternlere cevap verir. 2) Artan sitokin aktivitesi; vasküler değişikliklere, PMN aktivasyonuna ile migrasyonuna, osteoklastogenenezis ve osteoklast aktivasyonuna neden olur. 3) Doğal bağışıklık cevabı tarafından üretilen sitokinler antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Bu hücreler lokal ortamda bulunan sitokinlere bağlı olarak T yardımcı 17 (Th₁₇), T yardımcı 2 (Th₂), T yardımcı 1 (Th₁) ve regülatör T hücrelerine (Treg) dönüşen naif T hücrelerine (Th₀) antijen sunarlar. 4) Th₁ ve Th₂ hücreleri diğer T hücrelerine göre daha stabil bir fenotipe sahiptir. Diğer T hücreleri farklı sitokinlerin etkisiyle işlevsel esnekliğe sahiptir. 5) T-hücresi alt grupları bağışıklık cevabının farklı yönlerini düzenleyen ve yukarı yönlü regüle edilmiş sitokin aktivitesine katkıda bulunan çeşitli sitokinlerin salgılanmasından sorumludur. 6) Treg hücreleri bağışıklık cevabının baskılanmasından sorumlu olan transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β) ve interlökin 10'nu (IL-10) salgılar. 7) Hem bağışıklığı baskılayıcı hem de bağışıklığı uyarıcı etkisiyle düzenleyici bir mediatör olan IL-10'nun fonksiyonları lokal sitokin çevresine bağlı olarak değişmektedir. 8) Patojenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklık cevabı bireysel immün-inflamatuar yanıtın oluşmasını sağlar. IL: interlökin, IFN- γ : interferon γ , RANKL: nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü [119].

2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı

DOS varlığı ilk olarak Waerhaug [120] ve Brill ve ark.'nın [121] yaptıkları hayvan çalışmalarında keşfedilmiştir. Brill ve ark. daha sonra yaptıkları çalışmada insanlarda dişeti oluğu sıvısını kağıt şeritler kullanarak tespit etmiştir [122]. Bir çalışmada DOS'un total protein içeriği incelenerek DOS'un inflammatuar bir eksuda olduğu gösterilmiştir [123].

DOS; subgingival plak bakterileri tarafından doku invazyonunu önlemek için gerekli olan immün yanıtın tüm anahtar molekülleri ve hücre (nötrofiller ve plazma hücreleri) bileşenleri içermektedir [123, 124]. Periodontal sağlıkta, periodonsiyumdan gelen patojenler ve toksik metabolitlere karşı dişeti oluğu DOS ile yıkanır ve mikrobiyal atağa karşı tampon görevi görür [125]. Normal koşullarda DOS dişeti oluğunda az miktarda bulunur [126]. DOS'un akışı sirkadiyen periyodikliğine bağlı olarak sabahın erken saatlerinde (sabah 06.00) ve gece 22.00'de yükselir ve dinleme saatlerinde aşağı iner [126]. Bununla birlikte marjinal dişetine uygulanan, kısa süreli mekanik stimülasyonun dişeti cebindeki sıvı akışını arttırdığı gösterilmiştir [127].

DOS, kan damarlarının gingival pleksusundan kaynaklanır ve gingival oluğa ulaşmak için eksternal bazal membrandan birleşim epiteline doğru akarak dişeti oluğuna ulaşır [128] . Periodontal hastalıkta DOS, periodontal hastalıklı dokulardan geçerken, mikro sirkülasyon kanallarından geçer ve inflamatuvar süreçle ilişkili biyolojik moleküller taşır [4]. Periodontal hastalıkta DOS içeriği, konak savunma molekülleri, antiinflamatuvar mediatörleri içeren inflamatuvar eksuda ile değişir [125]. DOS hacmindeki artış, inflamasyonun ilk belirtisidir [129]. Ayrıca inflamasyon ile DOS pH'sında da değişiklikler gözlenmektedir. İnflamasyonun şiddetindeki artış ile dişeti oluğu sıvısının pH'sının 6.90'dan 8.66'ya çıktığı gözlenmiştir. [130]

2.5.1. Dişeti oluğu sıvısının oluşumu

Dişeti oluğu sıvısının ortaya çıkışı ile ilgili iki farklı mekanizma vardır: sabit osmotik gradyan oluşumu ve klasik olarak inflamasyonun başlaması. Osmotik gradyan; subgingival plak bakterileri tarafından üretilen makromoleküller tarafından oluşturulur. Bu makromoleküller dişeti oluğu epiteli boyunca bazal membrana yayılır ve lokal olarak solvent konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu artış hidrostatik basıncı yükselterek osmotik gradyan oluşturur ve dişeti oluğu sıvısının eksüdasyonuna neden olur. Bu mekanizma ile oluşan dişeti oluğu sıvısı klinik ve histolojik olarak sağlıklı dişeti dokularından kaynaklanabilir. Eğer bakteri plağı ortamdan uzaklaştırılmazsa, makromoleküller bazal membrandan penetre olur ve toksik, antijenik, enzimatik özellikleri ile inflamatuvar eksüdasyonu başlatır. Ağız içerisinde farklı bölgelerde ve farklı zamanlarda osmotik gradyan ile oluşmuş dişeti oluğu sıvısı, inflamatuvar eksudaya doğru ilerleyebilir, bileşiminde de değişiklikler meydana gelebilir [131].

DOS'un görevleri;

- Dişeti oluğu içerisindeki materyallerin temizlenmesini sağlar.
- İçeriğindeki plazma proteinleri ile epitelin dış yüzeyine adezyonunu artırır.
- Antimikrobiyal özelliklere sahiptir.
- İçeriğindeki antikorlar ile dişetin savunmasında görev alır [43].

2.5.2. Dişeti oluğu sıvısının içeriği

DOS; oral bakteriler, periodonsiyuma ait hücreler, lökositler, serum kaynaklı molekülleri içeren kompleks bir sıvıdır. Ayrıca DOS'ta konak kaynaklı antikorlar, sitokinler, enzimler, doku yıkım ürünleri bulunmaktadır [132]. Konak yanıtı periodontal hastalık patogeneğinde kritik bir belirleyici olduğundan, DOS'taki inflamatuvar mediyatörlerin seviyesi bir dişte veya bölgede periodontal hastalık gelişme riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, DOS içeriğindeki farklı bileşenlerin toplam miktarı veya konsantrasyon seviyeleri ile periodontal sağlık arasındaki ilişki incelenmektedir [14, 18, 19, 133].

DOS'un içeriğindeki ana gruplar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- İnorganik iyonlar: Na, K, Ca, Mg, fosfatazlar,
- Organik bileşenler: Protein, albümin, gamma globulin, immunoglobulin,
- Bakteri ürünleri: Endotoksinler, tripsin benzeri enzim, asit fosfataz, alkalen fosfataz, prostoglandin benzeri ürünler,
- Proteolitik ve hidrolitik enzimler: Asit fosfataz, alkalen fosfataz, katepsin G, B, D, kollejenaz, elastaz, beta glikoronidaz, jelatinaz,
- Biyobelirteçler [126]

2.5.3. Dişeti oluğu sıvısının periodontal hastalık teşhisinde kullanımı

DOS'taki periodontitis ile ilişkili biyobelirteçler uzun zamandır araştırılmaktadır [4, 7, 126, 128]. DOS'ta yer alan biyobelirteçler; konak kaynaklı enzimler, inflamatuvar mediyatörler ve ürünler, doku yıkım ürünleri olarak sınıflandırılmaktadır [128]. DOS'taki belirteçlerin değerlendirilmesinde sonuçlar total miktar ve konsantrasyon olarak ele alınmaktadır. DOS örnekleri; dinlenme durumundaki hacim olan DOS dinlenme hacmi ve DOS toplanma zamanı ve DOS akış hızına bağlı olan DOS akış hacmi olarak ikiye ayrılmaktadır. DOS dinlenme hacmi cep derinliği arttıkça artmakta ve tekrarlayan örneklemelerde hacmi azalmaktadır. Bu nedenle aynı bölgeden örneklemeye zamanı arttıkça DOS dinlenme hacmi azaldığından belirteçlerin total miktarında da azalma olmaktadır. Konsantrasyon ise cep derinliğinden bağımsız olarak, çevre dokulardaki difüzyon ile sulkus içerisine geçen seviyeyi yansıtmaktadır [7].

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda DOS'ta yer alan potansiyel biyobelirteçler;

- Konak kaynaklı enzimler: Matriks metalloproteinazları, aspartat aminotransferaz, alkalın fosfataz, beta glikorinodaz, elastaz, katepsin B, G, D, leptin, hepatosit büyüme faktörü, matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri
- İnflamatuvar mediatörler ve ürünler: Prostaglandin E2, substans P, paltelet aktive edici faktör, plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör, kalgranulin A, neopterin, vazoaktif intestinal peptit, nörokinin A, CD14, TNF- α , interferon- α , monosit kemoatraktan protein 1, antibakteriyel antikorlar-immunoglobulinler (IgG1, G2, G3, G4, IgM, IgA), lökotrien B4, akut faz proteinleri (laktoferrin, transferin, α 2 makroglobulin, α 1 proteinaz inhibitörü, C reaktif proteini,[128] IL-1 α , IL-1 β [126]
- Doku yıkım ürünleri: Laminin, kalprotektin, fibronektin, hemoglobulin β zincir peptitleri, glikozaminoglikan, [128]
- Kemik ile ilişkili biyobelirteçler: hyaluronik asit, hidroksiprolin kondrotin 4-6 sülfat, osteonektin, [128] RANKL, osteoprotegerin (OPG), osteopontin, osteokalsin, [126] sklerostin (SOST) [133,173]

2.5.4. Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri

DOS, invaziv olmayan toplama metodu ile periodontal hastalıktaki potansiyel biyobelirteçlerin araştırılması için sıklıkla kullanılmıştır [7, 132, 133]. DOS elde etmek için en sık kullanılan yöntemler; dişeti oluğu yıkama yöntemi, kapiller tüp yöntemi, kağıt şerit yöntemi ve diğer yöntemler olarak sınıflandırılabilir [134].

- a) Dişeti oluğu yıkama yöntemi: Miktarı ve özelliği bilinen bir sıvı ile dişeti oluğu yıkanmakta ve daha sonra mikroşırınga vasıtasıyla hücresel bileşenler ve plazma proteinleri içeren seyreltilmiş DOS ile verilen sıvı geri alınmaktadır. Bir diğer yöntemde ise, bireylere özgü hazırlanan akrilik plakta yer alan tüpler vasıtasıyla verilen sıvı ve seyreltilmiş DOS elde edilir. Bu yöntemin dezavantajı kesin olarak seyreltilme oranı bilinmediğinden DOS hacmi ve bileşimi kesin olarak belirlenemez [134].
- b) Kapiller tüp yöntemi: Bu yöntemde DOS toplamak için hacmi bilinen, kalibre edilmiş mikro kapiller pipetler kullanılır [135]. Bu yöntemle seyreltilmemiş DOS elde edilmektedir ancak DOS miktarı az olduğu için hacmin belirlenmesi zor olmaktadır.

Ayrıca yeterli DOS hacminin eldesi zaman almakta ve dişeti sulkusunun travma riski bulunmaktadır [134].

- c) Kağıt şerit yöntemi: Bu teknik oluk dışı ve oluk içi yöntem olarak ikiye ayrılmaktadır. Oluk dışı teknikte, kağıt şerit dişin bukkal yüzeyinde oluk girişine paralel olarak konumlandırılır [134, 135]. Bu yöntemde travma riski azdır ancak plak ve tükürük ile kontaminasyon riski yüksektir. Oluk içi yöntem; sık oluk içi ve derin oluk içi yöntem olarak ikiye ayrılır [134, 135]. Derin oluk içi yöntemde kağıt şerit direnç hissedilinceye kadar sulkusta ilerletilir. Sık oluk içi yöntemde ise kağıt şerit, sulkus girişine (yaklaşık 1mm) yerleştirilmektedir.
- d) Diğer yöntemler: Plastik stripler, platin halka, mikrospatüller, gargara, DOS toplama cihazı [134].

İdeal bir DOS örnekleme süresi ve örneklemler arasındaki bekleme süresi literatürde tanımlanmamıştır [134]. DOS örneklemesine; dental tedaviler (konservatif ve protetik tedaviler, periodontal tedaviler, ortodontik tedaviler), diş fırçalama ve sondlama, sigara kullanımı, seks hormonları, sistemik hastalıklar, sirkadiyen ritmi, kullanılan ilaçlar, örnekleme yöntemi, buharlaşma, ortamın nemi-ısısı, DOS hacmini belirlemek için kullanılan yöntemler ve kontaminasyon gibi çok çeşitli faktörler etki etmektedir [135].

2.5.5. Dişeti oluğu sıvısının hacminin belirlenmesi

DOS hacminin belirlenmesinde çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bu yöntemler literatürde; a) kağıt şeritlerdeki ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi, b) kağıt şeritlerin örnek alımından önce ve örnek alımından sonra tartılması ve c) periotron ile DOS hacminin tespit edilmesi olarak belirtilmiştir.

- a) Kağıt şeritlerdeki ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi: Bu yöntem yüzey alanı bilinen kağıt şeritteki ıslak yüzey alanların hesaplanmasına dayanmaktadır. Islak yüzeyleri boyamak için ninhidrin kullanılır ve büyütme altında incelenir.
- b) Kağıt şeritlerin örnek alımından önce ve sonra tartılması: Genişlik ve uzunluğu bilinen kağıt şeritlerin DOS ölçümü öncesi ve sonrası hassas tartı ile tartılması ve aradaki farkın alınması ile DOS miktarı belirlenir.
- c) Periotron ile DOS hacminin belirlenmesi: Periotron DOS hacmini elektriksel kapasitans değişimleri ile belirleyen bir cihazdır [134].

2.6. Tükürük

Tükürük; üç adet majör tükürük bezi (sublingual, submandibular, parotis) ile çok sayıdaki minör tükürük bezinden üretilmektedir [43, 136, 137]. Total tükürük salgısının %90'nı majör tükürük bezlerinden,%10'nu minör tükürük bezlerinden salgılanmaktadır. Sağlıklı bir insandın total tükürük miktarı günlük olarak 0,5-1,5 l arasında değişmektedir [138]. Tükürük; tat alma ve sindirim, tamponlama ve temizleme, mukozal yüzeylerin sağlığının korunmasında görevlidir [139]. Tükürük oral mukoza ve diş yüzeylerini devamlı olarak yıkar ve ıslatır [118], bakterilerin oral mukozaya ve dental yüzeylere tutunmasını engeller, bakteriyel kolonizasyon ve periodontal hastalıklara karşı konak savunmasıyla ilgili birçok moleküler bileşen taşır [43]. Ayrıca tükürük yiyecek artıklarının temizlenmesi, plak pH'sının düzenlenmesinden sorumludur [118]. Tükürüğün ağız ortamındaki fonksiyonları ve bu fonksiyonları hangi bileşenlerle yerine getirdiği Çizelge 2.8.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.8. Tükürüğün fonksiyonları

Fonksiyon	Sorumlu Bileşen
Lubrikasyon	Glikoprotein, mukoitler[43]
Fiziksel koruma	Glikoprotein, mukoitler[43]
Tamponlama	Bikarbonat, fosfat[43]
Dişlerin bütünlüğü ve devamlılığının sağlanması	Mineraller, glikoproteinler[43]
Antibakteriyel özellikleri	İmmunoglobulin A, lizozim, laktoferrin[43]
Maltozun sindirimi	Amilaz [140]

2.6.1. Tükürüğün içeriği

Tükürüğün içeriğinde; antibakteriyel faktörler, tükürük antikorları, enzimler, koagülasyon faktörleri ve lökositler bulunmaktadır. Tükürük içeriğinde bulunan organik ve inorganik bileşenler ile bakteriler ve ürünlerini etkilemektedir. Tükürüğün içeriğinde bulunan inorganik bileşenler; iyonlar, gazlar, bikarbonat, sodyum, potasyum, fosfat, kalsiyum, flor, amonyum, karbondioksittir. Tükürüğün içeriğindeki organik bileşenler: lizozim (bakterilerin hücre duvarını yok eder), laktoferrin (bakterilerin büyümesini önler), myeloperoksidaz (bakterisidal etkili), laktoperoksidaz (bakterisidal etkili), aglutinin (aglutinasyonda görevlidir), glikoproteinler, müsin (Bakterilerin tutunmasını engeller ve aglutinasyonu kolaylaştırır), makroglobulin, fibronektin, ve antikorlardır [43]. Tükürüğün içeriğinde bulunan temel immünoglobulin Ig A'dır. Ig A bakteri ve virüslere bağlanarak

bakterilerin oral yüzeylere tutunmasını engeller [141]. Tükürük içerisinde parotis salgısından gelen α -amilaz enzimi bakterilere ait lipopolisakkaritlere bağlanmaktadır [142, 143].

2.6.2. Tükürüğün periodontal hastalık teşhisinde kullanımı

Tükürük; enzimler, hormonlar, antikorlar, büyüme faktörleri, [136] doku yıkımıyla ilgili metabolitler ve proteinler içermektedir [8]. Tükürük toplanması kolay, invaziv olmayan, güvenli ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak periodontal hastalık teşhisinde kullanılan ideal bir sıvıdır [8].

Tükürük uyarılmış ve uyarılmamış tükürük olarak toplanabilir. Uyarılmış tükürük toplamak için tat ve mekanik uyanlarla tükürük akışı artırılır [136, 137]. Tükürük akışını uyarmak için parafin mum, sakız, lastik bant ya da sitrik asit kullanılabilir [137]. Uyarılmamış tükürük toplanmasında ise herhangi bir uyan kullanılmaz [136, 137]. Uyarılmamış tükürük akışı; hidrasyon derecesi, ışık, olfaktör uyanlar ve vücut pozisyonundan etkilenmektedir [137].

Tükürük parotis, submandibular, sublingual tükürük bezlerinden özgün olarak toplandığı gibi total tükürük olarak da toplanabilir [137]. Total tükürük majör ve minör tükürük bezi salgılarının dışında; DOS, mukozal transuda, bronşiyal ve nazal sekresyonlar, oral yaralanmalardan kaynaklanan kan ve serum ürünleri, bakteri ve bakteri ürünleri, virüsler, mantarlar, deskuame epitelyum hücreleri, yiyecek artıklarını içerir [144, 145].

2.6.3. Total tükürük toplama yöntemleri

Uyarılmamış total tükürük toplanmadan önce hasta 5 dakika dinlendirilmeli ve orofasiyal hareketleri minimum gerçekleştirmelidir. İdeal tükürük toplama süresi 5 dakikadır. Tükürük örnekleme yapılmadan 1-2 saat önce denek yiyecek içecek tüketmemeli, diş fırçalamamalı, sigara içmemelidir. Tükürük toplama yöntemleri genel olarak aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- a) Drenaj modu: Kalibre edilmiş bir test tüpüne hastanın, ağzında biriken tükürük alt dudaktan damlayacak şekilde test tüpünde toplanır ya da hasta test tüpüne tükürür.

- b) Tükürme metodu: Hasta ağız tabanında biriken tükürüğü her 60 saniyede bir kalibre edilmiş test tüpüne tükürür.
- c) Vakum metodu: Hastanın ağız tabanında biriken tükürük, enjektör ya da aspiratör ile çekilerek test tüpüne aktarılır.
- d) Pamuk (emici madde) metodu: Ağırlığı önceden tartılmış pamuk ya da gazlı bez majör tükürük bezlerinin ağıza açıldığı yerde bekletilir ve örnekleme periyodu sonunda tartılır [137].

2.7. Sigaranın İnsan Vücuduna Etkisi

Sigaranın içeriğinde bulunan 9582 adet kimyasal bileşen 2012 yılında tanımlanmıştır. Sigaranın içeriğinde bulunan hidrokarbon, fitosterol, aldehit, keton, karboksilik asit, ester, lakton, anhidritler, nitrojen, karboksihidrat ve türevleri, fenol ve kinin, eter, reaktif oksijen ürünleri, nitril, asidik aminler, amitler, imitler, n-nitrozamitler, nitroalkan, nitroaren, nitrofenol, heterosiklik bileşenler, gazlar, metalik elementler, nükleotitler, reaktif oksijen ürünleri [146, 147] toksik ve karsinojenik etkiye sahiptir [148]. Sigara kullanımı ile akciğer, larinks ve farinks [149, 150] oral, özefagus, dalak ve pankreas kanserleri [149] arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullanımı; malign melanom hastalarında metastaz yayılımı [151], premalign lezyon olan lökoplaki [152] riskini artırmaktadır.

Sigara kullanan bireylerde; lökosit, [153-156] lenfosit, [154, 157, 158] monosit, [153] T hücre sayısında [154, 157] artış ile doğal öldürücü hücre sayısında azalma, [157, 158] lökosit kemotaksisinde [153] ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde [157, 159, 160] azalma olduğu tespit edilmiştir. Sigara kullanımı nötrofillerin canlılığını,[161] nötrofillerin[161] ve granulositlerin [162] fonksiyonunu bozmaktadır. Sigara kullanımının nötrofiller tarafından süperoksit üretimini artırarak oksidatif stresi başlatabileceği düşünülmektedir [163]. Bununla birlikte sigara kullanan bireylerde IgA, [159, 164] IgG [159, 164, 165] seviyelerinde azalma, IgE seviyesinde artma [166] olduğu tespit edilmiştir. Sigara kullanımının kortizol, büyüme hormonu [167, 168] ve prolaktin [168] seviyesini etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sigaraya maruz kalan alveolar makrofajlarda IL-1 β , TNF- α , [169] IL-1, IL-6 [170] salımı bozulmaktadır. Ayrıca insan primer sinonasal epitel hücreleri, sigara dumanına maruz kaldığında doza bağlı olarak; IL-8 mRNA, insan beta defensin 2 mRNA ve protein salımı azaltmaktadır [171]. Sigara anjiogenezde etkili olan faktörler ile kemik büyüme faktörlerinin salgılanmasını da inhibe etmektedir [172]. Sigara

ve içeriğindeki nikotin; fibroblastlar tarafından salgılanan fibronektin, [172] tip I ve tip II kollajen salınımını inhibe etmekte [173] ve kollajen yıkımını teşvik etmektedir [172]. Ayrıca fibroblastların tutunması ve büyümesini inhibe etmekte, [174] fibroblastların hücrel yaşlanmasını hızlandırmaktadır [175]. Sigaranın içeriğindeki volatil bileşikler (acrolein ve asetaldehit) fibroblast proliferasyonunun inhibisyonunu indüklemekte, fibroblast migrasyonunu inhibe etmektedir [176]. Uzun süreli sigara kullanımı; yara iyileşmesi, ekstraselüler matriksteki protein modülasyonu ve inflamatuvar cevabın stimülasyonunu azaltmaktadır [175].

2.7.1. Sigaranın periodontitis ile ilişkisi

Bakteri plağı periodontal hastalık için değiştirilebilir risk faktörlerinin en önemlisidir. Sigara bakteri plağından sonra periodontal hastalık için değiştirilebilir risk faktörlerinin en güçlüsüdür [177, 178]. Literatürde sigara-periodontal sağlık ilişkisiyle ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Sigara içen bireylerin sigara içmeyenlere göre, 2.7 kat daha fazla periodontal hastalığa yakalanma riski olduğu saptanmıştır [179]. Ayrıca sigara kullanımı ile periodontal hastalığın şiddeti artmaktadır [180-182].

Tütün ve sigara içiminin periodontitis insidansı ve ilerlemesini nasıl etkilediği tam olarak belirlenememekle birlikte bazı potansiyel mekanizmalar varsayılmıştır [3]. Sigaranın olumsuz etkilerinin potansiyel mekanizmaları;

- a) Nötrofil işlevlerinde değişiklikler
- b) İmmüoglobulin seviyesindeki farklılık
- c) Sitokin ve büyüme faktörleri üzerinde negatif etki
- d) Kan akımının ve vasküleritenin azalması
- e) Fibroblastların büyümesi ve kollajen üretiminin inhibisyonu
- f) Periodontal patojenlerin prevelansının artması [178] olarak sıralanabilir.

Oral mukozadaki hücreler sigara dumanına maruz kalma derecesine göre farklı şekillerde etkilenmektedir. Keratinize olmayan bölgelerdeki değişiklikler keratinize bölgelere göre daha yüksektir [183]. Yapılan farklı oral hücre kültürü çalışmalarında sigaranın interleükin seviyelerini artırdığı ortaya koyulmuştur [174, 178, 184]. İnsan gingival fibroblast kültürlerinde düşük konsantrasyondaki nikotine maruz kalma ile fibroblast

proliferasyonunda artış gözlenirken, yüksek konsantrasyonlarda hafif bir proliferasyon artışı gözlenmektedir. Ayrıca nikotin fibroblastların tutunmasını da doza bağlı olarak artırmaktadır [185]. Sigara kullanımı dental plak içerisindeki bakterilerin oranını da etkilemektedir. Sigara kullanımı ile plak içerisindeki periodontopatojenlerden olan *A. actinomycetemcomitans* [186], *P. gingivalis* [186, 187], *T. forsythia* [186, 187], *T. denticola* [188] seviyesinde artış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Sigara ve türevlerinin kullanımı alveolar kemik ve diş kaybı riskini artırmaktadır [189]. Yapılan hayvan çalışmaları sigara dumanına maruz kalmanın alveolar kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin 2 ay sonra başladığını ve sigara maruziyetinin kesilmesinin ardından olumsuz etkinin geri dönebileceğini göstermektedir [190]. Bergström ve ark. yaptıkları 10 yıllık takipli prospektif çalışmada; sigara kullanımının periodontal olarak hastalıklı bölgelerde alveolar kemik kaybını arttırdığı, sigarayı bırakan bireylerde ve sigara kullanmayan bireylerde periodontal sağlığın stabilitesinin korunduğunu göstermiştir [191]. Sigara içen ve sigara içmeyen bireylerdeki 10 yıllık vertikal kemik kaybının incelendiği başka bir çalışmada; sigara kullanan bireylerde alveolar kemik yıkımının daha fazla olduğu, sigarayı bırakan ve sigara kullanmayan bireylerde benzer alveolar kemik seviyesi olduğu tespit edilmiştir [192]. Genç erişkin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarına göre; genç erişkinlerde uzun süreli sigara kullanımının periodontal sağlık için zararlı olduğu ancak periodontal sağlık açısından sigaranın 26 yaşından önce bırakılması durumunda, periodontal sağlık durumunun sigara içmeyenlerle benzer olduğu görülmüştür. Sigara kullanımının bırakılması ile periodonsiyumda nispeten hızlı bir iyileşme gözlenmiştir [193]. Ayrıca sigarayı bırakan, 21 yıl ve daha uzun süredir sigara kullanmayan bireyler ile hiç sigara kullanmamış bireylerin 8'den fazla eksik dişe sahip olma olasılığı benzer bulunmuştur [194]. Yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ile daha fazla cep derinliği, [179, 181, 195] daha fazla dişeti çekilmesi, [179, 195-197] daha fazla ataşman kaybı, [197] daha fazla furkasyon tutulumu, [195, 198] daha fazla alveolar kemik kaybı, [181, 199, 200] vertikal kemik kaybı prevelansında artış, [201] daha fazla sayıda dişte mobilite [195] ve diş kaybında artış [181, 194, 202, 203] olduğu gösterilmiştir.

Sigara kullanımının cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi sonuçlarına etkisi araştırmacılar tarafından incelenmiştir [204, 205]. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarındaki etkisinin incelendiği bir çalışmada tedavi sonrası klinik periodontal indekslerin her iki grupta da benzer olduğu gözlenmiştir [206]. Buna

karşın sigara içen periodontitisli bireylerde, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası cep derinliğindeki azalma ve ataşman kazancının sigara içmeyenlere göre daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [207, 208]. Başka bir çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sondlamada kanama skorları ile cep derinliğindeki azalmanın benzer olduğu ancak klinik ataşman kazancının sigara içmeyen periodontitis grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir [209]. Sigara içen periodontitisli bireylerde, sigara içmeyenlere kıyasla cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında subgingival biyofilmdeki bakteri çeşitliliği tedavi öncesine göre daha az etkilenmektedir [206, 209, 210]. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden 6 ay sonra subgingival plaktaki periodontopatojen bakteri sayısının sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında karşılaştırıldığı bir çalışmada; sigara içen periodontitis grubunda periodontopatojen bakteri sayısının, sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir [211]. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içen periodontitisli bireylerde DOS örneklerindeki kemik yeniden şekillenme belirteci olan OPG seviyesi, sigara içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur [212]. Ayrıca sigara kullanan periodontitisli bireylerin cerrahi periodontal tedaviye, [213, 214] ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu uygulamalarına [215-217] cevabı sigara içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur.

Literatürde sigara ile peri-implant sağlık ve hastalık arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada sigara içen ve içmeyenlerde peri-implant sulkuler sıvı hacmi, plak indeksi ve gingival indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Buna karşın sigara içen grupta subgingival plakta periodontopatojen sayısının daha fazla olduğu gözlenmiştir [218]. Ayrıca sigara kullananlarda implant komplikasyonlarının riski sigara kullanmayan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur [219]. Yapılan meta analiz ve sistematik derleme sonuçları sigara kullanımının implant başarısızlık riskini arttırdığı ortaya koymaktadır [220-222]. Sigara kullanan bireylerdeki implant başarısızlığını değerlendiren çalışmada; oral hijyen yetersizliği ve implant osseointegrasyonundan bağımsız olarak peri-implant dokuların sigara dumanına maruz kalmasının implant başarısızlığını arttırdığı gözlenmiştir [223].

2.8. Kemik Metabolizması

Kemik; büyüme, hasarı iyileştirme, kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenleme için sürekli yeniden yapılanmaya uğrayan, protein ve mineralden oluşan bileşik bir dokudur. Kemik dokusunda dört temel hücre tipi tanımlanmıştır. Bunlar osteoblast, osteoklast, osteosit ve kemik öncü hücreleridir. Osteoblastlar, osteoklastlar ve kemik öncü hücreleri kemik yüzeylerinde bulunurken osteositler kemiğin iç kısımlarında gömülü olarak yer almaktadır [56]. Kemiğin yeniden şekillenme süreci; temel çok hücreli birim (BMU) olarak adlandırılan, osteoklastların ve osteoblastların uyumlu ve sıralı fonksiyonları ile yürütülen, [224] büyüme ile pozitif dengede, yaşlanma ile negatif dengede olan yaşam boyu devam eden bir süreçtir [225].

2.8.1. Kemik hücreleri

Osteoblastlar

Kemik hücrelerinin %4-6'sını oluşturan [58] osteoblastlar, osteit adı verilen mineralize kemik matriks üretiminden sorumludur [56]. Histolojik kesitlerde olgun osteoblastların yuvarlak çekirdekli küboidal hücreler olduğu gözlenmektedir [58]. Osteoblastlar yoğun protein sentezleyen hücrelerde olduğu gibi bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cismine sahiptir [56].

Osteoblastlar mezenşimal kök hücrelerin farklılaşması ile oluşmaktadır [56]. Mezenşimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşması kemik morfogenetik proteinleri [226] ve Wnt sinyal yolları [227] ile düzenlenmektedir. Kemik morfogenetik proteinleri, hematopoetik hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını indüklemekte, [226] β katenin bağımlı-kanonik Wnt sinyal yolu mezenşimal progenitör hücrelerin osteoblastlara ya da kondrositlere farklılaşmasının belirlenmesinde görev almaktadır [228]. Ayrıca Runx2 [229] ve osteriks [230] salgılanması osteoblast soy hücrelerinin osteoblasta farklılaşması için gereklidir. TNF süper ailesinin bir üyesi olan OPG osteoblast farklılaşmasında ve fonksiyonunda görev almaktadır [231]. OPG osteoblastlar, stromal hücreler, [231] mikrovasküler endotel hücreleri [232] ve vasküler düz kas hücreleri [233] tarafından üretilmektedir. Osteoblastlar; insülin benzeri büyüme faktörü I, [234] platelet kaynaklı büyüme faktörü [235] ve temel fibroblast büyüme faktörü [236] üretmektedir. Bu faktörler kemik matriksinde depolanır ve

osteoblast fonksiyonu ve farklılaşmasında rol oynar [237]. Osteoblastlar aktif kemik yapım süreci tamamlandıktan sonra apoptoza gider veya osteositlere / kemik öncü hücrelerine dönüşür [58].

Osteoblastlar üzerinde tight junction, adherens junction ve gap junction olmak üzere üç adet bağlantı yapısı bulunmaktadır [238]. Osteoblastlar kemik öncü hücreleri ve osteositler ile gap junction aracılığıyla iletişim kurmaktadır [237]. Ayrıca osteoklastogenezin gerçekleşmesi ve osteoklastların fonksiyonu için, osteoklast öncülleri ile osteoblastik hücreler arasında temas olması gerekmektedir [239, 240]. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki iletişim; spesifik reseptörler, transkripsiyon faktörleri, gen salımını kontrol eden çözünür sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla gerçekleşir [241]. Osteoblastlar tarafından salgılanan reseptör RANKL [242] ve OPG [231] osteoklastogenezde görevlidir. RANKL osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonundan sorumludur [243]. RANKL için tuzak reseptör olan OPG; osteoklastogenezini inhibe etmektedir. RANKL, β -katenin sentezini ve mezenşim kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını inhibe ederek osteogenezin inhibisyonunda görev almaktadır [244]. Osteoblastların maturasyonu ve mineralizasyonu RANKL mRNA ve protein seviyesini azaltmakta ve osteoklastogenezini baskılamaktadır [245].

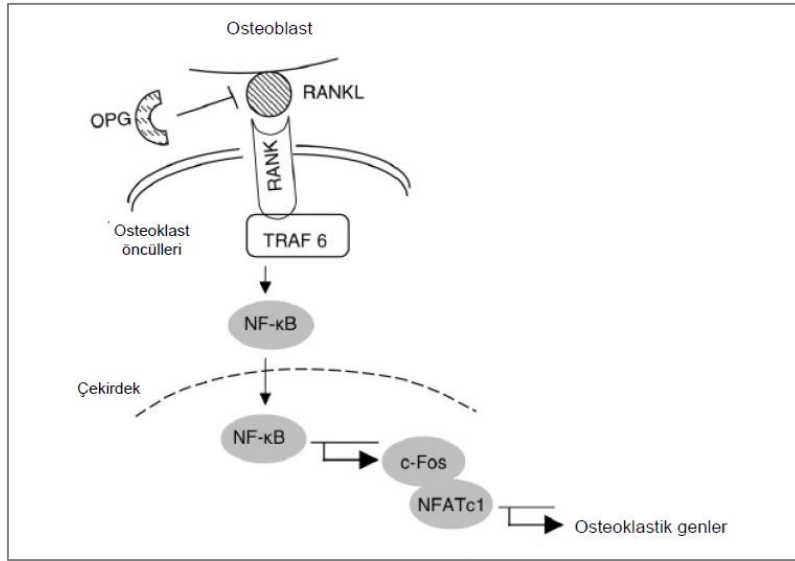
Osteoklastlar

Osteoklastlar mononükleer hücrelerden köken alan, çok çekirdekli dev hücrelerdir [56]. Aktif osteoklastların ruffled zone adı verilen bölgesinde sitoplazmik veziküller bulunur. [58] Osteoklastlar bu veziküllerden salgıladıkları protonlar, asit hidrolazlar ve lizozomal enzimler ile kemik matriksinin yıkımından sorumludur [246]. Osteoklastların kemik rezorpsiyon aktivitesi kemik yüzeyine adhezyonuna bağlıdır. Osteoklastların kemiğe adezyonuna aracılık eden temel yapısı podozom olarak tanımlanmıştır [247].

Osteoklastogenez; makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) [248] ve RANKL [249, 250] tarafından düzenlenmektedir. M-CSF osteoklast gelişimi ve proliferasyonundan sorumludur. [243]. RANKL; osteoklastların motilitesi, yayılması, apoptozu [251], kemiğe adezyonu, aktivasyonu, [252] farklılaşması [253] ve hayatta kalımı [254] için gereklidir. RANKL; osteositler, stromal hücreler, osteoblastlar, [242] T lenfositler, [255] mikrovasküler endotel hücreleri [232] başta olmak üzere farklı hücre tiplerinden

salgılanmaktadır. β katenin bağımlı-kanonik Wnt sinyali RANKL ve OPG salınımlarının inhibisyonu ve aktivasyonu ile osteoklastogenezin düzenlenmesinde görev almaktadır [256, 257]. RANKL'ın transmembran, çözünür ve sitoplazmik olmak üzere üç adet izoformu bulunmaktadır [258]. RANKL'ın farklı izoformlarının osteoklastogenez üzerindeki etkileri de farklıdır [259]. OPG; osteoblastlardan RANKL salgılanmasını baskılamakta, [260] stromal hücreler ve osteoklast öncülleri arasındaki hücreler arası sinyali bozmakta, [261] RANKL'a bağlanarak RANKL'ın aracılık ettiği osteoklastların kemiğe adhezyonunu ve osteoklast aktivasyonunu engellemektedir [252]. Buna ek olarak osteoklast ve osteoblast öncülleri tarafından salgılanan tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyicisinin (TWEAK) RANKL salınımını indükleyerek osteoklastogenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [262].

RANKL ve OPG'nin osteoklast formasyonu ve kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisi reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK) aracılığıyla gerçekleşmektedir. RANK; hematopoetik osteoklast ve osteoblast öncüllerinden eksprese edilen, [263] kemik rezorpsiyonu ve yeniden şekillenmesi için gerekli olan intrinsik hücre yüzey belirleyicisidir [264]. RANK sinyaline TNF reseptör ilişkili proteinler aracılık eder [265]. Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF 6), RANKL ile indüklenen osteoklastogenezde görevlidir [266]. RANKL-RANK bağlantısından sonra, TRAF RANK'ın sitoplazmik parçasının üzerindeki motiflere bağlanır. Motifl'in aktive olması JNK, ERK, P38 sinyal yollarını aktive eder [267]. Ayrıca RANK-RANKL bağlantısı ve TRAF-6 aracılığıyla nükleer faktör kappa B (Nf- κ B) inhibitör kinazın fosforilasyonu ve inaktivasyonu ile Nf- κ B sinyal yolunun aktivasyonu sağlanır [268]. Bu süreçler daha sonra NFATc1'nin NFATc1'in promotörü ile otomatik amplifikasyonunu ve ardından farklılaşma sürecinin tamamlanmasına aracılık eden spesifik genlerin salınımını indükler [269]. Şekil 2.5.'te osteoklastogenezdeki sinyal yolu gösterilmektedir.



Şekil 2.5. Osteoklastogenezdeki sinyal mekanizması

Normal fizyolojik koşullarda osteoblastlar tarafından üretilen RANKL, osteoklast öncüllerinin yüzeyinde bulunan RANK'a bağlanır. TRAF 6 adaptör proteini aracılığıyla NF- κ B aktivasyonu ile c-Fos salınımı artar. c-Fos osteoklastojenik genlerin transkripsiyonunu, NFATc1 ile etkileşime girerek tetikler. OPG ise RANKL'a bağlanarak bu sinyal yolunu inhibe eder. [270]

Osteositler

Osteositler kemik hücrelerinin % 95'ine yakınıni oluşturmaktadır. [271] Osteoblastlardan köken alan osteositler kalsifiye kemik matriksi içerisinde lakün adı verilen boşluklarda bulunur [56]. Yeni oluşan osteositler osteoblastlara benzer şekilde granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cismi içermektedir. Osteositler olgunlaştıkça organel sayısı ve sitoplazma miktarı azalmaktadır. Olgun osteositler yıldız şeklinde görülmekte ve sitoplazmik uzantıları bulunmaktadır [272]. Osteositlerin gövdeleri ve sitoplazmik uzantıları mekanik duyu iletiminden sorumludur [273].

Osteositler salgıladıkları sitokin ve sinyal molekülleri ile kemik metabolizması üzerinde etkilidir. Osteositler salgıladıkları RANKL ve OPG ile osteoklastogenezin düzenlenmesinde görev alır [274]. Osteositlerin bir diğer salgısı olan SOST, [275-277] β -katenin bağımlı Wnt sinyal antagonistidir [278]. SOST'nin osteositler tarafından salgılanması osteositlerin olgunlaşması ile azalmaktadır [279]. TWEAK osteosit benzeri hücrelerde SOST salgılanmasını indüklemektedir [16]. SOST Wnt koreseptörü olan düşük

yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 5/6'nın (LRP 5/6) hücre dışı alanına bağlanarak β katenin bağımlı-kanonik Wnt sinyalini antagonize etmektedir [250, 278, 280]. Ayrıca osteoblastlarda ve osteositlerde bulunan LRP4'e SOST'nin bağlandığı tespit edilmiştir [281]. SOST mezenşimal kök hücrelerin proliferasyonunu ve alkalen fosfataz aktivitesini azaltmakta, [282] osteoblast aktivitesini, osteoblast ve osteositlerin canlılığını baskılamaktadır [283]. Ayrıca kemik morfogenetik protein sinyalini azaltmakta, [275, 284] osteoblastik hücrelerin mineralizasyonunu baskılamakta, [275] osteoblastlardaki RANKL salınımını artırmakta ve OPG salınımını azaltmaktadır [285, 286].

Kemik öncü hücreleri

Kemik öncü hücreleri kemik oluşumu ve yıkımın gözlenmediği kemik yüzeylerini kaplayan, hareketsiz, düz şekilli osteoblast hücreleridir. Kemik öncü hücrelerinin organellerinin azaldığı, sitoplazmasının kemik yüzeyi boyunca uzandığı gözlenmektedir. Bu hücreler kanallukuliler aracılığıyla komşu kemik hücreleri ile iletişim kurmaktadır [272]. Kemik öncü hücreleri RANKL ve OPG üreterek osteoklast farklılaşması üzerinde etkilidir [287].

2.8.2. Kemik yeniden şekillenme süreci

Kemiğin yeniden şekillenmesi vücudun mineral homeostazını sağlar ve eski kemik dokusunu yenileyerek kemiğin mekanik özelliklerini iyileştirir [288, 289]. Kemik yeniden şekillenmesi dört fazdan oluşur. Bu fazlar osteoklastların aktivasyon fazı, osteoklastlar tarafından kemiğin rezorbe edildiği rezorpsiyon fazı, osteoklastların apoptoza gittiği ve osteoblastların görev aldığı faz, osteoblastların yeni kemik matriksi ürettiği ve mineralizasyonun gerçekleştiği formasyon fazı olarak ayrılmaktadır [290]. Kemik yeniden şekillenme süreci sistemik ve lokal faktörlerden etkilenmektedir. RANKL ve OPG kemiğin yeniden şekillenme döngüsü sırasında osteoblast ve osteoklast farklılaşmasının koordinasyonunu sağlamaktadır. Yüksek RANKL/OPG oranı osteoklastogenezin indüklenmesine veya başlamasına neden olmaktadır [291]. Çizelge 2.9.'da kemik yeniden şekillenme sürecini etkileyen faktörler ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

Çizelge 2.9. Kemik yeniden şekillenme sürecini etkileyen faktörler ve etki mekanizmaları

Kemik yeniden şekillenmesine etki eden faktörler	Etki Mekanizması
Paratiroid hormon	RANKL mRNA salınımını artırır. [292, 293] OPG mRNA salınımını azaltır. [293] RANKL/OPG oranını artırır. [294] SOST salınımını inhibe eder. [276, 295, 296] SOST mRNA salınımını azaltır. [296]
D vitamini - 1,25(OH) ₂ D ₃	RANKL/OPG oranını artırır. [294] Farklı osteoblast öncü hücre soylarında OPG salınımını azaltır [297] ve artırır. [298] SOST mRNA ve protein salınımını azaltır. [296]
Prostaglandin E2	OPG salınımını azaltır. [297] SOST salınımını artırır. [295]
IL-1	OPG salınımını azaltır. [297]
TGF-β1	OPG salınımını artırır. [297, 299] OPG mRNA salınımını artırır. [299] Osteoklast benzeri hücrelerin apoptozunu indükler. [297] RANKL mRNA salınımını azaltır. [299]
Kemik morfogenetik proteini-2	OPG proteini üretimini artırır. [298]
Östrojen	Östrojen eksikliği IL-6 ile osteoklastogenezi indüklemektedir. [300]
Testosteron	Sklerostin salınımını azaltır. [301]
Glikasyon son ürünleri	Sklerostin salınımını artırır. [302]
Glikokortikoid	Sklerostin salınımını artırır. [303]
Fibroblast Büyüme Faktörü 18	Osteojenik farklılaşmayı uyarır. [304]
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1	Matriks sentezini uyarır. [305] Kollajen sentezini artırır. [306]
Kemik morfogenetik proteini-7	Preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır. [307]
Mikro RNA	Osteojenik farklılaşmayı artırır. [308, 309]

2.8.3. RANKL ve OPG'nin kemik metabolizmasına etkisi

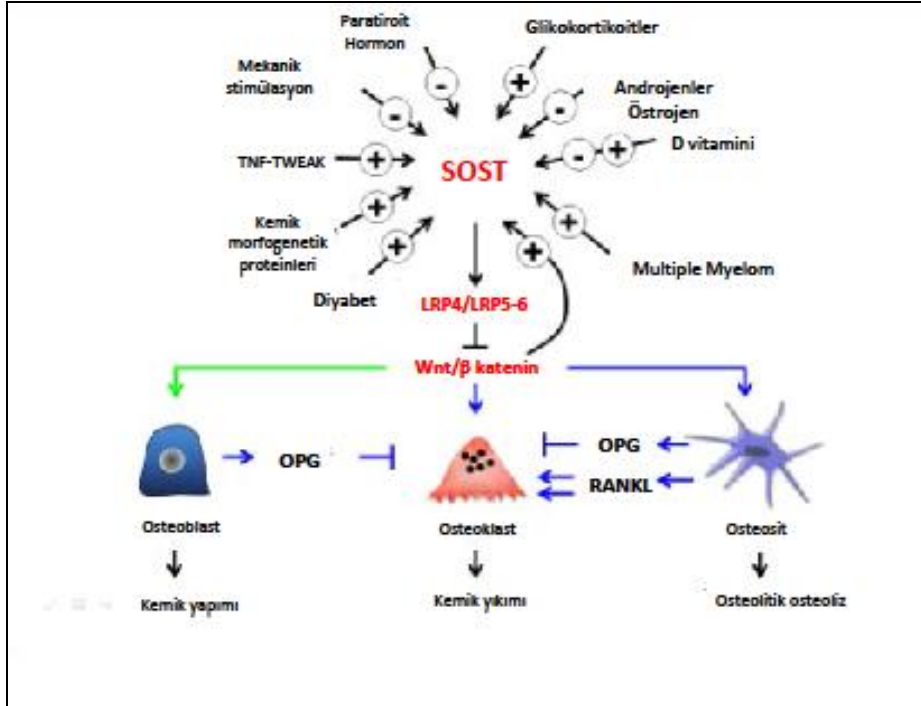
RANK-RANKL-OPG sinyal yolunun kemik metabolizmasıyla ilgili hastalıklarla muhtemel ilişkisi yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda OPG eksikliğinde; şiddetli osteoporoz, kortikal ve trabeküler kemik porozitesinde artış, kemik kırık riskinde artış gözlenmiştir [310, 311]. Ayrıca RANKL'dan yoksun osteositleri olan farelerde şiddetli osteopetroz gözlenmiştir [242]. RANK eksikliği olan farelerde; osteoklast eksikliği, kemik yeniden şekillenmesi ve rezorpsiyonunda bozukluklar görülmüştür [264]. İskelet dışı dokulardaki RANKL pozitif fibroblastik stromal hücreler, osteoklast öncülleri ve osteolitik faktörler varlığında osteoklastogenezi desteklemektedir [312]. Başka bir deneysel rat artirit çalışmasında; inflamasyon başlangıcında sistemik ve lokal RANKL

seviyesinin yüksek olduğu ve artan RANKL seviyesi ile sistemik ve lokal osteopeni arasında ilişki olduğu görülmüştür [313]. Deneysel rat artiritinde OPG tedavisi RANKL'ın etkisini inhibe ederek kemik ve kıkırdak yıkımını önlemekte ancak inflamasyon üzerinde etkili olmamaktadır [314]. OPG eksikliği olan farelerde, OPG rekombinant tedavisi ile osteoklast öncüllerinin osteoklastlara farklılaşması doza bağımlı olarak azalmakta [315], osteoporoz fenotipi önlenmektedir [316]. RANKL ile tedavi edilen rat primer osteoklastları daha fazla rezorpsiyonla ilişkili kemik lakünü oluşturmaktadır [317]. Romatoit artirit hastalarının sinoviyal lining hücrelerinde RANKL ve OPG ekspresyonuna rastlanmaktadır. Aktif romatoit artiriti olmayan ve sağlıklı bireylerin sinoviyal sıvılarındaki endotel hücreleri ve sinoviyal lining hücreleri OPG üretmektedir. Buna karşın aktif romatoit artirit hastalarının sinoviyal dokularında ve özellikle lenfosit infiltrasyon alanlarında RANKL ekspresyonu gözlenmektedir [318].

2.8.4. Sklerostinin kemik metabolizmasına etkisi

SOST β -katenin bağımlı Wnt sinyal antagonistidir [278]. SOST genindeki mutasyonlar kemik metabolizmasını etkileyen kraniyodiyafizal displazi, [319] van Buchem hastalığı [320, 321] ve sklerostozise [321, 322] neden olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında SOST geni silinen farelerde osteoblastik aktivitede ve kemik formasyonunda azalma, [323] B hücresi gelişim aşamalarında artmış apoptoz [324] gözlenmiştir. SOST nakavt farelerin mandibulalarının bazal kemiğinin koronal ve apikal kısımlarında ve sement kalınlığında artış ile periodontal aralıkta daralma gözlenmiştir [325].

Deneysel hayvan çalışmalarında SOST antikor tedavisi; kemik kütlelerinde, formasyonunda [326-328] ve rejenerasyonunda artış [329] sağlamaktadır. Ayrıca SOST antikor tedavisi; osteoblastların adipositlere farklılaşmasını ve apoptozunu baskılamakta, [330] osteoblast progenitör hücre sayısında artışa [330-332] neden olmaktadır. SOST antikor tedavisi OPG mRNA ekspresyonunda artış ile OPG/RANKL oranını artırarak osteoblastogenezi desteklemekte, [327] sementogenezi artırmaktadır [329, 333]. Şekil 2.6.'da SOST'nin kemik metabolizmasına etkisi gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Sklerostinin kemik metabolizmasına etkisi

Sklerostin salınımı hormonlar, sitokinler ve mekanik uyarılar tarafından düzenlenmektedir. Şaperon LRP4'ün sklerostini Wnt koresptörü olan LRP5/6'ya sunması ile β katenin sinyalinin sklerostin tarafından inhibisyonunu kolaylaştırır. β katenin sinyalinin inhibisyonu osteoblastogenezi ve osteoblast sağ kalımının azalmasına neden olur. Osteositlerdeki β katenin sinyalinin aktivasyonu sklerostin salınımını artırır. Osteoblastlardaki β katenin sinyalinin inhibisyonu OPG salınımını azaltır. Bunun yanında β katenin sinyalinin inhibisyonu osteositlerden RANKL salınımını artırır. Osteoklast öncü hücrelerde β katenin sinyalinin inhibisyonu bu hücrelerin osteoklastlara farklılaşmasını artırır. Ayrıca sklerostin osteositlerde osteolize neden olan enzimlerin salınımını ve aktivitesini artırır [334].

2.8.5. TWEAK'ın kemik metabolizmasına etkisi

Tümör nekroz faktör ailesinin bir üyesi olan TWEAK (TNFSF12-Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi); kalp, pankreas, kolon, incebağırsak, akciğer, over, prostat, böbrek, testis, karaciğer, dalak, lenf nodları, apandist, periferik kan lenfositleri, timus ve kemik iliği olmak üzere birçok doku ve organ tarafından salınmaktadır [335]. TWEAK inflamasyon [336-338] ve doku yaralanmalarında [339-341] salınmaktadır. TWEAK; hücre proliferasyonu, [342-344] migrasyonu, [339, 345] apoptozunda [346]

[335, 347] ve anjiyogenezde [339, 344] görevlidir. TWEAK doğuştan gelen bağışıklıktan kazanılmış bağışıklığa geçişi zayıflatmakta ve doğal bağışıklık cevabını baskılamaktadır [348].

Yapılan çalışmalarda romatoid artirit, [262, 337, 349] periodontitis, [40] [14] atopik dermatit, [350] multiple sklerozis, [351, 352] lupus nefritis, [336, 353] kolon kanseri, [354] hepatoselüler karsinom, [343, 355] oral skuamöz hücreli karsinom [346] patolojilerinde TWEAK salımının arttığı gözlemlenmiştir. TWEAK; osteoklast ve osteoklast öncülleri, [262] insan embriyonik böbrek hücreleri, [354] fibroblast benzeri sinovisitler, [356] makrofajlar [337] ve monositler, [351, 357] astrositler, [340, 352] mikroglia [352] hücreleri tarafından salınmaktadır. Fibroblast büyüme faktör indükleyici 14 (Fn14-TNFRSF12), TWEAK'in fonksiyonel reseptörüdür [358]. Osteoblast [262, 359] ve osteoklastlar, [262] primer glioma hücreleri, vasküler endotel hücreler, [345] dermal fibroblastlar [360] gibi farklı hücre tiplerinden Fn14 salınmaktadır. TWEAK reseptörü Fn14'e bağlandığında, Fn14'ün sitoplazmik kuyruğu TRAF 1, 2 ve 5 aracılığıyla Nf- κ B aktivasyonunu başlatır [361]. Bunun dışında TWEAK MAPK, JNK, ERK [362] ve p38 MAPK [363] sinyal yollarını aktive eder. TWEAK mezenşimal soy hücre öncüllerindeki Nf- κ B aktivasyonunu, hücrelerin hayatta kalım, pro-proliferatif reseptör genlerinin salımını indüklemektedir [342].

2.8.6. Periodontitis ile RANKL-OPG ilişkisi

RANKL-OPG sisteminin periodontal hastalık patogenezindeki rolü uzun yıllardır araştırılmaktadır. RANKL ve OPG genlerinin periodontitis ile ilişkisinin incelendiği çalışmalar RANKL ve OPG gen polimorfizimlerinin periodontitis için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir [364, 365]. Ayrıca şiddetli kronik periodontiti olan hastalarda RANK ve RANKL genlerinin yukarı yönlü regüle olduğu tespit edilmiştir [37]. Çeşitli çalışmalarda periodontal doku hücreleri tarafından RANKL ve OPG salımı yapıldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İnsan dişeti fibroblast hücrelerinin lipopolisakkaritler ile stimülasyonu ile OPG mRNA salımı artırmakta ve monositlerin osteoklastlara farklılaşması inhibe olmaktadır [366]. İnsan dişeti epitel hücrelerinin RANKL mRNA'sı salımı ile osteoklastogenez desteklediği [367, 368] ve TNF- α ile indüklenen dişeti epitel hücrelerinde RANKL salımının arttığı gözlenmiştir [368]. İnsan

periodontal ligament hücreleri interleokin 17 (IL-17) ile stimüle edildiğinde RANKL salımı artmakta, OPG salımı azalmaktadır [369].

Literatürde çeşitli çalışmalarda RANKL ve OPG seviyeleri periodontitis hastalarının DOS, tükürük, serum ve dişeti biyopsi örneklerinde incelenmiştir. Periodontitis hastalarının periodontal doku örneklerinde sağlıklı bireylere göre daha yüksek RANKL mRNA seviyesi, [23, 370] daha düşük OPG mRNA seviyesi olduğu gözlenmiştir [23]. Periodontitis hastalarının dişeti doku örneklerinde immünohistokimyasal boyama sonuçlarında RANKL salımı; epitel [30] ve bağ dokusu [371] hücrelerinde izlenmiştir. Ayrıca periodontitis hastalarından alınan dişeti doku örneklerinde B lenfosit, T lenfosit ve monositlerin RANKL salımı yaptığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [372, 373]. Benzer şekilde periodontitis hastalarının DOS örneklerinde RANKL seviyesi, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek, [17, 19, 371, 374] OPG seviyesi daha düşük bulunmuştur [17, 18]. Konuyla ilgili diğer çalışmalarda periodontitis hastalarının tükürük örneklerinde, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre RANKL seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir [375, 376]. Buna ek olarak periodontal patojenler ile RANKL seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [370, 374, 377]. Periodontitis hastalarının RANKL/OPG oranını değerlendiren çalışmalarda; serum, [19] tükürük [10, 375] ve DOS [17-19] örneklerinde RANKL/OPG oranı periodontitis hastalarında, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın periodontal tedavinin RANKL ve OPG seviyeleri üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir [29, 75].

2.8.7. Periodontitis ile SOST ilişkisi

SOST'nin kemik üzerindeki katabolik etkisi nedeniyle, periodontitis ve peri-implantitis patogeneğinde yer alabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla periodontitis ve peri-implantitis hastalarının periodontal doku [36-38] DOS, [13, 14, 39] tükürük [378, 379] ve serum [38] örneklerinde SOST seviyeleri farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Periodontitis hastalarının periodontal doku örneklerinin, periodontal olarak sağlıklı bireylerin doku örnekleri ile karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarına göre; periodontitis hastalarının doku örneklerinde SOST gen salımı, [37] protein ve mRNA seviyesi [36, 38] sağlıklı periodontal dokulara göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Benzer şekilde periodontitis hastalarının DOS örneklerinde SOST seviyesi, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre

daha yüksek bulunmuştur [13, 39]. Peri-implantitis hastalarının peri-implant oluk sıvısı örneklerinde, peri-implant sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede SOST olduğu tespit edilmiştir [14, 379].

2.8.8. Periodontitis ile TWEAK ilişkisi

Periodontitis hastalarının periodontal doku örneklerinin immünohistokimyasal boyamasında; lökositler ve fibroblast benzeri iğsi hücrelerde TWEAK ve Fn14 boyaması gözlenmiştir. Periodontitis hastalarının doku örneklerindeki TWEAK protein salımının, periodontal olarak sağlıklı bireylerdekine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [40]. Benzer şekilde periodontitis ve peri-implantitis hastalarının DOS ve PİOS'taki TWEAK seviyesinin incelendiği bir çalışmada; peri-implantitis ve periodontitis hastalarında; peri-implant sağlıklı ve periodontal olarak sağlıklı bireylere göre TWEAK seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür [14]. Periodontitis hastalarının serum TWEAK seviyelerinin incelendiği çalışmalarda sonuçlar farklılık göstermektedir [15, 380]. Romatoid artirit ve periodontitisin serum TWEAK seviyesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada; periodontiti ve romatoid artiriti olan hastaların serum TWEAK seviyesi, periodontal olarak sağlıklı sadece romatoid artiriti olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur [381].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Destek Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje Kodu:6362) Çalışmanın etik açısından uygunluğu ‘Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ tarafından 42981 sayılı karar ile onaylandı (EK-1).

Çalışmaya dahil edilecek birey sayısının belirlenmesi amacıyla yapılan güç analizinde istatistiksel güç %90 olarak kabul edilmiş ve her grupta 26 birey olacak şekilde toplam 78 bireyin çalışmaya dahil edilmesine karar verildi.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına 01.12.2021-30.09.2022 tarihleri arasında periodontal tedavi veya kontrol amacıyla başvuran, sistemik olarak sağlıklı ve çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar dahil edildi. Çalışma grupları; sistemik olarak sağlıklı, sigara içmeyen periodontitis grubu (Grup 1, sayı=26), sistemik olarak sağlıklı, sigara içen periodontitis grubu (Grup 2, sayı=26) ve sistemik ve periodontal olarak sağlık grubu (Grup 3, sayı=26) olarak belirlendi.

3.1.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya;

- Çalışmaya katılmayı kabul eden,
- 18 yaşından büyük,
- Sistemik olarak sağlıklı (periodontal durumu,- kemik metabolizmasını etkileyebilecek sistemik bir hastalığı bulunmayan)
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olan,
- Son 1 aydır tedavi amaçlı ağız gargarası kullanmamış olan,
- Son 3 aydır anti-inflamatuvar ilaç, antibiyotik ve periodontal durumu- kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanmamış olan,
- Düzenli olarak kullandığı bir ilaç bulunmayan,
- Hamilelik ya da laktasyon döneminde olmayan,

- Çalışma sürecinde ortodontik tedavi görmeyen,
- 3. büyükazı dişleri dışında ağızda en az 20 dişi bulunan bireyler dahil edildi.

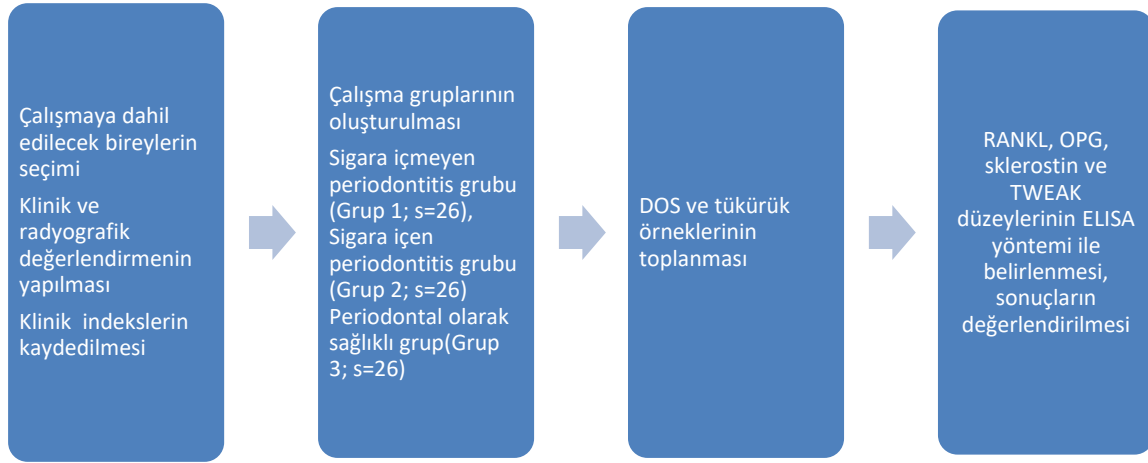
3.1.2. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Örneklemeden önceki 6 ay içerisinde periodontal durumu, kemik metabolizmasını, immün sistemi ve çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ilaçların (antibiyotik, non-steroidal inflamatuvar ilaç, kortikosteroid, bifosfonat) kullanımı ya da uzun süreli düzenli olarak kullanılan bir ilacın olması,
- Periodontal durumu - kemik metabolizmasını etkileyebilecek sistemik bir hastalık varlığı (diyabet benzeri),
- Hamilelik ya da laktasyon döneminde olmak,
- Ortodontik tedavi sürecinde olmak,
- Tükürük akışını etkileyen sistemik rahatsızlık/ilaç kullanımı veya düzenli olarak ağız çalkalama suyu ya da ağız gargarası kullanımı,
- Bilgilendirilmiş onam formunun imzalanmasını kabul etmemek

Yukarıda belirtilen kriterleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Çalışma Planı

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine kontrol ya da tedavi amaçlı başvuran, sistemik hastalığı bulunmayan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan bireyler çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılıp, yazılı onamları (EK- 2) alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma planı şekil 3.1’de gösterilmektedir.



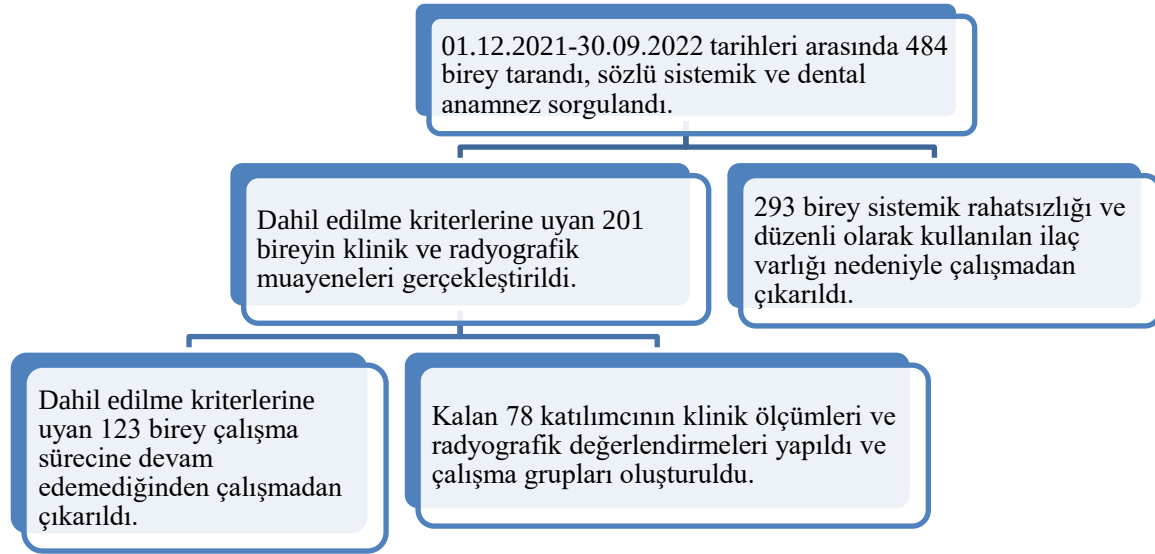
Şekil 3.1. Çalışma planı

Çalışmaya katılan bireylerin sistemik sağlık durumları, düzenli ilaç kullanım varlığı periodontal hastalık ve tedavi geçmişi, sigara kullanımı ve günlük kullanılan sigara adedi, diş fırçalama sıklığı, ara yüz temizliği araçlarının kullanımı anamnez formlarına kaydedildi. (EK-3) Katılımcılara ait periodontal sağlık ve hastalık durumlarının değerlendirilmesi amacıyla klinik indeks değerleri kaydedildi. (EK-4)

3.3. Çalışma Gruplarının Seçimi

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına kontrol ya da tedavi amaçlı 01.12.2021-30.09.2022 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların klinik ve radyolojik değerlendirmeleri yapılarak Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumların Sınıflaması 2017 Çalıştay [78] kriterlerine uygun şekilde teşhisleri koyuldu. Buna göre çalışmada yer alacak bireyler; sistemik olarak sağlıklı, sigara içmeyen periodontitis grubu (Grup 1, sayı=26), sistemik olarak sağlıklı, sigara içen periodontitis grubu (Grup 2, sayı=26) ve sistemik ve periodontal olarak sağlık grubu (Grup 3, sayı=26) olarak üçe ayrıldı.

Çalışmada yer alacak tüm bireylerin panoramik radyografileri alınarak periodontal klinik ölçümleri yapıldı. Bu klinik ölçümler (plak indeksi, gingival indeks, ataşman kaybı, cep derinliği ölçümü, sondlamada kanama yüzdesi) baz alınarak gruplar oluşturuldu. Bu süreç şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Çalışma gruplarının oluşturulma süreci

Çalışma kriterlerine uyan bireyler aşağıdaki şekilde gruplara ayrılmıştır.

Sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan periodontitis grubu (Grup 1) : Birbirine komşu olmayan iki veya daha fazla dişte bukkal klinik ataşman kaybı $\geq 3\text{mm}$, cep derinliği $\geq 3\text{mm}$ olan, radyografik kemik kaybı bulunan, daha önce hiç sigara kullanmadığını sözlü olarak ifade eden generalize periodontitis hastaları dahil edildi. Periodontitis hastaları klinik ve radyolojik muayene sonucunda evre 2, 3, 4 ve derece A, B, C olarak sınıflandırıldı.

Sistemik olarak sağlıklı, sigara içen periodontitis grubu (Grup 2): Birbirine komşu olmayan iki veya daha fazla dişte bukkal klinik ataşman kaybı $\geq 3\text{mm}$, cep derinliği $\geq 3\text{mm}$ olan, radyografik kemik kaybı bulunan, son 10 yıldır günde 10 ve 10'dan fazla sigara kullandığını sözlü olarak ifade eden generalize periodontitis hastaları dahil edildi. Periodontitis hastaları klinik ve radyolojik muayene sonucunda evre 2, 3, 4 ve derece A, B, C olarak sınıflandırıldı.

Sistemik ve periodontal olarak sağlık grubu (Grup 3): Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı, sigara içmeyen sondlamada kanama yüzdesi $\%10$ 'dan az, cep derinliği $\leq 3\text{mm}$ olan bireyler dahil edildi.

3.4. Periodontal Klinik Ölçümler

Çalışmaya katılan katılımcılardan klinik durumlarının değerlendirilmesi amacıyla; plak indeksi (PI-Silness&Löe) [382], gingival indeks (GI-Löe&Silness) [383], sondlamada kanama yüzdesi, cep derinliği ve klinik ataşman kaybı her diş için dört bölgeden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, lingual/palatinal) Williams sondu kullanılarak kaydedildi. Klinik indeksler kalibre edilmiş tek bir araştırmacı tarafından ölçülüp kaydedildi. Periodontitis hastalarının sınıflandırılmasında evre ve dereceler; radyografik kemik kaybı, cep derinliği, ataşman kaybı miktarı, periodontitis nedeniyle kaybedilen diş sayısı, kemik kaybı %/yaş ve vaka fenotipi parametrelerine göre belirlendi [1].

3.4.1. Cep derinliğinin belirlenmesi

Cep derinliği ölçümü için Williams periodontal sondu kullanılarak dişin uzun aksına paralel olacak şekilde, her dişin dört bölgesinden (mesiobukkal, distobukkal, bukkal, lingual) milimetre cinsinden kaydedildi. Her diş için cep derinliği dişin dört bölgesindeki cep derinliklerinin ortalamasının alınması ile elde edildi.

Katılımcıların cep derinliği ortalamaları aşağıdaki formül ile elde edildi:

$$\text{Ortalama cep derinliği} = \frac{\text{Tüm yüzeylerin cep derinlikleri toplamı}}{\text{Diş Sayısı} \times 4}$$

Ortalama Cep Derinliği: Tüm yüzeylerin cep derinlikleri toplamı / Diş sayısı x 4

3.4.2. Plak indeksi

Çalışmada dental plak varlığının değerlendirilmesinde Silness&Löe plak indeksi (PI)[382] kullanıldı. Her diş için dört bölgeden (mesiobukkal, distobukkal, bukkal, lingual) ölçüm yapıldı ve ölçümlerin ortalaması alınarak her dişin plak skoru elde edildi. Kullanılan plak indeksi aşağıdaki gibidir. Plak indeks skorları Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Plak indeks skorları [382]

0	Dişetine komşu bölgede plak gözlenmemektedir.
1	Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve periodontal sond ile fark edilebilen plak varlığı
2	Çıplak gözle dişeti kenarında ve diş yüzeyinde gözle görülebilen yumuşak eklenti varlığı
3	Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde aşırı derecede yumuşak eklenti varlığı

Katılımcıların plak skorları ortalaması aşağıdaki formül kullanılarak elde edildi:

$$\text{Ortalama Pİ} : \frac{\text{Tüm yüzeylerin plak indeksleri toplamı}}{\text{Diş Sayısı} \times 4}$$

3.4.3. Gingival indeks

Periodontal dokulardaki klinik iltihap varlığını değerlendirmek için Löe&Silness gingival indeksi (GI) [383] kullanıldı. Her diş için dört bölgeden (mesiobukkal, distobukkal, bukkal, lingual) ölçüm yapıldı ve ölçümlerin ortalaması alınarak dişin gingival indeks skoru elde edildi.

Kullanılan gingival indeksi skorları Çizelge 3.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Gingival indeks skorları [383]

0	Dişeti sağlıklı, inflamasyon gözlenmemektedir.
1	Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı ile birlikte sondlamada kanama yok.
2	Orta derecede iltihap, hiperemi, ödem ve parlaklıkla beraber sondlamada kanama varlığı.
3	Şiddetli iltihap, bariz hiperemi ve ödem, ülserasyon, spontan kanamaya eğilim.

Katılımcıların gingival indeks skorları aşağıdaki formül kullanılarak elde edildi:

$$\text{Ortalama Gİ} : \frac{\text{Tüm yüzeylerin gingival indeksleri toplamı}}{\text{Diş Sayısı} \times 4}$$

3.4.4. Klinik ataşman kaybı miktarının belirlenmesi

Klinik ataşman kaybı miktarı; mine sement birleşiminden cep tabanına kadar olan mesafenin milimetre cinsinden değeri dişin dört bölgesinden (mesiobukkal, distobukkal,

bukkal, lingual) ölçülmesi ile elde edildi. Bireyin ataşman kaybı miktarı; ataşman kaybı olan bölgelerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı.

3.4.5. Dişeti kanama indeksi

Cep derinliği ölçümünü takiben ilk 10 saniyede dişetindeki kanama olan alanlar +, kanama olmayan alanlar – olarak kaydedildi. Dişeti kanama indeksi % olarak aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Dişeti Kanama İndeksi: } \frac{+ \text{ olan alanların toplamı} \times 100}{\text{Diş Sayısı} \times 4}$$

3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması ve Hacmin Belirlenmesi

Çalışmaya katılan bütün bireylerden DOS örnekleri toplandı. DOS örneklerinin toplanması için periodontal indekslerin alınmasından 1 ya da 2 gün sonra hastalara randevu verildi. Periodontitis grupları için DOS örnekleri protetik ve konservatif restorasyonu olmayan, sondlamada kanama gözlenen, radyografik kemik kaybı bulunan, interproksimal alanlarda cep derinliği $\geq 5\text{mm}$, ataşman kaybı $\geq 4\text{ mm}$ olan tek köklü dişlerin mesiobukkal ve distobukkal yüzeylerinden 8 adet kağıt şerit (Periopaper, Oraflow, ABD) kullanılarak toplandı. Örnekleme bölgesi pamuk rulo ile tükürük ve plak kontaminasyonunu engellemek için izole edildikten sonra temiz bir spanç ile supragingival plak bölgeden uzaklaştırıldı. DOS örnekleri derin oluk içi yonteme uygun şekilde toplandı. Kağıt şerit oluk içerisine direnç hissedilinceye kadar ilerletildi ve 30 saniye sulkus içerisinde bekletildi. Tükürük ve kan ile kontamine olan örnekler kullanılmadı. DOS örnekleri, kağıt şeritler dörderli olacak şekilde 2 adet eppendorf tüpe yerleştirildi, tüplerin ağzı parafilm ile kapatıldıktan sonra sitokin seviyelerinin belirlenmesi için yapılacak ELISA incelemesine kadar -30°C 'de saklandı. Örnekleme öncesi içine kağıt şeritlerin yerleştirildiği eppendorf tüpler hassas terazi (XS205 DualRange, Mettler Toledo, ABD) ile tartıldı ve ölçümler mg cinsinden kaydedildi. Örnekleme yapıldıktan sonra DOS miktarını belirlemek için, eppendorf tüplerin hassas terazide tartımları tekrarlandı. Örnekleme öncesi ve örnekleme sonrası tartılan eppendorf tüplerin ağırlık farkı mg cinsinden hesaplandı ve her bireye ait DOS hacmi, DOS ağırlığına eşit kabul edildi.

3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerden tükürük örnekleri toplandı. Tükürük örneklerinin toplanması için periodontal indekslerin alınmasından 1 ya da 2 gün sonra hastalara randevu verildi. Çalışmaya katılan bireylerden total tükürük örnekleri 11.00-12.00 saatleri arasında toplandı. Gönüllülere tükürük örnekleri toplanmadan 1-2 saat öncesinde yemek yememesi, sıvı tüketmemesi, sigara içmemesi konusunda bilgilendirme yapıldı. Katılımcılara başlarını hafifçe öne doğru eğecek şekilde oturmaları ve 5 dakikalık süreçte ağız tabanında biriken tükürüğü her 60 saniyede bir test tüpüne tükürmeleri istendi. Toplanan tükürük örnekleri sitokin seviyelerinin belirlenmesi için yapılacak ELISA incelemesine kadar -30°C'de saklandı.

3.7. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Hazırlanması ve SOST, TWEAK, RANKL, OPG Seviyelerinin Belirlenmesi

- - 30 °C'de saklanan DOS örnekleri 1 gece +4°C'de bekletildi.
- Çözünen örneklerin her birine 150 µl fosfat tampon çözeltisi eklenip, 3'er dakika vortekslendi.
- Örnekler 1 saat oda sıcaklığında bekletildi ve 1 gece daha +4°C'de bekletilmek için kaldırıldı.
- 1 gün sonra kitler ve örnekler oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Örnekler oda sıcaklığına gelince 10 dakika 800g (2900 rpm)'de santrifüj edildi.
- Üretici firma talimatlarına göre (Bioassay Technology Laboratory Human Sklerostin SOST BT-LAB ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory Human Osteoprotegerin OPG OPG BT-LAB Kit ELISA kit, Bioassay Technology Laboratory Human Tumour necrosis related weak inducer of apoptosis, TWEAK BT LAB ELISA kit, Human Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand RANKL BT-LAB ELISA kit, Chansheng S Rd, Nanhu Dist, Jiaxing, Zhejiang, Çin; Human Sklerostin için ELISA kiti hassasiyet düzeyi=0,26ng/ml, Human Osteoprotegerin ELISA kit hassasiyet düzeyi=0,023ng/ml, Human Tumour necrosis related weak inducer of apoptosis ELISA kit hassasiyet düzeyi=5,51mg/l, Human Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand ELISA kit hassasiyet düzeyi=1,23 pg/ml) ELISA kitlerinin standatı solüsyonları hazırlandı.

- Standartlar solüsyonlardan 50 µl, örneklerden 40 µl olacak şekilde kuyucuklara yerleştirildi. Standart solüsyonlar çift kuyucuk olacak şekilde yerleştirildi.
- Standart kuyucuklar hariç tüm kuyucuklara 10 µl sitokinlere ait antibody konuldu.
- Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µl HRP solüsyonu konuldu ve 1 saat 37°C' de inkübasyon için beklendi.
- 1 saat bekleme süresinden sonra tüm kuyucuklara önce 50 µl solüsyon A, sonra 50 µl solüsyon B eklendi ve karanlıkta 10 dakika 37°C' de inkübe edildi.
- Bekleme süresinden sonra her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi ve rengin maviden sarıya dönmesi beklendi.
- Plaklardaki kuyucukların optik densitesi, mikropalak okuyucuda (Synergy HT, Biotek Instruments, ABD) 450 nm'de elde edildi.
- www.elisaanalysis.com internet sitesinde değerler doldurularak her plak için bilgisayar destekli analiz yöntemleri ile sonuçlar hesaplandı.
- Plaktaki her kuyucukta yer alan DOS miktarı; 40µl x mg cinsinden DOS miktarı/150µl olarak mg cinsinden hesaplandı. 1 mg'daki sitokin miktarı baz alınarak standart bir değer elde etmek için; ELISA konsantrasyonu/kuyucuklardaki mg cinsinden DOS miktarı formülü ile DOS konsantrasyonları hesaplandı.
- Sitokinlerin total miktarı hesaplanırken Total DOS miktarı=DOS konsantrasyonu x DOS hacmi formülü kullanılmıştır.

3.8. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması ve SOST, TWEAK Seviyelerinin Belirlenmesi

- - 30 °C'de saklanan tükürük örnekleri oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi.
- Örnekler çözündükten sonra homojen olması için 30 sn vortekslendi ve eppendorf tüplere aktarıldı.
- Örneklerin bulunduğu eppendorflar 10 dakika 800g (2900 rpm)'de santrifüj edildi.
- Üretici firma talimatlarına göre (Bioassay Technology Laboratory Human Sklerostin SOST BT-LAB Kit, Bioassay Technology Laboratory Human Tumour necrosis related weak inducer of apoptosis, TWEAK BT LAB kit, Chansheng S Rd, Nanhu Dist, Jiaxing, Zhejiang, Çin; Human Sklerostin için ELISA kiti hassasiyet düzeyi=0,26ng/ml, Human Tumour necrosis related weak inducer of apoptosis ELISA kit hassasiyet düzeyi=5,51mg/l) ELISA kitlerinin standart solüsyonları hazırlandı.

- Standartlar solüsyonlardan 50 µl, örneklerden 40 µl olacak şekilde kuyucuklara yerleştirildi. Standart solüsyonlar çift kuyucuk olacak şekilde yerleştirildi.
- Standart kuyucuklar hariç tüm kuyucuklara 10 µl sitokinlere ait antibody konuldu.
- Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µl HRP solüsyonu konuldu ve 1 saat 37°C' de inkübasyon için beklendi.
- 1 saat bekleme süresinden sonra tüm kuyucuklara önce 50 µl solüsyon A, sonra 50 µl solüsyon B eklendi ve karanlıkta 10 dakika 37°C' de inkübasyon beklendi.
- Bekleme süresinden sonra her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi ve rengin maviden sarıya dönmesi beklendi.
- Plaklardaki kuyucukların optik densitesi, mikropak okuyucuda (Synergy HT, Biotek Instruments, ABD) 450 nm'de elde edildi.
- www.elisaanalysis.com internet sitesinde değerler doldurularak her plak için bilgisayar destekli analiz yöntemleri ile sonuçlar hesaplandı.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler, Jamovi (Sürüm 2.3.24.0) ve JASP (Sürüm 0.17.1) programları ile yapıldı ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi olarak 0.05 (p-değeri) dikkate alındı.

Çalışma verileri özetlenirken, sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak "medyan, minimum ve maksimum" değerler şeklinde tabloya eklendi. Kategorik değişkenler ise sayı olarak sunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılım durumları, Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri kullanılarak değerlendirildi.

Gruplar arasındaki kategorik değişken farklılıklarını karşılaştırmak için, beklenen gözlem sayıları 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarında Pearson Ki-Kare testi, beklenen gözlem sayıları 5'in altında olan tablolarında ise Fisher's Exact Test kullanıldı. Beklenen gözlem sayıları 5'in altında olan Rx C tablolarında ise Fisher Freeman Halton testi kullanıldı.

Bağımsız iki grup karşılaştırıldığında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bağımsız birden fazla grup karşılaştırıldığında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi ile değerlendirildi.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde, değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Spearman's Rho korelasyon katsayısı kullanıldı.





4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamızda yer alan gruplar değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ($p=0,039$) Ancak her iki periodontitis grubunda yaş açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ($p=0,86$) Çalışma sonuçlarımıza göre sigara içen periodontitis hastalarında diğer gruplara göre erkek katılımcı sayısı anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı. ($p=0.012$) Çalışmaya katılan katılımcıların eğitim durumu ile ilgili değerlendirmede her üç araştırma grubunda benzerlik gözlemlendi. ($p=0.145$) (Çizelge 4.1.)

Çizelge 4.1. Çalışma gruplarına ait demografik bulgular

	Grup 1 (s=26) ortalama [min-max]	Grup 2 (s=26) ortalama [min-max]	Grup 3 (s=26) ortalama [min-max]	p
Yaş/Yıl	41,8 [28-60]	40,3 [32-56]	37,8 [30-60]	0,039*
Cinsiyet				
Erkek	8	15	5	0,012*
Kadın	18	11	21	
Eğitim Durumu				0,145
İlkokul	2	4	0	
Ortaokul	3	0	1	
Lise	9	12	9	
Lisans	12	10	16	

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, min: minimum değer, max: maksimum değer.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı; sayısal değişkenler için ortalama ve minimum-maksimum değerler şeklinde verildi. (* $p<0,05$)

Kruskal Wallis-H test

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

Sigara içen periodontitis grubunda (Grup 2) günlük sigara içme adedine göre yapılan değerlendirmede bireylerin %57,7'sinin 10-15 adet sigara içtiği, %42,3'ünün 15 adetten fazla sigara içtiği gözlemlendi.

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin oral hijyen alışkanlıkları değerlendirildiğinde günde iki kez diş fırçalama alışkanlığının en sık kontrol grubunda görüldüğü, bunu sigara içmeyen periodontitis grubunun takip ettiği ve en düşük oranın ise sigara içen periodontitis

grubunda olduğu saptandı. ($p<0.001$). Günde bir kez diş fırçalama alışkanlığının en yaygın olarak sigara içen periodontitis grubunda görüldüğü belirlendi. ($p<0.001$). İki günde bir diş fırçalama alışkanlığı açısından gruplar arasında önemli bir fark gözlenmedi. Katılımcılar ara yüz temizleme alışkanlığı açısından değerlendirildiğinde bu alışkanlığın kontrol grubunda daha sık görüldüğü bunu sigara içmeyen periodontitis grubunun takip ettiği ve en düşük oranın ise sigara içen periodontitis grubunda olduğu saptandı. ($p=0.004$). (Çizelge 4.2.)

Çizelge 4.2. Çalışma gruplarına ait hijyen alışkanlığı düzeyleri

	Grup 1 (s=26)	Grup 2 (s=26)	Grup 3 (s=26)	p
Fırçalama sıklığı				
Günde bir	9	19	1	<0,001*
Günde 2	16	6	25	
İki günde 1	0	1	0	
Ara yüz temizliği/var	4	0	8	0,004*

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı şeklinde verildi. (* $p<0,05$)
Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

4.2.1. Tüm ağız klinik periodontal bulgular

Çalışma grupları karşılaştırıldığında PI, GI, cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı ve sondlamada kanama yüzdesi değerlerinin kontrol grubunda, periodontitis gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. ($p<0,001$) Ancak PI ($p=0,608$), GI ($p=0,706$), cep derinliği ölçümü ($p=0,874$), ataşman kaybı ($p=0,772$) ve sondlamada kanama yüzdesi ($p=0,365$) değerlerinin sigara içmeyen periodontitis grubu ve sigara içen periodontitis grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi.

Çalışmaya katılan bireylerin mevcut diş sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,049$) Periodontitis gruplarında periodontitis evresi açısından yapılan değerlendirmede sigara içen periodontitis grubu ve sigara içmeyen periodontitis grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p=0,999$) Ancak periodontitis derecesi açısından yapılan karşılaştırmada sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede daha fazla C kategorisinde hasta gözlemlendi. ($p=0,008$) (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Çalışma gruplarına ait tüm ağız klinik bulgular

	Grup 1 (s=26) ortanca değer [min-max]	Grup 2 (n=26) ortanca değer [min-max]	Grup 3 (n=26) ortanca değer [min-max]	Grup1-2	Grup1-3	Grup2-3
PI	1,3 [0,6 – 3,2]	1,4 [0,6 – 2,2]	0,4 [0,1 – 0,9]	p=0,608	<0,001*	<0,001*
GI	1,3 [1,0 – 2,1]	1,4 [0,9 – 2,3]	0,3 [0,1 – 1,0]	p=0,706	<0,001*	<0,001*
Cep derinliği (mm)	3,4 [2,6 – 7,2]	3,6 [2,6 – 4,8]	1,7 [1,2 – 2,5]	p=0,874	p<0,001*	p<0,001*
Ataşman kaybı (mm)	3,5 [2,5 – 7,0]	3,5 [2,5 – 5,0]	0,0 [0,0 – 1,0]	p=0,772	p<0,001*	p<0,001*
Sondlamada kanama yüzdesi	34,8 [2,7 – 100]	29,2 [9,1 – 51,2]	6,4 [0 – 22]	p=0,365	p<0,001*	p<0,001*
Diş sayısı	26 [20 – 28]	25 [19 – 28]	27,5 [20 – 28]	p=0,409	p=0,409	p=0,409

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, min: minimum değer, max: maksimum değer.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı; sayısal değişkenler için ortanca değer ve minimum-maksimum değerler şeklinde verildi. (* p<0,05)

* Kruskal Wallis-H test.

4.2.2. Örnek bölgesine ait klinik periodontal bulgular ve dişeti oluğu sıvısı hacmi

Çalışma sonuçlarımıza göre sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarının klinik indeks değerleri açısından farklılık göstermediği tespit edildi. Buna göre çalışma grupları karşılaştırıldığında DOS örnek bölgelerine ait PI (p=0,358), GI (p=0,376), cep derinliği ölçümü (p=0,665), ataşman kaybı (p=0,597) ve sondlamada kanama yüzdesi (p=0,268) değerlerinin sigara içmeyen periodontitis grubu ve sigara içen periodontitis grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Ancak PI, GI, cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı ve sondlamada kanama yüzdesi değerleri kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. (p=<0,001)

Çalışma gruplarında DOS hacmi karşılaştırıldığında sigara içmeyen periodontitis grubunda sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre DOS hacminin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi. (p=<0,001) Ancak DOS hacminin kontrol grubu ve sigara içen periodontitis grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı. (p=0,967)(Çizelge 4.4.)

Çizelge 4.4. Çalışma gruplarına ait örnek bölgesi klinik bulguları ve dişeti oluğu sıvısı hacmi

	Grup 1 (s=26) ortanca değer [min-max]	Grup 2 (s=26) ortanca değer [min-max]	Grup 3 (s=26) ortanca değer [min-max]	Grup1-2	Grup1-3	Grup2-3
PI	1,0 [0,1 – 2,75]	1,352 [0,016 – 2]	0,853 [0- 1,125]	p=0,358	p<0,001*	p<0,001*
GI	1,5 [0,75 – 2,0]	1,352 [1 – 2]	1,0 [0,25-1,25]	p=0,376	p<0,001*	p<0,001*
Cep derinliği (mm)	4,12 [2,75 - 6,25]	4,062 [3,25 - 5,313]	1,5 [1,0 – 2,5]	=0,665	p<0,001*	p<0,001*
Ataşman kaybı (mm)	4,0 [2,5 – 6,5]	4,0 [3 – 5,25]	0,0 [0 – 2,0]	p=0,597	p<0,001*	p<0,001*
Sondlamada kanama yüzdesi	58,33 [12,5-100,0]	37,5 [12,5 - 87,5]	0,0 [0 – 20,0]	p=0,268	p<0,001*	p<0,001*
DOS hacmi (µl)	4,6 [2,9 – 8,4]	3,5 [2,2 – 6,2]	3,7 [2,5 – 4,7]	p=0,017*	p=0,013*	p=0,976

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, min: minimum değer, max: maksimum değer.

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca değer ve minimum-maksimum değerler şeklinde verildi. (* p<0,05)

* Kruskal Wallis-H test.

4.3. Laboratuvar Bulguları

4.3.1. Tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri

Çalışma sonuçlarımıza göre tükürük SOST düzeyleri her iki periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre tükürük SOST düzeyi sigara içen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0,045). Çalışmamızda sigara içen periodontitis grubuna ait tükürük SOST düzeyi sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek seviyede saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı.(p=0,951) Benzer şekilde sigara içmeyen periodontitis grubuna ait tükürük SOST düzeyi kontrol grubundan daha yüksek seviyede tespit edildi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. (p=0,094)

Sonuçlarımıza göre tükürük TWEAK düzeyleri her iki periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Benzer şekilde sigara içen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek bulundu.

Ancak bu farklılıklar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı.($p=0,052$) (Çizelge 4.5.) (Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.)

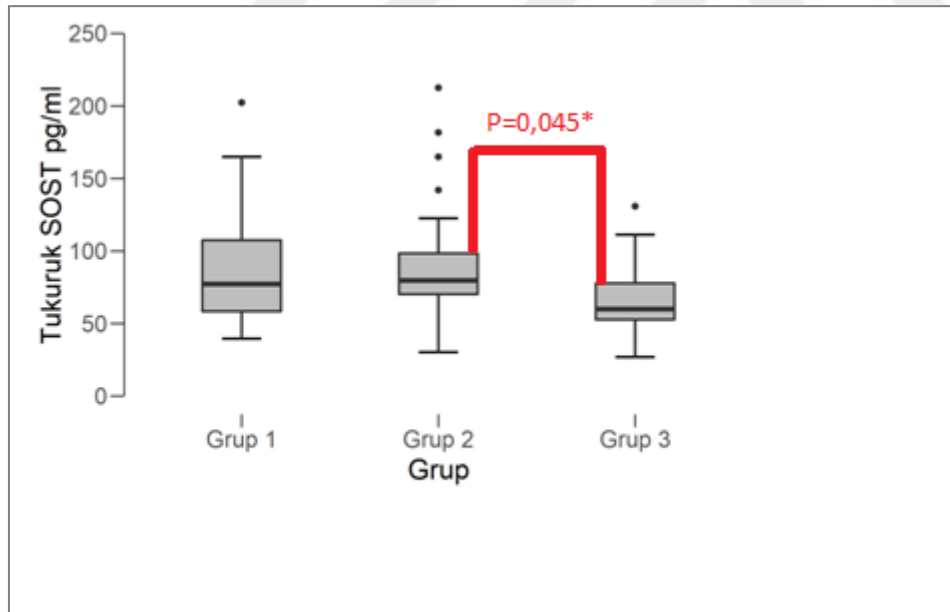
Çizelge 4.5. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (s=26) ortanca değer [min-max]	Grup 2 (s=26) ortanca değer [min-max]	Grup 3 (s=26) ortanca değer [min-max]	Grup1-2	Grup1-3	Grup2-3
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	77,3 [39,6 – 202,4]	79,7 [30,2 – 212,6]	60,0 [26,9-130,9]	$p=0,951$	$p=0,094$	$p=0,045^*$
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	899 [140,3-1613]	908,9 [360,3-1339]	853,1 [288,5-3343]	$p=0,052$	$p=0,056$	$p=0,0512$

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, min: minimum değer, max: maksimum değer.

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca değer ve minimum-maksimum değerler şeklinde verildi. (* $p<0,05$)

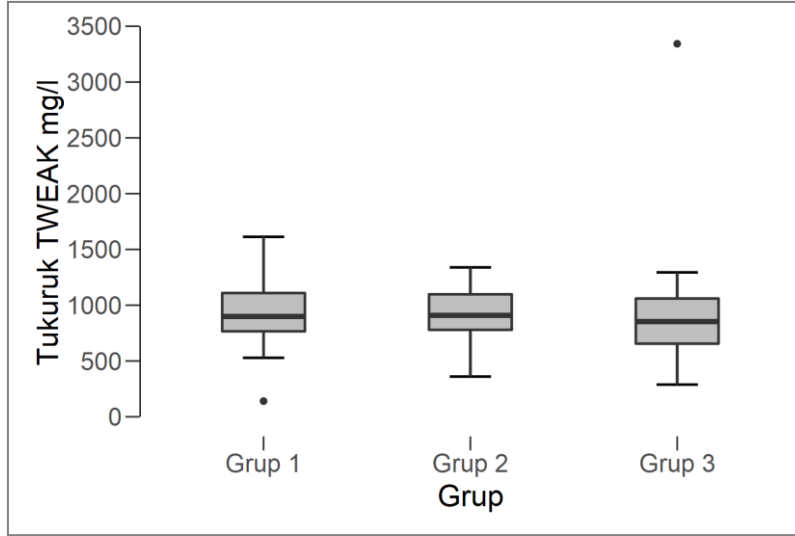
* Kruskal Wallis-H test.



Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.

* $p<0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.1. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST düzeylerinin karşılaştırılması



Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.2. Çalışma gruplarına ait tükürük TWEAK düzeylerinin karşılaştırılması

4.3.2. DOS SOST, TWEAK, RANKL, OPG düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı

DOS SOST, TWEAK, RANKL, OPG total düzeyleri

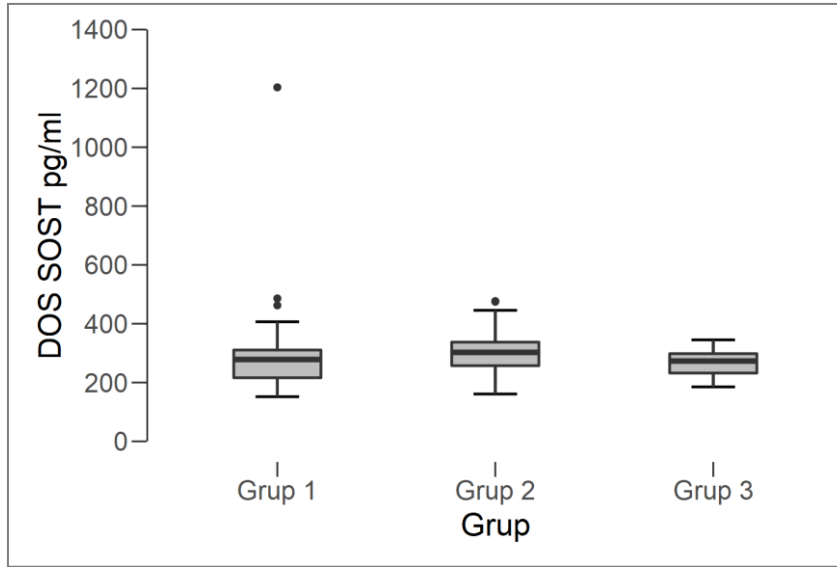
Çalışma gruplarımız karşılaştırıldığında DOS SOST total düzeyinin ve DOS RANKL total düzeyinin sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. DOS SOST total düzeyinin ve DOS RANKL total düzeyinin kontrol grubunda her iki periodontitis grubuna göre daha düşük seviyede olduğu gözlemlendi. İlaveeten DOS OPG total düzeyi kontrol grubunda her iki periodontitis grubuna göre daha yüksek düzeyde saptandı. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre DOS SOST total düzeyi, DOS RANKL total düzeyi ve DOS OPG total düzeyi istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. ($p > 0,05$) Çalışma sonuçlarımıza göre DOS TWEAK total düzeyi sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre DOS TWEAK total düzeyi kontrol grubu ile sigara içen periodontitis grubu ($p = < 0,001$), kontrol grubu ile sigara içmeyen periodontitis grubu ($p = 0,002$) arasında anlamlı farklılıklar gösterdi. Ancak DOS TWEAK total düzeyi karşılaştırıldığında sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p = 0,365$) (Çizelge 4.6.) (Şekil 4.3., Şekil 4.4., Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.).

Çizelge 4.6. Çalışma gruplarına ait DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK total düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup 1 ortanca değer [min-max]	Grup 2 ortanca değer [min-max]	Grup 3 ortanca değer [min-max]	Grup1-2	Grup1-3	Grup2-3
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	278,3 [151,8 – 1203,5]	302,5 [161,0 – 476,9]	273,0 [185,2-345,0]	p=0,183	p=0,19	p=0,188
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	777,1 [509,1-2352,7]	786,9 [520,8 -1333,8]	695,6 [451,9-1130,4]	p=0,270	p=0,2	p=0,25
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	13741,8 [9006,0-45040,8]	14800,0 [9787,5-35190,0]	15075,5 [9765,0-21882,0]	p=0,5	p=0,52	p=0,59
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	6575,6 [3717,8 – 24898,3]	7470,4 [5042,1-12330,6]	4320,6 [1515,4-9719,2]	p=0,365	p=0,002*	<0,001*

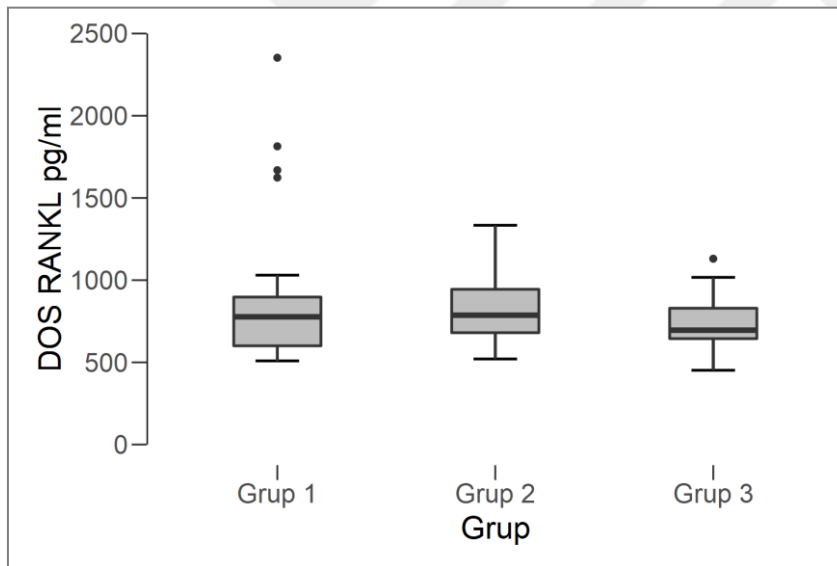
Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, min: minimum değer, max: maksimum değer. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca değer ve minimum-maksimum değerler şeklinde verildi. (* p<0,05)

* Kruskal Wallis-H testi



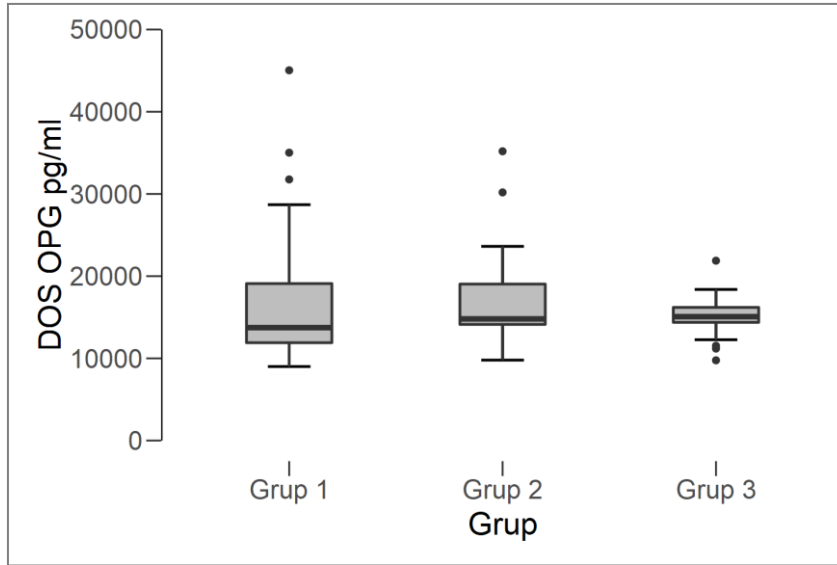
Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.3. Çalışma gruplarına ait DOS SOST total düzeylerinin karşılaştırılması



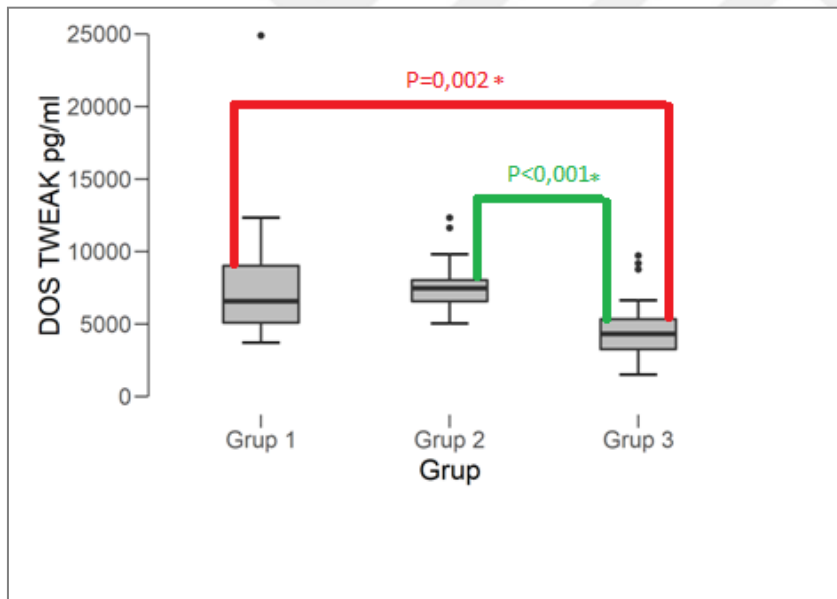
Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.4. Çalışma gruplarına ait DOS RANKL total düzeyinin karşılaştırılması



Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.5. Çalışma gruplarına ait DOS OPG total düzeylerinin karşılaştırılması



Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.6. Çalışma gruplarına ait DOS TWEAK total düzeyinin karşılaştırılması

DOS SOST, TWEAK, RANKL, OPG konsantrasyonları ve DOS RANKL/OPG oranı

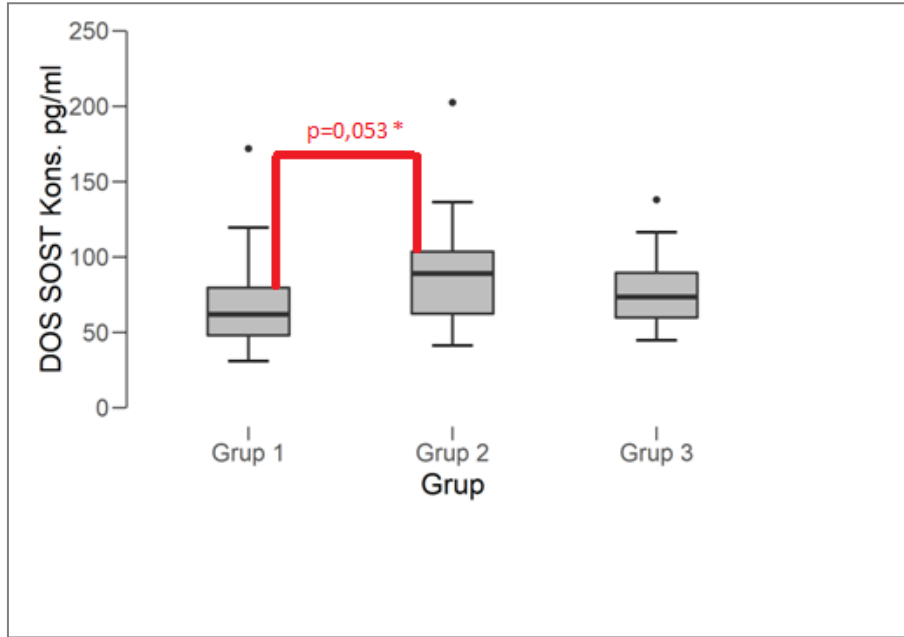
Çalışma grupları karşılaştırıldığında DOS SOST konsantrasyonu, DOS RANKL konsantrasyonu ve DOS OPG konsantrasyonunun sigara içen periodontitis grubunda, sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu

saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre; DOS SOST konsantrasyonunun sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,053$). Benzer şekilde DOS RANKL konsantrasyonu ($p=0,018$) ve DOS OPG konsantrasyonunun ($p=0,013$) sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Ancak DOS SOST konsantrasyonu ($p=0,149$) ve DOS RANKL konsantrasyonunun ($p=0,234$) kontrol grubu ve sigara içmeyen periodontitis grubunda anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Ayrıca DOS OPG konsantrasyonu kontrol grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p=0,048$) Buna karşın DOS OPG konsantrasyonunun sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. ($p=0,714$) Çalışmamızda DOS TWEAK konsantrasyonları karşılaştırıldığında sigara içen periodontitis grubunda, sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek DOS TWEAK konsantrasyonu tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre; DOS TWEAK konsantrasyonunun sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. ($p=0,019$) Ayrıca sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. ($p<0,001$) Çalışmamızda DOS TWEAK konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. ($p= 0,249$) Çalışma grupları arasında yapılan karşılaştırmada DOS RANKL/OPG oranının sigara içmeyen periodontitis grubunda, sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. Buna ek olarak DOS RANKL/OPG oranının sigara içen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu saptandı Ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede çalışma grupları arasında DOS RANKL/OPG oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). (Çizelge 4.7.) (Şekil 4.7., Şekil 4.8, Şekil 4.9. ve Şekil 4.10.).

Çizelge 4.7. Çalışma gruplarına ait DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve DOS RANKL/OPG oranının karşılaştırılması

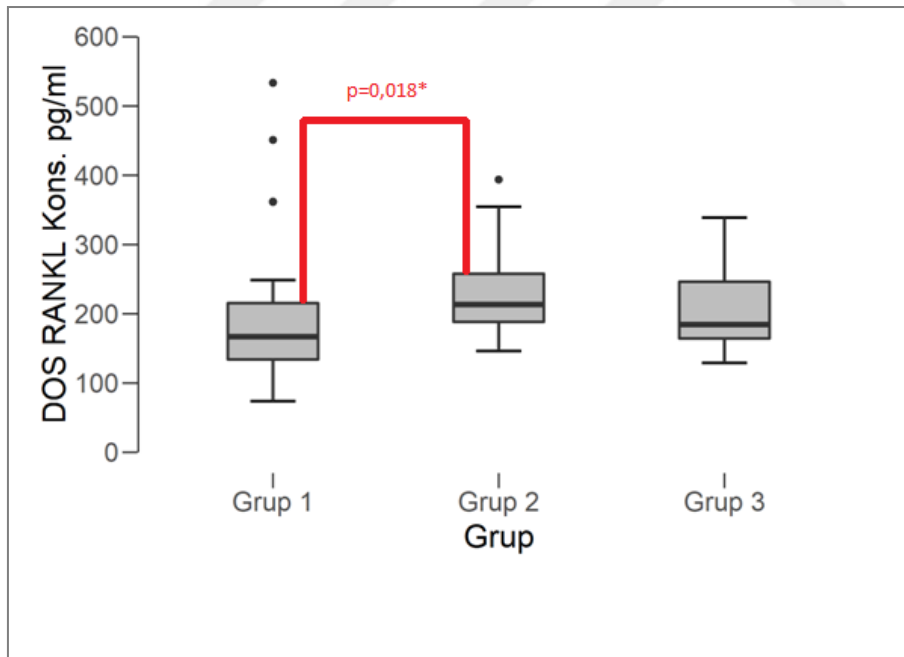
	Grup 1 ortanca değer [min-max]	Grup 2 ortanca değer [min-max]	Grup 3 ortanca değer [min-max]	Grup1-2	Grup1-3	Grup2-3
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	62,0 [31,0 – 171,9]	89,0 [41,4 – 202,5]	73,5 [44,8 – 138,0]	p=0,053*	p=0,149	p=0,562
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	166,9 [73,8 – 533,5]	213,4 [146,3 – 393,8]	184,4 [129,1 – 339,0]	p=0,018*	p=0,234	p=0,253
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	3294,5 [1569,0 – 10300,0]	4710,0 [2610,0 – 8280,0]	4378,5 [2170,0 – 7294,0]	p=0,013*	p=0,048*	p=0,714
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	1370,3 [559,1 – 3628,4]	2120,3 [1061,5 – 4101,6]	1128,5 [433,0 – 3239,7]	p=0,019*	p=0,249	p<0,001*
DOS RANKL/OPG oranı	0,053 [0,016 – 0,114]	0,050 [0,030 – 0,079]	0,049 [0,027 – 0,080]	p=0,608	p=0,61	p=0,612

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, min: minimum değer, max: maksimum değer. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca değer ve minimum-maksimum değerler şeklinde verildi. (* p<0,05* Kruskal Wallis-H testi.



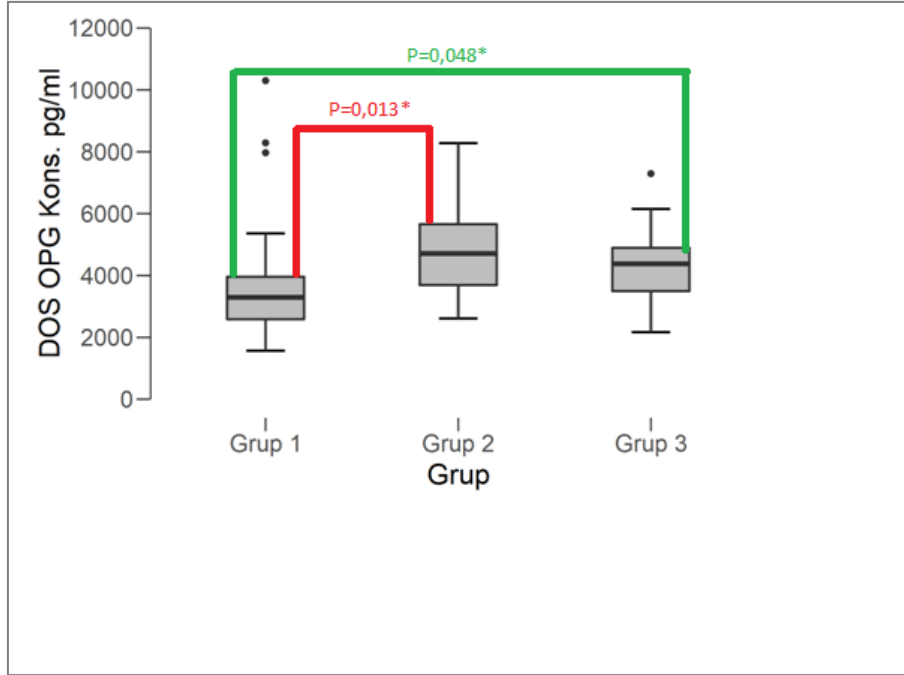
Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.7. Çalışma gruplarına ait DOS SOST konsantrasyonlarının karşılaştırılması



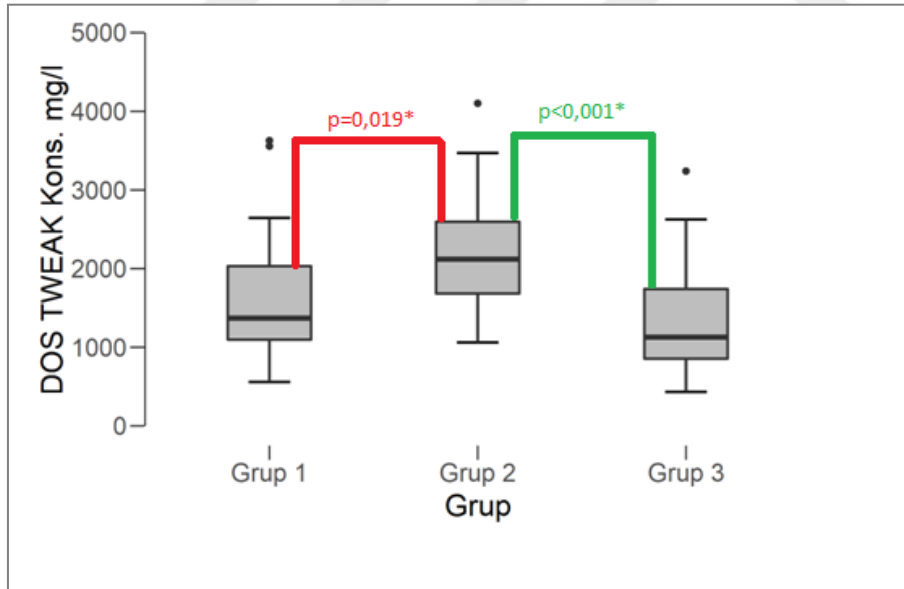
Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.8. Çalışma gruplarına ait DOS RANKL konsantrasyonlarının karşılaştırılması



Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.9. Çalışma gruplarına ait DOS OPG konsantrasyonlarının karşılaştırılması



Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu.
* $p < 0,05$, Kruskal Wallis H testi.

Şekil 4.10. Çalışma gruplarına ait DOS TWEAK konsantrasyonlarının karşılaştırılması

4.3.3. Klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

Gruplar bazında tüm ağız klinik ölçümleri ile laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler ile PI skorları ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon düzeyleri analiz edildi. Buna göre gruplar için ayrı ayrı yapılan korelasyon analizinde PI skorları ile biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. ($p>0,05$) (Çizelge 4.8)

Çizelge 4.8. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile plak indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	PI					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	0,072	0,731	0,336	0,094	-0,389	0,060
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	0,096	0,639	-0,162	0,430	-0,063	0,761
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	-0,373	0,066	0,217	0,288	-0,368	0,070
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	0,008	0,968	0,083	0,688	-0,021	0,920
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	0,019	0,926	-0,187	0,371	0,050	0,807
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	0,013	0,948	-0,037	0,862	-0,205	0,316
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	0,000	0,999	-0,347	0,082	-0,259	0,201
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,127	0,537	0,050	0,808	-0,075	0,715
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	-0,070	0,732	-0,092	0,661	-0,060	0,773
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	-0,113	0,582	-0,024	0,910	-0,243	0,231
DOS RANKL/OPG oranı	-0,042	0,837	0,084	0,689	-0,241	0,235

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, PI: plak indek skorları, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı
Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda kontrol grubunda tükürük SOST düzeyi ile gingival indeks skorları arasında orta derecede negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. ($p=0,015$) Sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu ile gingival indeks skorları arasında orta derecede negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. ($p=0,004$) (Çizelge 4.9.)

Çizelge 4.9. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile gingival indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	GI					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	-0,058	0,781	0,181	0,375	-0,489	0,015*
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	-0,002	0,994	-0,056	0,784	0,034	0,870
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	-0,561	0,004*	0,131	0,523	-0,264	0,202
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	0,083	0,686	0,258	0,203	0,026	0,899
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	0,081	0,693	-0,144	0,492	0,040	0,847
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	-0,235	0,248	0,093	0,659	0,032	0,878
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	-0,068	0,740	-0,210	0,304	-0,071	0,731
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,018	0,931	0,272	0,178	-0,022	0,915
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,144	0,483	-0,104	0,620	-0,017	0,935
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	-0,297	0,14	0,062	0,767	-0,001	0,995
DOS RANKL/OPG oranı	-3,43	0,087	0,211	0,311	0,055	0,788

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, GI: gingival indeks skorları, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı
Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile cep derinliği ölçüm değeri arasında orta dereceli negatif yönlü ilişki olduğu gözlemlendi. ($p=0,031$) Buna karşın sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile cep derinliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p>0,05$) (Çizelge 4.10)

Çizelge 4.10. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile cep derinliği ölçümü arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	Cep Derinliği Ölçümü (mm)					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	0,253	0,222	-0,271	0,181	-0,631	<0,001*
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	-0,423	0,031*	0,220	0,280	0,045	0,826
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	0,043	0,837	0,033	0,872	-0,224	0,283
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	-0,304	0,131	0,066	0,749	-0,145	0,481
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	-0,002	0,992	0,123	0,556	0,192	0,347
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	-0,118	0,567	0,376	0,064	-0,302	0,134
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	-0,304	0,131	0,180	0,379	-0,013	0,951
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,147	0,474	0,037	0,859	-0,221	0,278
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,217	0,287	-0,111	0,597	0,086	0,675
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	0,038	0,854	0,202	0,334	-0,398	0,044*
DOS RANKL/OPG oranı	-0,087	0,673	0,128	0,542	-0,368	0,064

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Çalışma sonuçlarına göre sigara içen ve içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST total düzeyi ile sondlamada kanama yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) Ancak sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile sondlamada kanama yüzdesi arasında yüksek-orta dereceli pozitif yönlü korelasyon olduğu gözlemlendi. ($p=0,027$) Sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu ile sondlamada kanama yüzdesi arasında orta derecede negatif korelasyon gözlemlendi. ($p= 0,037$) (Çizelge 4.11.)

Çizelge 4.11. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonları ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile sondlamada kanama yüzdesi arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	Sondlamada Kanama Yüzdesi					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	0,178	0,393	0,432	0,027*	0,368	0,077
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	-0,175	0,393	-0,263	0,194	-0,157	0,444
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	-0,420	0,037*	0,192	0,348	-0,231	0,267
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	-0,065	0,754	0,017	0,934	-0,073	0,723
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	0,037	0,858	-0,304	0,140	0,017	0,935
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	-0,068	0,741	-0,178	0,395	0,054	0,792
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	-0,321	0,0109	-0,192	0,348	-0,455	0,019*
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,216	0,290	0,212	0,298	-0,121	0,555
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,122	0,551	-0,066	0,753	-0,136	0,508
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	-0,078	0,705	0,105	0,616	-0,088	0,670
DOS RANKL/OPG oranı	-0,135	0,512	0,270	0,192	0,070	0,732

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

Sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile ataşman kaybı arasında orta dereceli negatif yönde korelasyon saptandı. ($p=0,02$) (Çizelge 4.12.)

Çizelge 4.12. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile ataşman kaybı arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	Ataşman Kaybı (mm)					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	P	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	0,166	0,428	-0,228	0,262	0,022	0,918
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	-0,454	0,020*	0,180	0,378	0,298	0,140
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	0,018	0,931	0,002	0,994	0,125	0,551
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	-0,361	0,070	-0,048	0,815	0,332	0,097
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	0,043	0,836	0,087	0,681	0,040	0,845
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	-0,065	0,751	0,354	0,083	0,312	0,121
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	-0,296	0,141	0,252	0,214	0,356	0,074
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,159	0,438	0,030	0,886	0,271	0,180
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,299	0,138	-0,036	0,864	-0,145	0,480
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	0,141	0,492	0,367	0,071	0,221	0,278
DOS RANKL/OPG oranı	-0,059	0,776	0,186	0,374	0,250	0,217

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Gruplar bazında örnek bölgesi klinik ölçümleri ve DOS hacmi ile laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler ile örnek bölgesine ait PI skorları ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon düzeyleri analiz edildi. Buna göre tüm gruplar için örnek bölgesine ait PI skorları ile tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST konsantrasyonu, DOS

RANKL konsantrasyonu, DOS OPG konsantrasyonu, DOS TWEAK konsantrasyonu ve DOS RANKL/OPG oranı ve DOS hacmi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. ($p>0,05$) Benzer şekilde çalışma gruplarının örnek bölgesine ait PI skorları ile DOS SOST total düzeyi, DOS RANKL total düzeyi, DOS OPG total düzeyi ve DOS TWEAK total düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. ($p>0,05$)(Çizelge 4.13)

Çizelge 4.13. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait plak indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	PI					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	0,343	0,094	-0,154	0,454	-0,083	0,699
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	0,209	0,316	-0,058	0,777	-0,265	0,201
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	0,272	0,179	-0,234	0,25	0,011	0,958
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	0,028	0,892	-0,335	0,094	-0,299	0,137
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	0,102	0,619	-0,271	0,189	-0,212	0,298
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	0,242	0,233	-0,017	0,934	-0,131	0,512
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	0,021	0,919	-0,024	0,907	0,038	0,856
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,169	0,410	-0,219	0,283	-0,292	0,148
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,047	0,821	0,035	0,867	-0,256	0,207
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	0,173	0,399	0,253	0,222	-0,01	0,96
DOS RANKL/ OPG oranı	0,166	0,418	0,112	0,593	0,153	0,456
DOS hacmi µl	-0,106	0,605	-0,026	0,899	-0,1	0,628

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, PI: plak indeks skorları, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı
Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu ($p=0,005$) ve DOS TWEAK total düzeyi ($p=0,01$) ile örnek bölgesine ait GI skorları arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Ancak sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu ve DOS TWEAK total düzeyi ile örnek bölgesine ait GI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. ($p>0,05$)(Çizelge 4.14.)

Çizelge 4.14. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait gingival indeks skorları arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	GI					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	R	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	0,097	0,646	0,188	0,359	-0,054	0,801
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	0,288	0,163	0,116	0,571	-0,204	0,309
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	-0,015	0,942	-0,274	0,176	-0,142	0,489
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	0,279	0,167	-0,539	0,005*	-0,436	0,026*
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	-0,114	0,579	0,275	0,183	-0,15	0,466
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	-0,324	0,106	-0,235	0,259	-0,267	0,188
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	-0,035	0,864	-0,223	0,274	-0,171	0,404
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	0,351	0,079	-0,497	0,01*	-0,45	0,021*
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	-0,08	0,698	-0,056	0,792	-0,066	0,748
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	-0,357	0,074	-0,071	0,737	-0,265	0,19
DOS RANKL/OPG oranı	-0,062	0,764	-0,024	0,909	-0,138	0,501
DOS hacmi µl	0,039	0,852	-0,069	0,739	-0,12	0,559

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, GI: gingival indeks skorları, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı
Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçüm değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. ($p=0,040$) Ancak

sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. ($p>0,05$) Sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçüm değeri arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edildi. ($p=0,030$) (Çizelge 4.15)

Çizelge 4.15. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçümü arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	Cep Derinliği Ölçümü (mm)					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	P
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	0,018	0,931	0,425	0,030*	0,099	0,645
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	0,414	0,040*	0,222	0,276	0,107	0,611
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	0,013	0,952	-0,225	0,268	0,414	0,035*
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	-0,017	0,932	-0,021	0,921	-0,016	0,939
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	0,12	0,559	-0,191	0,36	0,307	0,128
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	0,1	0,627	-0,157	0,454	0,018	0,951
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	0,045	0,859	-0,36	0,071	0,265	0,191
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,148	0,469	-0,069	0,736	-0,166	0,418
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,59	0,775	-0,209	0,317	-0,209	0,317
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	0,316	0,509	-0,084	0,689	-0,289	0,151
DOS RANKL/ OPG oranı	-0,063	0,743	0,166	0,427	-0,292	0,147
DOS hacmi µl	0,353	0,077	-0,161	0,432	-0,079	0,7

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu ($p<0,001$) ve total düzeyi ($p=0,007$) ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Buna karşın sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS TWEAK total düzeyi ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. ($p=0,046$)(Çizelge 4.16.)

Çizelge 4.16. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi

	Sondlamada Kanama Yüzdesi					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	-0,018	0,931	0,132	0,520	-0,20	0,925
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	0,281	0,173	0,059	0,774	-0,089	0,671
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	-0,193	0,345	-0,239	0,240	-0,277	0,171
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	0,103	0,618	-0,597	0,001*	-0,615	<0,001*
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	-0,129	0,529	-0,129	0,293	-0,310	0,124
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	-0,27	0,182	-0,187	0,37	-0,304	0,131
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	-0,012	0,955	-0,079	0,7	-0,111	0,589
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	0,395	0,046*	-0,513	0,007*	-0,5	0,009*
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,027	0,897	0,075	0,723	-0,036	0,860
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	-0,146	0,478	0,126	0,548	-0,041	0,844
DOS RANKL/OPG oranı	-0,042	0,838	0,016	0,939	0,019	0,925
DOS hacmi µl	0,062	0,764	0,185	0,367	-0,026	0,9

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Sigara içen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesine ait ataşman kaybı ölçümleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. ($p=0,027$) Buna karşın sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesine ait ataşman

kaybı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. ($p>0,05$) Ayrıca sigara içmeyen periodontitis grubunda ataşman kaybı ile DOS hacmi arasında pozitif korelasyon saptandı. ($p=0,038$) (Çizelge 4.17.)

Çizelge 4.17. Çalışma gruplarına ait tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS RANKL/OPG oranı ile örnek bölgesine ait ataşman kaybı korelasyonların değerlendirilmesi

	Ataşman Kaybı (mm)					
	Grup 1 s:26		Grup 2 s:26		Grup 3 s:26	
	r	p	r	p	r	p
Tükürük SOST düzeyi (pg/ml)	-0,02	0,925	0,433	0,027*	0,222	0,298
Tükürük TWEAK düzeyi (mg/l)	0,395	0,051	0,243	0,232	-0,416	0,17
DOS SOST konsantrasyonu (pg/ml)	-0,013	0,948	-0,204	0,318	-0,039	0,850
DOS TWEAK konsantrasyonu (mg/l)	-0,015	0,943	0,021	0,919	0,619	<0,001*
DOS OPG konsantrasyonu (pg/ml)	0,117	0,570	-0,118	0,575	0,097	0,637
DOS RANKL konsantrasyonu (pg/ml)	0,152	0,457	-0,125	0,551	0,075	0,714
DOS SOST total düzeyi (pg/ml)	0,016	0,939	-0,384	0,053	-0,302	0,133
DOS TWEAK total düzeyi (mg/l)	-0,141	0,491	-0,083	0,687	0,627	<0,001*
DOS OPG total düzeyi (pg/ml)	0,041	0,841	-0,221	0,288	-0,2	0,924
DOS RANKL total düzeyi (pg/ml)	0,171	0,404	-0,145	0,488	-0,185	0,364
DOS RANKL/OPG oranı	-0,021	0,92	0,13	0,535	-0,045	0,826
DOS hacmi µl	0,409	0,038*	-0,034	0,869	-0,174	0,395

Grup 1: Sigara içmeyen periodontitis grubu, Grup 2: Sigara içen periodontitis grubu, Grup 3: Kontrol grubu, s: sayı, r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. (* $p<0,05$)

Gruplar bazında çalışma gruplarına ait laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu ile DOS TWEAK konsantrasyonu arasında pozitif yönlü korelasyon ilişkisi olduğu tespit edildi. ($p<0,001$) Bununla birlikte sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST total düzeyi ve DOS TWEAK total düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki olduğu saptandı. ($p=0,01$) Çalışma sonuçlarına göre DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. ($p=0,04$) Benzer şekilde sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS RANKL total düzeyi ve DOS OPG total düzeyi arasında pozitif yönlü ilişki olduğu tespit edildi. ($p=0,015$) Sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS TWEAK total düzeyi ile DOS RANKL total düzeyi arasında orta dereceli negatif yönlü ilişki olduğu gözlemlendi. ($p=0,043$) Ayrıca DOS RANKL/OPG oranı ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında ($p=0,028$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki, DOS OPG konsantrasyonu ($p=0,035$) ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki olduğu saptandı. (Çizelge 4.18.)

Çizelge 4.18. Sigara içmeyen periodontitis hasta grubunda tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK düzeyleri ile DOS RANKL/OPG oranı arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi (p<0,005.Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı)

		Tükürük SOST pg/ml	Tükürük TWEAK mg/l	DOS SOST pg/ml	DOS TWEAK mg/l	DOS OPG Konsantras yonu pg/ml	DOS RANKL pg/ml	DOS RANKL/ OPG	DOS Hacmi µl	DOS SOST Düzeyi pg/ml	DOS TWEAK Total Düzeyi mg/l	DOS RANKL Total Düzeyi pg/ml	DOS OPG Total Düzeyi pg/ml
Tükürük SOST pg/ml	Spearman's rho	—											
	p-value	—											
Tükürük TWEAK mg/l	Spearman's rho	0.241	—										
	p-value	0.256	—										
DOS SOST Konsantrasyonu pg/ml	Spearman's rho	-0.074	0.389	—									
	p-value	0.724	0.055	—									
DOS TWEAK Konsantrasyonu mg/l	Spearman's rho	-0.218	0.237	0.724	—								
	p-value	0.293	0.253	< .001	—								
DOS OPG Konsantrasyonu pg/ml	Spearman's rho	-0.140	0.165	0.336	0.312	—							
	p-value	0.503	0.428	0.093	0.121	—							
DOS RANKL Konsantrasyonu pg/ml	Spearman's rho	-0.175	0.098	0.004	0.015	0.558	—						
	p-value	0.400	0.638	0.984	0.941	0.004	—						
DOS RANKL/OPG	Spearman's rho	0.041	-0.042	-0.347	-0.196	-0.525	0.313	—					
	p-value	0.847	0.840	0.082	0.337	0.006	0.120	—					
DOS hacmi µl	Spearman's rho	0.174	0.015	-0.442	-0.530	-0.486	-0.492	0.081	—				
	p-value	0.405	0.943	0.024	0.005	0.012	0.011	0.692	—				
DOS SOST Total Düzeyi pg/ml	Spearman's rho	-0.025	0.402	0.733	0.309	0.058	-0.268	-0.408	0.173	—			
	p-value	0.905	0.047	< .001	0.124	0.776	0.186	0.038	0.399	—			
DOS TWEAK Total Düzeyi mg/l	Spearman's rho	-0.135	0.316	0.489	0.743	0.035	-0.187	-0.090	0.048	0.500	—		
	p-value	0.517	0.124	0.011	< .001	0.867	0.359	0.662	0.816	0.010	—		
DOS RANKL Total Düzeyi pg/ml	Spearman's rho	-0.182	0.012	-0.389	-0.470	0.294	0.777	0.335	0.055	-0.297	-0.402	—	
	p-value	0.381	0.955	0.050	0.016	0.145	< .001	0.094	0.790	0.140	0.043	—	
DOS OPG Total Düzeyi pg/ml	Spearman's rho	-0.098	0.029	-0.079	-0.160	0.772	0.351	-0.507	0.054	-0.040	-0.179	0.474	—
	p-value	0.641	0.890	0.703	0.432	< .001*	0.079	0.008	0.792	0.846	0.379	0.015	—

Çalışma sonuçlarına göre sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile tükürük TWEAK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki olduğu bulundu. ($p<0,001$) Ayrıca sigara içen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu ve DOS TWEAK konsantrasyonu arasında yüksek derecede pozitif yönlü ilişki olduğu tespit edildi. ($p<0,001$) Benzer şekilde sigara içen periodontitis grubunda DOS SOST total düzeyi ve DOS TWEAK total düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. ($p=0,032$) Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre sigara içen periodontitis grubunda DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında pozitif yönlü ilişki olduğu gözlemlendi. ($p<0,001$) Bununla birlikte sigara içen periodontitis grubunda DOS RANKL total düzeyi ile DOS OPG total düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon ilişkisi tespit edildi. ($p=0,008$) Sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu ($p=0,020$) ve DOS SOST konsantrasyonu ($p<0,001$) ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Buna ek olarak sigara içen periodontitis grubunda DOS RANKL/OPG oranı ile DOS OPG konsantrasyonu arasında negatif yönlü ilişki olduğu tespit edildi. ($p=0,004$) (Çizelge 4.19.)

Çizelge 4.19. Sigara içen periodontitis hasta grubunda tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS hacmi, DOS SOST, RANKL, OPG, TWEAK düzeyleri ile DOS RANKL/OPG oranı arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi (p<0,005.Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.)

		Tükürük SOST pg/ml	Tükürük TWEAK mg/l	DOS SOST Konsantrasyonu pg/ml	DOS TWEAK Konsantrasyonu mg/l	DOS OPG Konsantrasyonu pg/ml	DOS RANKL Konsantrasyonu pg/ml	DOS Hacmi µl	DOS SOST Total Düzeyi pg/ml	DOS TWEAK Total Düzeyi mg/l	DOS RANKL Total Düzeyi pg/ml	DOS OPG Total Düzeyi pg/ml	DOS RANKL/ OPG
Tükürük SOST pg/ml	Pearson's r	—											
	p-value	—											
Tükürük TWEAK mg/l	Pearson's r	0.630	—										
	p-value	< .001	—										
DOS SOST Konsantrasyonu pg/ml	Pearson's r	-0.375	-0.322	—									
	p-value	0.059	0.109	—									
DOS TWEAK Konsantrasyonu mg/l	Pearson's r	-0.287	-0.106	0.774	—								
	p-value	0.155	0.607	< .001	—								
DOS OPG Konsantrasyonu pg/ml	Pearson's r	-0.137	-0.176	0.350	0.249	—							
	p-value	0.515	0.401	0.086	0.229	—							
DOS RANKL Konsantrasyonu pg/ml	Pearson's r	-0.401	-0.475	0.543	0.446	0.420	—						
	p-value	0.047	0.016	0.005	0.025	0.036	—						
DOS hacmi µl	Pearson's r	0.118	-0.097	-0.686	-0.710	-0.410	-0.581	—					
	p-value	0.564	0.636	< .001	< .001	0.042	0.002	—					
DOS SOST Total Düzeyi pg/ml	Pearson's r	-0.284	-0.451	0.720	0.319	0.156	0.222	-0.079	—				
	p-value	0.160	0.021	< .001	0.112	0.458	0.286	0.702	—				
DOS TWEAK Total Düzeyi mg/l	Pearson's r	-0.088	-0.135	0.120	0.462	-0.177	-0.140	0.217	0.303	—			
	p-value	0.670	0.511	0.560	0.017	0.396	0.505	0.286	0.132	—			
DOS RANKL Total Düzeyi pg/ml	Pearson's r	-0.246	-0.629	-0.230	-0.400	0.049	0.381	0.508	0.139	0.039	—		
	p-value	0.236	< .001	0.268	0.047	0.815	0.060	0.009	0.509	0.854	—		
DOS OPG Total Düzeyi pg/ml	Pearson's r	0.000	-0.257	-0.272	-0.411	0.604	-0.092	0.460	0.080	-0.019	0.507	—	
	p-value	1.000	0.216	0.189	0.041	0.001	0.663	0.021	0.705	0.928	0.010	—	
DOS RANKL/OPG	Pearson's r	-0.231	-0.283	0.173	0.242	-0.444	0.539	-0.176	0.068	0.177	0.325	-0.556	—
	p-value	0.267	0.170	0.408	0.243	0.026	0.005	0.400	0.747	0.397	0.113	0.004	—

Tüm gruplara ait tüm ağız klinik parametreler ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi

Tüm gruplara ait klinik parametreler ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon incelendiğinde; tüm ağız plak indeksi ile tükürük SOST düzeyi ($r=0,284$, $p=0,014$), DOS TWEAK konsantrasyonu ($r=0,329$, $p=0,003$), DOS TWEAK total düzeyi ($r=0,406$, $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Bunun yanında tüm ağız GI skorları ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r=0,374$, $p<0,001$) ve DOS TWEAK total düzeyi ($r=0,456$, $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Ayrıca tüm ağız cep derinliği ölçüm değerleri ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r=0,247$, $p=0,029$) ve total düzeyi ($r=0,369$, $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Benzer şekilde tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r=0,396$, $p<0,001$) ve total düzeyi ($r=0,240$, $p=0,003$) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Bununla birlikte DOS TWEAK konsantrasyonu ($r=0,266$, $p<0,019$) ve DOS TWEAK total düzeyi ($r=0,412$, $p<0,001$) ile ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Çizelge 4.20. Tüm gruplara ait tüm ağız klinik parametreler ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi

	PI	GI	Cep derinliği ölçümü (mm)	Sondlamada kanama yüzdesi	Ataşman kaybı (mm)
Tükürük SOST düzeyi pg/ml	$r=0,284$ $p=0,014^*$	$r=0,209$ $p=0,072$	$r=0,172$ $p=0,141$	$r=0,396$ $p<0,001^*$	$r=0,225$ $p=0,052$
Tükürük TWEAK düzeyi mg/l	$r=0,007$ $p=0,949$	$r=-0,040$ $p=0,732$	$r=0,086$ $p=0,461$	$r=-0,007$ $p=0,953$	$r=0,116$ $p=0,319$
DOS SOST total düzeyi pg/ml	$r=0,031$ $p=0,788$	$r=0,047$ $p=0,681$	$r=0,094$ $p=0,414$	$r=-0,012$ $p=0,329$	$r=0,129$ $p=0,260$
DOS TWEAK total düzeyi mg/l	$r=0,406$ $p<0,001^*$	$r=0,456$ $p<0,001^*$	$r=0,369$ $p<0,001^*$	$r=0,412$ $p<0,001^*$	$r=0,412$ $p<0,001^*$
DOS RANKL total düzeyi pg/ml	$r=0,064$ $p=0,577$	$r=0,080$ $p=0,491$	$r=0,135$ $p=0,242$	$r=0,12$ $p=0,3$	$r=0,256$ $p=0,075$
DOS OPG total düzeyi pg/ml	$r=-0,06$ $p=0,605$	$r=0,002$ $p=0,989$	$r=0,045$ $p=0,697$	$r=-0,10$ $p=0,929$	$r=0,049$ $p=0,670$
DOS SOST konsantrasyonu pg/ml	$r=-0,501$ $p=0,659$	$r=-0,036$ $p=0,756$	$r=-0,064$ $p=0,578$	$r=-0,196$ $p=0,086$	$r=-0,066$ $p=0,563$
DOS TWEAK konsantrasyonu mg/l	$r=0,329$ $p=0,003^*$	$r=0,374$ $p<0,001^*$	$r=0,247$ $p=0,029^*$	$r=0,240$ $p=0,034^*$	$r=0,266$ $p=0,019^*$
DOS RANKL konsantrasyonu pg/ml	$r=-0,001$ $p=0,995$	$r=-0,018$ $p=0,874$	$r=0,016$ $p=0,887$	$r=-0,031$ $p=0,791$	$r=0,090$ $p=0,439$
DOS OPG konsantrasyonu pg/ml	$r=-0,097$ $p=0,403$	$r=-0,087$ $p=0,453$	$r=0,004$ $p=0,970$	$r=-0,128$ $p=0,266$	$r=-0,670$ $p=0,057$
DOS RANKL/OPG oranı	$r=0,056$ $p=0,627$	$r=0,074$ $p=0,520$	$r=0,016$ $p=0,891$	$r=0,128$ $p=0,266$	$r=0,057$ $p=0,625$

PI: Plak indeksi, GI:Gingival indeks

$p<0,005$.Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

Tüm gruplara ait biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi

Tüm gruplara ait biyobelirteçler arasındaki korelasyon incelendiğinde; tükürük SOST düzeyi ile tükürük TWEAK düzeyi arasında ($r = 0,530$, $p < 0,001$), DOS SOST konsantrasyonu ile DOS TWEAK konsantrasyonu arasında ($r = 0,538$, $p < 0,001$), DOS SOST konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında ($r = 0,464$, $p < 0,001$), DOS SOST konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu ($r = 0,370$, $p < 0,001$), DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında ($r = 0,315$, $p = 0,005$), DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında ($r = 0,300$, $p < 0,008$), DOS OPG konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında ($r = 0,656$, $p < 0,001$), DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG arasında ($r = 0,301$, $p = 0,008$), DOS SOST total düzeyi ile DOS TWEAK total düzeyi arasında ($r = 0,349$, $p = 0,002$), DOS RANKL total düzeyi ile DOS OPG total düzeyi arasında ($r = 0,391$, $p < 0,001$), DOS RANKL total düzeyi ile DOS RANKL/OPG oranı arasında ($r = 0,477$, $p < 0,001$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bunun yanında DOS OPG konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG oranı arasında ($r = -0,438$, $p < 0,001$) ile DOS OPG total düzeyi ile DOS RANKL/OPG oranı arasında ($r = -0,502$, $p < 0,001$) negatif korelasyon saptandı.

Çizelge 4.21. Tüm gruplara ait biyobelirteçler arasında ki korelasyon analizi p<0,005.Korelasyon istatistikleri için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

		Tükürük SOST pg/ml	Tükürük TWEAK mg/l	DOS SOST total düzeyi pg/ml	DOS TWEAK total düzeyi pg/ml	DOS RANKL total düzeyi pg/ml	DOS OPG total düzeyi pg/ml	DOS SOST Konsantrasyon u pg/ml	DOS TWEAK Konsantrasyonu . mg/l	DOS RANKL Konsantrasyon u pg/ml	DOS OPG Konsantrasyo nu pg/ml	DOS RANKL/ OPG
Tükürük SOST pg/ml	Spearman's rho	—										
	p-value	—										
Tükürük TWEAK mg/l	Spearman's rho	0.530	*	—								
	p-value	< .001		—								
DOS SOST total düzeyi pg/ml	Spearman's rho	0.125	0.066	—								
	p-value	0.287	0.570	—								
DOS TWEAK total düzeyi pg/ml	Spearman's rho	0.080	0.086	0.349	**	—						
	p-value	0.495	0.460	0.002	—							
DOS RANKL total düzeyi pg/ml	Spearman's rho	-0.060	-0.058	0.001	0.020	—						
	p-value	0.611	0.620	0.992	0.861	—						
DOS OPG total düzeyi pg/ml	Spearman's rho	-0.072	-0.033	0.003	-0.081	0.391	*	—				
	p-value	0.545	0.776	0.982	0.484	< .001		—				
DOS SOST Konsantrasyonu pg/ml	Spearman's rho	-0.112	0.107	0.729	**	0.216	-0.199	-0.100	—			
	p-value	0.337	0.360	< .001	0.057	0.083	0.386	—				
DOS TWEAK Konsantrasyonu mg/l	Spearman's rho	0.033	0.086	0.301	**	0.823	**	-0.126	-0.124	0.538	***	—
	p-value	0.780	0.462	0.008	< .001	0.275	0.283	< .001	—			
DOS RANKL Konsantrasyonu pg/ml	Spearman's rho	-0.123	0.014	0.053	0.030	0.604	*	0.248	*	0.370	***	0.300
	p-value	0.297	0.906	0.650	0.793	< .001	0.029	< .001	0.008	—		
DOS OPG Konsantrasyonu pg/ml	Spearman's rho	-0.135	0.010	0.115	-0.013	0.141	0.605	**	0.464	***	0.315	**
	p-value	0.253	0.935	0.320	0.909	0.221	< .001	< .001	0.005	< .001	—	
DOS RANKL/OPG	Spearman's rho	-0.013	-0.057	-0.096	0.070	0.477	*	-0.502	**	-0.106	0.012	0.301
	p-value	0.911	0.625	0.406	0.543	< .001	< .001	0.357	0.918	0.008	< .001	—

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

5. TARTIŞMA

Periodontitis; periodontal dokuların ve bağ dokusu atışmanın kaybına neden olan, periodontal dokuların ilerleyen inflamasyonudur [384]. Literatürde şiddetli periodontitis dünyada 6. en yaygın görülen kronik hastalık olarak gösterilmiştir [385]. Periodontitisin sistemik hastalıklar için de bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 2020 yılında yayınlanan bir konsensus raporunda periodontitis ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu kabul edilmiştir [386]. Periodontitis ve kanser arasında ilişki olduğunu da gösteren çalışmalar mevcuttur [387, 388]. Paksoy ve ark. yaptıkları çalışmada periodontitisli bireylerin % 38,4'ünün bir komorbiditesi, %29,3'ünün iki komorbiditesi olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontitisli bireylerin %37,9'unda kardiyovasküler hastalıklar ve %26,9'unda endokrin-metabolik hastalıklar mevcuttur [389]. Periodontitis prevalansı yaş [385, 390, 391], komorbidite varlığı [389], sigara kullanımı [389, 392] ve düşük gelir düzeyi [389, 392, 393] ile artış göstermektedir. Amerika'da yapılan çalışmada 30 yaş ve üstü bireylerin %42'sinde periodontitis görüldüğü belirtilmiştir [394]. Periodontitis çiğneme fonksiyonunu, estetiği olumsuz etkilemesi ve yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur [1]. Literatürde periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan çeşitli faktörlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Dünya genelinde çok sayıda bireyi etkilediği bilinen periodontal hastalıkların patogenezinin aydınlatılması ve periodontal yıkımda rol oynayan mekanizmaların ortaya konması önem arz etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığı bilinen biyobelirteçlerin sigara içen ve içmeyen hasta gruplarında değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İlaveten sigaranın tükürük SOST ve TWEAK düzeyleri, DOS SOST, TWEAK, RANKL, OPG düzeyleri ile DOS RANKL/OPG oranı üzerindeki etkisinin ve bu şekilde sigaranın periodontal hastalık patogenezindeki rolünün anlaşılması amaçlandı.

1990-2019 yılları arasındaki şiddetli periodontitis prevalansını değerlendiren çalışmanın sonuçlarına göre; şiddetli periodontitis görülme sıklığı 40-49 yaş arasında artmaktadır [391]. Nitekim çalışmamızda da güncel çalışmaları destekleyecek şekilde sigara içmeyen periodontitis hasta grubunun yaş ortalaması 41,8 ve sigara içen periodontitis grubunun yaş ortalamaları 40,3'tür.

Literatürde periodontal hastalık teşhisi için farklı klinik ölçüm kayıtları kullanılmaktadır. Bu kayıt sistemleri; periodontal cep derinliği ölçümü [395, 396] ve fonksiyon kaybını, [396] diştaşı varlığı, [397-399] plak varlığı, [382, 397-399] dişetindeki inflamasyona bağlı değişiklikleri, [383, 397, 399] sondlamada kanama varlığını, [400] ataşman kaybını, [397] furkasyon tutulumunu, [401] mobilite varlığını [402] değerlendirmektedir. Çalışmamızda çalışma gruplarını oluşturan bireylerin periodontal teşhislerinin yapılabilmesi amacıyla; plak skorlarını belirlemek için Silness&Löe plak indeksi [382], dişetindeki inflamasyona bağlı değişikliklerin kaydedilmesi için Löe&Silness gingival indeksi, [383] cep derinliği ölçümü, ataşman kaybının değerlendirilmesi ve sondlamada kanama olan alanların yüzde değerleri kullanıldı. Literatürde klinik çalışmalarda periodotal ölçümlerin dişin 4 [10, 14] ya da 6 [35, 39, 378] bölgesinden kaydedilerek yapıldığı görülmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde [10, 14] klinik ölçümler her dişin dört bölgesinden Williams periodontal sondu kullanılarak gerçekleştirildi.

Dişeti oluşu sıvısı; dentogingival alanda bulunan, dişetindeki kan damarlarının pleksusundan köken alan fizyolojik bir sıvı ve aynı zamanda inflamatuvar bir eksudadır [7]. DOS akışının inflamasyonla birlikte arttığı yapılan çalışmalarda gözlenmiştir [403, 404]. DOS hacmi; inflamasyonun şiddeti [404, 405] ve cep derinliğindeki artış [404] ile artmaktadır. DOS akışındaki değişiklikler ile inflamasyonda görülen histolojik değişiklikler arasındaki ilişkinin zayıf olduğu, [405-407] DOS akışının inflamasyon derecesini yansıtmada zayıf bir belirteç olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [405, 407, 408]. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS hacmi periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna ek olarak sigara içmeyen periodontitis hasta grubunda DOS hacmi ve ataşman kaybı arasında orta derecede pozitif korelasyon tespit edildi.

Literatürde DOS örneklerinin kağıt şerit yöntemi ile toplandığı çok sayıda çalışma mevcuttur. [17, 25, 409] Bu yöntemin kullanıldığı çalışmalarda DOS örnekleri kağıt şeritler sulkus içerisine hafif direnç hissedilinceye kadar [27, 371, 410] ya da cep içerisine 1mm [20] ya da 2mm [17, 25, 409] kadar ilerletilerek toplanmıştır. Literatürde DOS örneklerinin toplanma süresi 5sn, [405] 15sn, [411] 20sn, [412] 25sn, [413] 30sn, [39, 379, 410] 1 dakika [25] arasında değişmektedir. Daha önce yapılan çalışmalara [27, 371, 410] benzer şekilde çalışmamızda da DOS örnekleri kağıt şeritler kullanılarak toplandı. İlaveten örnek bölgesinin pamuk rulolar ile izolasyonundan sonra DOS örneklerinin toplanması için

kağıt şerit hafif direnç hissedilinceye kadar dişeti oluğu içerisinde ilerletildi ve 30 saniye süre ile dişeti oluğu içerisinde bekletildi. DOS örneklerinin incelendiği çalışmalarda DOS örneklerinin tek köklü dişlerden [17, 18, 29] ya da en derin cep bölgesinden [25, 35, 379] alındığı görülmektedir. Çalışmamızda DOS örnekleri protetik ve konservatif restorasyonu olmayan, sondlamada kanama gözlenen, radyografik kemik kaybı bulunan, tek köklü dişlerden toplandı. DOS örneklerinin toplandığı bölgeler literatürlerde farklılık göstermektedir. Bu çalışmalarda DOS örneklerinin mesiobukkal ve distopalatinal olmak üzere iki farklı bölgeden [19, 27] sadece mesiobukkal olarak tek bölgeden [18, 29] veya dişin dört bölgesinden [14] alındığı gözlenmektedir. Literatürdeki çalışmalara [19, 27] paralel olarak çalışmamızda DOS örnekleri tek köklü dişlerin mesiobukkal ve distobukkal yüzeylerinden toplandı. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan DOS örneklemelerinde, ilk örneklemede birçok bileşen yüksek seviyedeysen diğer ölçümlerde bu miktarda azalma gözlenmiştir [414, 415]. Ayrıca tekrarlayan DOS örneklemelerinde ilk örneklemenin ikinci ve üçüncü örneklemelere göre hastalık aktivitesini yansıtmada daha iyi olduğu tespit edilmiştir [416].

Tükürük; tükürük bezi salgıları, oral mukoza hücreleri, kan ve dişeti oluğu sıvısını içeren biyolojik bir sıvıdır. Serum ve diğer biyolojik sıvılara benzer şekilde tükürük; DNA, mRNA, metabolitler, protein gibi moleküller içermektedir [417]. Tükürük içeriğinde kanser, [418] periodontal hastalıklar, sjögren sendromu, [419] kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları [136] gibi hastalıklara ait biyobelirteçler taşımaktadır. Tükürük basit ekipmanlarla ve invaziv olmayan bir şekilde kolayca toplanabilmektedir [136]. Bununla birlikte tükürük hasta konforu bozulmadan tekrar toplanabilir. Tükürük içeriğinde periodontal hastalık ile ilişkili farklı biyobelirteçler taşıdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar; konağa ait sert ve yumuşak doku yıkımı ile ilişkili biyobelirteçler ve bakteri kaynaklı DNA ve proteinler olarak ikiye ayrılmaktadır [8]. Tükürük toplanmasında; drenaj metodu, tükürme metodu, vakum metodu ve pamuk (emici madde) metodu kullanılmaktadır [137]. Çalışmamızda tükürük tükürme metodu ile toplandı.

Biyolojik vücut sıvılarının içindeki sitokinlerin incelenmesinde bioassay, radioimmunoassay, ELISA, multiplex assay gibi farklı teknikler kullanılmaktadır [420]. Çalışmamızda DOS ve tükürük örneklerindeki biyobelirteç seviyelerinin belirlenmesinde ELISA yöntemi kullanıldı. ELISA'lar test antijeninin mikrotiter plakaların kuyucukları üzerinde bulunan antikolar tarafından yakalanmasına dayalı immünolojik testlerdir.

ELISA yönteminde serbest antijeni uzaklaştırmak için mikrotiter plakaya antikor eklenir ve antikor plaka üzerinde bulunan antijene bağlanır. Plaka daha sonra bağlanmamış antikoru uzaklaştırmak için yıkanır ve bağlı antikora kovalent olarak bağlanan bir ligand plakaya eklenir. Sonraki aşamada serbest ligand yıkanır. Ardından bağlı ligandın enzim kısmı tarafından harekete geçirilen kromojen eklenir ve renkli son ürün üretilir. Optik yoğunluk taramasıyla plakanın kuyucukarındaki renk yoğunluğu belirlenir ve test antijeninin miktarı, standart bir eğri ile karşılaştırılarak saptanır [420].

Sigara periodontitis için değiştirilebilir risk faktörlerinin en önemlisidir [421, 422]. Amerika ve Türkiye'deki 2017 yılına ait sigara kullanım verilerini karşılaştıran çalışmada sigara kullanımı Amerika'da %18, Türkiye'de %27 olarak belirlenmiştir [423]. 2018 yılında Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada; sigara kullanan erkek sayısının sigara kullanan kadın sayısından fazla olduğu, düşük eğitim seviyesi ve sigara kullanımı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir [424]. Çalışmamızda sigara kullanan periodontitis grubunda diğer gruplara göre erkek katılımcı sayısı anlamlı derecede daha yüksekti. Sigara kullanımı periodontal hastalık ve kanser riskini artırmakta, periodontal hastalığın şiddetlenmesine neden olmaktadır [425]. Günlük kullanılan sigara adetinin ve sigara kullanım yılının artması ile periodontal hastalığa yakalanma riskinde artış görülmektedir [179]. Sigara kullanımının periodontal sağlık üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada; sigaranın periodontal sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin günlük 10 ve üzeri sigara kullanımı sonrasında başladığı gözlenmiştir [182]. Çalışmamızda son 10 yıldır günde 10 ve 10'dan fazla sigara kullandığını sözlü olarak ifade eden generalize periodontitis hastaları sigara içen periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Literatürde hastanın sözlü ifadesine göre >5 yıl günde ≥ 10 sigara kullanımı, [24, 27, 75] ≥ 10 senedir günde ≥ 10 sigara kullanımı, [38] paket yılı hesaplaması [25, 426] ve kotinin seviyesinin belirlenmesi [197, 427] sigara kullanan hasta grubunu belirlemek için kullanılmıştır. Paket yılı hesaplaması günlük içilen sigara sayısı X sigara kullanım yılı/20 olarak hesaplanmaktadır. Yamamoto ve ark. sigara kullanım durumunu tükürük kotinin seviyesine göre; tükürük kotinin seviyesi 0 ng/ml olan sigara içmeyen, tükürük kotinin seviyesi 1-7ng/ml olan pasif içici ve tükürük kotinin seviyesi 8ng/ml olan aktif sigara kullanan bireyler olarak ayırmıştır [428].

Sigara kullanımının periodontal klinik indeks ve oral semptomlar üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada; sigara kullanan bireylerde dişetlerinde ağrı ve şişlik şikayetinin daha fazla olduğu gözlenmiştir [429]. Ayrıca sigara içen bireylerde ülseratif gingivitis

riskinin ve diştaşı varlığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir [430]. Çalışmamızda günde 2 defa diş fırçalama alışkanlığı ve ara yüz temizlik araçlarının kullanımı en fazla kontrol grubunda olup, en az sigara içen periodontitis grubunda görölmektedir. Sigara içen bireylerde plak yüzdesinin sigara içmeyen bireyelere göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [180, 429, 431]. Çalışmamızda sigara içen periodontitis grubu ile sigara içmeyen periodontitis grubunun plak indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek plak skoru gözlemlendi. Çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde sigara kullanımının plak skorlarını etkilemediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [179, 206, 432]. Sigara kullanan periodontitisli bireylerde gingival indeks skorlarının sigara kullanmayan periodontitis hastalarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada sigara kullanan periodontitis grubunda gingival indeks skoru 2 olan alan sıklığının sigara kullanmayan periodontitis grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur [432]. Çalışmamızda sigara içen ve sigara içmeyen periodontitis gruplarının gingival indeks skorları birbirine benzer olup, periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. Sigara içen periodontitisli bireylerde sondlamada kanama yüzdesini sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre daha yüksek [433] veya benzer [24, 434, 435] bulan çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarının sondlamada kanama yüzdeleri birbirine benzer olup, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Literatürde sondlamada kanama yüzdesini sigara içmeyen periodontitisli bireylerde sigara içen periodontitisli bireylere göre daha yüksek tespit eden çalışmalar mevcuttur [179, 426, 432]. Yapılan alışmalar sigaranın bırakılması ile sondlamada kanama yüzdesinde artış, [179] sigara kullanımının artması ile sondlamada kanama yüzdesinde azalma olduğunu göstermektedir [432]. Sigara içen bireylerde daha fazla ortalama cep derinliği [179, 180, 436] ve daha fazla ataşman kaybı [179, 180, 436, 437] olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Buna karşın sigara kullanan ve sigara kullanmayan periodontitisli bireylerin ortalama cep derinlikleri [206, 432, 434] ve klinik ataşman kayıpları [206, 434] arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda da sigara içen ve sigara içmeyen periodontitis gruplarının cep derinlikleri ve ataşman kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Sigara içen ve içmeyen bireylerin cep derinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; cep derinliği olan bölgelerin yüzdesinin sigara içmeyenlere göre daha az olduğu, sigara içenler bireylerde 4-6mm derinliğindeki cep varlığı yüzdesinin sigara kullanmayan bireylere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [181, 435].

Yapılan çalışmalarda sigaranın DOS hacmi üzerindeki etkisinin farklılık gösterdiği gözlenmektedir. Sigara içenlerde DOS hacminin sigara içmeyenlere göre daha yüksek, [431] daha düşük [436, 438] ya da benzer [211] olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullanımından hemen sonra DOS miktarının azaldığı ve sigara kullanımından 10 dakika sonra DOS miktarında belirgin bir artış görüldüğü tespit edilmiştir [438]. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunun DOS hacmi, sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre daha fazladır. Bununla birlikte sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubunun DOS hacmi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Sigara içen periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde proinflatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin seviyesinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [212]. Sigaranın tükürük akışı üzerindeki etkisi inceleyen bir çalışmada; sigara içen erkeklerde uyarılmış edilmiş tükürük akış hızının arttığı gözlenmiştir [437]. Buna karşın sigara kullanan bireylerde uyarılamamış total tükürük akışı ve total tükürük protein seviyesi sigara kullanmayan bireylerle benzer bulunmuştur. [439] Sigara içen periodontitisli bireylerde tükürük ve serumdaki anjiyogeneze belirteçleri, sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre farklılık göstermektedir [440].

Dişeti dokusu ve kemiğin yeniden şekillenme döngüsünün ve periodontal kemik kaybının kontrolünü düzenleyen iki ana yol vardır. Bunlardan ilki fizyolojik kemik yeniden şekillenme süreci sırasında meydana gelen kemik yapımı ve kemik rezorpsiyonudur [62]. Kemik kütlesinin korunması kemik rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastlar ve kemik yapımından sorumlu osteoblastların aktiviteleri arasındaki denge ile korunur [441]. İkinci yolda; doku iltihabı veya travma sırasında üretilen patolojik koşullar altındaki kemik kaybindan sorumlu inflammatuar ve osteoklastojenik sitokinler görevlidir. Bu iki yoldaki homeostaz periodontitis ve romatoid artirit gibi inflammatuar kemik hastalıklarında bozulmaktadır [62]. Osteoblastlar tarafından salınan RANKL ve OPG osteoklast farklılaşmasını düzenlemektedir. RANKL ve OPG salımındaki değişikliklerin meme kanseri, osteoartrit, osteoporoz, [441] romatoid artirit [442] gibi farklı hastalıkların mekanizmasındaki rolü araştırılmıştır. Periodontitis patogenezinde RANKL ve OPG'nin rolü uzun yıllardır araştırılmaktadır. Çalışmamızda SOST, TWEAK, RANKL ve OPG'nin periodontitis patogenezindeki rolü, sigaranın periodontitis üzerindeki etkisi ve bu belirteçler aracılığıyla incelenmesi amaçlanmaktadır.

Mogi ve ark. [17] periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde RANKL ve OPG seviyesini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Bu çalışmada periodontitis grubu 1999 sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli periodontitis olarak üç gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek DOS RANKL konsantrasyonu, daha yüksek DOS RANKL/OPG oranı ve daha düşük DOS OPG konsantrasyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hafif periodontitisli bireylerin DOS RANKL konsantrasyonu orta ve şiddetli periodontitisli bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca DOS RANKL konsantrasyonu ile cep derinliği arasında negatif korelasyon saptanmış ve DOS OPG konsantrasyonu ile klinik periodontal indeksler arasında korelasyon bulunmamıştır [17]. Çalışmamızda 2017 Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumları sınıflamasına göre çalışma grupları belirlendi. Çalışma sonuçlarımızda bu çalışmadan farklı olarak sigara içmeyen periodontitisli bireyler ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS RANKL konsantrasyonu benzer bulundu. Çalışmamızda Mogi ve ark. [17] çalışmasına benzer şekilde DOS OPG konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ayrıca çalışmamızda Mogi ve ark. [17] çalışmasını destekleyecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sigara içmeyen periodontitis grubunun periodontal olarak sağlıklı gruba göre DOS RANKL total miktarı ve DOS RANKL/OPG oranı daha yüksek, DOS OPG total miktarı daha düşük bulundu. Çalışmamızda Mogi ve ark. [17] çalışmasına benzer şekilde DOS OPG konsantrasyonu ile klinik parametreler arasında korelasyon bulunmadı. Çalışma sonuçlarımız ve Mogi ve ark. [17] yaptıkları çalışmanın sonuçlarındaki farklılıkların nedenleri; çalışma grupları belirlenirken kullanılan kriterlerin farklılıkları ve kullanılan ELISA kitlerinin hassasiyet aralıklarındaki farklılıklar olabilir. Konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada Bostancı ve ark. [18] 1999 sınıflamasına göre belirlenen yaş ortalaması 29,6 olan periodontal olarak sağlıklı bireyler, yaş ortalaması 31 olan gingivitisli bireyler, yaş ortalaması 51 olan kronik periodontitisli bireyler, yaş ortalaması 29,4 olan agresif periodontitisli bireyler ve yaş ortalaması 34,4 olan immün supresif tedavi alan kronik periodontitisli bireylerin DOS RANKL ve OPG seviyelerini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Bu çalışmada periodontitis gruplarında, kontrol ve gingivitis gruplarına göre daha yüksek DOS RANKL konsantrasyonu ve DOS RANKL/OPG oranı tespit edilmiştir. Ayrıca DOS OPG konsantrasyonu en yüksek kontrol grubunda tespit edilmiş en düşük immün supresif tedavi alan kronik periodontitis grubunda tespit edilmiştir. Bu çalışmada kronik ve agresif periodontitis gruplarında DOS OPG konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Ayrıca DOS RANKL konsantrasyonu ve ile ataşman kaybı ve plak indeksi

arasında pozitif korelasyon, DOS RANKL/OPG oranı ile ataşman kaybı ve plak indeksi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Buna karşın DOS OPG konsantrasyonu ile ataşman kaybı ve plak indeksi arasında negatif korelasyon saptanmıştır [18]. Bostancı ve ark. [18] çalışmasında kronik periodontitis grubunun, diğer çalışma gruplarına göre yaş ortalaması daha yüksek olarak belirlenmiştir. RANKL ve OPG düzeylerinin yaşlanma ile değişimini inceleyen bir deneysel hayvan çalışmasında yaşlanma ile RANKL gen ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir [443]. Ayrıca Tobon Arroyave [444] ve ark. 35 yaş üstü bireylerde tükürük RANKL seviyesinin artış gösterdiğini tespit etmiştir. Çalışmamızda sigara içen ve sigara içmeyen periodontitis grubu arasında yaş parametresinde anlamlı farklılık olmamakla birlikte sigara içmeyen periodontitis grubu ile kontrol grubunda yaş parametresi açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Bostancı ve ark. [18] yaptıkları çalışmada DOS örneklerinde çözünür RANKL seviyesini değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak DOS RANKL düzeyi belirlenirken RANKL'in tüm izoformları birlikte değerlendirildi. RANKL'in farklı izoformlarının osteoklastogenez üzerindeki etkisinin farklı olması [259] ve metodolojik farklılıklar nedeniyle Bostancı ve ark. [18] yaptıkları çalışma ile sonuçlarımız arasında farklılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızda Bostancı ve ark. [18] çalışmasına benzer şekilde DOS OPG konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak DOS RANKL ve DOS OPG konsantrasyonları ile tüm ağız ve örnek bölgesine ait ataşman kaybı miktarı ve plak indeksi skorları arasında korelasyon saptanmadı. Lu ve ark. [371] periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde RANKL ve OPG total düzeylerini ELISA yöntemi ile incelemiştir. Bu çalışmada DOS örneği alınan bölgeler; periodontitisli bireylerin klinik olarak sağlıklı bölgeleri, periodontitisli bireylerin hafif hastalığa sahip bölgeleri, periodontitisli bireylerin orta şiddetli hastalık bölgeleri, periodontitisli bireylerin şiddetli periodontal hastalık tespit edilen bölgeleri ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin klinik olarak sağlıklı bölgeleri olarak belirlenmiştir. Çalışmada periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde OPG saptanma seviyesinin altında bulunmuştur. Buna ek olarak periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde DOS RANKL total düzeyi şiddetli periodontitis ve orta şiddetli periodontitis bölgelerinde, periodontitisli bireylerin sağlıklı bölgelerine kıyasla artış göstermiştir. Bu çalışmada DOS RANKL ve DOS OPG total düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır [371]. Baltacıoğlu ve ark. kronik ve agresif periodontitisli bireyler ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS ve serum örneklerinde total oksidan durumu, RANKL ve OPG seviyelerini ELISA yöntemi

ile incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre serum ve DOS'taki RANKL seviyesi ile serum RANKL/OPG oranı daha yüksek, serum ve DOS OPG seviyesi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca klinik parametreler ile RANKL konsantrasyonu arasında pozitif, OPG konsantrasyonu arasında negatif korelasyon bulunmaktadır [19]. Baltacıoğlu ve ark. [19] çalışmasında Bostancı ve ark. [18] çalışmasına benzer şekilde total çözünür RANKL ELISA kiti kullanılmıştır. Çalışmamızdaki bulgular ile Baltacıoğlu ve ark. [19] çalışma sonuçları arasındaki farklılıkların nedeni daha önce bahsettiğimiz gibi ELISA yönteminde kullanılan ELISA kitlerinin saptadığı RANKL izoformlarındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Yakar ve ark. [14] periodontitisli bireylerin periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek DOS RANKL ve DOS OPG konsantrasyonuna sahip olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada DOS RANKL konsantrasyonu ile dişeti kanama zamanı indeksi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları cep derinliği ile pozitif korelasyonda bulunmuştur. Ayrıca DOS RANKL konsantrasyonu ile dişeti kanama zamanı indeksi ve gingival indeks arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre DOS RANKL konsantrasyonu ve DOS OPG konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [14]. Bu çalışmanın aksine çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubu ile kontrol grubu arasında RANKL konsantrasyonu istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Yakar ve ark. [14] çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda sigara içmeyen ve sigara içen periodontitis gruplarında DOS RANKL konsantrasyonu ve DOS OPG konsantrasyonu arasında orta dereceli pozitif korelasyon gözlemlendi. Ayrıca çalışmamızda yine bu çalışmaya paralel şekilde periodontitis gruplarında DOS RANKL ve DOS OPG total düzeyleri arasında orta dereceli pozitif korelasyon tespit edildi.

RANKL ve OPG mRNA ve protein seviyeleri periodontitis hastalarının dişeti dokularında da incelenmiştir. Crotti ve ark. [445] periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerden alınan dişeti biyopsilerini immünohistokimyasal boyama ve in situ hibridizasyon ile incelemişlerdir. Bu çalışmada dişeti doku örnekleri periodontitisli bireylerin flep cerrahisi sırasında kemik defektine yakın granülasyon dokusunun alınması ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin kron boyu uzatma işlemleri sırasında elde edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre periodontitisli bireylerin doku örneklerinde RANKL salımının daha fazla olduğu, OPG salımının sağlıklı dokularda daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada periodontitis grubunun yaş ortalaması 63,6 ve periodontal

olarak sağlıklı grubun yaş ortalaması 45,2 olarak belirlenmiştir [445]. Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı bireyler, sigara içmeyen ve sigara içen periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde RANKL ve OPG seviyeleri ELISA yöntemi ile incelendi. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubu arasında yaş parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Crotti ve ark. [445] çalışması ve çalışmamızda RANKL ve OPG seviyelerinin inceleme yöntemlerindeki farklılıklar ayrıca çalışma grupları arasında yaş farkları bulunmaktadır. Buna rağmen çalışmamızda Crotti ve ark. [445] destekleyecek şekilde periodontal olarak sağlıklı bireylerde DOS OPG konsantrasyonu ve total düzeyi sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Başka bir çalışmada CPITN kriterlerine göre periodontal olarak sağlıklı bireyler, orta şiddetli periodontitisli bireyler ve şiddetli periodontitisli bireylerin dişeti doku örneklerinde RANKL ve OPG mRNA salımı yarı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon ile incelenmiştir. Çalışmada periodontitis gruplarının doku örnekleri flep cerrahisi sırasında bir ay öncesine göre 2 mm ve daha fazla ataşman kaybı görülen bölgelerden alınmıştır. Bu çalışmada şiddetli periodontitisli bireylerin dişeti dokularında RANKL salımının periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca periodontal olarak sağlıklı bireylerin dişeti dokularında şiddetli periodontitisli bireylere göre daha yüksek OPG mRNA salımı saptanmıştır. Bu çalışmada ilginç şekilde orta şiddetli periodontitisli bireylerin dişeti dokularında RANKL ve OPG mRNA salımı kontrol grubu ve şiddetli periodontitis grubuna göre daha düşük bulunmuş, RANKL/OPG oranı ise periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [107]. Bu çalışmada periodontal sağlık durumunu belirlemek için kullanılan değerlendirme kriterleri diğer çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak orta şiddetli periodontitisli bireylerde diğer gruplara göre daha düşük RANKL ve OPG mRNA salımı saptanmıştır.

Periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük RANKL ve OPG seviyeleri farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Tabari ve ark. [10] periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin uyarılmamış total tükürüklerindeki çözünür RANKL ve OPG seviyesini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Bu çalışmada en az iki quadrantta en az 5 dişte cep derinliği $>5\text{mm}$, ataşman kaybı $\geq 3\text{mm}$ olan katılımcılar periodontitis, cep derinliği $\leq 3\text{mm}$ ve sondlamada kanama olan alanların yüzdesi $<10\%$ olan katılımcılar periodontal olarak sağlıklı kabul edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre tükürükteki çözünür RANKL düzeyi ve çözünür RANKL/OPG oranı periodontitis grubunda periodontal olarak

sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak tükürükteki OPG düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca plak indeksi ve ataşman kaybı ile çözünür RANKL düzeyi ve RANKL/OPG oranı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. [10] Başka bir çalışmada 97 kronik periodontitis, 43 periodontal olarak sağlıklı bireyin uyarılmış total tükürüklerinde çözünür RANKL ve OPG seviyeleri ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Bu çalışmada en az 4 bölgesinde cep derinliği ≥ 4 mm, ataşman kaybı ≥ 2 mm, radyografik kemik kaybı ≥ 2 mm olan periodontitisli bireyler ile cep derinliği < 3 mm, sondlamada kanama görülen alanların yüzdesi $< \%10$ olan periodontal olarak sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre tükürük çözünür RANKL seviyesi ve çözünür RANKL/OPG oranı periodontitis grubunda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın periodontal olarak sağlıklı grubun tükürük OPG seviyesi periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada 35 yaş ve üstü bireylerin, 35 yaş altı bireylere göre daha yüksek tükürük çözünür RANKL seviyesi ile tükürük çözünür RANKL/OPG oranı ve daha düşük tükürük OPG seviyesine sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca klinik periodontal indeks değerleri ile tükürük çözünür RANKL seviyesi ve RANKL/OPG oranı arasında pozitif, tükürük OPG seviyesi ile negatif korelasyon olduğu bulunmuştur [444]. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları ve periodontal olarak sağlıklı grubun DOS örnekleri incelenmiş olup, RANKL ve OPG'nin tükürük seviyeleri maddi yetersizliklerden dolayı değerlendirilememiştir. Yukarıdaki çalışmanın sonuçlarına paralel olarak çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre DOS RANKL total düzeyi daha yüksek, DOS OPG total düzeyi daha düşük bulundu ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda periodontitis hasta gruplarında DOS RANKL ve OPG konsantrasyon ve total düzeyleri, DOS RANKL/OPG oranı ile klinik periodontal indeksler arasında korelasyon gözlenmedi. Gürsoy ve ark. yaptıkları çalışmada generalize periodontitis grubu, lokalize periodontitis grubu ve periodontitis olmayan bireylere ait kemik metabolizması belirteçlerinin tükürük seviyelerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada en az 14 dişinde cep derinliği ≥ 4 mm olan katılımcılar generalize periodontitis, cep derinliği ≥ 4 mm olan 2 diş varlığında lokalize periodontitis 1, cep derinliği ≥ 4 mm olan 7 diş varlığında lokalize periodontitis 2 ve cep derinliği ≥ 4 mm olan diş olmadığı durumlarda ise periodontitis olmayan grup olarak belirlenmiştir. Çalışmada serum glikoz konsantrasyonu Radioimmunoassay yöntemiyle, tükürük RANKL, OPG, osteokalsin, osteopontin ve insülin seviyeleri Lumineks yöntemi ile belirlenmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan

farklı olarak periodontitis grupları ve periodontitis olmayan grup arasında tükürük RANKL seviyesi benzer bulunmuş, generalize periodontitis grubu ve lokalize periodontitis 2 grubunda periodontitis olmayan gruba kıyasla daha yüksek tükürük OPG seviyesi gözlenmiştir. Çalışmada toplanan tükürük örneklerinin uyarılmış ya da uyarılmamış tükürük örneği olup olmadığı belirtilmemiştir. Bu çalışmada kadınlarda erkeklere göre tükürük RANKL seviyesinin daha yüksek, tükürük OPG seviyesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir [446]. Buna karşın başka bir çalışmada tükürük RANKL ve OPG seviyesinin cinsiyet ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur [444]. Çalışma sonuçları arasındaki farklılıkların nedenleri tükürüğün incelenmesinde kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar, çalışma gruplarının belirlenmesinde kullanılan kriterler olabilir. Ochanji ve ark. [447] yaptıkları çalışmada hafif, orta ve şiddetli periodontitis gruplarının uyarılmamış total tükürük örneklerinde RANKL ve OPG seviyesini incelemişlerdir. Bu çalışmada periodontitis gruplarının hastalık şiddetine göre gruplaması Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Hastalık Kontrol Merkezi konsensus raporuna göre belirlenmiştir. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada periodontal olarak sağlıklı grup bulunmamaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre periodontitis şiddetinin artması ile tükürük RANKL seviyesi ve tükürük RANKL/OPG oranı artmakta, tükürük OPG seviyesi azalmaktadır [447]. Başka bir çalışmada periodontal olarak sağlıklı bireyler, agresif periodontitis kronik periodontitis gruplarının uyarılmamış total tükürük örneklerinde RANKL ve OPG seviyeleri ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Bu çalışmada periodontitis gruplarındaki tükürük RANKL seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tükürük RANKL/OPG oranı en yüksek agresif periodontitis grubunda tespit edilmiş, tükürük OPG seviyesi çalışma gruplarında benzer bulunmuştur [375]. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde DOS RANKL total düzeyi sigara içmeyen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DOS OPG total düzeyi kontrol grubunda daha yüksek olup, RANKL/OPG oranı çalışma grupları arasında benzerdir. Relvas ve ark. yaptıkları çalışmada evre 1-2 ve evre3-4 periodontitisli bireylerin uyarılmamış total tükürüklerinde RANKL ve OPG seviyelerini multiplex yöntemi ile incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; evre 3-4 periodontitis grubunda evre 1-2 periodontitis grubuna ve kontrol grubuna göre daha yüksek tükürük RANKL seviyesi saptanmıştır. Ayrıca evre 1-2 periodontitis grubunda evre 3-4 periodontitis ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha yüksek tükürük OPG seviyesi gözlenmiştir. Periodontitis grupları ve

kontrol grupları arasında tükürük RANKL/OPG oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermese de evre 3-4 periodontitis hasta grubunda evre 1-2 periodontitis hasta grubu ve periodontal olarak sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca derece C periodontitis grubunda tükürük RANKL seviyesi derece A ve B periodontitis gruplarına göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca tükürük OPG seviyesi ve tükürük RANKL/OPG oranı derece A, B ve C periodontitis gruplarında farklılık göstermemektedir. Bu çalışmada derece A periodontitis grubunda total cep derinliği ile tükürük OPG seviyesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte derece C periodontitis grubunda tükürük RANKL seviyesi ile ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [448].

Periodontitis hastalarının DOS ve tükürüklerinde RANKL ve OPG seviyelerinin periodontal tedavi sonundaki değişimi farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Dereka ve ark. [30] periodontal olarak sağlıklı bireyler ve periodontitisli bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası dişeti doku örneklerindeki RANKL ve OPG mRNA salımını gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve immünohistokimyasal boyama ile incelemişlerdir. Bu çalışmada Amerikan Periodontoloji Akademisi sınıflamasına uygun olarak periodontitis ve kontrol grupları belirlenmiştir. Periodontitis grubundan doku örnekleri periodontal tedaviden 4-6 hafta sonra alınmış, kontrol grubunda ise dişeti doku örnekleri kron boyu yükseltme işlemleri sırasında elde edilmiştir. Periodontitis grubunun dokularında RANKL mRNA salımı periodotal tedavi sonunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Buna karşın periodontal tedaviden sonra periodontitis grubunun doku örneklerinde kontrol grubuna göre daha fazla OPG mRNA'sı salımı saptanmıştır. Bu çalışmada periodontal tedavi sonrası periodontitis grubunun ve kontrol grubunun dişeti biyopsilerinde RANKL/OPG oranının benzer olduğu gözlenmiştir [30]. Ballı ve ark. [39] cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrasında DOS RANKL, OPG ve sklerostin seviyelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada periodontitisli bireylerin DOS örnekleri tedavi öncesi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 6 hafta sonra alınmış ve ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Çalışma grupları belirlenirken 1999 Periodontal Hastalıklar Sınıflaması kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre DOS OPG total düzeyi ve DOS OPG konsantrasyonu cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi periodontitis grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük seviyede saptanmıştır. Bunun yanında cerrahi olmayan periodontal tedaviden 6 hafta sonra alınan DOS örneklerinde periodontitisli bireylerin DOS OPG total düzeyi ve DOS OPG konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. Periodontitis grubunun DOS örneklerinde cerrahi olmayan

periodontal tedavi öncesi DOS RANKL total düzeyi ve DOS RANKL konsantrasyon seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca periodontitis grubunda cerrahi olmayan periodontal tedaviden 6 hafta sonra alınan DOS örneklerinde DOS RANKL total düzeyi ve DOS RANKL konsantrasyon seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Bunun yanında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonunda periodontitis grubunun DOS RANKL konsantrasyonunda artış ve DOS RANKL total düzeyinde anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir. Çalışmada DOS RANKL/OPG oranının periodontal tedavi öncesinde periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Periodontal tedavi sonunda periodontitis grubunun DOS RANKL/OPG oranında anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar ile birlikte DOS RANKL total düzeyi ile ataşman kaybı ve gingival indeks arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir [39]. Çalışmamızda Ballı ve ark.[39] çalışmasından farklı olarak sigara içmeyen periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubunun DOS örnekleri incelendi. Ballı ve ark.[39] çalışmasının tedavi öncesi verileri ile çalışmamızdaki sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubuna ait bulgular arasında paralellikler ve farklılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak DOS RANKL konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Bunun yanında sigara içmeyen periodontitis grubunun DOS RANKL/OPG oranı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmesine rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde DOS OPG konsantrasyonu kontrol grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Çalışmamızda Ballı ve ark.[39] çalışmasına benzer şekilde DOS RANKL total düzeyi sigara içmeyen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Buna ek olarak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmasa da DOS OPG total düzeyi kontrol grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Çalışma sonuçlarımızda DOS OPG konsantrasyon ve total düzeyi ile klinik indeksler arasında korelasyon bulunmadı. Başka bir çalışmada kronik ve agresif periodontitisli bireylerin periodontal tedavi öncesi ve tedaviden 2, 3 ve 4 ay sonrasındaki DOS RANKL ve OPG konsantrasyon ve total düzeyleri ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Bu çalışmaya 1999 Periodontal Hastalık sınıflamasına göre 15 agresif periodontitis ve 14 kronik periodontitisli birey dahil edilmiştir. Bu çalışmada periodontal olarak sağlıklı bireyleri içeren bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Kronik periodontitis grubunda tedavi

sonundaki zaman aralıklarında DOS RANKL total düzeyi değişmezken, DOS RANKL konsantrasyonunda 2. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Araştırmacılar DOS RANKL konsantrasyonunda periodontal tedaviden 2 ay sonra gözlenen düşüşün lokal inflamasyonun azalması ve DOS örneklemeğinde elde edilen DOS miktarının azalması nedeniyle meydana geldiğini düşünmektedir. Agresif periodontitis grubunda periodontal tedavi sonrası sadece 4.ayda DOS RANKL konsantrasyon ve total düzeyinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Kronik periodontitis grubunda periodontal tedavi öncesi ve sonrasında DOS OPG total düzeyi ve konsantrasyonu değişmemiştir. Agresif periodontitis grubunda periodontal tedavi sonunda DOS OPG total düzeyi değişmemiş ancak tedavi sonunda 4.ayda DOS OPG konsantrasyonunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Her iki periodontitis grubunda RANKL/OPG oranı periodontal tedavi sonunda anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Kronik periodontitis grubunda DOS RANKL total düzeyi ile ataşman kaybı arasında negatif korelasyon, agresif periodontitis grubunda DOS RANKL total düzeyi ile papil kanama indeksi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir [29]. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmadan farklı olarak katılımcılar 2017 Dünya Çalıştayında kabul edilen periodontal hastalık sınıflaması kriterlerine göre belirlendi. Bu kriterlere uygun olarak çalışmamıza sigara içmeyen periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu ve periodontal olarak sağlıklı grup dahil edildi. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS RANKL ve OPG konsantrasyon ve total düzeyleri incelenmiştir. Bostancı ve ark. [29] çalışmasında kronik ve agresif periodontitis gruplarının cerrahi olmayan periodontal tedaviden önce ve sonra alınan DOS örneklerindeki RANKL ve OPG total düzeyleri ve konsantrasyon seviyelerini incelemiş olduğundan ve bu çalışmada sağlıklı bir kontrol grubu bulunmadığından çalışma sonuçlarımız ile bu çalışmanın sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte çalışmamızda Bostancı ve ark. [29] çalışmasından farklı olarak periodontitis gruplarında DOS RANKL total düzeyi ile klinik periodontal indeksler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Roldan ve ark. [449] periodontitisli bireylerin periodontitisli bölgeleri, periodontitisli bireylerin periodontal olarak sağlıklı bölgeleri ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin klinik olarak sağlıklı bölgelerinden aldıkları DOS örneklerinde RANKL ve OPG seviyelerini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Çalışmaya sondlamada kanama ve cep derinliği 3mm'den fazla olmayan, radyografik kemik kaybı ve ataşman kaybı gözlenmeyen 10 periodontal olarak sağlıklı birey ile 15 periodontitisli birey dahil edilmiştir. Periodontitis grubunun tek köklü dişlerde cep derinliği $\leq 3\text{mm}$, sondlamada kanama gözlenmeyen periodontal olarak sağlıklı bölgeler

ve tek köklü dişlerde sondlamada kanama görülen, cep derinliği 5-6mm ve ataşman kaybı ≥ 6 mm olan aktif hastalık bölgelerinden DOS örnekleri periodontal tedaviden önce ve 4 hafta sonra alınmıştır. Kontrol grubu ve periodontitis grubunun klinik olarak sağlıklı bölgeleri arasında DOS RANKL konsantrasyonu tedavi öncesi benzer bulunmuş olup periodontitis grubunun aktif hastalık görülen bölgelerinde DOS RANKL konsantrasyonu kontrol grubu ve periodontitis grubunun klinik olarak sağlıklı bölgelerine göre daha yüksek tespit edilmiştir. Periodontitis grubunun aktif hastalık görülen bölgeleri ve klinik olarak sağlıklı bölgelerinde periodontal tedavi sonunda DOS RANKL konsantrasyonu benzer bulunmuştur. Periodontal tedavi öncesinde ve sonrasında kontrol grubunda DOS OPG konsantrasyonu periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Periodontitis grubunun aktif hastalık bölgelerinde, klinik olarak sağlıklı bölgelerine göre daha düşük DOS OPG konsantrasyonu saptanmış olup, periodontal tedavi sonrası aktif hastalık bölgelerinde klinik sağlık bölgelerinin aksine DOS OPG konsantrasyonunda artış gözlenmiştir. Kontrol grubunda periodontitis grubuna göre daha düşük DOS RANKL/OPG oranı tespit edilmiştir. Periodontitis grubunun aktif hastalık bölgelerinde tedavi öncesinde DOS RANKL/OPG oranı klinik olarak sağlıklı bölgelere kıyasla daha yüksek bulunmuş, tedavi sonunda aktif hastalık bölgeleri ve klinik olarak sağlıklı bölgeler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [449]. Çalışmamıza yukarıdaki çalışmadan farklı olarak sigara içmeyen ve sigara içen periodontitisli bireyler ile periodontal olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda çalışma gruplarına ait DOS örneklerinde DOS RANKL ve OPG konsantrasyonlarına ek olarak DOS RANKL ve OPG total düzeyleri de incelenmiştir. Çalışmadaki sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubu verileri ile yukarıdaki çalışmanın periodontal tedavi öncesi verileri karşılaştırıldığında; çalışmamızda kontrol grubu ve sigara içmeyen periodontitis grubu DOS RANKL konsantrasyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ancak çalışmamızda Roldan ve ark. çalışmasında olduğu gibi kontrol grubunun DOS RANKL total düzeyi her iki periodontitis grubundaki DOS RANKL total düzeylerinden daha düşük saptanmış olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Roldan ve ark. [449] yaptıkları çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması 49, periodontitis grubunun yaş ortalaması 59 olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması 37,8 olup, sigara içmeyen periodontitis grubunun yaş ortalaması 41,8 olarak belirlendi ve çalışmamızda da benzer şekilde bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bununla birlikte çalışma gruplarımızın yaş ortalamaları Roldan ve ark. [449] çalışmasındaki gruplara göre daha

düşüktür. Yukarıda bahsettiğimiz üzere yaşlanma ile RANKL ve OPG salımlarında değişiklikler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. [376, 443] Roldan ve ark. [449] çalışmasında periodontitis grubunun aktif hastalık bölgelerinin ortalama ataşman kaybı 8mm, cep derinliği 7mm olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunun örnek bölgesine ait verilerde cep derinliği ortalaması 4,12mm, ataşman kaybı ortalaması 4mm'dir. Roldan ve ark. [449] çalışmasındaki tedavi öncesi veriler ve çalışma sonuçlarımız arasındaki farkın nedenleri Roldan ve ark. [449] çalışmasındaki gruplar ile çalışmamızdaki gruplar arasındaki yaş farkı, çalışma gruplarındaki hastalık şiddetinin farklı olması, örnek bölgelerine ait farklılıklar ve kullanılan ELISA kitlerinin hassasiyet farklılıkları sonuçlar arasında farklılık yaratmış olabilir. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde DOS OPG konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubuna göre kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Doğan ve ark. [450] periodontal tedavi öncesi ve 6 hafta sonrasında evre 3, derece B periodontitisli bireyler, evre 3, derece C periodontitisli bireyler ve sağlıklı kontrollerin DOS RANKL, OPG ve IL-34 seviyelerini karşılaştırmışlardır. Periodontal tedavi öncesinde periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre DOS RANKL total düzeyi ve konsantrasyonu daha yüksek, DOS OPG total düzeyi ve konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Periodontal tedavi sonunda evre 3 derece B periodontitis grubunda DOS RANKL total düzeyinde ve konsantrasyonunda düşüş gözlenmiştir. Periodontal tedavi sonunda evre 3 derece C periodontitis grubunda DOS RANKL total düzeyinde azalma tespit edilmiş ancak DOS RANKL konsantrasyonunda değişiklik gözlenmemiştir. Periodontitis gruplarında periodontal tedavi sonrası DOS OPG total düzeyinde değişiklik tespit edilmemiş, DOS OPG konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada DOS RANKL/OPG oranı tedavi öncesinde periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve tedavi sonunda periodontitis gruplarında DOS RANKL/OPG oranında azalma gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarında; DOS RANKL total düzeyi ile ataşman kaybı ve gingival indeks arasında pozitif korelasyon, DOS OPG total düzeyi ile ataşman kaybı ve gingival indeks arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir [450]. Çalışmamıza yukarıdaki çalışmadan farklı olarak sigara içmeyen periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubu dahil edildi. Ayrıca çalışmamızda Doğan ve ark. [450] çalışmasından farklı olarak evre 2, 3 ve 4 periodontitisli bireyler dahil edildi. Doğan ve ark. [450] çalışmasındaki tedavi öncesi verileri çalışmamız ile karşılaştırdığımızda onların sonuçlarından farklı olarak çalışmamızda hem de DOS RANKL konsantrasyonu hem de DOS RANKL/OPG oranı sigara içmeyen periodontitis grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ancak

çalışmamızda yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde DOS RANKL total düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sigara içmeyen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Çalışmamızda periodontitis gruplarının DOS OPG konsantrasyonu ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da total düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu ve bu bulgular Doğan ve ark. [450] çalışmasını desteklemektedir.

Sigara kullanımı kemik metabolizması ile ilişkili olan RANKL ve OPG'nin salımını etkilemektedir. Riberio ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada sigaranın diş çekiminden sonra alveolar kemikteki osteoklastogenez ile ilişkili gen salınımları üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Sigaraya maruz kalındığında RANKL, RANK ve OPG gen salımlarının azaldığı gözlenmiştir [451]. Jorde ve ark. yaptıkları çalışmada sigaranın kemik yeniden şekillenme belirteçlerinin serum seviyeleri üzerine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada sigara kullanan bireylerde serum OPG seviyesi daha yüksek, serum RANKL seviyesi ise daha düşük bulunmuştur [452]. Başka bir çalışmada ise periodontal olarak sağlıklı sigara içen bireylerde serum OPG konsantrasyonunun, sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu, serum RANKL seviyesinin benzer olduğu gösterilmiştir [427]. Çalışmamızda sigara kullanımının periodontitis patogenezindeki rolünün anlaşılabilmesi için sigara içen ve sigara içmeyen periodontitis grubu ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS RANKL ve OPG konsantrasyon ve total düzeyleri incelendi. Sigara kullanımının periodontitisli bireylerin DOS, tükürük, serum örnekleri ve dişeti biyopsilerindeki RANKL ve OPG seviyeleri üzerine etkisi farklı araştırmacılar tarafından araştırılmıştır. Cesar Neto ve ark. [23] periodontal olarak sağlıklı bireyler, sigara içmeyen ve içen periodontitisli bireylerin dişeti biyopsilerinde RANKL ve OPG protein seviyeleri ve gen salımlarını ELISA ve polimeraz zincir reaksiyonu ile incelemiştir. Bu çalışmada cep derinliği ≤ 3 mm, sondlamada kanama olmayan bireyler periodontal olarak sağlıklı, cep derinliği ≥ 7 mm ve sondlamada kanama olan bölge varlığında sigara içmeyen periodontitis grubu, cep derinliği ≥ 7 mm ve sondlamada kanama olan ve son 10 yıldır günde en az 1 paket sigara kullanan katılımcılar sigara içen periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sigara içmeyen ve içen periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre RANKL mRNA salımı daha yüksek, OPG mRNA salımı daha düşük bulunmuştur. Ayrıca sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna kıyasla OPG seviyesi daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada RANKL/OPG oranı sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis hasta grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir [23]. Buna karşın

Giannopoulou ve ark. periodontitisli bireylerin dişeti dokularındaki RANKL ve OPG salımını inceledikleri çalışmada, sigara kullanımının dişeti dokusundaki RANKL, RANK, OPG salımlarını etkilemediğini göstermişlerdir [411]. Çalışmamızda buna paralel olarak sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarının DOS RANKL total düzeyleri ve DOS OPG total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tang ve ark. [25] sigara içmeyen periodontitis grubu, sigarayı bırakmış periodontitis grubu ve sigara içen periodontitis grubunun DOS çözünür RANKL ve OPG seviyelerini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Bu çalışmada periodontitis tanısı ve şiddeti Hughes & Jordan sınıflamasına göre belirlenmiş olup sigara kullanımı katılımcıların sözlü ifadesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarından DOS örnekleri en derin cebin bulunduğu iki bölgeden, cep içerisine kağıt şeritin 1mm ilerletilip 1 dakika beklenmesi ile elde edilmiştir. DOS örneklerindeki OPG seviyesi değerlendirildiğinde örneklerin %78'inde OPG eşik değerin altında saptanmış, bu nedenle çözünür RANKL ve OPG değerleri log dönüşümlü olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada log dönüşümlü DOS çözünür RANKL, log dönüşümlü OPG ve log dönüşümlü çözünür RANKL/OPG oranı açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmada katılımcıların sözlü ifadesine dayanarak sigara kullanım durumu ≥ 20 paket yılı ve < 20 paket yılı olarak ayrılmıştır. Log dönüşümlü OPG konsantrasyonu ≥ 20 paket yılı hasta grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bununla birlikte ≥ 20 paket yılı olan periodontitis grubunda RANKL/OPG oranı sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir [25]. Tang ve ark. [25] çalışmasında periodontal olarak sağlıklı bireylerin yer aldığı bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmamız ise periodontal olarak sağlıklı bireyler, sigara içmeyen ve sigara içen periodontitis gruplarından oluşmaktadır. Ayrıca Tang ve ark. [25] çalışmasında çözünür RANKL izoformunun DOS konsantrasyonları incelemiş olup, çalışmamızda kullandığımız ELISA kiti ile RANKL'nin bütün izoformları değerlendirildi. Bununla birlikte Tang ve ark. [25] çalışmasının aksine çalışmamızda DOS örneklerinde hem DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları hem de DOS RANKL ve OPG total düzeyleri incelendi. Tang ve ark. [25] çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda sigara kullanım durumu hastanın sözlü ifadesine dayanarak belirlendi ve DOS RANKL ve OPG seviyeleri ELISA yöntemi ile incelendi. Çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunun DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları yukarıdaki çalışmanın aksine sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ancak çalışmamızda DOS RANKL ve OPG total düzeyleri Tang ve ark. [25] çalışmasına benzer şekilde sigara içen

ve içmeyen periodontitis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS RANKL/OPG oranı, sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Tang ve ark. [25] farklı olarak çalışmamızda DOS örnekleri radyografik kemik kaybı ve sondlamada kanama bulunan tek köklü dişlerin en derin cep bölgesinden kağıt şeritler sulkus içerisinde 30 saniye bekletilerek toplandı. Yapılan çalışmalarda DOS örnekleme zamanının DOS içeriğindeki biyobelirteçlerin seviyelerini etkilediği gösterilmiştir [414, 415]. Kullanılan ELISA kitlerindeki farklılıklar, DOS toplama yöntemine ilişkin farklılıklar ve çalışma gruplarının belirlenmesinde kullanılan parametrelerdeki farklılıklar nedeniyle çalışma sonuçları arasında farklılıklar gözlenmektedir. Başka bir çalışmada sigara içen periodontitis ve içmeyen periodontitis grupları ile sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS, tükürük, serum RANKL ve OPG konsantrasyonları incelenmiştir. Çalışma gruplarının tamamı erkeklerden oluşan bu çalışmaya; 15 sigara içen periodontitisli birey, 14 sigara içmeyen periodontitisli birey ve 10 periodontal olarak sağlıklı birey dahil edilmiştir. Bu çalışmada katılımcıların sözlü ifadesine dayanarak son 5 yıldır günde 10 ve üzeri sigara kullanımı olan bireyler sigara içen periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Çalışmada sonuçlarına göre DOS, tükürük ve serum OPG konsantrasyonları çalışma grupları arasında benzer bulunmuştur. Bununla birlikte DOS RANKL konsantrasyonu ve RANKL/OPG oranının çalışma grupları arasında benzer olduğu gözlenmiştir. Ancak sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük RANKL konsantrasyonu ve RANKL/OPG oranı sigara içen periodontitis grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubunun tükürük RANKL seviyesinin ve tükürük RANKL/OPG oranının birbirine benzer olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarının serum RANKL seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca sigara içen periodontitis grubunda serum RANKL ve OPG konsantrasyonu ile plak indeksi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Sigara içen periodontitis grubunda DOS RANKL/OPG oranı ile yaş arasında, DOS RANKL/OPG oranı ile paket yılı arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir [27]. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak kadın katılımcılar kontrol grubunun %80,8'ini, sigara içen periodontitis grubunun %42,3'ünü ve sigara içmeyen periodontitis grubunun %69,2'sini oluşturmaktadır. Cinsiyetin RANKL ve OPG seviyeleri üzerindeki etkisi farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Tobon Arroyave ve ark. cinsiyetin tükürük RANKL ve OPG seviyelerini etkilemediğini yaptıkları çalışmada tespit etmişlerdir [444]. Buna karşın Gursay

ve ark. kadınlarda erkeklere göre tükürük RANKL seviyesinin daha yüksek, tükürük OPG seviyesinin daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir [446]. Ayrıca yukarıdaki çalışmanın aksine araştırmamızda son 10 yıldır günde 10 ve üzeri sigara içtiğini sözlü olarak ifade eden periodontitisli bireyler sigara içen periodontitis grubuna dahil edildi. Çalışmamızda Behfarnia ve ark. [27] çalışmasından farklı olarak sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları ile kontrol grubunun hem DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları hem de DOS RANKL ve OPG total düzeyleri incelenmiştir. Çalışmamızda Behfarnia ve ark. [27] çalışmasının aksine sigara içen periodontitis grubunda DOS RANKL ve OPG konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek, RANKL/OPG oranı benzer tespit edildi. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS OPG konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış olup, bu sonucumuz Behfarnia ve ark.[27] çalışmasından farklılık göstermektedir. Buna karşın çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubunun DOS RANKL konsantrasyonu ve DOS RANKL/OPG oranı arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmaması bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda Behfarnia ve ark.[27] çalışma sonuçlarına paralel şekilde sigara içen periodontitis grubunun ve kontrol grubunun DOS OPG ve RANKL konsantrasyonları arasında farklılık tespit edilmedi. Ancak çalışmamızda DOS RANKL ve OPG seviyeleri ile klinik periodontal indeksler arasında bir korelasyon saptanmadı. Periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin uyarılmamış total tükürük örneklerinde RANKL ve OPG seviyeleri incelendiği başka bir çalışmada tükürük RANKL ve OPG seviyeleri ile tükürük RANKL/OPG oranının sigara kullanımından etkilenmediği tespit edilmiştir [444]. Buna karşın periodontitisli bireylerin uyarılmamış total tükürük örneklerinde RANKL ve OPG düzeyinin incelendiği başka bir çalışmada RANKL/OPG oranının sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [447]. Lappin ve ark. [427] sigara içen periodontitis grubu, sigara içmeyen periodontitis grubu ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin serum çözünür RANKL ve OPG konsantrasyonlarını ELISA yöntemi kullanarak karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada cep derinliği $\geq 5\text{mm}$ ve ataşman kaybı $\geq 2\text{mm}$ olan en az iki bölge varlığında periodontitis teşhisi konmuş ve son 10 yıldır sigara kullanan periodontitisli bireyler sigara içen periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak bahsedilen bu çalışmada sigara kullanım düzeyi paket yılı ve serum kotinin düzeyinin ELISA yöntemi ile incelenmesi ile belirlenmiştir. Çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarının serum çözünür RANKL konsantrasyonu benzer bulunmuş, serum OPG konsantrasyonu sigara içen periodontitis hastalarında daha

düşük tespit edilmiştir. Ayrıca sigara içen periodontitis grubunda serum çözünür RANKL/OPG oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sigara içen periodontitis grubunda paket yılı ile serum çözünür RANKL konsantrasyonu ve serum çözünür RANKL/OPG oranı arasında ilişki bulunmamakla birlikte, serum OPG konsantrasyonu ile paket yılı arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir [427]. Özçaka ve ark. [24] sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireyler ile sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı bireylerin plazmadaki RANKL ve OPG konsantrasyonlarını ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Bu çalışmada hastanın sözlü ifadesine göre son 5 yıldır günde 10 ve üzere sigara içen, en az 20 dişi bulunan, her iki çenede en az 4 dişte cep derinliği ≥ 5 mm, ataşman kaybı ≥ 4 mm, proksimal bölgelerin %80'inden fazla alanda sonlamada kanama olan, en az iki quadrantta %50'den fazla radyografik kemik kaybı görülen katılımcılar sigara içen periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Periodontal olarak sağlık durumu ise en az 20 dişi bulunan ve dişlerin %90'ında cep derinliği ≤ 3 mm ve ataşman kaybı ≤ 1 mm olması ve sondlamada kanama ve radyografik kemik kaybının olmaması olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre sigara içen ve içmeyen çalışma grupları arasında plazma RANKL konsantrasyonunda farklılık bulunmamıştır. Ancak sigara içen periodontitis grubunda, sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruba göre plazma OPG konsantrasyonu daha düşük, plazma RANKL/OPG oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre plazma OPG konsantrasyonu ile cep derinliği arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte sigara içen periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı gruplarda RANKL/OPG oranı ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir [24]. Behfarnia ve ark. bu çalışmaya paralel şekilde sigara içen periodontitis hastalarında DOS RANKL/OPG oranının yaş ile negatif korelasyonda olduğunu bulmuşlardır [27].

Sigara içen periodontitisli bireylerin RANKL ve OPG seviyelerinin periodontal tedavi sonundaki değişimi yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Buduneli ve ark. [75] sigara içen içmeyen periodontitisli bireylerin periodontal tedavi öncesi ve periodontal tedaviden 4 hafta sonunda DOS IL-17, çözünür RANKL ve OPG total düzeyleri ve konsantrasyonlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada periodontal olarak sağlıklı bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmada farklı dişlerde en az 2 interproksimal alanda ataşman kaybı ≥ 4 mm ve cep derinliği ≥ 5 mm olan bölge olması ve en az 2 anterior dişte bu kriterlerin olması durumunda periodontitis kabul edilmiştir. Periodontitis teşhisini desteklemek için alınan radyografilerde klinik teşhis olarak periodontitis kabul edilen

hastalarda %30'dan fazla kemik kaybı saptanmıştır. Ayrıca 5 yıldan fazla sürede günde 10 ve üzeri sigara kullanan katılımcılar sigara kullanan periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Katılımcılardan DOS örnekleri ataşman kaybı $\geq 4\text{mm}$ ve cep derinliği $\geq 5\text{mm}$ olan sondlamada kanama gözlenen tek köklü dişlerden cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve 4 hafta sonrasında alınmış ve sitokin seviyelerinin belirlenmesi amacıyla ELISA yöntemi kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında periodontal tedavi öncesi ve sonrasında DOS çözünür RANKL ve OPG benzer seviyelerde tespit edilmiştir. Periodontal tedavi sonunda her iki grupta da DOS OPG konsantrasyon ve total düzeylerinde azalma gözlenmiş ancak DOS çözünür RANKL seviyesinde farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS OPG konsantrasyonu ve total düzeyi ile papil kanama indeksi arasında her iki grupta da pozitif korelasyon tespit edilmiştir [75]. Çalışmamızda DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları ve total düzeyleri sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde incelenmiş olup, yukarıdaki çalışmadan farklı olarak periodontal tedavi sonundaki seviyeleri incelenmedi. Buduneli ve ark. [75] çalışmasından farklı olarak çalışmamızda DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek bulundu. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak DOS RANKL ve OPG total miktarları sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edildi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Bununla birlikte çalışmamızda DOS RANKL ve OPG düzeyleri ile klinik periodontal ölçümler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Buduneli ve ark. [75] çalışmasında sigara içen periodontitis grubunun yaş ortalaması 48, sigara içmeyen periodontitis grubunun yaş ortalaması 44 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ise sigara içen periodontitis grubunun yaş ortalaması 40,3 ve sigara içmeyen periodontitis grubunun yaş ortalaması 41,8'dir. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda son 10 yıldır günde 10 ve üzeri sigara içen periodontitis hastaları dahil edildi. Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının nedenleri çalışma gruplarındaki bireylerin yaş ortalamalarındaki ve sigara kullanım miktar ve süresindeki farklılıklar olabilir. Buduneli ve ark. [26] başka bir çalışmasında sigara içen periodontitis, sigara içmeyen periodontitis, idame dönemindeki sigara içmeyen periodontitis ve idame dönemindeki sigara içen periodontitis hastalarının total tükürüklerindeki çözünür RANKL ve OPG seviyelerini ve tükürük kotinin seviyelerini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Bu çalışmada sigara içen periodontitis grubunun, sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha düşük tükürük OPG seviyesi ve benzer tükürük

çözünür RANKL seviyesine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca idame dönemindeki sigara içen periodontitis hasta grubu ile idame dönemindeki sigara içmeyen periodontitis hasta grubunda daha düşük tükürük OPG seviyesi ve artmış tükürük çözünür RANKL/OPG oranı saptanmıştır. Sigara içen ve içmeyen periodontitis hastalarında tükürük OPG seviyesi ile sondlamada kanama yüzdesi, cep derinliği ve ataşman kaybı pozitif korelasyonda bulunmuştur. Bununla birlikte sigara içen gruplarda tükürük OPG seviyesi ile tükürük kotinin seviyesi ve paket yılı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. İdame dönemindeki gruplarda ise tükürük çözünür RANKL seviyesi ve çözünür RANKL/OPG oranı ve tükürük RANKL/OPG oranı ile kotinin konsantrasyonu ve paket yılı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [26]. Bu çalışmanın sonuçlarına karşın tükürük çözünür RANKL/OPG seviyesi ile paket yılı arasında negatif korelasyon olduğu [27] ve tükürük çözünür RANKL/OPG oranının sigara içen ve içmeyenlerde benzer [444] olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

SOST kemik metabolizmasında görevli olan, β -katenin bağımlı Wnt sinyal antagonistidir [278]. Kemik metabolizmasındaki düzensizlikler sonucu meydana gelen van Buchem hastalığı ve sklerostozisin patogeneğinde SOST salınımındaki bozukluklar yer almaktadır [453]. SOST'nin periodontitis patogeneğinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir [454-457]. Çalışmamızda sigara içen periodontitisli bireylerin DOS ve tükürük SOST seviyeleri değerlendirildi. Bilgilerimiz dahilinde çalışmamız bu yönüyle bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Esfahrood ve ark. [13] yaptıkları çalışmada; 23 periodontal olarak sağlıklı birey ve 17 kronik periodontitisli bireyin DOS örneklerinde SOST seviyesini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Periodontal olarak sağlıklı bireyler ve periodontitisli bireyler 1999 Periodontal Hastalık Sınıflamasına göre belirlenmiştir. Buna göre cep derinliği ≥ 5 mm, ataşman kaybı ≥ 4 mm olan ve sondlamada kanama gözlenen hastalar periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Periodontal olarak sağlıklı grubuna ise gingival indeks değeri < 1 , cep derinliği < 3 mm, ataşman kaybı görülmeyen bireyler dahil edilmiştir. Bu çalışmada DOS örnekleri en derin iki cepten intrasulkular metot ile kağıt şeritler kullanılarak toplanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre DOS SOST konsantrasyonu periodontitis grubunda, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [13]. Başka bir çalışmada 25 periodontal olarak sağlıklı birey ve 25 kronik periodontitisli bireyin DOS örneklerinde SOST, Wnt 5a ve TNF- α total protein seviyesi ELISA yöntemi ile

incelenmiştir. Bu çalışmada 2 veya daha fazla bölgede ataşman kaybı $\geq 4\text{mm}$, cep derinliği $\geq 5\text{mm}$ olan, radyografik kemik kaybı $\geq \%40$ olan katılımcılar kronik periodontitis olarak kabul edilmiştir. Periodontal olarak sağlık grubuna cep derinliği $\leq 4\text{mm}$, ataşman kaybı $\leq 2\text{mm}$, radyografik kemik kaybı gözlenmeyen katılımcılar dahil edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada en az $\%30$ bölgede cep derinliği $\geq 4\text{mm}$, ataşman kaybı $\geq 3\text{ mm}$ olan periodontitis alt grubu ile cep derinliği $1-3\text{mm}$ olan, ataşman kaybı $\leq 1\text{mm}$ ve sondlamada kanama yüzdesinin $\leq \%15$ olduğu periodontal olarak sağlıklı bir alt grup oluşturulmuştur. Bu çalışmada periodotitis gruplarının en derin ceplerinin bulunduğu ve en fazla ataşman kaybının gözleendiği 4 bölgesinden, periodontitisli bireylerin periodontal olarak sağlıklı bölgelerine komşu olmayan, radyografik kemik kaybı olmayan, cep derinliği $\leq 4\text{mm}$, ataşman kaybı $\leq 2\text{mm}$ olan 2 bölgesinden ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin 4 bölgesinden DOS örnekleri toplanmış ve ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre periodontal olarak sağlıklı bireyler ve periodontitis gruplarının DOS örneklerindeki total SOST düzeyi benzer bulunmuştur. Periodontitis alt grubu ve periodontal olarak sağlıklı alt grup karşılaştırıldığında; periodontitis alt grubunun DOS SOST protein total düzeyi ortalamasının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada sondlamada kanama gözlenen bölgelerde DOS SOST total düzeyi, sondlamada kanama gözlenmeyen yerlere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca DOS SOST total protein seviyesi ile tüm ağız cep derinliği ve örnek bölgesi cep derinliği arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Buna karşın cep derinliği $1-3\text{mm}$ olan alanların yüzdesi ve ataşman kaybı $0-2\text{mm}$ olan alanların yüzdesi ile DOS SOST total düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur [35]. Chatzopoulos ve ark. [35] çalışmasında kontrol grubunun yaş ortalaması 28,9, periodontitis grubunun yaş ortalaması 57,9 olarak belirlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda da benzer şekilde sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubu arasında yaş parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Chatzopoulos ve ark. [35] çalışmasında periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS SOST total düzeyini değerlendirmiş olup, çalışmamızda bu çalışmadan farklı sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları ile periodontal olarak sağlıklı bireylerde olarak DOS SOST konsantrasyonu ve total düzeyi ile tükürük SOST seviyesi incelendi. Chatzopoulos ve ark. [35] çalışmasında DOS SOST seviyesi ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Buna paralel olarak Amrein ve ark. yaptıkları çalışmada serum SOST seviyesi ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır [458]. Buna karşın Dovjak ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ile serum SOST seviyesi arasında bir ilişki olmadığını tespit etmiştir [459].

Chatzopoulos ve ark. [35] çalışmasına paralel şekilde çalışmamızda sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında DOS SOST total düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, DOS SOST konsantrasyonu ve total düzeyi periodontitis grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi. Ayrıca çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile tüm ağız gingival indeks arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Buna karşın çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile tüm ağız sondlamda kanama indeksi, örnek bölgesine ait cep derinliği ölçümü ve ataşman kaybı miktarında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. İlaveten çalışmamızda tüm gruplara ait korelasyonlar incelendiğinde tükürük SOST düzeyi ile tüm ağız plak indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Sankardas ve ark. [37] 25 periodontitis ve 25 periodontal olarak sağlıklı bireyin dişeti dokularındaki SOST, RANK, RANKL ve periostin gen salımını gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu ile incelemiştir. Bu çalışmada periodontitisli bireylerin doku örnekleri birleşim epiteli, oral epitel ve dişeti bağ dokusu içerecek şekilde ataşman kaybı $\geq 5\text{mm}$, cep derinliği $\geq 5\text{mm}$, radyografik kemik kaybı bulunan, sondlamada kanama gözlenen ve periodontal prognozu kötü olduğundan çekim yapılması planlanan diş bölgesinden alınmıştır. Periodontal olarak sağlıklı bireylerin dişeti dokusu örnekleri ataşman kaybı, sondlamada kanama, radyografik kemik kaybı gözlenmeyen, cep derinliği $< 3\text{mm}$ olan bölgelerden kron boyu yükseltme işlemleri sırasında alınmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; periodontitis grubunun dişeti dokularında SOST, RANK ve RANKL gen salımlarının arttığı, periostin gen salımının azaldığı gözlenmiştir [37]. Çalışmamızda her ne kadar farklı örnekler kullanılsa da Sankardas ve ark. [37] çalışmasına paralel şekilde çalışmamızda da periodontitis gruplarında DOS SOST total düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ancak bu farklılık anlamlılık düzeyine ulaşmadı. İlaveten çalışmamızda tükürük SOST düzeyi periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu farklılık sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması 33,24 ve periodontitis grubunun yaş ortalaması 53,04 olarak belirlenmiştir [37]. Yaşla birlikte serum sklerostin seviyesinin artış gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. [458, 460] Sankardas ve ark. [37] çalışmasında gruplar arasında istatistiksel olarak yaş farkı bulunduğundan çalışma sonuçları etkilenmiş olabilir. Başka bir çalışmada 15 periodontitisli ve 15 periodontal olarak sağlıklı bireyin dişeti biyopsileri ve serum örneklerindeki sklerostin seviyesi incelenmiştir. Çalışmada periodontitis grubuna katılımcılar $> 30\%$ bölgede cep derinliği $\geq 4\text{mm}$, ataşman kaybı $\geq 4\text{mm}$ olan ve periodontal nedenlerle çekim endikasyonu bulunan en az 1 adet diş olan

katılımcılar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise ataşman kaybı $>3\text{mm}$ olan bölgesi bulunmayan ve sondlamada kanama gözlenen alanların yüzdesi $<30\%$ olan katılımcılar dahil edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre dişeti dokularında SOST mRNA salımı periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca periodontitis grubunda kontrol grubuna göre serum örneklerinde ve dişeti biyopsilerinde SOST protein seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada dişeti dokusundaki SOST protein seviyesi ile cep derinliği ve ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir [36]. Çalışmamızda her ne kadar DOS ve tükürük örnekleri kullanılsa da benzer şekilde çalışmamızda da periodontitis gruplarında DOS SOST total düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ancak bu farklılık anlamlılık düzeyine ulaşmadı. İlaveten çalışmamızda tükürük SOST düzeyi periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu farklılık sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sigara kullanımının SOST salımı üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere göre serum sklerostin seviyesinin daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur [452]. Miranda ve ark. [38] yaptıkları çalışmada; sistemik olarak sağlıklı periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu, tip 2 diyabeti olan sigara içmeyen periodontitis grubu ve sigara içen tip 2 diyabeti olan periodontitis grubunun serum örnekleri ve dişeti biyopsilerinde SOST mRNA salımını, protein seviyesini ve supragingival plak örneklerini polimeraz zincir reaksiyonu ve ELISA ile incelemişlerdir. Çalışmada 30% 'dan fazla bölgede sondlamada kanama ile cep derinliği $\geq 4\text{mm}$, ataşman kaybı $\geq 4\text{mm}$ olan, 4 quadrantteki en az 6 dişte sondlamada kanama ile birlikte cep derinliği $\geq 5\text{mm}$, ataşman kaybı $\geq 5\text{mm}$ olan ve en az 2 dişte periodontal nedenlerle çekim endikasyonu bulunan katılımcılar periodontitis olarak kabul edilmiştir. Ayrıca hastanın sözlü ifadesine dayalı olarak en az 10 yıldır günde en az 10 sigara kullanan katılımcılar sigara içen periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Buna ek olarak tip 2 diyabet tanısı en az 3 yıl önce konulan ve HbA1c değeri $\geq 6,5$, açlık kan şekeri $>99\text{mg/dl}$ olan katılımcılar tip 2 diyabeti olan çalışma gruplarına dahil edilmiştir. Katılımcılardan dişeti biyopsileri diş çekimi yapılan bölgeden birleşim epiteli, sulkular epitel ve bağ dokusunu içerecek şekilde alınmıştır. Çalışmada sigara içen periodontitis grubu ve sigara içen, tip 2 diyabeti olan periodontitis grubunun dişeti doku örneklerinde SOST seviyesinin sistemik olarak sağlıklı, sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tip 2 diyabeti olan periodontitis

grubunun SOST gen salımını sistemik olarak sağlıklı, periodontitis grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada periodontitis grubunda SOST mRNA salımı ile OPG mRNA salımı arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte sigara içen, tip 2 diyabeti olan periodontitis grubunda SOST protein seviyesi ile RANKL ve OPG salımları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Periodontitis grubunda F.nucleatum seviyesi ile SOST ve RANKL ile pozitif, OPG ile negatif korelasyonda bulunmuştur [38]. Çalışmamız sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları ve kontrol grubunda tükürük ve DOS SOST seviyesini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Nitekim örneklerimiz farklı olsa da benzer şekilde çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda, sigara içmeyen periodontitis grubuna kıyasla DOS SOST total düzeyi ve tükürük SOST düzeyinin daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Çalışmamızda Miranda ve ark. [38] yaptıkları çalışmaya paralel olarak DOS SOST konsantrasyonu sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Miranda ve ark. [38] çalışmasında cinsiyet dağılımı çalışma grupları arasında farklılık göstermemektedir. Yapılan çalışmalarda erkeklerde serum sklerostin seviyesinin kadınlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir [452, 459]. Çalışma gruplarımızda cinsiyet dağılımının eşit olmaması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ancak yine de sonuçlarımız Miranda ve ark. [38] sonuçlarına paralellik göstermektedir.

Periodontitisli bireylerin DOS ve tükürük SOST seviyelerinin cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonraki değişimi de yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Ballı ve ark. [39] yaptıkları çalışmada periodontitisli bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde ve periodontal tedaviden 6 hafta sonra DOS SOST seviyesini ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS SOST seviyesini incelemişlerdir. Bu çalışmada periodontal tedavi öncesinde periodontitis grubunun DOS SOST total düzeyi ve konsantrasyonu periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Periodontal tedaviden sonra periodontitis grubunun DOS SOST total düzeyinde ve konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada periodontitis grubu ve kontrol grubunda DOS SOST total düzeyi ile DOS RANKL total düzeyi ve DOS RANKL/OPG oranı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca DOS SOST total düzeyi ile DOS OPG total düzeyi arasında negatif korelasyon gözlenmiştir [39]. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyon ve total düzeyi periodontal olarak sağlıklı gruba ait SOST seviyeleri ile anlamlı farklılık göstermedi. Ayrıca benzer şekilde çalışmamızda da

kontrol grubunda DOS SOST konsantrasyonu ile DOS RANKL ve OPG konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Çalışmamızda Ballı ve ark. [39] çalışmasından farklı olarak sigara içen periodontitis grubu yer almakta olup sigara içen periodontitis grubunun DOS ve tükürük SOST seviyeleri sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ballı ve ark. [39] çalışmasını destekleyecek şekilde çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda, kontrol grubuna göre tükürük sklerostin seviyesi daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Buna ek olarak sigara içen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında pozitif ilişki olduğu saptandı. Periodontitisli bireylerin tükürük örneklerinde kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin periodontal tedavi sonucundaki değişimini inceleyen çalışmada; 1999 Periodontal Hastalık Sınıflaması kriterlerine göre belirlenen 15 gingivitisli, 15 periodontitisli birey çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılardan uyarılmamış tükürük örnekleri klinik muayeneden önce drenaj metodu ile toplanmış ve ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Periodontitis grubunun cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde, 6 ay ve 1 yıl sonunda klinik indeks kayıtları ve tükürük örneklerinin incelenmesi tekrarlanmıştır. Gingivitis grubunun ise periodontal tedavi öncesi ve 1 yıl sonunda klinik indeks kayıtları ve tükürük örneklerinin incelenmesi tekrarlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontitis grubunun tükürük SOST seviyesi gingivitis grubundan 1,6 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada tükürük SOST seviyesinin periodontal tedavi sonunda gingivitis ve periodontitis gruplarında anlamlı bir değişiklik göstermediği gözlemlenmiştir. [378] Bu çalışmanın sonuçları Ballı ve ark. [39] çalışması ile çelişmektedir.

TWEAK; TNF süper ailesinin bir üyesidir [335]. TWEAK farklı hücre tipleri üzerinde; apoptozu indüklemekte, anjiogenik ve pro-inflamatuar etkiler göstermektedir. Bu etki mekanizmaları nedeniyle otoimmün ve nörolojik hastalıkların patogeneziindeki etkisi araştırılmaktadır [461]. TWEAK'in osteoblast farklılaşması ve osteojenik gen transkripsiyonları üzerindeki etkilerinin keşfedilmesi ile kemik ile ilişkili hastalıklar için potansiyel bir biyobelirteç haline gelmiştir [462, 463]. TWEAK'in periodontitis patogeneziindeki rolü son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Bilgilerimiz dahilinde literatürde ilk defa çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubunda TWEAK'in DOS ve tükürük seviyeleri birlikte incelendi. Ayrıca çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu ve periodontal olarak sağlık grubunda tükürük SOST ve TWEAK

düzeyi, DOS RANKL, OPG, TWEAK ve SOST seviyesinin klinik periodontal ölçümler ve birbiriyle olan ilişkileri değerlendirildi.

Kataria ve ark. [40] yaptıkları çalışmada periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin dişeti dokularında TWEAK ve Fn14 salımlarını gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve immünohistokimyasal boyama ile incelemiştir. Bu çalışmada periodontal sağlık durumu 1999 sınıflamasına göre belirlenmiştir. Periodontitis grubunda cep cerinliği ve ataşman kaybı 5mm'den fazla olan, kök uzunluğunun yarısı ya da %90'ında radyografik kemik kaybı gözlenen bölgelerden, periodontal olarak sağlıklı grupta kron boyu yükseltme işlemleri sırasında dişeti biyopsileri alınmıştır. Bu çalışmada TWEAK ve Fn14 boyaması periodontal olarak sağlıklı dokularda, periodontitis grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Fn14 mRNA salınımı periodontitis dokularında, periodontal olarak sağlıklı dokulara göre daha fazla görülmüş ancak TWEAK mRNA salınımı periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı dokularla benzer tespit edilmiştir. Ayrıca inflamasyon skorları ile TWEAK ve Fn14 salınımı arasında orta dereceli pozitif korelasyon saptanmıştır. [40] Nitekim çalışmamızda da DOS ve tükürük TWEAK düzeyleri her iki periodontitis grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak bu farklılıklar sadece DOS total seviyesi için anlamlı olmuş olup, sigara içmeyen ve içen periodontitis gruplarında periodontal olarak sağlıklı gruba göre DOS TWEAK total düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. İlâveten çalışmamızda DOS TWEAK konsantrasyonu ve tükürük TWEAK düzeyleri sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup, bu farklılıklar DOS TWEAK konsantrasyon düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Yılmaz ve ark. [464] evre 3/4 derece C periodontitisli bireyler ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin dişeti dokularında Lumineks yöntemi ile CD63, TWEK ve IL-10 seviyelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada dişeti biyopsileri periodontal olarak sağlıklı bireylerden kron boyu yükseltme işlemleri ya da ortodontik/restoratif nedenlerle diş çekimi yapılan bölgelerden, periodontitisli bireylerde ise; sondlamada kanama gözlenen cep derinliği ≥ 6 mm ve ≤ 10 mm olan bölgelerden alınmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubunun dişeti dokularında TWEAK seviyesinin periodontitis grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sigara içen periodontitisli bireyler ile sigara içmeyen periodontitisli bireylerin dişeti biyopsilerinde TWEAK seviyesinin benzer olduğu tespit edilmiştir. [464] Her ne kadar farklı örnekler kullanılsa da bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızın sonuçlarına göre sigara içen periodontitis grubunun DOS TWEAK

konsantrasyonu, sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bununla birlikte çalışmamızda DOS TWEAK total düzeyi sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca sigara içen ve içmeyen periodontitis hgruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tükürük TWEAK düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede tespit edildi. Yılmaz ve ark. [464] çalışmasında sigara içen periodontal olarak sağlıklı 18 birey kontrol grubuna ve sigara içen 18 periodontitisli periodontitis grubuna dahil edilmiştir. Bu çalışmada sigara içme düzeyi paket yılı olarak hesaplanmış olup, kontrol grubundaki sigara içen bireylerde 10,18 ve periodontitis grubundaki bireylerde 16,08 olarak tespit edilmiştir. Yılmaz ve ark. [464] çalışmasının aksine farklı olarak çalışmamızda sigara içen periodontitis grubuna son 10 yıldır günde 10 ve üzeri sigara içen bireyler dahil edildi. Bununla birlikte çalışmamızda 26 sigara içen periodontitisli birey ile 26 sigara içmeyen periodontitisli bireyin DOS ve tükürük TWEAK düzeyleri karşılaştırılmış olup, çalışmalar arasında örneklem büyüklüklerinde farklılıklar bulunmaktadır.

Leira ve ark. [380] periodontal inflamasyon yüzey alanı skorlarına göre kronik migreni olan hastaları klinik olarak hafif periodontitis, orta şiddetli periodontitis, şiddetli periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı şeklinde gruplandırmışlardır. Buna göre hafif periodontitis; en az 2 interproksimal alanda farklı dişlerde ataşman kaybının ≥ 3 mm ve cep derinliği ≥ 4 mm olması ya da bir bölgede cep derinliği ≥ 5 mm olması olarak kabul edilmiştir. Orta şiddetli periodontitis grubu en az 2 interproksimal alanda farklı dişlerde ataşman kaybı ≥ 4 mm ya da farklı dişlerde en az 2 interproksimal alanda cep derinliği ≥ 5 mm olarak belirlenmiştir. Şiddetli periodontitis ise; en az 2 interproksimal alanda farklı dişlerde ataşman kaybı ≥ 6 mm ve en az 1 interproksimal alanda cep derinliği ≥ 5 mm olması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada serum çözünür TWEAK seviyesi ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre şiddetli periodontitis grubunda serum TWEAK seviyesi, periodontal olarak sağlıklı gruba daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca periodontal inflamasyon yüzey alanı skorları ile serum TWEAK seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. [380] Örnek farklılıkları olsa da çalışmamızda da periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek TWEAK düzeyleri bulunmuş olup, çalışma sonuçlarımız Leira ve ark. [380] bulgularına paralellik taşımaktadır. Başka bir çalışmada sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireyler, sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireyler, tip 2 diyabeti olan periodontitisli bireylerin serum TWEAK düzeyleri

incelenmiştir. Periodontitis teşhisi bu çalışmada; cep derinliği $\geq 5\text{mm}$, ataşman kaybı $\geq 2\text{mm}$ ve radyografik kemik kaybı olduğunun gözlenmesi durumunda konulmuştur. Tip 2 diyabet grubuna ise; son 1 yıldır diyabet ile ilişkili komplikasyonlar ve komorbidite olmadan herhangi bir zamanda ölçülen kan şekerinin $\geq 200\text{mg/dl}$ ve HbA1c değeri $\geq 7,5$ olan katılımcılar dahil edilmiştir. Çalışmada serum TWEAK seviyesi en yüksek kontrol grubunda, en düşük tip 2 diyabeti olan periodontitis grubunda gözlenmiştir. Ayrıca serum TWEAK seviyesi ile tüm klinik parametreler arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. [15] Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında tükürük ve DOS TWEAK seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak bu farklılıklar DOS TWEAK total düzeyi için istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaştı. İlaveten çalışma sonuçlarımıza göre sigara içmeyen periodontitis grubunda örnek bölgesine ait cep derinliği ölçüm değerleri ile tükürük TWEAK seviyesi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS TWEAK total düzeyi ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bahsedilen çalışmaya paralel olarak çalışma sonuçlarımıza göre sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyi ile örnek bölgesine ait gingival indeks skorları ve sondlamada kanama yüzdesi arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak tüm gruplara ait DOS TWEAK konsantrasyonu ve DOS TWEAK total düzeyi ile tüm ağız plak indeksi skorları, gingival indeks skorları, cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı miktarı ve sondlamada kanama yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonların olduğu saptandı. Leira ve ark. [380] çalışması ile yukarıdaki çalışmanın sonuçlarında, çalışma gruplarının belirlenmesinde kullanılan kriterlerde farklılıklar bulunmaktadır. Panezai ve ark. [381] romatoit artiriti olan periodontitisli bireyler, periodontal olarak sağlıklı romatoit artiritli bireyler, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin serum örneklerinde farklı belirteçlerin seviyelerini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Bu çalışmada romatoit artiriti olan periodontitis grubunda, periodontal olarak sağlıklı romatoit artiriti olan gruba göre daha yüksek serum TWEAK seviyesi gözlenmiştir [381]. Başka bir çalışmada romatoit artiriti olan periodontitisli bireyler, romatoit artiriti olan periodontal olarak sağlıklı bireyler ve sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerde sondlamada kanama yüzdesi, cep derinliği, marjinal kemik kaybı miktarı ile serum TWEAK seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. [465] Çalışmamızda bu sonuçlara paralel olarak sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK seviyesi ile tüm ağız cep derinliği ölçümü değerleri ve ataşman

kaybı miktarı arasında negatif korelasyon bulundu. Ancak çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçüm değerleri ve DOS TWEAK total düzeyi ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bununla birlikte çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak tüm gruplara ait DOS TWEAK konsantrasyonu ve DOS TWEAK total düzeyi ile tüm ağız plak indeksi skorları, gingival indeks skorları, cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı miktarı ve sondlamada kanama yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonların olduğu saptandı. Yakar ve ark. [14] yaptıkları çalışmada periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireyler, peri-implantitisli ve peri-implant sağlıklı bireylerin DOS ve peri-implant sulkus sıvısında SOST, RANKL, OPG ve TWEAK seviyelerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontitis grubunda periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek DOS TWEAK, DOS RANKL ve DOS OPG konsantrasyonu tespit edilmiştir. Ancak periodontitis grubu ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS SOST konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre cep derinliği ile SOST, RANKL, OPG, TWEAK seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca dişeti kanama zamanı indeksi ile TWEAK ve RANKL, gingival indeks skorları ile TWEAK ve RANKL seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada incelenen belirteçlerin birbiriyle olan korelasyonlarında; SOST seviyesi ile TWEAK seviyesi, sklerostin seviyesi ile RANKL seviyesi, TWEAK seviyesi ile OPG seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. [14]

Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre DOS TWEAK konsantrasyonu daha yüksek tespit edildi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Bununla birlikte sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında DOS TWEAK total miktarının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmamız sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireyler ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS ve tükürük TWEAK seviyesini birlikte inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu, sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Çalışma sonuçlarımızda sigara içen periodontitis grubunda tükürük TWEAK seviyesi en yüksek, kontrol grubunda en düşük bulundu ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda Yakar ve ark. [14] çalışmasından farklı olarak sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK seviyesi incelenmiş olup, tükürük TWEAK seviyesi ile tüm ağız cep derinliği ve ataşman kaybı arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Bununla birlikte sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu ile sondlamada kanama

yüzdesi ve gingival indeks skorları arasında negatif korelasyon saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bununla birlikte çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile cep derinliği arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Ayrıca sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS TWEAK total düzeyi ile örnek bölgesi sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bulgularımıza göre Yakar ve ark. [14] çalışmasına paralel olarak tüm gruplara ait DOS TWEAK konsantrasyonu ve DOS TWEAK total düzeyi ile tüm ağız plak indeksi skorları, gingival indeks skorları, cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı miktarı ve sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyonların olduğu saptandı. Çalışmamızda Yakar ve ark. [14] ark. çalışmasına benzer şekilde periodontitis gruplarında ve tüm gruplara ait korelasyonlarda DOS SOST total miktarı ile DOS TWEAK total miktarı, DOS SOST konsantrasyonu ve DOS TWEAK konsantrasyonu, DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu, DOS RANKL total düzeyi ile DOS OPG total düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS TWEAK total düzeyi ile DOS RANKL total düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu, sigara içen periodontitis grubunda ise DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Ayrıca sigara içen periodontitis grubunda DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS SOST konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Çalışmamızda tüm gruplara ait korelasyonlar incelendiğinde DOS SOST konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu ve DOS RANKL konsantrasyonları arasında ve DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu ve DOS OPG konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. İlaveeten çalışmamızda sigara içen periodontitis grubu ve tüm gruplara ait korelasyonlarda tükürük SOST seviyesi ile tükürük TWEAK seviyesi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Periodontitisli bireylerin periodontal tedavi öncesi ve sonrasındaki TWEAK düzeyleri farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Gür ve ark. [466] yaptıkları çalışmada evre 3 periodontitisli bireylerin peripodontal tedaviden önce ve 1. ve 3. ay sonundaki DOS örneklerinde IL-10, IL-1 β , IL-17, TWEAK, RANKL, OPG ve SOST düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada periodontitisli bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavi grubu ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak lazer uygulanan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Gür ve ark. [466] çalışmasında periodontal olarak sağlıklı bireylerin yer aldığı

bir grup bulunmamaktadır. Çalışmada belirteç düzeylerinin belirlenmesi amacıyla DOS örnekleri en derin cepten alınmış ve ELISA yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre RANKL, OPG, SOST ve TWEAK düzeyleri tedavi uygulanan her iki periodontitis grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay kontrollerinde anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak periodontal tedavi ile lazer uygulanan periodontitis grubunda başlangıç SOST düzeyi ile 1. aydaki düzey ve başlangıç SOST düzeyi ile 3. aydaki SOST düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bunun yanında cerrahi olmayan periodontal tedavi yapılan periodontitis grubunda başlangıç DOS SOST düzeyi ile 3. ay düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca lazer ile birlikte periodontal tedavi uygulanan grupta başlangıç DOS TWEAK düzeyi ile 1. ay DOS TWEAK düzeyi arasında anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre DOS hacmi ile DOS RANKL ve OPG düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Buna ek olarak klinik ataşman kaybı ile DOS SOST seviyesi, cep derinliği ile DOS RANKL seviyesi, sondlamada kanama yüzdesi ile DOS TWEAK seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bunun yanında 3. ay kontrollerinde klinik ataşman kaybı ile DOS RANKL seviyesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir [466]. Çalışmamızda sigara içmeyen ve içen periodontitis hasta grubu ve kontrol grubuna ait DOS ve tükürük örneklerindeki biyobelirteç seviyeleri incelendi. Oysaki Gür ve ark. [466] çalışmasında periodontal olarak sağlıklı bireylerin bulunduğu bir grup olmadığından çalışma sonuçlarımız ile bu çalışmanın sonuçlarını karşılaştırmamız mümkün olmadı. Ancak bu çalışmanın sonuçları ile çalışmamızdaki biyobelirteç seviyeleri ve klinik parametreler arasındaki korelasyonlar karşılaştırıldığında benzer şekilde; çalışmamızda tüm gruplara ait DOS TWEAK total düzeyi ve DOS TWEAK konsantrasyonu ile tüm ağız plak indeksi, sondlamada kanama yüzdesi, cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı miktarı ve gingival indeks skorları arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Yılmaz ve ark. [467] yaptıkları çalışmada periodontal olarak sağlıklı bireyler ile evre 3 ve 4 periodontitisli bireylerin tükürük örneklerinde TWEAK düzeyini Lumineks yöntemi ile incelenmiştir. Periodontitis grubunun tükürük örnekleri cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde ve 2, 6, 12 ve 24 hafta sonunda tekrar toplanmıştır. Çalışmaya 44 periodontitisli birey ve 35 periodontal olarak sağlıklı birey dahil edilmiş ve periodontitis grubunun ortanca yaşı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontal tedavi öncesinde tükürük TWEAK seviyesi periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı grupta benzer bulunmuştur. Periodontal tedavi öncesinde ve 24 hafta sonunda periodontitis grubunun tükürük TWEAK seviyesinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Ayrıca bu çalışmada sigara kullanım durumunun periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde tükürük TWEAK düzeyini etkilemediği ve klinik parametreler ile tükürük TWEAK seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. [467] Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde tükürük TWEAK düzeyi sigara içen periodontitis h grubu, sigara içmeyen periodontitis grubu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçümü ve tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda tüm gruplara ait biyobelirteç seviyeleri ile tüm ağız klinik ölçümler karşılaştırıldığında; DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyi ile plak indeks skorları, gingival indeks skorları, cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı miktarı ve sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyonların olduğu saptandı.

Bilgilerimiz dahilinde literatürde ilk defa çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu ve kontrol grubu bireylerinde TWEAK ve SOST'nin DOS ve tükürük seviyeleri birlikte incelendi. Çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre DOS SOST, RANKL ve TWEAK konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. İlginç olarak çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda DOS OPG konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek saptandı. DOS OPG düzeyleri ile ilgili bu sonucun periodontitis grupları arasındaki DOS hacim farklılıkları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda sigara içmeyen periodontitis grubuna göre DOS hacmi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. DOS hacmindeki bu farklılıkların her iki periodontitis grubunda DOS RANKL/OPG oranı üzerinde de etkili olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlarımız sigaranın periodontitiste SOST, RANKL ve TWEAK düzeylerini artış yönünde etkilediğini göstermektedir.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında DOS TWEAK total düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması TWEAK'in periodontitis gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar tükürük TWEAK düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermese de tükürük TWEAK düzeylerinin periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması bu görüşümüzü desteklemektedir. İlaveten çalışmamızda tüm gruplara ait DOS TWEAK total düzeyi ve DOS TWEAK konsantrasyonu ile plak indeks skorları, gingival indeks skorları,

sondlamada kanama yüzdesi, cep derinliği ölçümü ve ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon saptanmış olması bu görüşümüzü güçlendirmektedir. Bunun yanında çalışmamızda DOS SOST total düzeyi ve tükürük SOST düzeyinin periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olması ve bu farklılıkların tükürük SOST düzeyi açısından sigara içen periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşması, SOST'nin de periodontitis gelişiminde rol oynadığını, sigaranın SOST düzeylerini etkilediğini düşündürmektedir. İlaveten çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi, örnek bölgesine ait cep derinliği ve ataşman kaybı ölçümleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş olması sigaranın SOST düzeylerini etkilediği yönündeki görüşümüzü desteklemektedir.

Bu sonuçlar doğrultusunda TWEAK ve SOST'nin periodontal klinik durumu yansıtan ve hastalık durumunu gösteren potansiyel birer biyobelirteç olabileceği söylenebilir. Çalışma sonuçlarımız sigaranın kemik metabolizması üzerindeki etkisini (diğer faktörler yanında) SOST, TWEAK, RANKL ve OPG düzeyleri aracılığıyla da gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz biyobelirteçlerin birbirleri arasındaki pozitif korelasyonları SOST, TWEAK, RANKL ve OPG'nin kemik metabolizmasında karşılıklı etkileşimde olduğunu ve bu etkileşimin periodontitiste tükürük ve DOS seviyeleri üzerinde saptanabildiğini göstermektedir. Periodontitis patogenezinde sigaranın bu belirteçler üzerindeki etkilerinin daha fazla çalışma ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sigaranın periodontal patogenezdaki rolünün değerlendirilmesi amacıyla sigaranın tükürük SOST, TWEAK ve DOS SOST, TWEAK, RANKL ve OPG seviyeleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi için; sigara içmeyen periodontitis grubu (Grup 1), sigara içen periodontitis grubu (Grup 2) ve periodontal olarak sağlıklı (Grup 3) bireylerde bu biyobelirteçlerin seviyelerinin karşılaştırılması, klinik periodontal parametreler ve birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı. Sonuç olarak;

1. Tüm ağız PI, GI, cep derinliği ölçümü, sondlamada kanama yüzdesi ve ataşman kaybı değerlendirilmesinde Grup 1 ve Grup 2'nin skorları Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,001$) Benzer şekilde örnek bölgesine ait PI, GI, cep derinliği ölçümü, sondlamada kanama yüzdesi ve ataşman kaybı değerleri Grup 1 ve Grup 2'de Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,001$) İlâveten tüm ağız ve örnek bölgesine ait PI, GI, cep derinliği ölçümü, sondlamada kanama yüzdesi ve ataşman kaybı değerlendirilmesinde Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$)
2. Çalışma grupları arasında DOS hacmi karşılaştırılmasında; Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0,976$) DOS hacmi en fazla Grup 1'de tespit edilmiş olup; Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0,017$) ve Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0,013$) DOS hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.
3. Tükürük SOST düzeyi en yüksek Grup 2'de, en düşük Grup 3'te tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$) Buna karşın tükürük SOST düzeyi karşılaştırılmasında Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ($p=0,045$)
4. Tükürük TWEAK düzeyi en yüksek Grup 2'de en düşük Grup 3'de saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. ($p>0,05$)
5. DOS SOST total düzeyi en yüksek Grup 2'de en düşük en düşük Grup 3'de saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. ($p>0,05$)
6. DOS RANKL total düzeyi en yüksek Grup 2'de en düşük en düşük Grup 3'de saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. ($p>0,05$)

7. DOS OPG total düzeyi en yüksek Grup 3’de en düşük en düşük Grup 1’de saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. ($p>0,05$)
8. DOS TWEAK total düzeyi en yüksek Grup 2’de en düşük en düşük Grup 3’de saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p=0,365$) Ancak DOS TWEAK total düzeyi Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0,002$) ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi.
9. DOS SOST konsantrasyonu en yüksek Grup 2’de en düşük Grup 1’de tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda DOS SOST konsantrasyonu Grup 1 ve Grup 2 arasında sınırda anlamlı yükseklik saptandı. ($p=0,053$) Ancak DOS SOST konsantrasyonu değerlendirilmesinde Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. ($p>0,05$)
10. DOS RANKL konsantrasyonu en yüksek Grup 2’de en düşük Grup 1’de tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda DOS RANKL konsantrasyonu Grup 1 ve Grup 2 açısından anlamlı fark saptandı. ($p=0,018$) Ancak DOS RANKL konsantrasyonu açısından Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. ($p>0,05$)
11. DOS OPG konsantrasyonu en yüksek Grup 2’de en düşük Grup 1’de tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda DOS OPG konsantrasyonu açısından Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0,013$) ve Grup 1 ile 3 arasında ($p=0,048$) anlamlı farklılık tespit edildi. ($p=0,018$) Ancak DOS OPG konsantrasyonu değerlendirilmesinde Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. ($p=0,714$)
12. DOS TWEAK konsantrasyonu en yüksek Grup 2’de saptanmış olup, Grup 1 ve Grup 2’de Grup 3’e göre daha yüksek tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda Grup 2 ile Grup 3 ($p<0,001$) ve Grup 1 ile Grup 2 arasındaki ($p=0,019$) farklılıklar anlamlı bulundu. Ancak Grup 1 ve Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. ($p=0,249$)
13. DOS RANKL/OPG oranı en yüksek Grup 1’de en düşük Grup 3’de tespit edildi ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. ($p>0,05$)
14. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’de biyobelirteçlerin tükürük ve DOS seviyeleri ile tüm ağız ve örnek bölgesine ait PI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

15. Korelasyonlar açısından Grup 1 bazında klinik parametreler ve incelenen biyobelirteçlerin değerlendirme sonucunda; Grup 1'de DOS SOST konsantrasyonu ile tüm ağız GI skoru ($r = -0,561$, $p = 0,004$) ve tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi arasında ($r = -0,420$, $p = 0,037$) negatif korelasyon tespit edildi. Buna ek olarak Grup 1'de tükürük TWEAK düzeyi ile tüm ağız ataşman kaybı arasında negatif korelasyon olduğu bulundu. ($r = -0,454$, $p = 0,02$) Ayrıca Grup 1'de tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesi cep derinliği ($r = 0,414$, $p = 0,04$) ve DOS TWEAK total düzeyi ile sondlamada kanama yüzdesi arasında ($r = 0,395$, $p = 0,046$) pozitif korelasyon saptandı. Bununla birlikte Grup 1'te DOS hacmi ile örnek bölgesine ait ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. ($r = 0,409$, $p = 0,038$)
16. Korelasyonlar açısından Grup 2 bazında klinik parametreler ve incelenen biyobelirteçlerin yapılan değerlendirme sonucunda; Grup 2'de tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi ile tükürük SOST düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. ($r = 0,432$, $p = 0,027$) Buna ek olarak Grup 2'de tükürük SOST düzeyi ile örnek bölgesine ait ataşman kaybı ölçümü ($r = 0,433$, $p = 0,027$) ve cep derinliği ölçüm değeri ($r = 0,425$, $p = 0,03$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca Grup 2'de örnek bölgesine ait GI skorları ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = -0,539$, $p = 0,005$) ve total düzeyi ($r = -0,497$, $p = 0,001$) arasında ve örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = -0,597$, $p = 0,001$) ve total düzeyi ($r = -0,513$, $p = 0,007$) arasında negatif korelasyon saptandı.
17. Korelasyonlar açısından Grup 3 bazında klinik parametreler ve incelenen biyobelirteçlerin yapılan değerlendirme sonucunda; Grup 3'de tükürük SOST düzeyi ile GI ($r = -0,489$, $p = 0,015$) ve cep derinliği ($r = -0,631$, $p < 0,001$) arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca Grup 3'te DOS RANKL total düzeyi ile tüm ağız cep derinliği ölçümü ($r = -0,398$, $p = 0,044$) arasında ve tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi ile DOS SOST total düzeyi ($r = -0,455$, $p = 0,019$) arasında negatif korelasyon bulundu. Buna ek olarak örnek bölgesine ait GI skorları ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = -0,436$, $p = 0,026$) ve total düzeyi ($r = -0,450$, $p = 0,021$) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Benzer şekilde Grup 3'te örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = -0,615$, $p < 0,001$) ve total düzeyi ($r = -0,500$, $p = 0,009$) arasında negatif korelasyon bulundu. Buna karşın Grup 3'te örnek bölgesine ait ataşman kaybı ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = 0,619$, $p < 0,001$) ve total düzeyi ($r = 0,627$, $p = p < 0,001$) arasında negatif korelasyon

- gözlendi. Ayrıca Grup 3'te DOS SOST konsantrasyonu ile örnek bölgesine ait cep derinliği ölçümü ($r = 0,414$, $p = 0,025$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
18. Korelasyonlar açısından Grup 1 bazında incelenen biyobelirteçler açısından yapılan değerlendirme sonucunda; Grup 1'de DOS SOST konsantrasyonu ile DOS TWEAK konsantrasyonu arasında ($r = 0,724$, $p < 0,001$) ve DOS SOST total düzeyi ile DOS TWEAK total düzeyi arasında ($r = 0,5$, $p < 0,01$) pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Ayrıca DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında ($r = 0,558$, $p = 0,004$) ve DOS RANKL total düzeyi ile DOS OPG total düzeyi arasında ($r = 0,474$, $p < 0,015$) pozitif korelasyon olduğu bulundu. Buna ek olarak DOS TWEAK total düzeyi ile DOS RANKL total düzeyi arasında ($r = -0,402$, $p = 0,043$) ve DOS OPG konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG oranı arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. ($r = -0,413$, $p = 0,035$) Son olarak DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG oranı arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0,432$, $p = 0,028$)
19. Korelasyonlar açısından Grup 2 bazında incelenen biyobelirteçler açısından yapılan değerlendirme sonucunda; Grup 2'de tükürük SOST düzeyi ile tükürük TWEAK düzeyi arasında ($r = 0,657$, $p < 0,001$), DOS SOST konsantrasyonu ile DOS TWEAK konsantrasyonu arasında ($r = 0,671$, $p < 0,001$) ve DOS SOST total düzeyi ile DOS TWEAK total düzeyi arasında ($r = 0,423$, $p = 0,032$) pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında ($r = 0,604$, $p = 0,001$) DOS RANKL total düzeyi ile DOS OPG total düzeyi arasında ($r = 0,461$, $p = 0,02$) ve DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında ($r = 0,604$, $p = 0,001$) pozitif korelasyon bulundu. Buna karşın DOS OPG konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG oranı arasında negatif korelasyon saptandı. ($r = -0,565$, $p = 0,004$)
20. Tüm gruplara ait klinik parametreler ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon incelendiğinde; tüm ağız plak indeksi ile tükürük SOST düzeyi ($r = 0,284$, $p = 0,014$), DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = 0,329$, $p = 0,003$), DOS TWEAK total düzeyi ($r = 0,406$, $p < 0,001$) arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Bunun yanında tüm ağız GI skorları ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = 0,374$, $p < 0,001$) ve DOS TWEAK total düzeyi ($r = 0,456$, $p < 0,001$) arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Ayrıca tüm ağız cep derinliği ölçüm değerleri ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = 0,247$, $p = 0,029$) ve total düzeyi ($r = 0,369$, $p < 0,001$) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Benzer şekilde tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = 0,396$, $p < 0,001$) ve total düzeyi (r

=0,240, $p = 0,003$) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Bununla birlikte DOS TWEAK konsantrasyonu ($r = 0,266$, $p < 0,019$) ve DOS TWEAK total düzeyi ($r = 0,412$, $p < 0,001$) ile ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon saptandı.

21. Tüm gruplara ait biyobelirteçler arasındaki korelasyon incelendiğinde; tükürük SOST düzeyi ile tükürük TWEAK düzeyi arasında ($r = 0,530$, $p < 0,001$), DOS SOST konsantrasyonu ile DOS TWEAK konsantrasyonu arasında ($r = 0,538$, $p < 0,001$), DOS SOST konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında ($r = 0,464$, $p < 0,001$), DOS SOST konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu ($r = 0,370$, $p < 0,001$), DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu arasında ($r = 0,315$, $p = 0,005$), DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında ($r = 0,300$, $p < 0,008$), DOS OPG konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında ($r = 0,656$, $p < 0,001$), DOS RANKL konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG arasında ($r = 0,301$, $p = 0,008$), DOS SOST total düzeyi ile DOS TWEAK total düzeyi arasında ($r = 0,349$, $p = 0,002$), DOS RANKL total düzeyi ile DOS OPG total düzeyi arasında ($r = 0,391$, $p < 0,001$), DOS RANKL total düzeyi ile DOS RANKL/OPG oranı arasında ($r = 0,477$, $p < 0,001$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bunun yanında DOS OPG konsantrasyonu ile DOS RANKL/OPG oranı arasında ($r = -0,438$, $p < 0,001$) ile DOS OPG total düzeyi ile DOS RANKL/OPG oranı arasında ($r = -0,502$, $p < 0,001$) negatif korelasyon saptandı.

Bilgilerimiz dahilinde çalışmamız sigara içmeyen periodontitis grubu, sigara içen periodontitis grubu ve periodontal olarak sağlıklı kontrol grubu bireylerinde tükürük ve DOS TWEAK ve SOST düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarımıza göre sigara içen periodontitis grubunda DOS RANKL ve OPG konsantrasyonlarının sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek seviyede gözlenmesi, sigaranın kemik metabolizmasında düzenleyici olan RANKL ve OPG üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi kontrol grubuna göre daha anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Buna ek olarak çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu sigara içmeyen periodontitis grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi. Sonuçlarımıza dayanarak sigaranın kemik yıkımında etkili olan SOST'nin DOS ve tükürük seviyelerinin artışı üzerinde pozitif yönlü bir etkisi olabileceği söylenebilir. Çalışmamızda DOS TWEAK total düzeyinin periodontitis gruplarında daha yüksek tespit edilmiş olması, TWEAK'in periodontitis patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla

birlikte çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda, kontrol grubu ve sigara içmeyen periodontitis grubuna göre daha yüksek DOS TWEAK konsantrasyonunun saptanması sigaranın TWEAK seviyesi üzerinde pozitif yönlü bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre sigara içen periodontitis grubunda tükürük SOST düzeyi ile tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi, örnek bölgesine ait cep derinliği ve ataşman kaybı ölçüm değerleri arasında pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. İlaveten çalışmamızda tüm gruplara ait tüm ağız plak indeksi ile tükürük SOST düzeyi arasında pozitif korelasyonların saptanması SOST'nin periodontal hastalık gelişimi ile ilgili bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda tükürük TWEAK düzeyi ile örnek bölgesine ait cep derinliği, DOS TWEAK total düzeyi ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyonların gözlenmiş olması, TWEAK'in periodontitis hastalık durumunu yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. İlaveten çalışmamızda sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyi ile örnek bölgesine ait gingival indeks skorları ile örnek bölgesine ait sondlamada kanama yüzdesi arasında negatif korelasyon bulundu. Bu sonuçlarımıza göre sigara içen periodontitis hastalarında sigaranın vazokonstrüktif etkisi nedeniyle gingival indeks skorları ve sondlamada kanama yüzdesi değerlerini baskılamış olabileceğini-bu skorları azaltmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tüm gruplara ait tüm ağız plak indeks skorları, gingival indeks skorları, sondlamada kanama yüzdesi, cep derinliği ölçüm değerleri ve ataşman kaybı miktarı ile DOS TWEAK konsantrasyon ve total düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyonlar TWEAK'in periodontitis şiddetini yansıtmada da kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubundaki DOS SOST konsantrasyonu ve total düzeyi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. İlaveten çalışmamızda tüm gruplara ait biyobelirteçler arasındaki korelasyonlarda; tükürük SOST düzeyi ile tükürük TWEAK düzeyi, DOS SOST konsantrasyonu ve total düzeyi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyi arasındaki pozitif korelasyonlar bu biyobelirteçlerin birbirlerinin salınımı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS SOST konsantrasyonu ve total düzeyi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Oysaki, sigara içen periodontitis grubunda DOS

SOST konsantrasyonu ve total düzeyi ile DOS TWEAK konsantrasyonu ve total düzeyine ek olarak tükürük SOST düzeyi ile tükürük TWEAK düzeyi arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Sigara içen periodontitis grubunda SOST ve TWEAK açısından hem DOS hem tükürük seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonlar sigaranın periodontitisteki SOST ve TWEAK düzeyleri arasındaki etkileşimde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen periodontitis gruplarında DOS RANKL konsantrasyonu ve total düzeyi ile DOS OPG konsantrasyonu ve total düzeyi arasında tespit edilen pozitif korelasyonlar ile tüm gruplara ait DOS RANKL konsantrasyonu ve total düzeyi ile DOS OPG konsantrasyonu ve total düzeyi arasında gözlenen pozitif korelasyonlar periodontitis patogenezinde kemik yapım ve yıkım metabolizmasında RANKL ve OPG'nin etkin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte çalışmamızda sigara içmeyen periodontitis grubunda DOS TWEAK total düzeyi ile DOS RANKL total düzeyi arasında negatif korelasyon tespit edilmiş olmasına rağmen sigara içen periodontitis grubunda DOS TWEAK konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptandı. Bulgularımıza göre bu pozitif korelasyon dikkate alındığında sigaranın periodontitiste TWEAK ve RANKL'ın karşılıklı etkileşimlerinde-salınımlarında artış yönünde değişiklik oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tüm gruplara ait biyobelirteçler arasındaki korelasyonlarda; DOS SOST ve TWEAK konsantrasyonu ile DOS OPG konsantrasyonu, DOS SOST ve TWEAK konsantrasyonu ile DOS RANKL konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Çalışma sonuçlarımıza göre; DOS SOST-TWEAK, DOS OPG-SOST, DOS OPG-TWEAK, DOS TWEAK-RANKL, DOS OPG-RANKL, DOS SOST-RANKL, tükürük SOST-TWEAK arasındaki pozitif korelasyonlar bu biyobelirteçlerin periodontitis patogenezinde karşılıklı etkileşimde olduğunu göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., and Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
2. Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., and Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*, 45, S219-S229.
3. Leite, F. R., Nascimento, G. G., Scheutz, F., and Lopez, R. (2018). Effect of smoking on periodontitis: a systematic review and meta-regression. *American journal of preventive medicine*, 54(6), 831-841.
4. Almehmadi, A. H., and Alghamdi, F. (2018). Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Archives of oral biology*, 93, 12-21.
5. AlMoharib, H. S., AlMubarak, A., AlRowis, R., Geevarghese, A., Preethanath, R. S., and Anil, S. (2014). Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva. *Journal of international oral health: JIOH*, 6(4), 95.
6. Kinney, J. S., Ramseier, C. A., and Giannobile, W. V. (2007). Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Annals of the New York academy of sciences*, 1098(1), 230-251..
7. Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., and Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70(1), 53-64.
8. Ji, S., and Choi, Y. (2015). Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 5, 65.
9. Yucel-Lindberg, T., and Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert reviews in molecular medicine*, 15, e7.
10. Tabari, Z. A., Azadmehr, A., Tabrizi, M. A. A., Hamissi, J., and Ghaedi, F. B. (2013). Salivary soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in periodontal disease and health. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 43(5), 227-232.
11. Belibasakis, G. N., and Bostanci, N. (2012). The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 39(3), 239-248..
12. de Vries, T. J., and Huesa, C. (2019). The osteocyte as a novel key player in understanding periodontitis through its expression of RANKL and sclerostin: a review. *Current osteoporosis reports*, 17, 116-121.

13. Sharma, A., Kim, J. W., Paeng, J. Y., Rezaei Esfahrood, Z., Yadegari, Z., Veysari, S. K., and Kadkhodazadeh, M. (2018). Gingival crevicular fluid levels of sclerostin in chronic periodontitis and healthy subjects. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(6), 289-292.
14. Yakar, N., Guncu, G. N., Akman, A. C., Pinar, A., Karabulut, E., and Nohutcu, R. M. (2019). Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine*, 113, 433-439.
15. Acharya, A. B., Chandrashekar, A., Acharya, S., Shettar, L., and Thakur, S. (2019). Serum sTWEAK levels in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(2), 1609-1613.
16. Vincent, C., Findlay, D. M., Welldon, K. J., Wijenayaka, A. R., Zheng, T. S., Haynes, D. R., and Atkins, G. J. (2009). Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF α induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *Journal of bone and mineral research*, 24(8), 1434-1449.
17. Mogi, M., Ootogoto, J., Ota, N., and Togari, A. (2004). Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of dental research*, 83(2), 166-169.
18. Bostanci, N., İlgenli, T., Emingil, G., Afacan, B., Han, B., Töz, H., and Belibasakis, G. N. (2007). Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *Journal of clinical periodontology*, 34(5), 370-376.
19. Baltacıoğlu, E., Kehribar, M. A., Yuva, P., Alver, A., Atagün, Ö. S., Karabulut, E., and Akalın, F. A. (2014). Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of periodontology*, 85(2), 317-326.
20. Santos, V. R., Lima, J. A., Gonçalves, T. E. D., Bastos, M. F., Figueiredo, L. C., Shibli, J. A., and Duarte, P. M. (2010). Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in sites of chronic periodontitis of subjects with poorly and well-controlled type 2 diabetes. *Journal of periodontology*, 81(10), 1455-1465.
21. Miller, C. S., King Jr, C. P., Langub, M. C., Kryscio, R. J., and Thomas, M. V. (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *The Journal of the American Dental Association*, 137(3), 322-329.
22. Frodge, B. D., Ebersole, J. L., Kryscio, R. J., Thomas, M. V., and Miller, C. S. (2008). Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. *Journal of periodontology*, 79(10), 1913-1919.
23. César-Neto, J. B., Duarte, P. M., De Oliveira, M. C. G., Tambeli, C. H., Sallum, E. A., and Nociti Jr, F. H. (2007). Smoking modulates interleukin-6: interleukin-10 and RANKL: osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *Journal of periodontal research*, 42(2), 184-191.

24. Özçaka, Ö., Nalbantsoy, A., Köse, T., and Buduneli, N. (2010). Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. *Australian Dental Journal*, 55(4), 405-410.
25. Tang, T. H., Fitzsimmons, T. R., and Bartold, P. M. (2009). Effect of smoking on concentrations of receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin in human gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(9), 713-718.
26. Buduneli, N., Bıyıkoglu, B., Sherrabeh, S., and Lappin, D. F. (2008). Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 35(10), 846-852.
27. Behfarnia, P., Saied-Moallemi, Z., Javanmard, S. H., and Naseri, R. (2016). Serum, saliva, and GCF concentration of RANKL and osteoprotegerin in smokers versus nonsmokers with chronic periodontitis. *Advanced biomedical research*, 5.
28. Sexton, W. M., Lin, Y., Kryscio, R. J., Dawson III, D. R., Ebersole, J. L., and Miller, C. S. (2011). Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *Journal of clinical periodontology*, 38(5), 434-441.
29. Bostanci, N., Saygan, B., Emingil, G., Atilla, G., and Belibasakis, G. N. (2011). Effect of periodontal treatment on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin levels and relative ratio in gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(5), 428-433.
30. Dereka, X. E., Markopoulou, C. E., Fanourakis, G., Tseleni-Balafouta, S., and Vrotsos, I. A. (2010). RANKL and OPG mRNA level after non-surgical periodontal treatment. *Inflammation*, 33, 200-206.
31. Kim, J. H., Lee, D. E., Cha, J. H., Bak, E. J., and Yoo, Y. J. (2014). Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and sclerostin expression in osteocytes of alveolar bone in rats with ligature-induced periodontitis. *Journal of periodontology*, 85(11), e370-e378.
32. Taut, A. D., Jin, Q., Chung, J. H., Galindo-Moreno, P., Yi, E. S., Sugai, J. V., and Giannobile, W. V. (2013). Sclerostin antibody stimulates bone regeneration after experimental periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(11), 2347-2356.
33. Chen, H., Xu, X., Liu, M., Zhang, W., Ke, H. Z., Qin, A., and Lu, E. (2015). Sclerostin antibody treatment causes greater alveolar crest height and bone mass in an ovariectomized rat model of localized periodontitis. *Bone*, 76, 141-148.
34. Yu, S. H., Hao, J., Fretwurst, T., Liu, M., Kostenuik, P., Giannobile, W. V., and Jin, Q. (2018). Sclerostin-neutralizing antibody enhances bone regeneration around oral implants. *Tissue Engineering Part A*, 24(21-22), 1672-1679.
35. Chatzopoulos, G. S., Mansky, K. C., Lunos, S., Costalonga, M., and Wolff, L. F. (2019). Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *Journal of periodontal research*, 54(5), 555-565.

36. Napimoga, M. H., Nametala, C., da Silva, F. L., Miranda, T. S., Bossonaro, J. P., Demasi, A. P. D., and Duarte, P. M. (2014). Involvement of the Wnt- β -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 41(6), 550-557.
37. Sankardas, P. A., Lavu, V., Lakakula, B. V., and Rao, S. R. (2019). Differential expression of periostin, sclerostin, receptor activator of nuclear factor- κ B, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand genes in severe chronic periodontitis. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 10(1), e12369.
38. Miranda, T. S., Napimoga, M. H., Feres, M., Marins, L. M., da Cruz, D. F., da Silva, H. D. P., and Duarte, P. M. (2018). Antagonists of Wnt/ β -catenin signalling in the periodontitis associated with type 2 diabetes and smoking. *Journal of clinical periodontology*, 45(3), 293-302.
39. Balli, U., Aydogdu, A., Dede, F. O., Turer, C. C., and Guven, B. (2015). Gingival crevicular fluid levels of sclerostin, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in periodontitis. *Journal of periodontology*, 86(12), 1396-1404.
40. Kataria, N. G., Bartold, P. M., Dharmapatni, A. A. S. K., Atkins, G. J., Holding, C. A., and Haynes, D. R. (2010). Expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor, fibroblast growth factor-inducible 14 protein (Fn14), in healthy tissues and in tissues affected by periodontitis. *Journal of periodontal research*, 45(4), 564-573.
41. Lang, N. P., and Lindhe, J. (Eds.). (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. John Wiley and Sons.
42. Cho, M. I., and Garant, P. R. (2000). Development and general structure of the periodontium. *Periodontology 2000*, 24(1), 9-27.
43. Newman, M.G., et al., *Newman and Carranza's clinical periodontology*. 2018: Elsevier Health Sciences.page:10, 89-92
44. Ainamo, J., and Löe, H. (1966). Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *The Journal of Periodontology*, 37(1), 5-13.
45. Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25(1), 8-20.
46. Nanci, A., and Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *PERIODONTOLOGY 2000*, 40(1), 11.
47. Selvig, K. A. (1965). The fine structure of human cementum. *Acta Odontologica Scandinavica*, 23(4), 423-441.
48. Gottlieb, B. (1942). Biology of the cementum. *The Journal of Periodontology*, 13(1), 13-17.
49. Schroeder, H. E. (2012). *The periodontium* (Vol. 5). Springer Science and Business Media.

50. Arambawatta, K., Peiris, R., and Nanayakkara, D. (2009). Morphology of the cemento-enamel junction in premolar teeth. *Journal of oral science*, 51(4), 623-627.
51. Beertsen, W., McCulloch, C. A., and Sodek, J. (1997). The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontology 2000*, 13(1), 20-40.
52. Wikner, S., Söder, P. Ö., Frithiof, L., and Wouters, F. (1990). The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli*. *Archives of oral biology*, 35, S213-S215.
53. Schei, O., Waerhaug, J., Lovdal, A., and Arno, A. (1959). Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *The Journal of periodontology*, 30(1), 7-16.
54. Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., and Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.
55. Kitaura, H., Marahleh, A., Ohori, F., Noguchi, T., Shen, W. R., Qi, J., and Mizoguchi, I. (2020). Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 5169.
56. Marks Jr, S. C., and Popoff, S. N. (1988). Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *American Journal of Anatomy*, 183(1), 1-44.
57. Grigoriadis, A. E., Heersche, J. N., and Aubin, J. E. (1988). Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: effect of dexamethasone. *The Journal of cell biology*, 106(6), 2139-2151.
58. Capulli, M., Paone, R., and Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of biochemistry and biophysics*, 561, 3-12.
59. Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M. T., and Martin, T. J. (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine reviews*, 20(3), 345-357.
60. Boyle, W. J., Simonet, W. S., and Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342.
61. Schaffler, M. B., Cheung, W. Y., Majeska, R., and Kennedy, O. (2014). Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcified tissue international*, 94, 5-24.
62. Liu, Y. C. G., Lerner, U. H., and Teng, Y. T. A. (2010). Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontology 2000*, 52, 163-206.
63. Sodek, J., and Mckee, M. D. (2000). Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000*, 24(1), 99-126.

64. Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., and Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.
65. Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., and Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-14.
66. Sutthiboonyapan, P., Wang, H. L., and Charatkulangkun, O. (2020). Flowcharts for easy periodontal diagnosis based on the 2018 new periodontal classification. *Clinical Advances in Periodontics*, 10(3), 155-160.
67. Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., and Chapple, I. L. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of clinical periodontology*, 45, S17-S27.
68. Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., and Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The lancet*, 366(9499), 1809-1820.
69. Armitage, G. C. (1996). Periodontal diseases: diagnosis. *Annals of Periodontology*, 1(1), 37-215.
70. Armitage, G.C., *Clinical evaluation of periodontal diseases*. Periodontol 2000, 1995. 7: p. 39-53.
71. Greenstein, G. (1984). The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease: a literature review. *Journal of periodontology*, 55(12), 684-688.
72. Davenport Jr, R. H., Simpson, D. M., and Hassell, T. M. (1982). Histometric comparison of active and inactive lesions of advanced periodontitis. *Journal of Periodontology*, 53(5), 285-295.
73. Greenstein, G. (1997). Contemporary interpretation of probing depth assessments: diagnostic and therapeutic implications. A literature review. *Journal of periodontology*, 68(12), 1194-1205.
74. Hurt, W. C. (1977). Periodontal diagnosis—1977: A status report. *Journal of Periodontology*, 48(9), 533-539.
75. Buduneli, N., Buduneli, E., and Kütükçüler, N. (2009). Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *Journal of periodontology*, 80(8), 1274-1280.
76. Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4(1), 1-6.
77. Tonetti, M. S., Greenwell, H., and Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.

78. Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., and Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89, S1-S8.
79. Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature reviews microbiology*, 8(7), 481-490.
80. Shazam, H., Shaikh, F., and Hussain, Z. (2020). Bone turnover markers in chronic periodontitis: a literature review. *Cureus*, 12(1).
81. Papapanou, P. N. (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of periodontology*, 1(1), 1-36.
82. Kornman, K. S. (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of periodontology*, 79, 1560-1568.
83. Pan, W., Wang, Q., and Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*, 11(3), 30.
84. Harvey, J. D. (2017). Periodontal microbiology. *Dental Clinics*, 61(2), 253-269.
85. Newman, M. G., and Socransky, S. S. (1977). Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *Journal of periodontal research*, 12(2), 120-128.
86. Newman, M. G., Socransky, S. S., Savitt, E. D., and Propas, D. (1976). Crawford. *Studies of the microbiology of periodontosis./Periodontol*, 47, 373.
87. Dzink, J. L., Tanner, A. C. R., Haffajee, A. D., and Socransky, S. S. (1985). Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology*, 12(8), 648-659.
88. Socransky, S. S., and Haffajee, A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, 28(1), 12-55.
89. Schreiner, H., Li, Y., Cline, J., Tsiagbe, V. K., and Fine, D. H. (2013). A comparison of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) virulence traits in a rat model for periodontal disease. *PloS one*, 8(7), e69382.
90. Mombelli, A. (2018). Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 76(1), 85-96.
91. Mergenhagen, S. E. (1960). Endotoxic properties of oral bacteria as revealed by the local Shwartzman reaction. *Journal of Dental Research*, 39(2), 267-272..
92. Mergenhagen, S. E., Hampp, E. G., and Scherp, H. W. (1961). Preparation and biological activities of endotoxins from oral bacteria. *The Journal of Infectious Diseases*, 304-310.
93. Schuster, G. S., Hayashi, J. A., and Bahn, A. N. (1967). Toxic properties of the cell wall of gram-positive bacteria. *Journal of Bacteriology*, 93(1), 47-52.

94. Socransky, S. S., Loesche, W. J., Hubersak, C., and Macdonald, J. B. (1964). Dependency of *Treponema microdentium* on other oral organisms for isobutyrate, polyamines, and a controlled oxidation-reduction potential. *Journal of Bacteriology*, 88(1), 200-209.
95. Socransky, S. S., Listgarten, M., Hubersak, C., Cotmore, J., and Clark, A. (1969). Morphological and biochemical differentiation of three types of small oral spirochetes. *Journal of Bacteriology*, 98(3), 878-882.
96. Van Steenbergern, T. J. M., Van der Mispel, L. M. S., and De Graaff, J. (1986). Effects of ammonia and volatile fatty acids produced by oral bacteria on tissue culture cells. *Journal of Dental Research*, 65(6), 909-912.
97. Tonzetich, J., and McBride, B. C. (1981). Characterization of volatile sulphur production by pathogenic and non-pathogenic strains of oral *Bacteroides*. *Archives of Oral Biology*, 26(12), 963-969.
98. McArthur, W. P., Tsai, C. C., Baehni, P. C., Genco, R. J., and Tajckman, N. S. (1981). Leukotoxic effects of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: modulation by serum components. *Journal of Periodontal Research*, 16(2), 159-170.
99. Persson, S., Edlund, M. B., Claesson, R., and Carlsson, J. (1990). The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral microbiology and immunology*, 5(4), 195-201.
100. Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., and Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14(1), 216-248.
101. Bosshardt, D. D. (2018). The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontology 2000*, 76(1), 43-50.
102. Han, Y. W., Shi, W., Huang, G. T. J., Kinder Haake, S., Park, N. H., Kuramitsu, H., and Genco, R. J. (2000). Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infection and immunity*, 68(6), 3140-3146.
103. Nishikawa, M., Yamaguchi, Y., Yoshitake, K., and Saeki, Y. (2002). Effects of TNF α and prostaglandin E2 on the expression of MMPs in human periodontal ligament fibroblasts. *Journal of periodontal research*, 37(3), 167-176.
104. Hormdee, D., Nagasawa, T., Kiji, M., Yashiro, R., Kobayashi, H., Koshy, G., and Ishikawa, I. (2005). Protein kinase-A-dependent osteoprotegerin production on interleukin-1 stimulation in human gingival fibroblasts is distinct from periodontal ligament fibroblasts. *Clinical and Experimental Immunology*, 142(3), 490-497.
105. Hernandez, M., Dutzan, N., García-Sesnich, J., Abusleme, L., Dezerega, A., Silva, N., and Gamonal, J. (2011). Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *Journal of dental research*, 90(10), 1164-1170.
106. Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of periodontal research*, 28(7), 500-510.

107. Liu, D., Xu, J. K., Figliomeni, L., Huang, L., Pavlos, N. J., Rogers, M., and Zheng, M. H. (2003). Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *International journal of molecular medicine*, 11(1), 17-21.
108. GOWEN, M., CHAPMAN, K., LITTLEWOOD, A., HUGHES, D., EVANS, D., and RUSSELL, G. (1990). Production of tumor necrosis factor by human osteoblasts is modulated by other cytokines, but not by osteotropic hormones. *Endocrinology*, 126(2), 1250-1255.
109. Bertolini, D. R., Nedwin, G. E., Bringman, T. S., Smith, D. D., and Mundy, G. R. (1986). Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*, 319(6053), 516-518.
110. Bertolini, D. R., Votta, B., Hoffman, S., and Strassmann, G. (1994). Interleukin 6 production in fetal rat long bone cultures is correlated with PGE2 release and does not correlate with the extent of bone resorption. *Cytokine*, 6(4), 368-375.
111. Akatsu, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Imamura, K., Yamaguchi, A., Sato, K., and Suda, T. (1991). Role of prostaglandins in interleukin-1-induced bone resorption in mice in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6(2), 183-190.
112. Löwik, C. W. G. M., Van der Pluijm, G., Bloys, H., Hoekman, K., Bijvoet, O. L. M., Aarden, L. A., and Papapoulos, S. E. (1989). Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 162(3), 1546-1552.
113. Meyle, J., and Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 7-17.
114. Page, R. C., and Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235-249.
115. Kinane, D. F., Galicia, J. C., Gorr, S. U., Stathopoulou, P. G., and Benakanakere, M. (2008). *P. gingivalis* interactions with epithelial cells. *Front Biosci*, 13, 966-984.
116. Dabija-Wolter, G., Bakken, V., Cimpan, M. R., Johannessen, A. C., and Costea, D. E. (2013). In vitro reconstruction of human junctional and sulcular epithelium. *Journal of oral pathology and medicine*, 42(5), 396-404.
117. Takahashi, N., Sulijaya, B., Yamada-Hara, M., Tsuzuno, T., Tabeta, K., and Yamazaki, K. (2019). Gingival epithelial barrier: regulation by beneficial and harmful microbes. *Tissue barriers*, 7(3), e1651158.
118. Mariotti, A., and Hefti, A. F. (2015). Defining periodontal health. *BMC oral health*, 15(1), 1-18.

119. Kinane, D. F., Preshaw, P. M., Loos, B. G., and Working Group 2 of the Seventh European Workshop on Periodontology (in alphabetical order). (2011). Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions—consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 38, 44-48.
120. Waerhaug, J. (1952). The gingival pocket; anatomy, pathology, deepening and elimination. *Odontologisk tidskrift*, 60(Suppl 1), 1.
121. Brill, N., and Krasse, B. O. (1958). The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontologica Scandinavica*, 16(3), 233-245.
122. Brill, N., and Björn, H. (1959). Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontologica Scandinavica*, 17(1), 11-21.
123. Bang, J. S., and Cimasoni, G. (1971). Total protein in human crevicular fluid. *Journal of Dental Research*, 50(6), 1683-1683.
124. Taylor, J. J., and Preshaw, P. M. (2016). Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology 2000*, 70(1), 7-10.
125. Khurshid, Z., Mali, M., Naseem, M., Najeeb, S., and Zafar, M. S. (2017). Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *Dentistry journal*, 5(1), 12.
126. Bibi, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., and Shrivastava, D. (2021). Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*, 26(5), 1208.
127. Brill, N., and Krasse, B. (1959). Effect of mechanical stimulation on flow of tissue fluid through gingival pocket epithelium. *Acta Odontologica Scandinavica*, 17(2), 115-130.
128. AlRowis, R., AlMoharib, H. S., AlMubarak, A., Bhaskardoss, J., Preethanath, R. S., and Anil, S. (2014). Oral fluid-based biomarkers in periodontal disease—Part 2. Gingival crevicular fluid. *Journal of international oral health: JIOH*, 6(5), 126.
129. RUNDIN, H. (1970). Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv. Odontol. Acta.*, 14, 21.
130. Bickel, M., and Cimasoni, G. (1985). The pH of human crevicular fluid measured by a new microanalytical technique. *Journal of periodontal research*, 20(1), 35-40.
131. Alfano, M. C. (1974). The origin of gingival fluid. *Journal of theoretical biology*, 47(1), 127-136.
132. Uitto, V. J. (2003). Gingival crevice fluid—an introduction. *Periodontology 2000*, 31(1), 9-11..
133. Champagne, C. M., Buchanan, W., Reddy, M. S., Preisser, J. S., Beck, J. D., and Offenbacher, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 31(1), 167-180.

134. Hatipoğlu, H., (2010) *Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler*. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 31(2): p. 69-81.
135. Nazar Majeed, Z., Philip, K., Alabsi, A. M., Pushparajan, S., and Swaminathan, D. (2016). Identification of gingival crevicular fluid sampling, analytical methods, and oral biomarkers for the diagnosis and monitoring of periodontal diseases: A systematic review. *Disease markers*, 2016.
136. Deepa, T., and Thirrunavukkarasu, N. (2010). Saliva as a potential diagnostic tool. *Indian journal of medical sciences*, 64(7), 293.
137. Navazesh, M. (1993). Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694(1), 72-77.
138. Mese, H., and Matsuo, R. (2007). Salivary secretion, taste and hyposalivation. *Journal of oral rehabilitation*, 34(10), 711-723..
139. Mandel, I. D. (1987). The functions of saliva. *Journal of dental research*, 66(2_suppl), 623-627.
140. Carpenter, G. H. (2013). The secretion, components, and properties of saliva. *Annual review of food science and technology*, 4, 267-276.
141. Brandtzaeg, P. (2013). Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *Journal of oral microbiology*, 5(1), 20401.
142. Choi, S., Baik, J. E., Jeon, J. H., Cho, K., Seo, D. G., Kum, K. Y., and Han, S. H. (2011). Identification of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-binding proteins in human saliva. *Molecular immunology*, 48(15-16), 2207-2213.
143. Baik, J. E., Hong, S. W., Choi, S., Jeon, J. H., Park, O. J., Cho, K., and Han, S. H. (2013). Alpha-amylase is a human salivary protein with affinity to lipopolysaccharide of Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *Molecular oral microbiology*, 28(2), 142-153.
144. Tenovuo, J. (1997). Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community dentistry and oral epidemiology*, 25(1), 82-86.
145. Aps, J. K., and Martens, L. C. (2005). The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic science international*, 150(2-3), 119-131.
146. Colombo, G., Clerici, M., Giustarini, D., Portinaro, N. M., Aldini, G., Rossi, R., and Dalle-Donne, I. (2014). Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics. *Mass spectrometry reviews*, 33(3), 183-218.
147. Liu, C., G McAdam, K., and A Perfetti, T. (2011). Some recent topics in cigarette smoke science. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 8(4), 349-359.

148. Hoffmann, D., Hoffmann, I., and El-Bayoumy, K. (2001). The less harmful cigarette: a controversial issue. A tribute to Ernst L. Wynder. *Chemical research in toxicology*, 14(7), 767-790.
149. Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R., and Sutherland, I. (1994). Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj*, 309(6959), 901-911.
150. Gandini, S., Botteri, E., Iodice, S., Boniol, M., Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., and Boyle, P. (2008). Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer*, 122(1), 155-164.
151. Shaw, H. M., and Milton, G. W. (1981). Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *International Journal of Cancer*, 28(2), 153-156.
152. Baric, J. M., Alman, J. E., Feldman, R. S., and Chauncey, H. H. (1982). Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 54(4), 424-429.
153. Noble, R. C., and Penny, B. B. (1975). Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infection and immunity*, 12(3), 550-555.
154. Silverman, N. A., Potvin, C., Alexander Jr, J. C., and Chretien, P. B. (1975). In vitro lymphocyte reactivity and T-cell levels in chronic cigarette smokers. *Clinical and experimental immunology*, 22(2), 285.
155. Tollerud, D. J., Clark, J. W., Brown, L. M., Neuland, C. Y., Mann, D. L., Pankiw-Trost, L. K., and Hoover, R. N. (1989). The effects of cigarette smoking on T cell subsets. *Am Rev Respir Dis*, 139(6), 1446-1451.
156. Tollerud, D. J., Brown, L. M., Blattner, W. A., Mann, D. L., Pankiw-Trost, L., and Hoover, R. N. (1991). T cell subsets in healthy black smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*, 144(3), 612-6.
157. Hughes, D. A., Haslam, P. L., Townsend, P. J., and Turner-Warwick, M. (1985). Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in cigarette smokers. *Clinical and experimental immunology*, 61(2), 459.
158. Tollerud, D. J., Clark, J. W., Brown, L. M., Neuland, C. Y., Mann, D. L., Pankiw-Trost, L. K., and Hoover, R. N. (1989). Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *Am Rev Respir Dis*, 139(1), 194-198.
159. Ferson, M. A. A. G. P., Edwards, A., Lind, A., Milton, G. W., and Hersey, P. (1979). Low natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects. *International Journal of Cancer*, 23(5), 603-609.
160. Nair, M. P., Kronfol, Z. A., and Schwartz, S. A. (1990). Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes. *Clinical immunology and immunopathology*, 54(3), 395-409.

161. Güntsch, A., Erler, M., Preshaw, P. M., Sigusch, B. W., Klinger, G., and Glockmann, E. (2006). Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *Journal of periodontal research*, 41(3), 184-188.
162. Söder, B., Jin, L. J., and Wickholm, S. (2002). Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 29(5), 384-391..
163. Matthews, J. B., Chen, F. M., Milward, M. R., Ling, M. R., and Chapple, I. L. (2012). Neutrophil superoxide production in the presence of cigarette smoke extract, nicotine and cotinine. *Journal of clinical periodontology*, 39(7), 626-634.
164. Andersen, P., Pedersen, O. F., Bach, B., and Bonde, G. J. (1982). Serum antibodies and immunoglobulins in smokers and nonsmokers. *Clinical and Experimental Immunology*, 47(2), 467.
165. Quinn, S. M., Zhang, J. B., Gunsolley, J. C., Schenkein, J. G., Schenkein, H. A., and Tew, J. G. (1996). Influence of smoking and race on immunoglobulin G subclass concentrations in early-onset periodontitis patients. *Infection and immunity*, 64(7), 2500-2505.
166. Burrows, B., Halonen, M., Barbee, R. A., and Lebowitz, M. D. (1981). The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *American Review of Respiratory Disease*, 124(5), 523-525.
167. Winternitz, W. W., and Quillen, D. O. N. A. L. D. (1977). Acute hormonal response to cigarette smoking. *Journal of Clinical Pharmacology*, 17(7), 389-397.
168. Wilkins, J. N., Carlson, H. E., Van Vunakis, H., Hill, M. A., Gritz, E., and Jarvik, M. E. (1982). Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology*, 78, 305-308.
169. Sauty, A., Mauel, J., Philippeaux, M. M., and Leuenberger, P. (1994). Cytostatic activity of alveolar macrophages from smokers and nonsmokers: role of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 11(5), 631-637.
170. Soliman, D. M., and Twigg 3rd, H. L. (1992). Cigarette smoking decreases bioactive interleukin-6 secretion by alveolar macrophages. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 263(4), L471-L478.
171. Lee, W. K., Ramanathan, M., Spannhake, E. W., and Lane, A. P. (2007). The cigarette smoke component acrolein inhibits expression of the innate immune components IL-8 and human beta-defensin 2 by sinonasal epithelial cells. *American journal of rhinology*, 21(6), 658-663.
172. Tipton, D. A., and Dabbous, M. K. (1995). Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 66(12), 1056-1064.

173. Theiss, S. M., Boden, S. D., Hair, G., Titus, L., Morone, M. A., and Ugbo, J. (2000). The effect of nicotine on gene expression during spine fusion. *Spine*, 25(20), 2588-2594.
174. James, J. A., Sayers, N. M., Drucker, D. B., and Hull, P. S. (1999). Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *Journal of periodontology*, 70(5), 518-525.
175. Tatsumi, M., Yanagita, M., Yamashita, M., Hasegawa, S., Ikegami, K., Kitamura, M., and Murakami, S. (2021). Long-term exposure to cigarette smoke influences characteristics in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, 56(5), 951-963.
176. Nakamura, Y., Romberger, D. J., Tate, L., Ertl, R. F., Kawamoto, M., Adachi, Y., and Rennard, S. I. (1995). Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151(5), 1497-1503.
177. Beck, J. D., Koch, G. G., Rozier, R. G., and Tudor, G. E. (1990). Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *Journal of periodontology*, 61(8), 521-528.
178. Johnson, G. K., and Guthmiller, J. M. (2007). The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology 2000*, 44(1), 178-194.
179. Gloria Calsina, Ramón, J. M., and Echeverría, J. J. (2002). Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of clinical periodontology*, 29(8), 771-776.
180. Torrungruang, K., Nisapakultorn, K., Sutdhibhisal, S., Tamsailom, S., Rojanasomsith, K., Vanichjakvong, O., and Rajatanavin, R. (2005). The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. *Journal of periodontology*, 76(4), 566-572.
181. Razali, M., Palmer, R. M., Coward, P., and Wilson, R. F. (2005). A retrospective study of periodontal disease severity in smokers and non-smokers. *British Dental Journal*, 198(8), 495-498.
182. Martinez-Canut, P., Lorca, A., and Magán, R. (1995). Smoking and periodontal disease severity. *Journal of clinical periodontology*, 22(10), 743-749.
183. Meyer, J., Rubinstein, A. S., and Medak, H. (1970). Early effects of smoking on surface cytology of the oral mucosa: II. Cell changes in smokers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 30(5), 700-710.
184. Wendell, K. J., and Stein, S. H. (2001). Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *Journal of periodontology*, 72(8), 1038-1044.
185. Peacock, M. E., Sutherland, D. E., Schuster, G. S., Brennan, W. A., O'Neal, R. B., Strong, S. L., and Van Dyke, T. E. (1993). The effect of nicotine on reproduction and attachment of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 64(7), 658-665.

186. Zambon, J. J., Grossi, S. G., Machtei, E. E., Ho, A. W., Dunford, R. R. J. G., and Genco, R. J. (1996). Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *Journal of periodontology*, 67, 1050-1054.
187. Haffajee, A. D., and Socransky, S. S. (2001). Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *Journal of clinical periodontology*, 28(5), 377-388.
188. Umeda, M., Chen, C., Bakker, I., Contreras, A., Morrison, J. L., and Slots, J. (1998). Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *Journal of periodontology*, 69(10), 1111-1118.
189. Krall, E. A., Garvey, A. J., and Garcia, R. I. (1999). Alveolar bone loss and tooth loss in male cigar and pipe smokers. *The Journal of the American Dental Association*, 130(1), 57-64.
190. César-Neto, J. B., Benatti, B. B., Sallum, E. A., Casati, M. Z., and Nociti Jr, F. H. (2006). The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *Journal of periodontal research*, 41(2), 118-123.
191. Bergström, J., Eliasson, S., and Dock, J. (2000). A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of periodontology*, 71(8), 1338-1347.
192. Baljoon, M., Natto, S., and Bergström, J. (2005). Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *Journal of clinical periodontology*, 32(7), 789-797.
193. Thomson, W. M., Broadbent, J. M., Welch, D., Beck, J. D., and Poulton, R. (2007). Cigarette smoking and periodontal disease among 32-year-olds: a prospective study of a representative birth cohort. *Journal of clinical periodontology*, 34(10), 828-834.
194. Yanagisawa, T., Marugame, T., Ohara, S., Inoue, M., Tsugane, S., and Kawaguchi, Y. (2009). Relationship of smoking and smoking cessation with number of teeth present: JPHC Oral Health Study. *Oral diseases*, 15(1), 69-75.
195. Kerdvongbundit, V., and Wikesjö, U. M. (2000). Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. *Journal of periodontology*, 71(3), 433-437.
196. Susin, C., Haas, A. N., Oppermann, R. V., Haugejorden, O., and Albandar, J. M. (2004). Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a representative urban Brazilian population. *Journal of periodontology*, 75(10), 1377-1386.
197. Gunsolley, J. C., Quinn, S. M., Tew, J., Gooss, C. M., Brooks, C. N., and Schenkein, H. A. (1998). The effect of smoking on individuals with minimal periodontal destruction. *Journal of periodontology*, 69(2), 165-170.
198. Mullally, B. H., and Linden, G. J. (1996). Molar furcation involvement associated with cigarette smoking in periodontal referrals. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(7), 658-661.

199. Grossi, S. G., Genco, R. J., Machtet, E. E., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R., and Hausmann, E. (1995). Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of periodontology*, 66(1), 23-29.
200. Bergström, J., Eliasson, S., and Preber, H. (1991). Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of periodontology*, 62(4), 242-246.
201. Baljoon, M., Natto, S., and Bergstrom, J. (2004). The association of smoking with vertical periodontal bone loss. *Journal of periodontology*, 75(6), 844-851.
202. Krall, E. A., Dawson-Hughes, B., Garvey, A. J., and Garcia, R. I. (1997). Smoking, smoking cessation, and tooth loss. *Journal of dental research*, 76(10), 1653-1659.
203. Albandar, J. M., Streckfus, C. F., Adesanya, M. R., and Winn, D. M. (2000). Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of periodontology*, 71(12), 1874-1881.
204. Heasman, L., Stacey, F., Preshaw, P. M., McCracken, G. I., Hepburn, S., and Heasman, P. A. (2006). The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *Journal of clinical periodontology*, 33(4), 241-253.
205. Kotsakis, G. A., Javed, F., Hinrichs, J. E., Karoussis, I. K., and Romanos, G. E. (2015). Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 86(2), 254-263.
206. Meulman, T., et al., *Impact of supragingival therapy on subgingival microbial profile in smokers versus non-smokers with severe chronic periodontitis*. J Oral Microbiol, 2012. 4.
207. Van Winkelhoff, A. J., Bosch-Tijhof, C. J., Winkel, E. G., and Van der Reijden, W. A. (2001). Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *Journal of periodontology*, 72(5), 666-671.
208. Darby, I. B., Hodge, P. J., Riggio, M. P., and Kinane, D. F. (2005). Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 32(2), 200-206.
209. Van der Velden, U., Varoufaki, A., Hutter, J. W., Xu, L., Timmerman, M. F., Van Winkelhoff, A. J., and Loos, B. G. (2003). Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora: a retrospective study. *Journal of clinical periodontology*, 30(7), 603-610.
210. Hanioka, T., Morita, M., Yamamoto, T., Inagaki, K., Wang, P. L., Ito, H., and Ogawa, H. (2019). Smoking and periodontal microorganisms. *Jpn Dent Sci Rev* 55: 88-94.
211. Kanmaz, B., Lappin, D. F., Nile, C. J., and Buduneli, N. (2020). Effects of smoking on non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis stage III or IV, and grade C. *Journal of Periodontology*, 91(4), 442-453.

212. Bunæs, D. F., Mustafa, M., Mohamed, H. G., Lie, S. A., and Leknes, K. N. (2017). The effect of smoking on inflammatory and bone remodeling markers in gingival crevicular fluid and subgingival microbiota following periodontal therapy. *Journal of periodontal research*, 52(4), 713-724.
213. Trombelli, L., Cho, K. S., Kim, C. K., Scapoli, C., and Scabbia, A. (2003). Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers: A controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 30(1), 81-87.
214. Baumert Ah, M. K., Johnson, G. K., Kaldahl, W. B., Patil, K. D., and Kalkwart, K. L. (1994). The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*, 21(2), 91-97.
215. Papantonopoulos, G. H. (2004). Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: Results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *Journal of Periodontology*, 75(6), 839-843.
216. Rosen, P. S., Marks, M. H., and Reynolds, M. A. (1996). Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy. *Journal of periodontology*, 67(11), 1159-1163.
217. Stavropoulos, A., Mardas, N., Herrero, F., and Karring, T. (2004). Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(11), 945-950.
218. Ata-Ali, J., Flichy-Fernández, A. J., Alegre-Domingo, T., Ata-Ali, F., and Peñarrocha-Diogo, M. (2016). Impact of heavy smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of patients with dental implants: a prospective cross-sectional study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 7(4), 401-409.
219. Schwartz-Arad, D., Samet, N., Samet, N., and Mamlider, A. (2002). Smoking and complications of endosseous dental implants. *Journal of periodontology*, 73(2), 153-157.
220. Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., and Wennerberg, A. (2015). Smoking and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*, 43(5), 487-498.
221. Mustapha, A. D., Salame, Z., and Chrcanovic, B. R. (2021). Smoking and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Medicina*, 58(1), 39.
222. Naseri, R., Yaghini, J., and Feizi, A. (2020). Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47(4), 518-528.
223. Lambert, P. M., Morris, H. F., and Ochi, S. (2000). The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Annals of periodontology*, 5(1), 79-89.

224. Charles, J. F., and Aliprantis, A. O. (2014). Osteoclasts: more than 'bone eaters'. *Trends in molecular medicine*, 20(8), 449-459.
225. Martin, T. J., and Sims, N. A. (2005). Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends in molecular medicine*, 11(2), 76-81.
226. Yamaguchi, A., Ishizuya, T., Kintou, N., Wada, Y., Katagiri, T., Wozney, J. M., and Yoshiki, S. (1996). Effects of BMP-2, BMP-4, and BMP-6 on osteoblastic differentiation of bone marrow-derived stromal cell lines, ST2 and MC3T3-G2/PA6. *Biochemical and biophysical research communications*, 220(2), 366-371.
227. Hill, T. P., Später, D., Taketo, M. M., Birchmeier, W., and Hartmann, C. (2005). Canonical Wnt/ β -catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Developmental cell*, 8(5), 727-738.
228. Day, T. F., Guo, X., Garrett-Beal, L., and Yang, Y. (2005). Wnt/ β -catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Developmental cell*, 8(5), 739-750.
229. Komori, T., Yagi, H., Nomura, S., Yamaguchi, A., Sasaki, K., Deguchi, K., and Kishimoto, T. (1997). Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *cell*, 89(5), 755-764.
230. Nakashima, K., Zhou, X., Kunkel, G., Zhang, Z., Deng, J. M., Behringer, R. R., and De Crombrughe, B. (2002). The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*, 108(1), 17-29.
231. Udagawa, N., Takahashi, N., Yasuda, H., Mizuno, A., Itoh, K., Ueno, Y., and Suda, T. (2000). Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology*, 141(9), 3478-3484.
232. Collin-Osdoby, P., Rothe, L., Anderson, F., Nelson, M., Maloney, W., and Osdoby, P. (2001). Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 276(23), 20659-20672.
233. Olesen, P., Ledet, T., and Rasmussen, L. M. (2005). Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- α . *Diabetologia*, 48, 561-568.
234. Canalis, E., Pash, J., Gabbitas, B., Rydziel, S. A., and Varghese, S. (1993). Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology*, 133(1), 33-38.
235. Rydziel, S., Shaikh, S., and Canalis, E. (1994). Platelet-derived growth factor-AA and-BB (PDGF-AA and-BB) enhance the synthesis of PDGF-AA in bone cell cultures. *Endocrinology*, 134(6), 2541-2546.
236. Globus, R. K., Plouet, J., and Gospodarowicz, D. (1989). Cultured bovine bone cells synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. *Endocrinology*, 124(3), 1539-1547.

237. Nakamura, H. (2007). Morphology, function, and differentiation of bone cells. *Journal of hard tissue biology*, 16(1), 15-22.
238. Arana-Chavez, V. E., Soares, A. M. V., and Katchburian, E. (1995). Junctions between early developing osteoblasts of rat calvaria as revealed by freeze-fracture and ultrathin section electron microscopy. *Archives of histology and cytology*, 58(3), 285-292.
239. Takahashi, N., Akatsu, T., Udagawa, N., Sasaki, T., Yamaguchi, A., Moseley, J. M., and Suda, T. (1988). Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology*, 123(5), 2600-2602.
240. Jimi, E., Nakamura, I., Amano, H., Taguchi, Y., Tsurukai, T., Tamura, M., and Suda, T. (1996). Osteoclast function is activated by osteoblastic cells through a mechanism involving cell-to-cell contact. *Endocrinology*, 137(8), 2187-2190.
241. Baud'Huin, M., Lamoureux, F., Duplomb, L., Rédini, F., and Heymann, D. R. A. N. K. L. (2007). RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cellular and molecular life sciences*, 64, 2334-2350.
242. Nakashima, T., Hayashi, M., Fukunaga, T., Kurata, K., Oh-Hora, M., Feng, J. Q., and Takayanagi, H. (2011). Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature medicine*, 17(10), 1231-1234.
243. Arai, F., Miyamoto, T., Ohneda, O., Inada, T., Sudo, T., Brasel, K., and Suda, T. (1999). Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) receptors. *The Journal of experimental medicine*, 190(12), 1741-1754.
244. Chen, X., Zhi, X., Wang, J., and Su, J. (2018). RANKL signaling in bone marrow mesenchymal stem cells negatively regulates osteoblastic bone formation. *Bone research*, 6(1), 34.
245. Nakashima, T., Kobayashi, Y., Yamasaki, S., Kawakami, A., Eguchi, K., Sasaki, H., and Sakai, H. (2000). Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- κ B ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochemical and biophysical research communications*, 275(3), 768-775.
246. Baron, R., Neff, L., Louvard, D., and Courtoy, P. J. (1985). Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *The Journal of cell biology*, 101(6), 2210-2222.
247. Marchisio, P. C., Cirillo, D., Naldini, L., Primavera, M. V., Teti, A., and Zamboni-Zallone, A. (1984). Cell-substratum interaction of cultured avian osteoclasts is mediated by specific adhesion structures. *The Journal of cell biology*, 99(5), 1696-1705.

248. Yoshida, H., Hayashi, S. I., Kunisada, T., Ogawa, M., Nishikawa, S., Okamura, H., and Nishikawa, S. I. (1990). The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature*, 345(6274), 442-444.
249. Kong, Y. Y., Yoshida, H., Sarosi, I., Tan, H. L., Timms, E., Capparelli, C., and Penninger, J. M. (1999). OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 397(6717), 315-323.
250. Holdsworth, G., Slocombe, P., Doyle, C., Sweeney, B., Veverka, V., Le Riche, K., and Robinson, M. K. (2012). Characterization of the interaction of sclerostin with the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) family of Wnt co-receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 287(32), 26464-26477.
251. Fuller, K., Wong, B., Fox, S., Choi, Y., and Chambers, T. J. (1998). TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *The Journal of experimental medicine*, 188(5), 997-1001.
252. O'Brien, E. A., Williams, J. H. H., and Marshall, M. J. (2000). Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface in mouse calvaria. *Biochemical and biophysical research communications*, 274(2), 281-290.
253. Dougall, W. C., Glaccum, M., Charrier, K., Rohrbach, K., Brasel, K., De Smedt, T., and Schuh, J. (1999). RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes and development*, 13(18), 2412-2424.
254. Lacey, D. L., Timms, E., Tan, H. L., Kelley, M. J., Dunstan, C. R., Burgess, T., and Boyle, W. J. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *cell*, 93(2), 165-176.
255. Giuliani, N., Colla, S., Sala, R., Moroni, M., Lazzaretti, M., La Monica, S., and Rizzoli, V. (2002). Human myeloma cells stimulate the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in T lymphocytes: a potential role in multiple myeloma bone disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 100(13), 4615-4621.
256. Bain, G., Müller, T., Wang, X., and Papkoff, J. (2003). Activated β -catenin induces osteoblast differentiation of C3H10T1/2 cells and participates in BMP2 mediated signal transduction. *Biochemical and biophysical research communications*, 301(1), 84-91.
257. Wei, W., Zeve, D., Suh, J. M., Wang, X., Du, Y., Zerwekh, J. E., and Wan, Y. (2011). Biphasic and dosage-dependent regulation of osteoclastogenesis by β -catenin. *Molecular and cellular biology*, 31(23), 4706-4719.
258. Ikeda, T., Kasai, M., Utsuyama, M., and Hirokawa, K. (2001). Determination of Three Isoforms of the Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand and Their Differential Expression in Bone and Thymus. *Endocrinology*, 142(4), 1419-1426.

259. Suzuki, J., Ikeda, T., Kuroyama, H., Seki, S., Kasai, M., Utsuyama, M., and Hirokawa, K. (2004). Regulation of osteoclastogenesis by three human RANKL isoforms expressed in NIH3T3 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 314(4), 1021-1027.
260. Nakamichi, Y., Udagawa, N., Kobayashi, Y., Nakamura, M., Yamamoto, Y., Yamashita, T., and Takahashi, N. (2007). Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of NF- κ B ligand derived from osteoblasts. *The Journal of Immunology*, 178(1), 192-200.
261. Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinoshita, M., Mochizuki, S. I., and Suda, T. (1998). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(7), 3597-3602.
262. Park, J. S., Kwok, S. K., Lim, M. A., Oh, H. J., Kim, E. K., Jhun, J. Y., and Cho, M. L. (2013). TWEAK promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *The American journal of pathology*, 183(3), 857-867.
263. Hsu, H., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Solovyev, I., Colombero, A., Timms, E., and Boyle, W. J. (1999). Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3540-3545.
264. Li, J., Sarosi, I., Yan, X. Q., Morony, S., Capparelli, C., Tan, H. L., and Boyle, W. J. (2000). RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proceedings of the national academy of sciences*, 97(4), 1566-1571.
265. Kukita, A., and Kukita, T. (2013). Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. *Future oncology*, 9(11), 1609-1622.
266. Naito, A., Azuma, S., Tanaka, S., Miyazaki, T., Takaki, S., Takatsu, K., and Inoue, J. I. (1999). Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. *Genes to Cells*, 4(6), 353-362.
267. Liu, W., Xu, D., Yang, H., Xu, H., Shi, Z., Cao, X., and Feng, X. (2004). Functional identification of three receptor activator of NF- κ B cytoplasmic motifs mediating osteoclast differentiation and function. *Journal of Biological Chemistry*, 279(52), 54759-54769.
268. Ye, H., Arron, J. R., Lamothe, B., Cirilli, M., Kobayashi, T., Shevde, N. K., and Wu, H. (2002). Distinct molecular mechanism for initiating TRAF6 signalling. *Nature*, 418(6896), 443-447.
269. Takayanagi, H., Kim, S., Koga, T., Nishina, H., Isshiki, M., Yoshida, H., and Taniguchi, T. (2002). Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Developmental cell*, 3(6), 889-901.

270. Boyce, B. F., and Xing, L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis research and therapy*, 9(1), 1-7.
271. Franz-Odenaal, T. A., Hall, B. K., and Witten, P. E. (2006). Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 235(1), 176-190.
272. Aarden, E. M., Nijweide, P. J., and Burger, E. H. (1994). Function of osteocytes in bone. *Journal of cellular biochemistry*, 55(3), 287-299.
273. Bonewald, L. F. (2006). Mechanosensation and transduction in osteocytes. *BoneKEy osteovision*, 3(10), 7.
274. Pathak, J. L., Bakker, A. D., Luyten, F. P., Verschueren, P., Lems, W. F., Klein-Nulend, J., and Bravenboer, N. (2016). Systemic inflammation affects human osteocyte-specific protein and cytokine expression. *Calcified tissue international*, 98, 596-608.
275. Robling, A. G., Niziolek, P. J., Baldridge, L. A., Condon, K. W., Allen, M. R., Alam, I., and Turner, C. H. (2008). Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *Journal of Biological Chemistry*, 283(9), 5866-5875.
276. Leupin, O., Kramer, I., Collette, N. M., Loots, G. G., Natt, F., Kneissel, M., and Keller, H. (2007). Control of the SOST bone enhancer by PTH using MEF2 transcription factors. *Journal of bone and mineral research*, 22(12), 1957-1967.
277. Poole, K. E., Van Bezooijen, R. L., Loveridge, N., Hamersma, H., Papapoulos, S. E., Löwik, C. W., and Reeve, J. (2005). Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *The FASEB journal*, 19(13), 1842-1844.
278. Semenov, M., Tamai, K., and He, X. (2005). SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 26770-26775.
279. Atkins, G. J., Rowe, P. S., Lim, H. P., Welldon, K. J., Ormsby, R., Wijenayaka, A. R., and Findlay, D. M. (2011). Sclerostin is a locally acting regulator of late-osteoblast/preosteocyte differentiation and regulates mineralization through a MEPE-ASARM-dependent mechanism. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(7), 1425-1436.
280. Li, X., Zhang, Y., Kang, H., Liu, W., Liu, P., Zhang, J., and Wu, D. (2005). Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 280(20), 19883-19887.
281. Leupin, O., Piters, E., Halleux, C., Hu, S., Kramer, I., Morvan, F., and Kneissel, M. (2011). Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *Journal of Biological Chemistry*, 286(22), 19489-19500.
282. Sutherland, M. K., Geoghegan, J. C., Yu, C., Turcott, E., Skonier, J. E., Winkler, D. G., and Latham, J. A. (2004). Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone*, 35(4), 828-835.

283. Lin, C., Jiang, X., Dai, Z., Guo, X., Weng, T., Wang, J., and He, L. (2009). Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/ β -catenin signaling. *Journal of bone and mineral research*, 24(10), 1651-1661.
284. Krause, C., Korchynskyi, O., de Rooij, K., Weidauer, S. E., de Gorter, D. J., van Bezooijen, R. L., and ten Dijke, P. (2010). Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 285(53), 41614-41626.
285. Wijenayaka, A. R., Kogawa, M., Lim, H. P., Bonewald, L. F., Findlay, D. M., and Atkins, G. J. (2011). Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PloS one*, 6(10), e25900.
286. Colucci, S., Brunetti, G., Oranger, A., Mori, G., Sardone, F., Specchia, G., and Grano, M. (2011). Myeloma cells suppress osteoblasts through sclerostin secretion. *Blood cancer journal*, 1(6), e27-e27.
287. Andersen, T. L., Sondergaard, T. E., Skorzynska, K. E., Dagnaes-Hansen, F., Plesner, T. L., Hauge, E. M., and Delaisse, J. M. (2009). A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *The American journal of pathology*, 174(1), 239-247.
288. Langdahl, B., Ferrari, S., and Dempster, D. W. (2016). Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 8(6), 225-235.
289. Väänänen, H. K. (1993). Mechanism of bone turnover. *Annals of medicine*, 25(4), 353-359.
290. Dempster, D., and Lindsay, R. (1993). Pathogenesis of osteoporosis. *The Lancet*, 341(8848), 797-801.
291. Gori, F., Hofbauer, L. C., Dunstan, C. R., Spelsberg, T. C., Khosla, S., and Riggs, B. L. (2000). The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology*, 141(12), 4768-4776.
292. Huang, J. C., Sakata, T., Pflieger, L. L., Bencsik, M., Halloran, B. P., Bikle, D. D., and Nissenson, R. A. (2004). PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(2), 235-244.
293. Lee, S. K., and Lorenzo, J. A. (1999). Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology*, 140(8), 3552-3561.
294. Horwood, N. J., Elliott, J., Martin, T. J., and Gillespie, M. T. (1998). Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells. *Endocrinology*, 139(11), 4743-4746.

295. Fujiwara, M., Kubota, T., Wang, W., Ohata, Y., Miura, K., Kitaoka, T., and Ozono, K. (2016). Successful induction of sclerostin in human-derived fibroblasts by 4 transcription factors and its regulation by parathyroid hormone, hypoxia, and prostaglandin E2. *Bone*, 85, 91-98.
296. Wijenayaka, A. R., Prideaux, M., Yang, D., Morris, H. A., Findlay, D. M., Anderson, P. H., and Atkins, G. J. (2016). Early response of the human SOST gene to stimulation by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 164, 369-373.
297. Murakami, T., Yamamoto, M., Yamamoto, M., Ono, K., Nishikawa, M., Nagata, N., and Akatsu, T. (1998). Transforming growth factor- β 1 increases mRNA levels of osteoclastogenesis inhibitory factor in osteoblastic/stromal cells and inhibits the survival of murine osteoclast-like cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 252(3), 747-752.
298. Hofbauer, L. C., Dunstan, C. R., Spelsberg, T. C., Riggs, B. L., and Khosla, S. (1998). Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2, and cytokines. *Biochemical and biophysical research communications*, 250(3), 776-781.
299. Thirunavukkarasu, K., Miles, R. R., Halladay, D. L., Yang, X., Galvin, R. J., Chandrasekhar, S., and Onyia, J. E. (2001). Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor- β (TGF- β): Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF- β effects. *Journal of Biological Chemistry*, 276(39), 36241-36250.
300. Jilka, R. L., Hangoc, G., Girasole, G., Passeri, G., Williams, D. C., Abrams, J. S., and Manolagas, S. C. (1992). Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*, 257(5066), 88-91.
301. Di Nisio, A., De Toni, L., Speltra, E., Rocca, M. S., Taglialavoro, G., Ferlin, A., and Foresta, C. (2015). Regulation of sclerostin production in human male osteocytes by androgens: experimental and clinical evidence. *Endocrinology*, 156(12), 4534-4544.
302. Tanaka, K. I., Yamaguchi, T., Kanazawa, I., and Sugimoto, T. (2015). Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 461(2), 193-199.
303. Sato, A. Y., Cregor, M., Delgado-Calle, J., Condon, K. W., Allen, M. R., Peacock, M., and Bellido, T. (2016). Protection from glucocorticoid-induced osteoporosis by anti-catabolic signaling in the absence of Sost/sclerostin. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(10), 1791-1802.
304. Hamidouche, Z., Fromigué, O., Nuber, U., Vaudin, P., Pages, J. C., Ebert, R., and Marie, P. J. (2010). Autocrine fibroblast growth factor 18 mediates dexamethasone-induced osteogenic differentiation of murine mesenchymal stem cells. *Journal of cellular physiology*, 224(2), 509-515.

305. Hock, J. M., Centrella, M., and Canalis, E. (1988). Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology*, 122(1), 254-260.
306. Mc Carthy, T. L., Centrella, M., and CANALIS, E. (1989). Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology*, 124(1), 301-309.
307. Li, I. W., Cheifetz, S., McCulloch, C. A., Sampath, K. T., and Sodek, J. (1996). Effects of osteogenic protein-1 (OP-1, BMP-7) on bone matrix protein expression by fetal rat calvarial cells are differentiation stage specific. *Journal of cellular physiology*, 169(1), 115-125.
308. Hassan, M. Q., Maeda, Y., Taipaleenmaki, H., Zhang, W., Jafferji, M., Gordon, J. A., and Lian, J. B. (2012). miR-218 directs a Wnt signaling circuit to promote differentiation of osteoblasts and osteomimicry of metastatic cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 287(50), 42084-42092.
309. Tomé, M., López-Romero, P., Albo, C., Sepúlveda, J. C., Fernández-Gutiérrez, B., Dopazo, A., and González, M. A. (2011). miR-335 orchestrates cell proliferation, migration and differentiation in human mesenchymal stem cells. *Cell Death and Differentiation*, 18(6), 985-995.
310. Mizuno, A., Amizuka, N., Irie, K., Murakami, A., Fujise, N., Kanno, T., and Ozawa, H. (1998). Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochemical and biophysical research communications*, 247(3), 610-615.
311. Bucay, N., Sarosi, I., Dunstan, C. R., Morony, S., Tarpley, J., Capparelli, C., and Simonet, W. S. (1998). Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes and development*, 12(9), 1260-1268.
312. Quinn, J. M., Horwood, N. J., Elliott, J., Gillespie, M. T., and Martin, T. J. (2000). Fibroblastic stromal cells express receptor activator of NF- κ B ligand and support osteoclast differentiation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(8), 1459-1466.
313. Stolina, M., Adamu, S., Ominsky, M., Dwyer, D., Asuncion, F., Geng, Z., and Kostenuik, P. J. (2005). RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(10), 1756-1765.
314. Fata, J. E., Kong, Y. Y., Li, J., Sasaki, T., Irie-Sasaki, J., Moorehead, R. A., and Penninger, J. M. (2000). The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell*, 103(1), 41-50.
315. Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M. C. M. S., Chang, M. S., Lüthy, R., and Boyle, W. J. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *cell*, 89(2), 309-319.

316. Min, H., Morony, S., Sarosi, I., Dunstan, C. R., Capparelli, C., Scully, S., and Simonet, W. S. (2000). Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *The Journal of experimental medicine*, 192(4), 463-474.
317. Burgess, T. L., Qian, Y. X., Kaufman, S., Ring, B. D., Van, G., Capparelli, C., and Lacey, D. L. (1999). The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *The Journal of cell biology*, 145(3), 527-538.
318. Haynes, D. R., Barg, E., Crotti, T. N., Holding, C., Weedon, H., Atkins, G. J., and Smith, M. D. (2003). Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. *Rheumatology*, 42(1), 123-134.
319. Kim, S. J., Bieganski, T., Sohn, Y. B., Kozlowski, K., Semënov, M., Okamoto, N., and Jin, D. K. (2011). Identification of signal peptide domain SOST mutations in autosomal dominant craniodiaphyseal dysplasia. *Human genetics*, 129, 497-502.
320. Balemans, W., Van Den Ende, J., Paes-Alves, A. F., Dikkers, F. G., Willems, P. J., Vanhoenacker, F., and Van Hul, W. (1999). Localization of the gene for sclerosteosis to the van Buchem disease–gene region on chromosome 17q12–q21. *The American Journal of Human Genetics*, 64(6), 1661-1669.
321. Balemans, W., Ebeling, M., Patel, N., Van Hul, E., Olson, P., Dioszegi, M., and Van Hul, W. (2001). Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human molecular genetics*, 10(5), 537-544.
322. Brunkow, M. E., Gardner, J. C., Van Ness, J., Paeper, B. W., Kovacevich, B. R., Proll, S., and Mulligan, J. T. (2001). Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot–containing protein. *The American Journal of Human Genetics*, 68(3), 577-589.
323. Winkler, D. G., Sutherland, M. K., Geoghegan, J. C., Yu, C., Hayes, T., Skonier, J. E., and Latham, J. A. (2003). Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *The EMBO journal*, 22(23), 6267-6276.
324. Cain, C. J., Rueda, R., McLelland, B., Collette, N. M., Loots, G. G., and Manilay, J. O. (2012). Absence of sclerostin adversely affects B-cell survival. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(7), 1451-1461.
325. Kuchler, U., Schwarze, U. Y., Dobsak, T., Heimel, P., Bosshardt, D. D., Kneissel, M., and Gruber, R. (2014). Dental and periodontal phenotype in sclerostin knockout mice. *International journal of oral science*, 6(2), 70-76.
326. Stolina, M., Dwyer, D., Niu, Q. T., Villasenor, K. S., Kurimoto, P., Grisanti, M., and Kostenuik, P. J. (2014). Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats. *Bone*, 67, 305-313.

327. Qin, W., Li, X., Peng, Y., Harlow, L. M., Ren, Y., Wu, Y., and Cardozo, C. C. (2015). Sclerostin antibody preserves the morphology and structure of osteocytes and blocks the severe skeletal deterioration after motor-complete spinal cord injury in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(11), 1994-2004.
328. Ominsky, M. S., Brown, D. L., Van, G., Cordover, D., Pacheco, E., Frazier, E., and Boyce, R. W. (2015). Differential temporal effects of sclerostin antibody and parathyroid hormone on cancellous and cortical bone and quantitative differences in effects on the osteoblast lineage in young intact rats. *Bone*, 81, 380-391.
329. Yao, Y., Kauffmann, F., Maekawa, S., Sarment, L. V., Sugai, J. V., Schmiedeler, C. A., and Giannobile, W. V. (2020). Sclerostin antibody stimulates periodontal regeneration in large alveolar bone defects. *Scientific Reports*, 10(1), 16217.
330. Balani, D. H., Trinh, S., Xu, M., and Kronenberg, H. M. (2021). Sclerostin antibody administration increases the numbers of Sox9creER⁺ skeletal precursors and their progeny. *Journal of Bone and Mineral Research*, 36(4), 757-767.
331. Boyce, R. W., Brown, D., Felix, M., Mellal, N., Locher, K., Pyrah, I., and Taylor, S. (2018). Decreased osteoprogenitor proliferation precedes attenuation of cancellous bone formation in ovariectomized rats treated with sclerostin antibody. *Bone reports*, 8, 90-94.
332. Greenbaum, A., Chan, K. Y., Dobрева, T., Brown, D., Balani, D. H., Boyce, R., and Gradinaru, V. (2017). Bone CLARITY: Clearing, imaging, and computational analysis of osteoprogenitors within intact bone marrow. *Science translational medicine*, 9(387), eaah6518.
333. Lehnen, S. D., Götz, W., Baxmann, M., and Jäger, A. (2012). Immunohistochemical evidence for sclerostin during cementogenesis in mice. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 194(5), 415-421.
334. Delgado-Calle, J., Sato, A. Y., and Bellido, T. (2017). Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*, 96, 29-37.
335. Chicheportiche, Y., Bourdon, P. R., Xu, H., Hsu, Y. M., Scott, H., Hession, C., and Browning, J. L. (1997). TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 272(51), 32401-32410.
336. Lu, J., Kwan, B. C. H., Lai, F. M. M., Choi, P. C. L., Tam, L. S., Li, E. K. M., and Szeto, C. C. (2011). Gene expression of TWEAK/Fn14 and IP-10/CXCR3 in glomerulus and tubulointerstitium of patients with lupus nephritis. *Nephrology*, 16(4), 426-432.
337. van Kuijk, A. W., Wijbrandts, C. A., Vinkenoog, M., Zheng, T. S., Reedquist, K. A., and Tak, P. P. (2010). TWEAK and its receptor Fn14 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared to psoriatic arthritis and its response to tumour necrosis factor blockade. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(01), 301-304.

338. Jakubowski, A., Ambrose, C., Parr, M., Lincecum, J. M., Wang, M. Z., Zheng, T. S., and Burkly, L. C. (2005). TWEAK induces liver progenitor cell proliferation. *The Journal of clinical investigation*, 115(9), 2330-2340.
339. Wiley, S. R., Cassiano, L., Lofton, T., Davis-Smith, T., Winkles, J. A., Lindner, V., and Fanslow, W. C. (2001). A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity*, 15(5), 837-846.
340. Yepes, M., Brown, S. A., Moore, E. G., Smith, E. P., Lawrence, D. A., and Winkles, J. A. (2005). A soluble Fn14-Fc decoy receptor reduces infarct volume in a murine model of cerebral ischemia. *The American journal of pathology*, 166(2), 511-520.
341. Potrovita, I., Zhang, W., Burkly, L., Hahm, K., Lincecum, J., Wang, M. Z., and Schwaninger, M. (2004). Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis-induced neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, 24(38), 8237-8244.
342. Girgenrath, M., Weng, S., Kostek, C. A., Browning, B., Wang, M., Brown, S. A., and Zheng, T. S. (2006). TWEAK, via its receptor Fn14, is a novel regulator of mesenchymal progenitor cells and skeletal muscle regeneration. *The EMBO journal*, 25(24), 5826-5839.
343. Kawakita, T., Shiraki, K., Yamanaka, Y., Yamaguchi, Y., Saitou, Y., Enokimura, N., and Nakano, T. (2004). Functional expression of TWEAK in human hepatocellular carcinoma: possible implication in cell proliferation and tumor angiogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 318(3), 726-733.
344. Lynch, C. N., Wang, Y. C., Lund, J. K., Chen, Y. W., Leal, J. A., and Wiley, S. R. (1999). TWEAK induces angiogenesis and proliferation of endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 274(13), 8455-8459.
345. Tran, N. L., McDonough, W. S., Donohue, P. J., Winkles, J. A., Berens, T. J., Ross, K. R., and Berens, M. E. (2003). The human Fn14 receptor gene is up-regulated in migrating glioma cells in vitro and overexpressed in advanced glial tumors. *The American journal of pathology*, 162(4), 1313-1321.
346. Nakayama, M., Ishidoh, K., Kayagaki, N., Kojima, Y., Yamaguchi, N., Nakano, H., and Yagita, H. (2002). Multiple pathways of TWEAK-induced cell death. *The Journal of Immunology*, 168(2), 734-743.
347. Matsui, H., Fukuno, N., Kanda, Y., Kantoh, Y., Chida, T., Nagaura, Y., and Tamura, S. (2014). The expression of Fn14 via mechanical stress-activated JNK contributes to apoptosis induction in osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 289(10), 6438-6450.
348. Maecker, H., Varfolomeev, E., Kischkel, F., Lawrence, D., LeBlanc, H., Lee, W., and Ashkenazi, A. (2005). TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. *Cell*, 123(5), 931-944.
349. Park, M. C., Jung, S. J., Park, Y. B., and Lee, S. K. (2008). Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 37(3), 173-178.

350. Zimmermann, M., Koreck, A., Meyer, N., Basinski, T., Meiler, F., Simone, B., and Akdis, C. A. (2011). TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF- α cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(1), 200-207.
351. Desplat-Jégo, S., Feuillet, L., Creidy, R., Malikova, I., Rance, R., Khrestchatisky, M., and Boucraut, J. (2009). TWEAK is expressed at the cell surface of monocytes during multiple sclerosis. *Journal of Leucocyte Biology*, 85(1), 132-135.
352. Serafini, B., Magliozzi, R., Rosicarelli, B., Reynolds, R., Zheng, T. S., and Aloisi, F. (2008). Expression of TWEAK and its receptor Fn14 in the multiple sclerosis brain: implications for inflammatory tissue injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 67(12), 1137-1148.
353. Schwartz, N., Rubinstein, T., Burkly, L. C., Collins, C. E., Blanco, I., Su, L., and Putterman, C. (2009). Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis research and therapy*, 11, 1-10.
354. Ho, D. H., Vu, H., Brown, S. A., Donohue, P. J., Hanscom, H. N., and Winkles, J. A. (2004). Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis overexpression in HEK293 cells promotes tumor growth and angiogenesis in athymic nude mice. *Cancer research*, 64(24), 8968-8972.
355. Feng, S. L. Y., Guo, Y., Factor, V. M., Thorgeirsson, S. S., Bell, D. W., Testa, J. R., and Winkles, J. A. (2000). The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas. *The American journal of pathology*, 156(4), 1253-1261.
356. Chicheportiche, Y., Chicheportiche, R., Sizing, I., Thompson, J., Benjamin, C. B., Ambrose, C., and Dayer, J. M. (2001). Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Research and Therapy*, 4, 1-8.
357. Nakayama, M., Kayagaki, N., Yamaguchi, N., Okumura, K., and Yagita, H. (2000). Involvement of tweak in interferon γ -stimulated monocyte cytotoxicity. *The Journal of experimental medicine*, 192(9), 1373-1380.
358. Brown, S. A., Richards, C. M., Hanscom, H. N., Feng, S. L. Y., and Winkles, J. A. (2003). The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation. *Biochemical Journal*, 371(2), 395-403.
359. Ando, T., Ichikawa, J., Wako, M., Hatsushika, K., Watanabe, Y., Sakuma, M., and Nakao, A. (2006). TWEAK/Fn14 interaction regulates RANTES production, BMP-2-induced differentiation, and RANKL expression in mouse osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Arthritis research and therapy*, 8(5), 1-10.
360. Kessler, D., Dethlefsen, S., Haase, I., Plomann, M., Hirche, F., Krieg, T., and Eckes, B. (2001). Fibroblasts in mechanically stressed collagen lattices assume a "synthetic" phenotype. *Journal of Biological Chemistry*, 276(39), 36575-36585.

361. Brown, S. A., Richards, C. M., Hanscom, H. N., Feng, S. L. Y., and Winkles, J. A. (2003). The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation. *Biochemical Journal*, 371(2), 395-403.
362. Donohue, P. J., Richards, C. M., Brown, S. A., Hanscom, H. N., Buschman, J., Thangada, S., and Winkles, J. A. (2003). TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(4), 594-600.
363. Saas, P., Boucraut, J., Walker, P. R., Quiquerez, A. L., Billot, M., Desplat-Jego, S., and Dietrich, P. Y. (2000). TWEAK stimulation of astrocytes and the proinflammatory consequences. *Glia*, 32(1), 102-107.
364. Kadkhodazadeh, M., Ebadian, A. R., Gholami, G. A., Khosravi, A., and Tabari, Z. A. (2013). Analysis of RANKL gene polymorphism (rs9533156 and rs2277438) in Iranian patients with chronic periodontitis and periimplantitis. *Archives of Oral Biology*, 58(5), 530-536.
365. Zacarias, J. M. V., de Alencar, J. B., Tsuneto, P. Y., Souza, V. H. D., Silva, C. O., Visentainer, J. E. L., and Sell, A. M. (2019). The influence of TLR4, CD14, OPG, and RANKL polymorphisms in periodontitis: a case-control study. *Mediators of Inflammation*, 2019.
366. Nagasawa, T., Kobayashi, H., Kiji, M., Aramaki, M., Mahanonda, R., Kojima, T., and Ishikawa, I. (2002). LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin. *Clinical and Experimental Immunology*, 130(2), 338-344.
367. Usui, M., Sato, T., Yamamoto, G., Okamatsu, Y., Hanatani, T., Moritani, Y., and Nakashima, K. (2016). Gingival epithelial cells support osteoclastogenesis by producing receptor activator of nuclear factor kappa B ligand via protein kinase A signaling. *Journal of periodontal research*, 51(4), 462-470.
368. Fujihara, R., Usui, M., Yamamoto, G., Nishii, K., Tsukamoto, Y., Okamatsu, Y., and Yamamoto, M. (2014). Tumor necrosis factor- α enhances RANKL expression in gingival epithelial cells via protein kinase A signaling. *Journal of periodontal research*, 49(4), 508-517.
369. Lin, D., Li, L., Sun, Y., Wang, W., Wang, X., Ye, Y., and Xu, Y. (2014). IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- κ B pathways. *Immunology*.
370. Wara-aswapati, N., Surarit, R., Chayasadom, A., Boch, J. A., and Pitiphat, W. (2007). RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of periodontology*, 78(6), 1062-1069.
371. Lu, H. K., Chen, Y. L., Chang, H. C., Li, C. L., and Kuo, M. P. (2006). Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 41(4), 354-360.

372. Kanzaki, H., Makihira, S., Suzuki, M., Ishii, T., Movila, A., Hirschfeld, J., and Kawai, T. (2016). Soluble RANKL cleaved from activated lymphocytes by TNF- α -converting enzyme contributes to osteoclastogenesis in periodontitis. *The Journal of Immunology*, 197(10), 3871-3883.
373. Kawai, T., Matsuyama, T., Hosokawa, Y., Makihira, S., Seki, M., Karimbux, N. Y., and Taubman, M. A. (2006). B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *The American journal of pathology*, 169(3), 987-998.
374. Sakellari, D., Menti, S., and Konstantinidis, A. (2008). Free soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in gingival crevicular fluid correlates with distinct pathogens in periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 35(11), 938-943.
375. Teodorescu, A. C., Martu, I., Teslaru, S., Kappenberg-Nitescu, D. C., Goriuc, A., Luchian, I., and Mârțu, S. (2019). Assessment of salivary levels of RANKL and OPG in aggressive versus chronic periodontitis. *Journal of immunology research*, 2019.
376. Tobón-Arroyave, S. I., Isaza-Guzmán, D. M., Gómez-Ortega, J., and Flórez-Alzate, A. A. (2019). Salivary levels of specialized pro-resolving lipid mediators as indicators of periodontal health/disease status. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(10), 978-990.
377. Silva, N., Dutzan, N., Hernandez, M., Dezerega, A., Rivera, O., Aguillon, J. C., and Gamonal, J. (2008). Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *Journal of clinical periodontology*, 35(3), 206-214.
378. Beiler, T. F., de Mello Neto, J. M., Alves, J. C., Hamlet, S., Ipe, D., and da Silva Figueredo, C. M. (2020). Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. *Odontology*, 108, 646-652.
379. Rakic, M., Struillou, X., Petkovic-Curcin, A., Matic, S., Canullo, L., Sanz, M., and Vojvodic, D. (2014). Estimation of bone loss biomarkers as a diagnostic tool for peri-implantitis. *Journal of periodontology*, 85(11), 1566-1574.
380. Leira, Y., Ameijeira, P., Domínguez, C., López-Arias, E., Ávila-Gómez, P., Pérez-Mato, M., and Blanco, J. (2020). Severe periodontitis is linked with increased peripheral levels of sTWEAK and PTX3 in chronic migraineurs. *Clinical oral investigations*, 24, 597-606.
381. Panezai, J., Ali, A., Ghaffar, A., Benchimol, D., Altamash, M., Klinge, B., and Larsson, A. (2020). Upregulation of circulating inflammatory biomarkers under the influence of periodontal disease in rheumatoid arthritis patients. *Cytokine*, 131, 155117.
382. Silness, J., and Löe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135.

383. Løe, H., and Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21(6), 533-551.
384. RANNEY, R. R. (1993). Classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 2(1), 13-25.
385. Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., and Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*, 93(11), 1045-1053.
386. Sanz, M., Marco del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., and Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology*, 47(3), 268-288.
387. Dizdar, O., Hayran, M., Guven, D. C., Yılmaz, T. B., Taheri, S., Akman, A. C., and Berker, E. (2017). Increased cancer risk in patients with periodontitis. *Current Medical Research and Opinion*, 33(12), 2195-2200.
388. Komlós, G., Csurgay, K., Horváth, F., Pelyhe, L., and Németh, Z. (2021). Periodontitis as a risk for oral cancer: a case-control study. *BMC oral health*, 21(1), 640.
389. Paksoy, T., Ustaoglu, G., and Peker, K. (2020). Association of socio-demographic, behavioral, and comorbidity-related factors with severity of periodontitis in Turkish patients. *The Aging Male*, 23(3), 232-241.
390. Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., and Almas, K. (2020). Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*, 2020.
391. Chen, M. X., Zhong, Y. J., Dong, Q. Q., Wong, H. M., and Wen, Y. F. (2021). Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990–2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of clinical periodontology*, 48(9), 1165-1188.
392. Burt, B. A., Ismail, A. I., Morrison, E. C., and Beltran, E. D. (1990). Risk factors for tooth loss over a 28-year period. *Journal of Dental Research*, 69(5), 1126-1130.
393. Elter, J. R., Beck, J. D., Slade, G. D., and Offenbacher, S. (1999). Etiologic models for incident periodontal attachment loss in older adults. *Journal of clinical periodontology*, 26(2), 113-123.
394. Eke, P. I., Thornton-Evans, G. O., Wei, L., Borgnakke, W. S., Dye, B. A., and Genco, R. J. (2018). Periodontitis in US adults: national health and nutrition examination survey 2009-2014. *The Journal of the American Dental Association*, 149(7), 576-588.
395. O'Leary, T. (1967). The periodontal screening examination. *The Journal of Periodontology*, 38(6P2), 617-624.
396. Russell, A. L. (1967). The periodontal index. 585-591.

397. O'Leary, T. (1967). The periodontal screening examination. *The Journal of Periodontology*, 38(6P2), 617-624.
398. Greene, J. C., and Vermillion, J. R. (1960). The oral hygiene index: a method for classifying oral hygiene status. *The Journal of the American Dental Association*, 61(2), 172-179.
399. Ramfjord, S. P. (1967). The periodontal disease index (PDI). 602-610.
400. Nowicki, D., Vogel, R. I., Melcer, S., and Deasy, M. J. (1981). The gingival bleeding time index. *Journal of periodontology*, 52(5), 260-262.
401. Tarnow, D., and Fletcher, P. (1984). Classification of the vertical component of furcation involvement. *Journal of periodontology*, 55(5), 283-284.
402. Aminoshariae, A., Mackey, S. A., Palomo, L., and Kulild, J. C. (2020). Declassifying mobility classification. *Journal of endodontics*, 46(11), 1539-1544.
403. Oliver, R. C., Holm-Pedersen, P., and Löe, H. (1969). The correlation between clinical scoring, exudate measurements and microscopic evaluation of inflammation in the gingiva. *Journal of Periodontology-Periodontics*, 40(4), 201-209.
404. Mann Jr, W. V. (1963). The correlation of gingivitis pocket depth and exudate from the gingival crevice. *The Journal of Periodontology*, 34(4), 379-387.
405. Hancock, E. B., Cray, R. J., and O'leary, T. J. (1979). The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation: a clinical and histologic study. *Journal of periodontology*, 50(1), 13-19.
406. Daneshmand, H., and BryanWade, A. (1976). Correlation between gingival fluid measurements and macroscopic and microscopic characteristics of gingival tissue. *Journal of periodontal research*, 11(1), 35-46.
407. Shapiro, L., Goldman, H., and Bloom, A. (1979). Sulcular exudate flow in gingival inflammation. *Journal of Periodontology*, 50(6), 301-304.
408. Orban, J. E., and Stallard, R. E. (1969). Gingival crevicular fluid: a reliable predictor of gingival health?. *Journal of Periodontology-Periodontics*, 40(4), 231-235.
409. Pai, B. J., Krishnan, N. R., Walveker, A., Keeneri, S., Emmanuel, A., Krishnan, N. R., and Lira, M. A. (2021). Comparative evaluation of sclerostin levels in gingival crevicular fluid in the treatment of chronic periodontitis patients using diode laser as an adjunct to scaling and root planing: a clinico-biochemical study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 12(3), 276.
410. Vernal, R., Chaparro, A., Graumann, R., Puente, J., Valenzuela, M. A., and Gamonal, J. (2004). Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor κ B ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. *Journal of periodontology*, 75(12), 1586-1591.

411. Giannopoulou, C., Kamma, J. J., and Mombelli, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*, 30(2), 145-153.
412. Haitinoh, J., and Ho, E. (1980). The concentration of proteins in human gingival crevicular fluid. *Journal of periodontal research*, 15(1), 90-95.
413. Deinzer, R., Mossanen, B. S., and Herforth, A. (2000). Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *Journal of clinical periodontology*, 27(7), 481-488.
414. Ozkavaf, A., Aras, H., Huri, C. B., Yamalik, N., Kilinc, A., Kilinc, K., and Caglayan, F. (2001). Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *Journal of Oral Science*, 43(1), 41-48.
415. Griffiths, G. S., Sterne, J. A. C., Wilton, J. M. A., Eaton, K. A., and Johnson, N. W. (1992). Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *Journal of clinical periodontology*, 19(7), 464-470.
416. Kayar, N. A., Oduncuoğlu, B. F., Haliloğlu, S., Serpek, B., Ataoğlu, T., and Alptekin, N. Ö. (2020). Methodological evaluation of gingival crevicular fluid volume and neutrophil elastase levels: sequential sampling, length of sampling time and two different sampling methods. *Acta Odontologica Scandinavica*, 78(4), 290-296.
417. Zhang, Y., Sun, J., Lin, C. C., Abemayor, E., Wang, M. B., and Wong, D. T. (2016). The emerging landscape of salivary diagnostics. *Periodontology 2000*, 70(1), 38-52.
418. Kaczor-Urbanowicz, K. E., Martin Carreras-Presas, C., Aro, K., Tu, M., Garcia-Godoy, F., and Wong, D. T. (2017). Saliva diagnostics—Current views and directions. *Experimental Biology and Medicine*, 242(5), 459-472.
419. Liu, J., and Duan, Y. (2012). Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral oncology*, 48(7), 569-577.
420. Wassall, R. R., and Preshaw, P. M. (2016). Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontology 2000*, 70(1), 65-79.
421. Haber, J., Wattles, J., Crowley, M., Mandell, R., Joshipura, K., and Kent, R. L. (1993). Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of periodontology*, 64(1), 16-23.
422. Stoltenberg, J. L., Osborn, J. B., Pihlstrom, B. L., Herzberg, M. C., Aepli, D. M., Wolff, L. F., and Fischer, G. E. (1993). Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *Journal of periodontology*, 64(12), 1225-1230.
423. Wintemberg, J., Yu, M., and Caman, O. K. (2018). Health warnings, smoking rules, and smoking status: a cross-national comparison of Turkey and the United States. *Substance Use and Misuse*, 53(6), 963-971.

424. Sahan, C., Gunay, T., Simsek, H., Soysal, A., and Ergor, G. (2018). Socioeconomic factors associated with tobacco smoking in Turkey: a cross-sectional, population-based study. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 24(8).
425. Zhang, Y., He, J., He, B., Huang, R., and Li, M. (2019). Effect of tobacco on periodontal disease and oral cancer. *Tobacco induced diseases*, 17.
426. Gomes, S. C., Piccinin, F. B., Oppermann, R. V., Susin, C., Nonnenmacher, C. I., Mutters, R., and Marcantonio, R. A. (2006). Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens. *Journal of periodontology*, 77(9), 1483-1490.
427. Lappin, D. F., Sherrabeh, S., Jenkins, W. M., and Macpherson, L. M. (2007). Effect of smoking on serum RANKL and OPG in sex, age and clinically matched supportive-therapy periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 34(4), 271-277.
428. Yamamoto, Y., Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Matsuse, R., Nakayama, K., and Shizukuishi, S. (2005). Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 32(10), 1041-1046.
429. Vohra, F., Bukhari, I. A., Sheikh, S. A., Albaijan, R., and Naseem, M. (2020). Comparison of self-rated oral symptoms and periodontal status among cigarette smokers and individuals using electronic nicotine delivery systems. *Journal of American College Health*, 68(7), 788-793.
430. Pindborg, J. J. (1947). Tobacco and gingivitis. *Journal of dental research*, 26(3), 261-264.
431. Üstün, K., and Alptekin, N. Ö. (2007). The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *European journal of dentistry*, 1(04), 236-239.
432. Preber, H., Bergström, J., and Linder, L. E. (1992). Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *Journal of clinical periodontology*, 19(9), 667-671.
433. Kubota, M., Tanno-Nakanishi, M., Yamada, S., Okuda, K., and Ishihara, K. (2011). Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. *BMC oral health*, 11, 1-6.
434. Feres, M. M. A. C., Bernal, M. A. C., Matarazzo, F., Faveri, M., Duarte, P. M., and Figueiredo, L. C. (2015). Subgingival bacterial recolonization after scaling and root planing in smokers with chronic periodontitis. *Australian dental journal*, 60(2), 225-232.
435. Van der Weijden, G. A., De Slegte, C., Timmerman, M. F., and Van der Velden, U. (2001). Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets: A retrospective study. *Journal of clinical periodontology*, 28(10), 955-960.

436. Mokeem, S. A., Vellappally, S., Preethanath, R. S., Hashem, M. I., Al-Kheraif, A. A., and Anil, S. (2014). Influence of smoking on clinical parameters and gingival crevicular fluid volume in patients with chronic periodontitis. *Oral health and dental management*, 13(2), 469-473.
437. Axelsson, P., Paulartder, J., and Lindhe, J. (1998). Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *Journal of clinical periodontology*, 25(4), 297-305.
438. Luthra, K., Grover, H. S., Aggarwal, N., and Luthra, S. (2012). Smoking swings of gingival crevicular fluid secretion. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(1), 101.
439. Lie, M. A., Loos, B. G., Henskens, Y. M. C., Timmerman, M. F., Veerman, E. C. I., Velden, U. V. D., and Weijden, G. V. D. (2001). Salivary cystatin activity and cystatin C in natural and experimental gingivitis in smokers and non-smokers. *Journal of clinical periodontology*, 28(10), 979-984.
440. Yılmaz Şaştım, Ç., Gürsoy, M., Könönen, E., Kasurinen, A., Norvio, S., Gürsoy, U. K., and Doğan, B. (2021). Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clinical Oral Investigations*, 25, 1117-1126.
441. Narducci, P., Bareggi, R., and Nicolin, V. (2011). Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand (RANKL) as an osteoimmune key regulator in bone physiology and pathology. *Acta histochemica*, 113(2), 73-81.
442. Hofbauer, L. C., Heufelder, A. E., and Erben, R. G. (2001). Osteoprotegerin, RANK, and RANK ligand: the good, the bad, and the ugly in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 28(4), 685-687.
443. Cao, J., Venton, L., Sakata, T., and Halloran, B. P. (2003). Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18(2), 270-277.
444. Tobón-Arroyave, S. I., Isaza-Guzmán, D. M., Restrepo-Cadavid, E. M., Zapata-Molina, S. M., and Martínez-Pabón, M. C. (2012). Association of salivary levels of the bone remodelling regulators sRANKL and OPG with periodontal clinical status. *Journal of clinical periodontology*, 39(12), 1132-1140.
445. Crotti, T., Smith, M. D., Hirsch, R., Soukoulis, S., Weedon, H., Capone, M., and Haynes, D. (2003). Receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *Journal of periodontal research*, 38(4), 380-387.
446. Gursoy, U. K., Liukkonen, J., Jula, A., Huuonen, S., Suominen, A. L., Puukka, P., and Könönen, E. (2016). Associations between salivary bone metabolism markers and periodontal breakdown. *Journal of periodontology*, 87(4), 367-375.
447. Ochanji, A. A., Matu, N. K., and Mulli, T. K. (2017). Association of salivary RANKL and osteoprotegerin levels with periodontal health. *Clinical and experimental dental research*, 3(2), 45-50.

448. Relvas, M., Silvestre, R., Gonçalves, M., Cabral, C., Mendes-Frias, A., Monteiro, L., and Viana da Costa, A. (2023). Analysis of Salivary Levels of IL-1 β , IL17A, OPG and RANK-L in Periodontitis Using the 2017 Classification of Periodontal Diseases—An Exploratory Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1003.
449. López Roldán, A., García Giménez, J. L., and Alpiste Illueca, F. (2020). Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PLoS One*, 15(1), e0227757.
450. Doğan, Ş. B., Dede, F. Ö., Ballı, U., and Sertoğlu, E. (2021). Emerging roles of Interleukin-34 together with receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin levels in periodontal disease. *Cytokine*, 144, 155584.
451. Ribeiro, L. N. S., Monteiro, P. M., Barretto, G. D., Luiz, K. G., Alves, S. Y. F., and Stuanı, M. B. S. (2020). The effect of cigarette smoking and low-level laser irradiation in RANK/RANKL/OPG expression. *Brazilian Dental Journal*, 31, 57-62.
452. Jorde, R., Stunes, A. K., Kubiak, J., Grimnes, G., Thorsby, P. M., and Syversen, U. (2019). Smoking and other determinants of bone turnover. *PLoS One*, 14(11), e0225539.
453. Ashifa, N., Viswanathan, K., Sundaram, R., and Srinivasan, S. (2021). Sclerostin and its role as a bone modifying agent in periodontal disease. *Journal of Oral Biosciences*, 63(2), 104-110.
454. GÜNER, E., ve TÜTER, G. (2023). Sklerostin ve TWEAK'in Periodontitis Teşhisindeki Rolü. *Selcuk Dental Journal*, 10(1), 130-133.
455. Samiei, M., Janjić, K., Cvikl, B., Moritz, A., and Agis, H. (2019). The role of sclerostin and dickkopf-1 in oral tissues—A review from the perspective of the dental disciplines. *F1000Research*, 8.
456. Li, T. J., Wang, R., Li, Q. Y., Li, C. Y., and Jiang, L. (2020). Sclerostin regulation: a promising therapy for periodontitis by modulating alveolar bone. *Chinese Medical Journal*, 133(12), 1456-1461.
457. Hassan, M. G., Zaher, A. R., Palomo, J. M., and Palomo, L. (2018, November). Sclerostin modulation holds promise for dental indications. In *Healthcare* (Vol. 6, No. 4, p. 134). MDPI.
458. Amrein, K., Amrein, S., Drexler, C., Dimai, H. P., Dobnig, H., Pfeifer, K., and Fahrleitner-Pammer, A. (2012). Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(1), 148-154.
459. Dovjak, P., Dorfer, S., Föger-Samwald, U., Kudlacek, S., Marculescu, R., and Pietschmann, P. (2014). Serum levels of sclerostin and dickkopf-1: effects of age, gender and fracture status. *Gerontology*, 60(6), 493-501.

460. Mödder, U. I., Hoey, K. A., Amin, S., McCready, L. K., Achenbach, S. J., Riggs, B. L., ...and Khosla, S. (2011). Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *Journal of bone and mineral research*, 26(2), 373-379.
461. Campbell, S., Michaelson, J., Burkly, L., and Putterman, C. (2004). The role of TWEAK/Fn14 in the pathogenesis of inflammation and systemic autoimmunity. *Front Biosci*, 9(1), 2273-2284.
462. Findlay, D. M., and Atkins, G. J. (2011). TWEAK and TNF regulation of sclerostin: a novel pathway for the regulation of bone remodelling. In *Advances in TNF Family Research: Proceedings of the 12th International TNF Conference, 2009* (pp. 337-348). Springer New York.
463. Du, Y. Y., Zhao, Y. X., Liu, Y. P., Liu, W., Wang, M. M., and Yuan, C. M. (2015). Regulatory Tweak/Fn14 signaling pathway as a potent target for controlling bone loss. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 70, 170-173.
464. Yilmaz, M., Demir, E., Gürsoy, M., Firatli, E., and Gürsoy, U. K. (2023). Baseline interleukin-10, CD163, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) gingival tissue levels in relation to clinical periodontal treatment outcomes: A 12-week follow-up study. *Journal of Periodontology*, 94(1), 141-154.
465. Panezai, J., Ghaffar, A., Altamash, M., Sundqvist, K. G., Engström, P. E., and Larsson, A. (2017). Correlation of serum cytokines, chemokines, growth factors and enzymes with periodontal disease parameters. *PloS one*, 12(11), e0188945.
466. Gur, A. T., Guncu, G. N., Akman, A. C., Pinar, A., Karabulut, E., and Nohutcu, R. M. (2022). Evaluation of GCF IL-17, IL-10, TWEAK, and sclerostin levels after scaling and root planing and adjunctive use of diode laser application in patients with periodontitis. *Journal of periodontology*, 93(8), 1161-1172.
467. Yilmaz, M., Demir, E., Gürsoy, M., Firatli, E., Loimaranta, V., and Gürsoy, U. K. (2023). Salivary levels of BAFF, TWEAK, and soluble CD163 and salivary arginase activity before and after periodontal treatment. *Journal of Periodontal Research*.

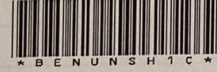


EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.01.2020-E.1891



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 21071282-050.99-
 Konu : Etik Kurul

Sayın Prof. Dr. Gülay TÜTER
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Dişeti Oluğu Sıvısı ve Tükürük SOST, TWEAK, RANKL, OPG Seviyelerinin Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli Hastalarda Değerlendirilmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
 Kurul Başkanı

Ek: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Gülay TÖTER tarafından gönderilen "Dişeti Çiğni Sırası ve Tükürük SOST, TWEAK, RANKL, OPG Seviyelerinin Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitis Hastalarında Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,
VARSA, ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.04.2020	Versiyon 2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BELGELENDİRİLMİŞ GÖRÜLÜ OLMA FORMU	18.12.2019	Versiyon 1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	09.04.2020	Versiyon 2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	18.12.2019	Versiyon 1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	KURUŞTA			
	ARAŞTIRMA DÜŞÜNCESİ	☒		
	TEKNOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ELAN	☐		
	YILLIK BELGELENDİRME	☐		
	SÖZLÜ RAPORU	☐		
	GÖRÜLÜLÜK BELGELERİ	☐		
	İNCELEME	☐		
KARAR BELGELERİ	Karar No: GÜDHRKAEK.2020.001	Tarih: 16.01.2020		
	Yukarıda belirtilen belgelerin kapsamı dışındaki diğer belgelerin araştırma amaçlarına uygunluğu, amacı, yolları ve yöntemleri dikkate alınarak, metodoloji ve uygun bulguların ilgili araştırmaya/çalışmaya katkısına dayanarak belirlenir. Metodolojide geçerli/uygulanabilirlik ve bilimsel değeri belirlenir. Toplamda katılan etik kurul üyesi araştırmaya katılan kişiye kabul edilmiştir. İlgili ve Bilimsel Değerleri Klinik Araştırmaları Hakkında Yürürlükte bulunan yasal mevzuatla uyumlu olarak, Türkiye İlgili ve Tıbbi Öneri Kurumları'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlgili ve Bilimsel Değerleri Klinik Araştırmaları Hakkında Yürürlükte, İlgili Klinik Uygulamaların Esasları
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

Ünvanı/Adı/Soyadı	Ünvanlı Alan	Kurum	Çalıştır	Araştırma ile ilgili	Katılım
Prof. Dr. Teyfan ALAÇAM	Endodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☐ K	☒ E ☐ K
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU (Etik Kurul Başkanı)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☐ K	☒ E ☐ K
Prof. Dr. Halpa ERTEN	Restoratif Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☐ K	☒ E ☐ K
Prof. Dr. Kâmilhan GÜNGÖR	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☐ K	☒ E ☐ K
Prof. Dr. Burcu BAL, OŞ TUNCER	Ortodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☐ K	☐ E ☒ K
Prof. Dr. Şehinaz GÖLEN	Fizyoloji	Umit Ü. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☐ K	☐ E ☒ K
Prof. Dr. Mevlâ Enes ODABAŞ	Periodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☐ K	☒ E ☐ K
Prof. Dr. Orhan Necati ULUBAĞ	Parodontoloji	Gazi Ü. Etiler Hastanesi	☒ E ☐ K	☐ E ☐ K	☒ E ☐ K
Doç. Dr. Furkan HÜLMETZ (Etik Kurul Üyesi)	Periodontik Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☐ K

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, Kurulun her üyesiyle her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prof. Dr. Gülay TUTULU tarafından gönderilen "Dişeti Çılgın Sıvısı ve Tükürük SOST, TWEAK, RANKL, OPG Seviyelerinin Sığma İçin ve İçmeyen Periodontitisli Hastalarda Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR (Etik Kurul başkan yardımcısı)	Periodontoloji	Geri Ö. Diş Hekimliği Fakültesi	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
Doç. Dr. Benay YILDIRIM	Oral Patoloji	Geri Ö. Diş Hekimliği Fakültesi	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒
Öğr. Gör. Dr. Hakan TUZUN	Halk Sağlığı	Geri Ö. Tıp Hekimliği Fakültesi	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐
Av. Elif AYAZ	Avukat	Serbest Avukat	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐
Elazr. YAVUZ	Fotoğraf Eğitimi	-	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐

* Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nuri MOLLAOĞLU
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, kararın her alanında bir nüshayı imza almaktadır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prof. Dr. Gülay TÜTER tarafından gönderilen "Dişeti Oluğu Sıvısı ve Taktik SOST, TWEAK, RANKL, OPG Seviyelerinin Sığam İçeri ve İçeriyen Periodontitli Hastalarda Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Büyükdere Caddesi 82 Sokak No:4 B Blok Zemin Kat Çankaya ANKARA
	TELEFON	0312 263 41 38
	FAKS	0312 263 41 39
	E-POSTA	etikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/SOYADI	Prof. Dr. Gülay TÜTER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Diş Hek. Fak.			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/AD/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/SOYADI (TÜBİTAK vs. gibi kurumlardan destek alarak işlen)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözetimsel ilaç çalışması	☐		
		Tabii etken klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tam cihazlar ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. ~~Ali~~ MOLLAOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanına, başkanın yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Dış Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Sayı : E-21071282-050.99-429817
Konu : Prof. Dr. Gülay TÜTER

12.08.2022

**Sayın Prof. Dr. Gülay TÜTER
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığına**

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirilmek üzere sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Gülay TÜTER tarafından gönderilen "Dişeti Oluğu Sıvısı ve Tükürük SOST, TWEAK, RANKL, OPG Seviyelerinin Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli Hastalarda Değerlendirilmesi" konulu çalışmanız Kurulumuz tarafından 16.01.2020 tarih ve 02 numaralı toplantımızda incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Tarafınızca, 19.07.2022 tarihinde vermiş olduğunuz dilekçe ve ilgili eklere istinaden "Çalışma Başlığında Değişiklik ve Araştırma Süresinin Revize Edilmesi" talebiniz Kurulumuz tarafından 11.08.2022 tarih ve 15 numaralı Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, yeni çalışma başlığınız "Dişeti Oluğu Sıvısı ve Tükürük SOST ve TWEAK Dişeti Oluğu sıvısı RANKL ve OPG Seviyelerinin Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli Hastalarda Değerlendirilmesi" ve Araştırmanın Planlanan bitiş Süresi de 02.01.2024 olarak kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ
Kurul Başkanı**

Belge Değerlendirme Kodu: BS4E4VSMEZ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.
Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-dhs>



Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Başkaya Cad. No:4 kat:1 Etiler/Ankara
Tel:0 (312) 203 40 00 Faks:0 (312) 223 92 26
e-Posta: etikbilgi@gazi.edu.tr İnternet Adresi: <http://etik.gazi.edu.tr>

Bilgi için: Dr. Çiğdem Üney
Bilgi Evrak Sorumlusu
Telefon No:0312) 203 40 00



EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Çalışmanın Adı: Dişeti Oluğu Sıvısı ve Tükürük SOST, TWEAK Seviyelerinin Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli Hastalarda Değerlendirilmesi

Sayın gönüllü,

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında Dt. Ece Güner tarafından yürütülen yukarıda adı verilen tez çalışmasına katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmaya katılım tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra çalışmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, çalışma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. Çalışmaya katılmanız durumunda herhangi bir mali yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce, çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Çalışmanın amacı; sigara kullanımının dişeti hastalığı üzerine etkisini sigara kullanan ve sigara kullanmayan dişeti hastalığına sahip bireylerde karşılaştırmaktır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına kontrol ya da tedavi amaçlı başvuran, 18-70 yaş aralığındaki 78 gönüllü dahil edilecektir. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler; periodontitis teşhisi konan sigara içmeyen, periodontitis teşhisi konan, sigara içen ve periodontal olarak sağlıklı, sigara içmeyen olarak üç gruba ayrılacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden dişeti hastalığının düzeyini belirlemek için rutin klinik ölçümler yapılacak, dişeti ve diş arasında bulunan aralıktaki sıvı ve tükürük toplanacaktır. Katılımcılardan alınacak kinik ölçümler için klinikte kullanılan rutin bir sond kullanılacaktır. Dişeti ve diş arasında bulunan aralıktaki sıvıyı toplamak için sıvıyı emen, ince, kağıt şeritler kullanılacak ve sıvıyı toplamak için kağıt şeritler dişeti ve diş arasındaki aralığa yerleştirilecektir. Katılımcılar tükürük toplanması için, bir bardağa 5 dakikalık süreç içerisinde ağızlarında biriken tükürüğü tüküreceklerdir. Yapılacak ölçümlerden ve sıvı örneği alma işlemlerinden sonra şişlik, ağrı, kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlar beklenmemektedir. Gönüllüler çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra ölçümler yapılacak ve sıvı örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra çalışma sonlanacaktır. Toplanan sıvı örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalında incelenecektir.

“Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı.

Bu koşullar altında, çalışma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.”

Gönüllünün Adı Soyadı:

İmza:

Tarih:

EK-3. Anamnez Formu

Araştırmacının Adı Soyadı:

İmza:

Tarih:

Yaş:

Çalışma Grubu:

Cinsiyet:

Fakülteye Başvuru Nedeni:

Diş Fırçalama Sıklığı: Gün/

Ara yüz Temizliği Sıklığı: Gün/

Sistemik Rahatsızlık: Sigara Kullanımı: Gün/

☐ Kalp hastalığı:

☐ Hipertansiyon:

☐ Diabet:

☐ Kanama problemi:

☐ Hepatit:

☐ HIV:

☐ İlaç alerjisi:

☐ Endokrin hastalıklar:

☐ Tiroid problemi:

☐ Kortizon Tedavisi:

☐ Epilepsi:

☐ Lösemi:

☐ Kanser:

☐ İmmün yetmezlik durumları:

☐ Hamilelik:

☐ Emzirme:

EK-3 (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

☐ Doğum kontrol hapi:

☐ Diğer:

Kullanılan İlaçlar:

Daha önce periodontal tedavi görmüş mü/En son ne zaman?



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : GÜNER, Ece
Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derecesi	Okul / Program	Mezuniyet Yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi / Periodontoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Diş Hekimliği Fakültesi	2017
Lise	İzzet Baysal Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi

Çalıştığı Yer	Görev
2020-devam ediyor Dent-Art ADSP	Diş Tabibi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

- Güner E, Tekçam G, Eren K, Mehmedali AY, Bulut B. Mukogingival cerrahi uygulamalarında estetik beklentiler. Eren K, editör. Periodontal ve Peri-implant Dokularda Mukogingival Cerrahi ve Keratinize Diş Etinin Önemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.19-25.
- Tekçam G, Güner E, Eren K, Mehmedali AY Bulut B. Koronale repozisyone flap uygulamalarında kullanılan yöntemler ve yapışık diş etine etkisi. Eren K, editör. Periodontal ve Peri-implant Dokularda Mukogingival Cerrahi ve Keratinize Diş Etinin Önemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.38-43.
- [B Aliyev](#), [O Pasaoglu](#), [H Pasaoglu](#), [K Gungor](#), [E Guner](#), [B Celik](#), [G Tuter](#). (2021). Salivary β -galactosidase, halitosis parameters in periodontal health and disease, and their changes after periodontal treatment. *Australian Dental Journal*, 66(4), 377-384.
- Güner, E., and Tüter, G. (2023). Sklerostin ve TWEAK'ın Periodontitis Teşhisindeki Rolü. *Selcuk Dental Journal*, 10(1), 130-133.

Projeler

1. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Tükürük SOST ve TWEAK Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL ve OPG Seviyelerinin Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli Hastalarda Değerlendirilmesi (Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi Proje Kodu: 6362)

Hobiler

Gitar çalmak, Kitap okumak, Müze Gezmek





GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..