

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ



PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERİN TÜKÜRÜK VE
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA İNTERLÖKİN-36 SEVİYELERİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Neslihan Genç

ORCID: 0009 0000 6201 7826

Periodontoloji Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE

ORDU-2024

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ



**PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERİN TÜKÜRÜK VE
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA İNTERLÖKİN-36 SEVİYELERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Neslihan Genç

ORCID: 0009 0000 6201 7826

Periodontoloji Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE

**Bu araştırma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma proje birimi tarafından
B-2409 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ORDU-2024

ONAY

Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı uzmanlık öğrencisi Neslihan GENÇ tarafından hazırlanan ve Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE danışmanlığında yürütülen “Periodontal Hastalıklı Bireylerin Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısında İnterlökin-36 Seviyelerinin İncelenmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından 21/08/2025 tarihinde oybirliği / oyçokluğu ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE	
Başkan	: Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI Periodontoloji Anabilim Dalı Ordu Üniversitesi	İmza
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE Periodontoloji Anabilim Dalı Ordu Üniversitesi	İmza
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Şeyma BOZKURT DOĞAN Periodontoloji Anabilim Dalı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	İmza

21/08/2025

İmza

Dekan: Prof.Dr. Varol ÇANAKÇI

TEZ BİLDİRİMİ

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

Neslihan GENÇ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca akademik bilgi ve tecrübesini her daim paylaşıp yardımcı olan, emeğini ve desteğini her zaman hissettiğim değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve bilgilerini esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI'ya,

Tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleştirilmesinde bilgi, beceri ve deneyimlerini hiç esirgmeden paylaşan ve sabırla yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Tülin BAYRAK'a

Verilerimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde göstermiş olduğu yardımlardan dolayı Sayın Doç. Dr. Umut BALLI'ya,

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

Uzmanlık eğitim süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve periodontoloji ailesine,

Teşekkür ederim.

ÖZET

PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERİN TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA İNTERLÖKİN-36 SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Son zamanlarda tanımlanan ve IL-1 ailesinin üyeleri olan interlökin-36 (IL-36), ağız mukozasındaki patojenlere karşı konak savunmasının önemli düzenleyicileri olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, periodontal hastalıklı bireylerin diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürük örneklerinde IL-36α düzeylerini ölçmek ve elde edilen verileri klinik parametrelerle ilişkilendirerek analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza sistemik olarak sağlıklı ve sigara kullanmayan 25-55 yaş aralığında değişen 20 periodontal açıdan sağlıklı, 20 gingivitisli, 20 Evre III Derece B periodontitis ve 20 Evre III Derece C periodontitis tanılı birey olmak üzere toplam 80 birey dahil edildi. Katılımcıların klinik değerlendirmeleri kapsamında plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS) ve sondalamada kanama indeks (SKİ) değerleri kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerden başlangıçta DOS ve uyarılmamış tükürük örnekleri elde edildi. Örneklerdeki IL-36α düzeylerini ölçmek için enzim bağımlı immünosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Periodontal olarak sağlıklı ve gingivitisli grup ile kıyaslandığında periodontitis gruplarında tüm klinik parametreler istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu, periodontitis grupları arasında ise sadece KAS değerinin Derece B'ye göre Derece C'de anlamlı daha yüksek olduğu bulundu ($P<0.05$). IL-36α verileri değerlendirildiğinde, tükürük seviyeleri ve DOS total miktarlarının periodontal olarak sağlıklı ve gingivitisli gruplar ile kıyaslandığında periodontitis gruplarında anlamlı olarak daha yüksek, ayrıca periodontal olarak sağlıklı grubuna göre gingivitis grubunda DOS IL-36α total miktarlarının daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Periodontitis grupları arasında DOS ve tükürük IL-36α seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Diğer taraftan, DOS IL-36α total miktarları ve tükürük IL-36α seviyeleri ile Gİ, SCD ve KAS değerleri arasında güçlü pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.001$).

Sonuçlar: Çalışmamız IL-36α'nın periodontal hastalık sürecine dahil olduğunu ve ayrıca periodontal hastalık varlığında tükürük ve DOS seviyelerinin arttığını ilk defa ortaya koymuştur. Çalışmamızın bulguları IL-36α'nın periodontal hastalıkların gelişim mekanizmalarının aydınlatılmasında potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini ileri sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: IL-36α, periodontitis, gingivitis, dişeti oluğu sıvısı, tükürük

ABSTRACT

EVALUATION OF INTERLEUKIN-36 LEVELS IN SALIVA AND GINGIVAL CREVICULAR FLUID OF PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE

Aim: Interleukin-36 (IL-36), recently identified and members of the IL-1 family, have been reported to be important regulators of host defense against pathogens in the oral mucosa. The aim of this study was to investigate the levels of IL-36 alpha (α) in saliva and gingival crevicular fluid (GCF) of patients with periodontitis, gingivitis and periodontally healthy individuals and to compare these levels with clinical parameters.

Materials and Methods: A total of 80 systemically healthy, non-smokers aged between 25 and 55 including 20 periodontally healthy individuals, 20 individuals with gingivitis, 20 individuals with Stage III Grade B periodontitis, and 20 individuals with Stage III Grade C periodontitis were involved in our study. Clinical parameters, including plaque index (PI), gingival index (GI), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), and bleeding on probing (BOP), were recorded. GCF and unstimulated saliva samples were collected from all participants. IL-36 α levels were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: According to the study results, all clinical parameters were found to be statistically significantly higher in the periodontitis groups compared to the periodontally healthy and gingivitis groups, and among the periodontitis groups, only the CAL value was found to be significantly higher in Grade C compared to Grade B ($P<0.05$). When IL-36 α data were evaluated, salivary levels and total amounts of GCF were found to be significantly higher in the periodontitis groups compared to the periodontally healthy and gingivitis groups, and total amounts of GCF IL-36 α were found to be higher in the gingivitis group compared to the periodontally healthy group ($P<0.05$). It was determined that there was no significant difference between the periodontitis groups in terms of GCF and salivary IL-36 α levels ($P>0.05$). On the other hand, strong positive correlations were found between GCF IL-36 α total amounts and salivary IL-36 α levels and GI, PPD and CAL values ($P<0.001$).

Conclusion: Our study demonstrates for the first time that IL-36 α is involved in the periodontal disease process and that salivary and GCF levels increase in the presence of periodontal disease. The findings of our study suggest that IL-36 α can be used as a potential biomarker in elucidating the developmental mechanisms of periodontal diseases.

Keywords: IL-36 α , periodontitis, gingivitis, gingival crevicular fluid, saliva.

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLOLAR DİZİNİ	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XII
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Periodontal Hastalıklar ve Sınıflandırılması.....	4
__2.1.1 Periodontal Sağlık	4
__2.1.2 Gingivitis (Dişeti Hastalıkları).....	5
__2.1.3 Periodontitis	6
__2.1.3.1 Periodontitisin Evreleri.....	7
__2.1.3.1.1 Evre I Periodontitis	7
__2.1.3.1.2 Evre II Periodontitis.....	7
__2.1.3.1.3 Evre III Periodontitis	8
__2.1.3.1.4 Evre IV Periodontitis	8
__2.1.3.2 Periodontitisin Dereceleri	10
__2.2 Periodontal Hastalıkların Etyolojisi	11
__2.3 Periodontal Hastalıkların Mikrobiyolojisi	13
2.4 Periodontal Hastalıkların Patogenezisi.....	14
__2.4.1 Başlangıç lezyonu	14
__2.4.2 Erken lezyon	15
__2.4.3 Yerleşik lezyon	16
__2.4.4 İlerlemiş lezyon.....	16
2.5 Sitokinler	17
__2.5.1 İnterlökin-36	19

2.6 Dişeti Oluğu sıvısı.....	22
2.7 Tükürük	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	25
3.2 Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri	25
3.3 Çalışma Grupları	25
3.4 Klinik Periodontal Değerlendirme	27
__ 3.4.1 Sondalanabilir Cep Derinliği	28
__ 3.4.2 Klinik Ataçman Seviyesi	28
__ 3.4.3 Sondalamada Kanama İndeksi	28
__ 3.4.4 Plak İndeksi.....	28
__ 3.4.5 Gingival İndeks	29
__ 3.5 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması.....	29
3.6 Tükürük Örneklerinin Toplanması	30
3.7 Biyokimyasal Analiz	30
3.8 İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR.....	33
4.1 Demografik Bulgular.....	33
4.2 Klinik Bulgular	33
4.3 Biyokimyasal Bulgular	36
4.4 Korelasyonlar	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKÇA.....	52
EKLER.....	73
__ EK 1 Etik Kurul Onayı.....	73
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 IL-36 Ekseninin Reseptör ve Sinyalizasyon Yolları ile Hücresele Etkileri ..21	
Şekil 4.1 Tükürük IL-36 α seviyelerinin grafiği37	
Şekil 4.2 DOS IL-36 α total miktarlarının grafiği.....39	
Şekil 4.3 DOS IL-36 α konsantrasyonlarının grafiği.....40	



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Periodontitisin Evreleri	9
Tablo 2.2 Periodontitisin Dereceleri.....	11
Tablo 4.1 Gruplara ait cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları.....	33
Tablo 4.2 Gruplara ait tüm ağız klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.3 Gruplara ait örnek alınan dişlerden ölçülen klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.4 Gruplara ait tükürük akış hızı (TAH) verilerinin gruplar arası karşılaştırılması	36
Tablo 4.5 Gruplara ait tükürük IL-36 α sitokin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.6 Gruplara ait IL-36 α sitokin DOS total miktarları ve konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.7 Periodontitisli gruplarda derin sondalanabilir cep derinliği ile IL-36 α seviyeleri arasındaki karşılaştırmalar.....	40
Tablo 4.8 Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tükürük ve DOS IL-36 α seviyeleri ile GI, SCD, KAS klinik parametreleri verileri arasındaki Spearman'ın sıralama korelasyonları.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

- CCL20** : C-C Motif Chemokine Ligand 20 “CC Motifli Kemokin Ligandı 20”
- CRP** : C -Reaktif Protein
- CXCL1** : C-X-C Motif Chemokine Ligand 1 “CXC Motifli Kemokin Ligandı 1”
- CXCL2** : C-X-C Motif Chemokine Ligand 2 “CXC Motifli Kemokin Ligandı 2”
- DNA** : Deoksiribonükleik Asit
- ELİSA** : Enzim Bağlı İmmün Absorbans Yöntem
- RANK** : Nükleer Faktör Kappa beta Reseptörü”
- RANKL** : Nükleer Faktör Kappa beta Reseptörünü Aktive Edici Ligand”
- GI** : Gingival İndeks
- HbA1c** : Hemoglobin A1c
- Ig A** : İmmünoglobulin A
- IL** : İnterlökin
- IL-1RAcP** : Interleukin 1 Accessory Receptor Protein “Reseptör Aksesuar Proteini”
- IL-1Rrp2** : Interleukin-1 Receptor-Like Protein 2 “İnterlökin 1 Reseptörü İle İlişkili Protein 2’
- KAS** : Klinik ataçman seviyesi
- LPS** : Lipopolisakkarit
- LTB4** : Lökotrien B4
- MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinase “Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz”
- MMP** : Martiks Metalloproteinaz
- NF-k β** : Nükleer Faktör kapa beta
- NGAL** : Nötrofil Jelatinaz-İlişkili Lipokalin
- PGE₂** : Prostaglandin E2

PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PI	: Plak indeksi
PMN	: Polimorfonükleer Nötrofil
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PPARγ	: Peroksisom proliferatör aktive edici reseptör γ
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa β “Nükleer
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa β Ligand “Nükleer
SCD	: Sondlamada Cep Derinliği
TLR	: Toll Like Reseptör
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör α
$\gamma\delta$+ T	: Gama Delta T Hücreleri

1.GİRİŞ

Periodontal hastalık, diş eti (gingiva) ve dişi çevreleyen dokularda (periodontal dokular) meydana gelen, mikrobiyal biyofilm ile konakçının bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık immün-enflamatuvar etkileşimler sonucu ortaya çıkan bir durumdur (Newman, 2023). Periodontal hastalıklar yaygın bir halk sağlığı problemidir ve yetişkinlerde diş kaybının birincil nedenidir (Delima vd., 2002). Periodontal hastalıkların periodontitis ve gingivitis olmak üzere iki temel formu vardır. Periodontal hastalık, diş yüzeyinde biriken mikrobiyal dental plaktaki bakterilerin neden olduğu lokalize diş eti iltihabı (gingivitis) ile başlar. Gingivitis, plak biyofilminin diş eti sınırının altında birikmesiyle tetiklenen ve konakçının spesifik olmayan enflamatuvar yanıtıyla ortaya çıkan bir durumdur (Tatakis ve Trombelli, 2004). Bu aşamada, enflamasyon yalnızca diş eti epiteli ve bağ dokusuyla sınırlıdır, periodontal ataşman kaybı görülmez (Chapple vd., 2018). Mikrobiyal dental plak tarafından başlatılan bu süreç, konakçının immüno-enflamatuvar yanıtıyla devam eder (Tatakis ve Trombelli, 2004a). Tedavi edilmediğinde, bu durum bağ dokusunda yıkım, kemik kaybı ve periodontal cep oluşumuyla geriye dönüşümsüz periodontal doku yıkımı ile karakterize olan periodontitise ilerler (Kinane vd., 2017). Periodontitiste, periodontal patojenler ile konakçının enflamatuvar ve immün yanıtı arasındaki etkileşim, periodontal bağ dokusunun yıkımına, diş eti ataşman kaybına ve alveoler kemik rezorpsiyonuna yol açar (Goutoudi vd., 2004).

Periodontal hastalığın tanısı genellikle klinik ölçümlere dayanır, ancak radyografik değerlendirmeler de önemlidir. Mevcut tanı yöntemleri, hastalığın aktif olup olmadığını, ilerleme hızını veya tedaviye yanıtı tam olarak yansıtmaz. Bu nedenle, erken teşhis ve risk faktörlerinin belirlenmesi için yeni biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (Buduneli ve Kinane, 2011; Tonetti vd., 2018). Son yıllarda, serum, diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürük örneklerindeki biyobelirteçler, periodontal hastalığın aktivitesini ve konak yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır (Grant vd., 2022). Bu biyobelirteçler, periodontitisin erken teşhisini kolaylaştırabilir ve hastalığın şiddetinin daha doğru değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir (Gür vd., 2023). Ayrıca, 2017 sınıflandırmasına göre, doğrulanmış biyobelirteçlerin tanı kriterlerine eklenmesi önerilmektedir (Buduneli ve Kinane, 2011; Tonetti vd., 2018).

Periodontal hastalığın ilerlemesi, diş yüzeyindeki patojenlere karşı konakçının verdiği immün yanıtla bağlıdır (Tatakis ve Trombelli, 2004). Hastalığın temel nedeni periodontal patojenler olsada, konakçının immün yanıtı, hastalığın şiddetini ve ilerleme hızını belirlemede kritik bir rol oynar (Honda vd., 2006). Periodontal dokulardaki bakterilere karşı gelişen immün yanıt, lökositler, enflamatuvar mediyatörler ve sitokinler tarafından düzenlenir (Cochran, 2008). *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) gibi periodontal patojenler, bakteriyel antijenlere karşı hücreleri koruyan konak immünite-ilişkili yanıtları aktive eder ve interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and tümör nekrodize edici faktör-alfa (TNF- α) gibi birtakım sitokinlerin stimülasyonuna neden olur (Yousefimanesh vd., 2013; Shyu vd., 2015). Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan peptid yapıda moleküllerdir ve enfeksiyonlarda, immün yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynarlar (Seymour ve Gemmell, 2001). Pro ve anti-inflamatuvar sitokin üretimi arasındaki dengesizlikler periodontitiste kemik ve kollajen yıkımını artırmaktadır (Gemmell ve Seymour, 2004). Çeşitli çalışmalar periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde sitokin ağının önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (Morandini vd., 2011; Shyu vd., 2015; Papathanasiou vd., 2020; Kajiya ve Kurihara, 2021). Bu sitokinlerin belirlenmesinin, periodontal hastalığın patogenezisinin açıklanmasında yararlı olabileceği belirtilmiştir (Reis vd., 2014). Periodontitisli bireylerin dişeti oluğu sıvısında ve dişetinde IL-1 seviyelerinin yüksek olduğu kanıtlanmış ve IL-1'in artmış sekresyonunun periodontal doku yıkımında önemli bir rol oynayabileceği rapor edilmiştir (Huynh-Ba vd., 2007).

IL-36, IL-1 ailesinin yeni üyelerinden biridir (Huynh vd., 2016). IL-36 sitokinleri üç agonist (IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ) ve iki antagonist (IL-36Ra ve IL-38) içermektedir. IL-36'lar esas olarak bariyer dokulardaki epitel hücreleri tarafından eksprese edilir ve hem doğuştan gelen hem de edinilmiş yanıtlarda konakçı bağışıklığında rol oynamaktadır (Gresnigt ve van de Veerdonk, 2013). Esas olarak akciğerlerde ve deride bulunurlar ve burada sırasıyla epitel hücreleri, fibroblastlar ve keratinositler tarafından sentez edilirler (Sugiura vd., 2024). Çalışmalar IL-36'ların sedef hastalığında önemli bir rolü olduğuna işaret ederken, Crohn hastalığı ve romatoid artritteki rolleri halen tartışılmaktadır (Gabay ve Towne, 2015; Bassoy vd., 2018; van de Veerdonk vd., 2018a). Periodontal hastalık ile IL-36 ilişkisini araştıran çalışmalarda genellikle DOS IL-36 β ve IL-36 γ seviyeleri incelenmiş ve özellikle IL-36 β 'nın

periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğunu ve periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde diagnostik bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Kurşunlu vd., 2015; Albassir 2022). Diğer taraftan IL-36 α seviyeleri periodontitisli ve sağlıklı kontrol gruplarının dişeti dokusunda incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir (Cloitre vd., 2019). Ancak primer Sjögren sendromlu (pSS) hastalarda serum ve tükürük bezlerinde IL-36 α 'nın yüksek seviyelerde olduğunu ve bu hastalardan izole edilen $\gamma\delta$ + T hücrelerinde IL-36 α ve IL-17 ekspresyonu arttığını belirlemişlerdir (Ciccio vd., 2015). IL-36 α , IL-1 β 'ye benzer şekilde, MAP kinaz ve NF- κ B sinyal yollarını aktive ederek IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığını ileri sürmüşlerdir (Debets vd., 2001; Towne vd., 2004). IL-36 α ve periodontal hastalık ilişkisi tam olarak açıklanmış olmamasına rağmen özellikle otoimmün hastalıklardaki rolü, periodontitis gibi kronik enflamatuvar durumlarda da benzer mekanizmaların işleyebileceğini vurgulanmıştır (Ciccio vd., 2015).

Yapılan literatür taramasında periodontal hastalık ve IL-36 α arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışmaya rastlanmış ve bu ilişkiyi dişeti dokusundaki verileri incelenerek değerlendirmişlerdir. Günümüzde IL-36 α ve periodontal hastalık arasındaki ilişki halen tam olarak belirlenmiş değildir. Orta ve şiddetli periodontitis ve gingivitis hastalarında periodontal hastalıkların şiddetinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan sıvılardan olan tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-36 α seviyelerinin belirlenmesi ve bu seviyelerin periodontal olarak sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ile IL-36 α 'nın periodontal hastalığındaki rolünün ortaya konabileceği hipotezini kurduk. Böylece bu çalışmanın amacı, Evre III Derece B ve C periodontitisli, gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-36 α seviyelerinin incelenmesi ve bu seviyelerin klinik parametreler ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar ve Sınıflandırılması

Periodonsiyum, dişi destekleyen ve çevreleyen yapılar olarak sement, periodontal ligament, alveolar kemik ve dişetinden oluşan kompleks bir dokusal birimdir (Bartold ve Narayanan, 2006). 'Periodontal hastalık' terimi ise periodonsiyumun tüm patolojik durumlarını kapsayan genel bir kavram olup hem gingivitis hem de periodontitis gibi klinik tabloları içermektedir (Newman, 2023). Mikrobiyal dental plağa karşı gelişen enflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan dental plağa bağlı gingivitis, dişetinde kanama, eritem ve ödem gibi karakteristik klinik belirtilerle kendini gösterir. Periodontitis ise patojen mikroorganizmaların etiyolojik rol oynadığı, dişin destek dokularında kayıpla seyreden enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Her iki hastalık tablosunda da enflamasyonun klinik belirtileri ortak olmakla birlikte, periodontitiste gingivitisten farklı olarak periodontal cep oluşumu, klinik ataşman kaybı ve alveolar kemik yıkımı gibi patolojik değişiklikler görülmektedir (Lang, 2015; Newman, 2023).

2017 yılında Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) ve Amerika Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından ortaklaşa düzenlenen çalıştay sonucunda, Periodontal ve Peri-implant Hastalıklar ve Durumların Sınıflandırılması olarak iki kategoride değerlendirilmiştir. Periodontal Hastalıklar ve Durumları 3 ana alt başlık altında 1) Periodontal Sağlık, Dişeti Hastalıkları ve durumları, 2) Periodontitis ve 3) Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olarak ayrılmıştır (Berglundh vd., 2018; Caton vd., 2018; Jepsen vd., 2018; Papapanou vd., 2018).

2.1.1 Periodontal Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1948'de yaptığı tanıma göre sağlık; sadece hastalık veya sakatlığın yokluğu değil, aynı zamanda fiziksel, mental ve sosyal açıdan tam bir iyilik halidir. Bu tanımdan hareketle periodontal sağlık; bireyin ağız fonksiyonlarını optimal düzeyde sürdürebildiği, geçmiş veya mevcut periodontal patolojilere bağlı herhangi bir fiziksel veya psikososyal dezavantajın bulunmadığı, periodontal enflamasyonun gözlenmediği ve dişleri çevreleyen destek dokuların (periodonsiyum) anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün korunduğu bir durum olarak

tanımlanmaktadır (Lang ve Bartold, 2018). Periodontal sağlık durumu, histopatolojik düzeyde enflamatuvar bulguların saptanmaması ve periodonsiyumda herhangi bir yapısal deformitenin gözlemlenmemesi kriterleri ile tanımlanmaktadır (Lang ve Bartold, 2018). 2017 Çalıştayı ile ilk defa periodontal sağlık ve diş eti sağlığı tanımlanmıştır:

1-Sağlam bir periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı

2-Azalan periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı

a. Stabil periodontitis hastası

b. Periodontitis hastası olmayanlar (ör. çekilme, kron uzatma)(Caton vd., 2018).

Klinik periodontal sağlık, intakt periodonsiyumda; eritem, ödem, pürülan akıntı ve ataşman kaybının bulunmaması, sondalamada kanama oranının $<10\%$ ve cep derinliğinin $\leq 3\text{mm}$ olması kriterleriyle tanımlanmıştır (Lang ve Bartold, 2018). Azalmış periodonsiyumda gingival sağlık ise iki alt kategoride değerlendirilir: (i) Stabilize periodontitis - tedavi sonrası ataşman ve alveoler kemik kaybı kalıcı olmakla birlikte, aktif enflamasyon bulguları (sondalamada kanama, derin cepler vb.) göstermeyen vakalar; (ii) Non-periodontitis - gingival çekilme veya cerrahi kron uzatma endikasyonu gibi periodontitisle ilişkisiz durumlar (Chapple vd., 2018).

2.1.2 Gingivitis (Dişeti Hastalıkları)

Gingivitis, dental biyofilm birikimine sekonder gelişen ve klinik olarak dişeti ödemi, eritem, sondalamada kanama ile artmış gingival sulkus sıvısı gibi inflamatuvar bulgularla karakterize, ancak alveolar kemik kaybının radyografik olarak gözlenmediği reversibl bir periodontal enflamasyon tablosudur (Huang vd., 2016).

2017 Dünya Çalıştayı'nda dental plak biyofimine bağlı gingivitisler, periodontal dokuların durumuna göre üç kategoride sınıflandırılmıştır: (1) sağlıklı periodonsiyumu olan bireylerde gelişen gingivitis, (2) periodontitis olmayan ancak azalmış periodontal destek dokusu bulunan hastalarda görülen gingivitis (klinik ataşman kaybı veya kron boyu uzatma gibi durumlarda), ve (3) başarıyla tedavi edilmiş periodontitis hastalarında, azalmış periodontal destek varlığında ortaya çıkan gingivitis. Dental plak biyofimine bağlı gingivitisin temel tanı kriteri sondalama kanamadır ve bu bulgunun tüm dişlerin $\geq 10\%$ 'unda gözlenmesi gingivitis tanısı için yeterlidir. Kanama

yaygınlığına göre: (1) %10-30 arası lokalize gingivitis, (2) >%30 ise generalize gingivitis olarak sınıflandırılır (Ramseier vd., 2015; Trombelli vd., 2018). Yeni sınıflama sisteminde, birkaç bölgede hafif kızarıklık, ödem ve gecikmiş kanama gibi sınırlı enflamasyon belirtileri gösteren klinik tablo "başlangıç aşamasında gingivitis" olarak tanımlanmıştır. Bu erken dönem gingival inflamasyon, klinik olarak sağlıklı kabul edilen periodontal durumun bir varyantı olarak değerlendirilebilirse de, müdahale edilmediği takdirde hızla lokalize gingivitis formuna ilerleyebilir (Murakami vd., 2018). Plağa bağlı diş eti hastalıklarının güncel sınıflaması, klinik açıdan en sık karşılaşılan durumları öne çıkaracak şekilde sadeleştirilerek hekimler için daha kullanışlı hale getirilmiştir.

2.1.3 Periodontitis

Periodontitis; dental plak biyofilmiyle ilişkili, çok faktörlü etiyolojiye sahip, periodontal destek dokularda progresif yıkımla seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Papapanou vd., 2018). Etiyopatogenezinde ana rol oynayan mikrobiyal dental plak (MDP), hastalığın daima gingivitis evresini takiben geliştiğini ortaya koymaktadır (Sheiham, 1997). Klinik olarak ataçman kaybıyla karakterize olan bu patoloji, radyografik incelemelerde alveolar kemik rezorpsiyonu ile teyit edilmektedir (Papapanou vd., 2018). 2017 sınıflandırması, periodontitisin kesin tanı kriterlerini belirlemiş ve dinamik yapısı sayesinde yeni bilimsel veriler ışığında güncellenebilen kapsamlı bir evreleme-derecelendirme sistemini literatüre kazandırmıştır (Tonetti vd., 2018).

Bir hastada periodontitis tanısının konulabilmesi için şu klinik kriterlerin karşılanması gerekmektedir:

- en az iki komşu olmayan dişte interdental klinik ataçman kaybı (KAK) ≥ 3 mm olması veya
- iki veya daha fazla dişte bukkal/oral KAK ≥ 3 mm ile sondalama derinliğinin > 3 mm saptanması

Ancak bu kayıpların aşağıdaki periodontal olmayan nedenlerden kaynaklanmadığı doğrulanmalıdır:

- Travmatik gingival çekilme,

- Servikal bölgeye uzanan kavite varlığı,
- Üçüncü molar malpozisyonu/çekimine bağlı ikinci molar distalinde gelişen KAK,
- Marjinal periodonsiyuma drene olan endodontik lezyonlar,
- Vertikal kök kırıkları (Holtfreter vd., 2015; Papapanou vd., 2018).

2.1.3.1 Periodontitisin Evreleri

Periodontitisin evrelendirilmesi, hastalığın şiddetini (interdental klinik ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı ve diş kaybı gibi parametrelerle) ve tedavi karmaşıklığını (sondlama derinliği, kret/anguler defektler, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve oklüzal fonksiyon kaybı gibi faktörlerle) kapsamlı bir şekilde değerlendiren çok boyutlu bir sistemdir (Tonetti vd., 2018). Hastalığın dağılımı ise lokalize (<%30 diş etkilenimi), yaygın (\geq %30) veya molar/kesici dişlerde yoğunlaşan özel paternler şeklinde sınıflandırılarak tedavi stratejilerinin belirlenmesine rehberlik eder (Caton vd., 2018;Tonetti vd., 2018) (Tablo 2.1).

2.1.3.1.1 Evre I Periodontitis

Evre I periodontitis, gingivitis ile periodontitis arasındaki geçiş dönemini temsil eden ve KAK ilk gözlemlendiği başlangıç seviyesidir. Bu evrede, maksimum 1-2 mm interdental KAK, %15'i geçmeyen koronal kemik kaybı, 4 mm veya daha az sondlama derinliği ve horizontal kemik kaybı paterni karakteristiktir. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı görülmez. Bu hastalarda periodontal yıkım, gingival inflamasyon ve biyofilm birikimine karşı gelişen patolojik yanıt sonucu ortaya çıkar. Erken evre teşhisin zorluğuna rağmen, bu aşamada tanı konulması tedavi maliyetlerini önemli ölçüde azaltabilir. Gelecekte tükürük biyobelirteçleri ve gelişmiş görüntüleme tekniklerinin, Evre I periodontitisin erken teşhisinde klinik değerlendirmeyi desteklemesi beklenmektedir (Tonetti vd., 2018).

2.1.3.1.2 Evre II Periodontitis

Evre II periodontitis, periodontal dokularda karakteristik yıkımların belirginleştiği klinik tabloyu tanımlar. Bu evrede en fazla etkilenen bölgede 3-4 mm interdental klinik ataşman kaybı görülürken, radyografik incelemelerde koronal bölgede %15-33 aralığında alveolar kemik kaybı (çoğunlukla horizontal patern) ve

maksimum 5 mm sondlama derinliği tespit edilir. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı henüz gözlenmez. Bu evredeki hastalarda tedavi protokolü nispeten daha basit olmakla birlikte, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde hastalık şiddeti ile hastanın tedaviye verdiği biyolojik yanıtın dikkatli değerlendirilmesi esastır (Tonetti vd., 2018).

2.1.3.1.3 Evre III Periodontitis

Evre III periodontitis, epitelyal ataşmada ileri derecede yıkımla karakterizedir ve tedavi edilmediğinde diş kaybıyla sonuçlanabilir. Bu evrede, en fazla etkilenen bölgede >5 mm interdental klinik ataşman kaybı görülürken, radyografik bulgular kökün orta/apikal bölgelerine uzanan ciddi kemik kaybını ortaya koyar. Klinik olarak; ≥ 6 mm sondlama derinliği, ≥ 3 mm vertikal kemik kaybı, Sınıf II/III furkasyon tutulumu ve orta derecede kret defektleri tespit edilir. Periodontal yıkıma bağlı ≤ 4 diş kaybı görülse de oklüzal fonksiyonlar korunmuştur (Tonetti vd., 2018).

2.1.3.1.4 Evre IV Periodontitis

Evre IV periodontitis, periodontal dokularda geriye dönüşümsüz yıkımla karakterize terminal dönemi temsil eder. Bu evrede ≥ 5 mm interdental klinik ataşman kaybı ve radyografik olarak kökün orta/apikal bölgelerine uzanan yaygın kemik kaybı görülür. Periodontal etiyojjiyle ≥ 5 diş kaybı sonucu oklüzal diş sayısı 20'nin altına düşerek çiğneme fonksiyonunda ciddi bozulmalar ortaya çıkar. Klinik tabloya sekonder oklüzal travmaya bağlı patolojik mobilite ve apikal yönde ilerleyen lezyonlar eşlik eder. Tedavi protokolü, rekonstrüktif yaklaşımları da içerecek şekilde fonksiyonel rehabilitasyonu hedeflemelidir (Tonetti vd., 2018).

Tablo 2.1 Periodontitisin Evreleri

Periodontitis sınıflandırması: Şiddet (KAK, radyografik kemik kaybı, diş kaybı), kompleksite, boyut ve dağılıma göre evreleme (Tonetti vd., 2018).

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

2.1.3.2 Periodontitisin Dereceleri

Periodontitis derecelendirmesi, hastalığın progresyon hızını ve biyolojik davranışını değerlendiren çok boyutlu bir sistemdir. Bu sistem; (1) geçmiş radyografiler ve periodontal kayıtlardan oluşan doğrudan veriler, (2) kemik kaybının yaşa oranı gibi dolaylı göstergeler ve (3) sistemik risk faktörlerinin varlığı üzerinden yapılan kapsamlı bir analiz sunar (Caton vd., 2018). Derecelendirme, klinisyenlere tedavi başarısızlığı riskini öngörme, hastalığın genel sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirme ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirme olanağı sağlayarak vaka yönetimini optimize eder. Periodontitisin progresyon hızı temel alınarak yapılan derecelendirme sistemi, hastalığın klinik seyrini üç kategoride sınıflandırır: Derece A (düşük ilerleme hızı), Derece B (orta ilerleme hızı) ve Derece C (yüksek ilerleme hızı) (Tonetti vd., 2018) (Tablo 2.2).

Derece A periodontitis, 5 yıllık takipte klinik ataşman/kemik kaybı göstermeyen, kemik kaybı/yaş oranı <0.25 olan ve sistemik risk faktörlerinden (diyabet, sigara) yoksun vakaları tanımlar. Bu grupta yüksek plak indeksine rağmen minimal doku yıkımı gözlenir ve sistemik inflamatuvar belirteç düzeyleri (CRP <1 mg/L) düşüktür (Tonetti vd., 2018).

Derece B periodontitis, başlangıçta varsayılan ve veri birikimiyle güncellenen orta progresyon hızını temsil eder. Bu grupta 5 yıllık takipte plak birikimiyle korele <2 mm ataşman kaybı gözlenirken, kemik kaybı/yaş oranı $0.25-1.0$ aralığındadır. Klinik parametreler olarak; günde <10 sigara, HbA1c <7 olan kontrollü diyabet ve CRP düzeyleri $1-3$ mg/L arasında olan hastalar bu kategoriye dahil edilir (Tonetti vd., 2018).

Derece C periodontitis, hızlı progresyon gösteren (>1.0 kemik kaybı/yaş oranı) ve 5 yıllık takipte ≥ 2 mm klinik ataşman/kemik kaybı ile karakterize agresif formu temsil eder. Bu grupta doku yıkımı, plak birikimiyle orantısız şekilde hızlı ilerler ve özellikle erken başlangıçlı vakalarda, molar-kesici diş tutulumu gösteren veya tedaviye dirençli olgularda belirgindir. Sistemik olarak; günde ≥ 10 sigara, HbA1c ≥ 7 olan kontrolsüz diyabet ve CRP >3 mg/L gibi yüksek risk faktörleri bu kategoride sıklıkla gözlenir (Tonetti vd., 2018).

Tablo 0.2 Periodontitisin Dereceleri

Periodontitis sınıflandırması: Biyolojik özellikler (hızlı ilerleme riski, tedavi yanıtı ve sistemik etkiler) temelinde derecelendirme (Tonetti vd., 2018)

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

2.2. Periodontal Hastalıkların Etyolojisi

Periodontal hastalık, periodontal dokularda kronik inflamasyonla seyreden ve mikrobiyal biyofilm ile konak immün yanıtı arasındaki kompleks etkileşimler sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (Papapanou vd., 2018). Bu patolojik sürecin temel tetikleyicisi, diş yüzeyine tutunan ve mikroorganizmalar ile ekstrasellüler matriks polimerlerinden oluşan mikrobiyal dental plaktır (MDP) (Berezow ve Darveau, 2011). Periodontal sağlık durumunda, dental biyofilm ile immün-inflamatuvar yanıt arasında dinamik bir homeostaz vardır. Bu dengenin bozulması ise periodontal dokuların patolojik sürece girmesine ve doku yıkımına yol açmaktadır

(Preshaw, 2015). Bireyler arasındaki klinik farklılıklar (gingivitis gelişimi veya minimal inflamasyon), plak bakterilerinin başlattığı enflamatuvar yanıtın şiddetini belirleyen konak immün yanıtındaki varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. Periodontal hastalık gelişiminde plak bakterilerinin primer rolü, dişeti dokusunda enflamatuvar yanıtı başlatmak ve sürdürmektir. Ancak hastalığa yatkınlığın ana belirleyicisi, bireyin immünenflamatuvar yanıtıdır (Trombelli vd., 2004; Preshaw, 2018).

Biyofilm oluşumu başlangıçta gingivitis ile sonuçlanırken, periodontitisin ilerlemesi mikrobiyomda disbiyotik değişikliklere bağlıdır (Tonetti vd., 2018). Biyofilmin uzun süre varlığını sürdürmesi, *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*) gibi bakterilerin çevresel sinyalleri algılayarak *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) gibi patojenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırmasına yol açmaktadır (Meyle ve Chapple, 2015). Bu disbiyozis durumu, patojen ve kommensal bakteri dengesinin bozulmasıyla karakterizedir ve kontrolsüz enflamatuvar yanıtı tetiklemektedir (Hajishengallis, 2020). Disbiyoziste kilit rol oynayan patojen *P. gingivalis*, duyarlı bireylerde matriks metalloproteinazların, proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen ürünlerinin aşırı üretimine neden olmaktadır (Cochran, 2008; Hajishengallis, 2020; Joseph ve Curtis, 2021). Antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalmasıyla birlikte bu süreç, periodontal doku hasarını şiddetlendirerek inflamatuvar yanıtın kronikleşmesine yol açmaktadır. Kontrolsüz enflamasyon sonucu ortaya çıkan bağ dokusu ve kollajen yıkım ürünleri, *Tannerella forsythia*, (*T.forsythia*) *Treponema denticola* (*T.denticola*) ve *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*) gibi periodontopatojenler için besin kaynağı oluşturarak disbiyozisi daha da şiddetlendirmektedir (Hajishengallis, 2020). Tedavi edilmeyen gingivitis vakalarında, artan enflamasyon ve mikrobiyal patojenite periodontitise ilerlemektedir. Derinleşen periodontal cepler, subgingival mikrobiyotanın anaerob patojenler lehine değişmesine yol açarken, bu ekolojik değişimler patojenlerin büyümesini ve virülans faktörlerinin ekspresyonunu tetikleyerek doku yıkımını hızlandırmaktadır. Periodontal yıkımın altında yatan temel mekanizma, bu mikrobiyal değişimlerin tetiklediği kontrolsüz enflamatuvar yanıtıdır (Jiao vd., 2014).

Periodontal hastalıkların ana etyolojisi mikrobiyal dental plak ve buna bağlı gelişen konak immün-enflamatuvar cevap olmasına rağmen, bu durumu modifiye eden birçok konakla ilişkili ve çevresel faktörler de bulunmaktadır (Bartold ve Van Dyke,

2013). Konakla ilişkili parametreler dental plağın birikimine katkıda bulunan predispozan faktörlerdir (ör. diş anatomisi, diş pozisyonu, dental restorasyonlar). Ayrıca konak ile ilişkili faktörler arasında genetik ve sistemik sağlık gibi plağa yanıt verme şeklini değiştiren durumlar da yer almaktadır. Çevresel faktörler ise plağa karşı gelişen konak yanıtını değiştiren değiştirilebilir durum ve ajanlardır (ör. sigara, beslenme, ilaçlar, stres) (Lang, 2015).

2.3 Periodontal Hastalıkların Mikrobiyolojisi

Ağız boşluğu, 700'den fazla aerob ve anaerob bakteri türünün bir arada yaşadığı kompleks bir ekosistemdir ve sağlıklı bireylerde bu mikroorganizmalar arasında simbiyotik bir denge bulunmaktadır (Lenartova vd., 2021). Periodontal sağlığın korunması mikroorganizmalar arasındaki bu dengeli ilişkinin ve konak yanıtıyla uyumun devamına bağlıdır (Van Dyke, 2008). Periodontal hastalıkların başlangıcında biyofilmin rolü kesin olmakla birlikte, hastalığın ilerlemesi için mikrobiyal kompozisyonda patojen türlere doğru bir kayış gereklidir (Cugini vd., 2013). Sağlıklı bireylerde subgingival plak gram-pozitif ve fakültatif anaerob bakterilerden oluşurken, hastalık durumunda gram-negatif anaerobların ve hareketli çomakların sayısında belirgin artış gözlenir ki bu durum disbiyoz olarak adlandırılır (Hajishengallis, 2020).

Mikrobiyal dental plak oluşumu, diş yüzeyini kaplayan glikoprotein yapıdaki dental pelikülün formasyonu ile başlar (Newman MG, 2023). İlk kolonizasyon aşamasında gram-pozitif aerob bakteriler (*Actinomyces viscosus* (*A.viscosus*), *Actinomyces Naeslundii* (*A.naeslundii*), *Streptococcus sanguis* (*S.sanguis*) ve *Streptococcus. Mitis* (*S.mitis*)) dominanttır, ancak zamanla florada gram-negatif anaerob türlerin artışıyla karakterize bir değişim gözlenir (Quirynen vd., 2006; Sbordone ve Bortolaia, 2003). Bu mikrobiyal ardışıklık süreci, subgingival alanda önce sarı (*Streptococcus* türleri) ve mor (*Actinomyces odontolyticus* (*A.odontolyticus*)) komplekslerin kolonizasyonu ile başlar, ardından yeşil (*Eikenalla corrodens* (*E.corrodens*), *Actinomyces actinomycetemcomitans*(*A.a*)), turuncu (*Fusobacterium*, *Prevotella*) ve özellikle kırmızı kompleks (*P.gingivalis*, *T.forsythia*, *T.denticola*) bakterileri yerleşir (Berezow ve Darveau, 2011). *F.nucleatum*, erken ve geç kolonize olan türler arasında köprü görevi görerek koagregasyonu sağlar (Sbordone ve Bortolaia, 2003; Kolenbrander vd., 2006). Periodontal patojenlerin dokularda hasar

oluşturabilmesi için dokuya tutunma, çoğalma, diğer türlerle rekabet edebilme ve konak savunma sistemlerinden kaçınma yeteneklerine sahip olmaları gereklidir (Kinane vd., 2001). Kırmızı kompleks bakterileri bu özellikleri yüksek oranda taşıyan güçlü virülans faktörlerine sahiptir (Amano, 2010). *P. gingivalis*, periodontal patogeneizde merkezi role sahip bir patojen olarak fimbriaları ve vezikülleriyle dokuya tutunurken, gingipain proteazlarıyla IL-8'i parçalayarak nötrofil kemotaksisini bozmakta, kompleman sistemini aktive ederek inflamasyonu şiddetlendirmekte ve lipit A yapısını modifiye ederek Toll like reseptör 4 (TLR4) aktivasyonunu engellemek suretiyle immün yanıtı zayıflatmaktadır (Darveau, 2010;Hajishengallis, 2020). Gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkaritler (LPS'ler), Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) aracılığıyla konak immün sistemini aktive eder (Carpenter ve O'Neill, 2007).

2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontopatojen bakteriler, gingival dokulardaki konakçı hücreleri aktive ederek inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyarmakta, buna karşılık immün sistem periodontal enfeksiyonların ilerlemesini sınırlandırarak organizmayı patojenlere karşı savunmaktadır. Ancak bu süreçte oluşan aşırı ve düzensiz immün-enflamatuvar reaksiyon, periodontal dokularda hasara yol açmaktadır (Kjeldsen vd., 1993). Patolojik mekanizmaların daha net kavranabilmesi amacıyla Page ve Schroeder (Page, 1976; Payne vd., 1975) periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü olan dental plak birikiminin neden olduğu doku değişimlerini dört evrede kategorize etmiştir.

2.4.1 Başlangıç lezyonu

Mikrobiyal dental plak birikiminin 2-4. günlerinde ortaya çıkan başlangıç lezyonu, plak içeriğindeki bakterilere karşı gelişen akut enflamatuvar bir yanıttır (Page, 1976). Plak birikimini takiben epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bakteri tanıma proteinleri (TLR'ler), bakteri membranlarındaki LPS, peptidoglikan ve bakteriye ait DNA/nükleik asitleri tanıyarak çeşitli proenflamatuvar mediyatörlerin ve antimikrobiyal peptidlerin sentezlenmesini tetiklemektedir (Huang vd., 2013; Meyle ve Chapple, 2015).

Enflamasyonun başlamasıyla birlikte kompleman sistem tarafından üretilen C3a ve C5a anafilatoksinleri, mast hücrelerinden histamin ve bradikinin gibi vazodilatör ve vazokonstriktör aminlerin salınımını uyarır. Bu durum vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artışına yol açar (Huang vd., 2013; Meyle ve Chapple, 2015). Böylece artan vasküler geçirgenlik, IL-8, C5a ve LTB4 gibi kemotaktik faktörlerin etkisiyle nötrofillerin endotel yüzeyine adezyonunu ve dokulara diapedezini kolaylaştırır (Phillipson ve Kubes, 2011). Bu süreçte gingival kapillerlerden sıvı sızıntısı meydana gelir ve polimorfonükleer lökositler (PMN'ler) damar dışına çıkarak hücre açısından zengin bir enflamatuvar eksüda oluşturmaktadır (Ebersole vd., 2013). Sıvı sızıntısının artması sonucu hidrostatik basınç artar ve bu da DOS akışımının artmasına sebebiyet vermektedir. Damar dışında biriken enflamatuvar eksüda, epitel tabakasının altındaki bağ dokusunun %5-10'unu oluşturmaktadır ve bu alanda lokal kollajen kaybı gözlenmektedir (Payne vd., 1975). Kollajen kaybıyla birlikte oluşan boşluk, serum proteinleri ve enflamatuvar hücreler ile doludur (Payne vd., 1975; Schroeder vd., 1975).

2.4.2 Erken lezyon

Plak birikiminin 4-7 gün daha devam etmesiyle birlikte başlangıç lezyonu erken lezyona dönüşür (Lang, 2015). Klinik olarak ödem, eritem ve kanama şeklinde enflamatuvar özellikler gösteren erken gingivitis lezyonudur (Lang, 2015).

Nötrofiller tarafından kontrol edilemeyen ve birleşim epitelini geçerek bağ dokusuna ulaşan bakteri antijenleri, ya doğrudan makrofajlar tarafından fagosite edilir ya da dendritik hücreler aracılığıyla lenfositlere sunulur (Abbas, 2007; Gemmell ve Seymour, 2004). Böylece T lenfositleri uyarılır ve farklılaşır ve adaptif bağışıklık sistemi devreye girer (Ebersole vd., 2017). Bu süreç lezyonun hücresel içeriğini değiştirerek, birleşim epitelini altındaki bağ dokuda baskın hücre tipi olan PMN'lerin yerini giderek lenfosit ve makrofajlar alır; bu lenfositlerin yaklaşık %75'i T hücrelerinden oluşur (Lang, 2015). Histolojik olarak ise %60-70 oranında kollajen yıkımı ve fibroblastlarda apoptik dejenerasyon görülmektedir. Epitelin bazal hücre tabakası sağlam bir bariyer oluşturmak için apikal yönde kollajenin azaldığı bölgelere doğru göç etmeye başlamaktadır. Gingival dokulardaki ödem sonucu diş etleri hacminin artması sonucu sulkus derinleşmektedir ancak dentogingival atışmada kayıp görülmemektedir (Page ve Kornman, 1997; Page, 1976).

2.4.3 Yerleşik lezyon

Klinikte "kronik gingivitis" olarak tanımlanan yerleşik lezyon, genellikle mikrobiyal dental plak birikiminin 2-3 hafta devam etmesi sonucu ortaya çıkar. Bu lezyonun gelişimi, doğal bağışıklıktan kazanılmış bağışıklık yanıtına geçiş dönemi olarak değerlendirilebilir (Gemmell ve Seymour, 2004). Bu aşamada immün yanıtın karakteri belirgin şekilde değişir. B hücreleri antijen sunan hücrelerle etkileşime girerek aktive olur, çoğalır ve enfeksiyon bölgesine göç eder. Bu hücreler tarafından salgılanan immünooglobulinler, mikrobiyal adezyonu önleme ve bakteriyel toksinleri inaktive etme görevini üstlenerek konak savunmasını sürdürür (Gemmell ve Seymour, 2004).

Bu lezyonda B lenfositler ve antikor üreten plazma hücreleri, T lenfositlerden sayıca daha fazla hale gelirken, plazma hücreleri lökosit infiltrasyonunun %10-30'unu oluşturmaktadır (Payne vd., 1975; Page, 1976; Page ve Kornman, 1997). Dokusal düzeyde önemli değişiklikler meydana gelir. Kan damarları çevresinde yoğunlaşan enflamatuvar hücre infiltratı, antikor-antijen kompleksleri ve kompleman ürünleri venöz dolaşımı bozarak anoksiye ve eritrosit göçüne yol açar (Hanioka vd., 1991). Gingival anoksiye bağlı dişetlerinde mavimsi bir yansıma görülmektedir. Bağ dokuda kollajenolitik aktivite belirgin şekilde artar. Birleşim epiteli ve sulkuler epitel, bağ dokusunun derinliklerine doğru proliferasyon ve migrasyon göstererek geçirgen bir yapı kazanır (Page, 1976; Kurgan ve Kantarci, 2018). Böylece mikrobiyal ajanların dokuya olan girişi daha da artarak sürekli enflamatuvar sitokin üretilmesine neden olmaktadır. Birleşim epitelinin apikale migrasyonu sonucunda gingival sulkus derinleşir ve birleşim epitelinin koronal kısmı cep epiteline dönüşür (Page, 1976). Enflamatuvar hücre infiltrasyonu özellikle oluk epiteli ve birleşim epiteli bölgelerinde yoğunlaşarak kronik enflamatuvar yanıtın devamlılığını sağlar (Page, 1976).

2.4.4 İlerlemiş lezyon

Bu son aşama, periodontal yıkımın başlangıcını ve geri dönüşümsüz gingival inflamasyonun periodontitise dönüşümünü temsil eder (Kinane ve Lappin, 2001). Yerleşmiş lezyonla aynı hücresel içeriğe sahip olmasına rağmen farklı olarak bağ

dokusu yıkım epitelyal ataçmanın apikale migrasyonu ve kemik yıkımı vardır. Mikroskopik incelemeler, kollajen dejenerasyonunun periodontal ligament dokusundan başlayarak alveolar kemik dokusuna kadar ilerlediğini ortaya koymaktadır (Page, 1976; Page, 1998). Epitel birleşiminin apikale doğru ilerlemesi, periodontal cep oluşumunu ve cep derinleşmesini beraberinde getirmektedir (Page vd., 1997). Artan cep derinliği, patojen mikroorganizmalar için ideal bir çoğalma ortamı yaratır. Süregelen mikrobiyal yükün etkisiyle IL-1, TNF- α ve prostaglandin E2 (PGE₂) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sürekli üretimi tetiklenir (Seymour, 2015).

IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve prostaglandin E2 (PGE₂) gibi mediatörler, fibroblastları uyarak matris metalloproteinaz (MMP) üretimini indükler. Bu enzimler, hücre dışı matrisin progresif yıkımından primer sorumlu mekanizmayı oluşturur (Seymour, 2015). İnflamatuvar mediatörlerle aktive olan osteoblastlar ise RANKL/RANK sinyal yolunu aktive ederek osteoklastik farklılaşmayı stimüle eder. Olgunlaşan osteoklastlar, kemik matrisinin organik komponentini yıkan enzimatik aktivite yoluyla alveolar kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirir (Bartold vd., 2010).

2.5 Sitokinler

Sitokinler, epitel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen düşük molekül ağırlıklı sinyal proteinleridir (Zekeridou vd., 2017). Bu moleküller, enflamasyon, hücre büyümesi, doku onarımı ve immün yanıtlar gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. Mikrobiyal invazyonu takiben salınmaya başlayan sitokinler, periodontal hastalıkların patogenezinde merkezi bir öneme sahiptir.

Hücreler arası iletişimi sağlayan sitokinler, proliferasyon, diferansiyasyon, homeostaz, rejenerasyon ve enflamasyon gibi süreçlerin koordinasyonundan sorumludur (Seymour ve Gemell, 2001). Fonksiyonel olarak proinflamatuvar (enflamasyonu arttıran), antienflamatuvar (enflamasyonu baskılayan), büyüme faktörleri ve kemotaktik sitokinler gibi çeşitli tiplere ayrılırlar (Dinarello, 2000). Periodontal hastalıklarda klinik belirtilerin ortaya çıkması ve doku kaybının gelişmesi, temelde bu pro- ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasına bağlıdır (Preshaw, 2008).

Periodontal patolojide en çok çalışılan sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β , doğal immün yanıtın başlatılması, vasküler değişiklikler ve efektör hücrelerin dokulara göçü gibi süreçleri düzenleyerek hastalık progresyonunda kilit rol oynamaktadır (Graves vd., 2008). Özellikle IL-1 sitokin ailesi (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33 gibi), hem doğuştan gelen hem de kazanılmış immün yanıtlarda görev alan kompleks bir moleküler ağ oluşturur (Pan vd., 2019). IL-1 β , makrofajlar, dendritik hücreler ve periodontal dokudaki çeşitli hücreler tarafından salgılanarak, lökosit kemotaksisi, makrofaj aktivasyonu, MMP üretimi ve T-hücre aktivasyonu gibi enflamatuvar süreçleri yönlendirir (Górska vd., 2003; Pan vd., 2019; Cheng vd., 2020). Bu sitokinin aşırı aktivitesi, doku ve kemik yıkımıyla sonuçlanarak periodontitis gibi enflamatuvar hastalıkların patogenezinde kritik rol oynar (Salvi ve Lang, 2005).

Klinik araştırmaların sonuçlarına göre, periodontitis hastalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinde IL-1 β düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Dinarello, 2011; Rangbulla vd., 2017). Aynı şekilde Oduncuoğlu vd.'nin (2018) yaptıkları araştırmada, periodontal inflamasyon ve doku yıkımı olan bölgelerde dişeti oluğu sıvısında IL-1 β düzeylerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Çalışmada ayrıca periodontopatojenlerin LPS'lerinin periodontal dokularda IL-1 β üretimini stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu tetiklediği, buna karşılık inflamasyonun azalmasıyla IL-1 β seviyelerinin de düştüğü bulunmuştur (Oduncuoğlu vd., 2018). Araştırmacılar, IL-1 β ekspresyonunun konakçının genetik yapısından da etkilendiğini ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Thunell vd.'nin (2010) birçok sitokin üzerinde yaptığı çalışmada başlangıç sağlıklı ve hastalıklı bölgelerden aldıkları DOS örneklerinde sadece IL-1 α ve IL-1 β seviyelerinin sağlıklı bölgelerde hastalıklı bölgelere göre anlamlı derecede düşük olduklarını bulmuşlardır. Ebersole vd. (2013) tarafından yürütülen benzer bir çalışmada, periodontal hastalığı olan bireylerin tükürük IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir.

IL-1 ailesinin ilk keşfedilen ve güçlü pro-inflamatuvar etkilere sahip olan IL-1 α ve IL-1 β , çoğu inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi periodontal hastalıkta da en çok incelenen üyeleridir (Dinarello, 2011). Periodontal hastalıklara neden olan daha keşfedilmemiş veya etkisi tam olarak açıklanmayan birçok sitokin bulunmaktadır. IL-

1 süper ailesine mensup ortak bir soyu paylaştıkları diğer IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36RA, IL-37, IL-38 sitokin üyelerinin de periodontal hastalıklardaki etkilerinin ve böylece patogenezisindeki karmaşık yapıların açıklanmasına ihtiyaç vardır.

2.5.1 İnterlökin-36

IL-36, proinflamatuvar etkilere sahip IL-1 ailesinin yeni tanımlanan bir sitokin grubudur (Huynh vd., 2016). Yapısal olarak IL-1 β ve IL-1Ra ile yüksek amino asit benzerliği gösteren bu proteinler, önceleri IL-1F6, IL-1F8 ve IL-1F9 olarak adlandırılmıştır (C. Dinarello vd., 2010; Sims ve Smith, 2010a; Nicklin, 2011). Bu sitokin grubu, üç agonist (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) ve iki antagonist (IL-36Ra, IL-38) olmak üzere beş farklı molekülden oluşmaktadır (Bassoy vd., 2018; van de Veerdonk vd., 2018b). Genomik düzeyde, IL-36 agonistleri ve antagonistleri yaklaşık 400.000 baz gen kümesi içinde yer alan farklı genler tarafından kodlandığı belirtilmiştir. IL-36 reseptör antagonisti (IL-36Ra), IL-1 reseptör antagonistine benzer şekilde kompetitif inhibisyon mekanizmasıyla IL-36 reseptörüne bağlanmayı engelleyerek sinyal iletimini bloke ettiği bildirilmiştir (Debets vd., 2001). IL-36'nın aktivasyonu, IL-1 β ve IL-18'de olduğu gibi N-terminaldeki proteolitik kesimle gerçekleşir, ancak bu işlemi gerçekleştiren doğal proteazlar henüz tam olarak tanımlanamamıştır (Towne vd., 2004).

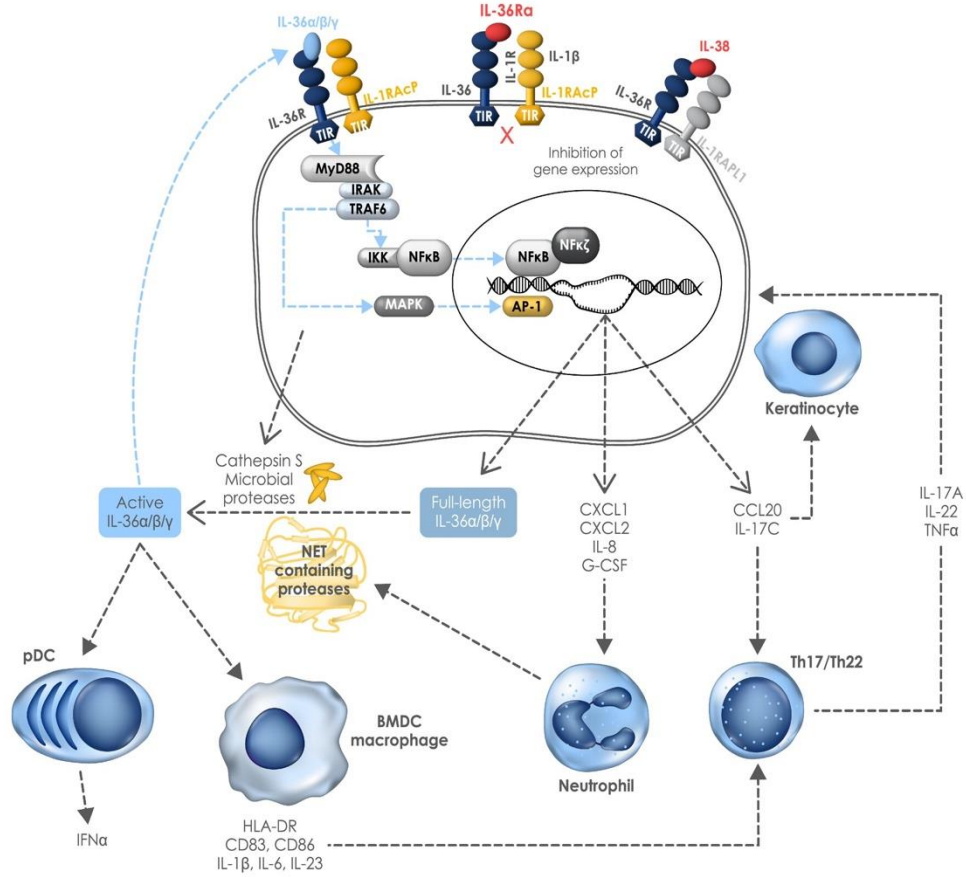
IL-36 alt aile üyeleri başlıca akciğer, deri gibi dokulardaki epitel hücreleri, fibroblastlar ve keratinositlerde eksprese edilirken, monositlerde de güçlü indüksiyon göstermektedir (Debets vd., 2001). IL-36 reseptörü (IL-1RL2) makrofajlar ve dendritik hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde eksprese edilmektedir (Sharma vd., 2008). Reseptör aktivasyonu sırasında, bir agonistle etkileşime giren IL-36 reseptörü, sinyal iletimi için IL-1 reseptör aksesuar proteini (IL-1RAcP) ile birleşir bunun sonucunda NF- κ B ve mitojenle aktifleşen protein kinaz “*mitogen-activated protein kinase*” (MAPK) transkripsiyon faktörlerinin uyarılması ile sinyal aktivasyonu gerçekleşir. Bu mekanizma IL-1 reseptör sinyal yoluna oldukça benzediği tespit edilmiştir (Debets vd., 2001; Towne vd., 2011)

IL-36 sitokinleri (IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$), IL-36 reseptörüne bağlanarak pro-enflamatuvar bir etki başlatmaktadır (Sachen vd., 2022). Bu sinyalizasyon, IL-1 β ve TNF α gibi sitokinlerin yanı sıra Th17/Th22 hücrelerini çeken CCL20 ve nötrofil kemotaksisinden

sorumlu CXCL1, CXCL2, IL-8 gibi kemokinlerin üretimini tetiklemektedir (Carrier vd., 2011; Henry vd., 2016; Sachen vd., 2022). Ayrıca IL-36, IL-17C aracılığıyla Th17 hücrelerinde IL-17A üretimini dolaylı olarak düzenlemektedir (Chang vd., 2011). Miyeloid dendritik hücrelerde ise IL-1 β , IL-6 ile IL-23 salınımını uyararak Th17 farklılaşmasını desteklemektedir (Sachen vd., 2022) (Şekil 2.1). Fonksiyonel olarak, IL-36 dendritik hücrelerde IL-1'den daha güçlü bir yanıt oluşturarak belirgin sitokin salınımı, hücre aktivasyon belirteçlerinde artış ve antijen sunum kapasitesinde yükselmeye neden olmaktadır (Towne vd., 2011). CD4⁺ T hücrelerinde ise IFN- γ (TH1 yanıtı) ve IL-4 üretimini uyararak fonksiyonel olarak IL-18 ve IL-33 ile benzer kategoride yer almaktadır (Sutton vd., 2006). Ancak IL-1'in aksine TH17 yanıtını (IL-17 üretimi) tetiklememesi, otoimmün hastalıklarda TH1 yanıtını destekleyebileceğini düşündürmektedir (Sims ve Smith, 2010b).

Psoriasisli hastaların deri lezyonlarında IL-1, IL-18, IL-1F6 ve IL-1F9'un belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Blumberg vd., 2007). Özellikle IL-1F6'nın deriye özgü aşırı ekspresyonu, histolojik olarak insan sedef hastalığına benzeyen enflamatuvar yanıtlara yol açar (Gottlieb vd., 2005). Primer Sjögren sendromu (pSS) hastalarının serum ve tükürük bezlerinde IL-36 α 'nın aşırı ekspresyonu saptanmış olup, bu hastalardan izole edilen $\gamma\delta$ + T hücrelerinde yüksek IL-36 α ve IL-17 ekspresyonu olduğu gözlenmiştir (Ciccia vd., 2015). IL-33 ile IL-1F6, IL-1F8 ve IL-1F9'un immün sistem düzenlenmesinde ve çeşitli patolojik süreçlerde önemli roller üstlendiği giderek daha net anlaşılmaktadır (Gresnigt ve van de Veerdonk, 2013). Bu sitokinlerin ortak reseptörü IL-1Rrp2'nin en yüksek ekspresyonunun deri dokusunda ve mukozal epitel hücrelerinde gözlenmesi, periodontal dokulardaki potansiyel rollerine dair önemli ipuçları sunmaktadır (Debets vd., 2001; Towne vd., 2004). Artan kanıtlar IL-36'nın oral mukozadaki patojenlere karşı konak savunmasının önemli düzenleyicileri olduğu ve periodontitis patogenezinde, özellikle *P. gingivalis*'e karşı gelişen immün yanıtta önemli işlevler üstlendiğini göstermektedir (Huynh vd., 2016; Scholz vd., 2018; Verma vd., 2018). Ayrıca insan oral epitel hücrelerinin *P. gingivalis* tarafından TLR2 aktivasyonu ile IL-36 γ ekspresyonunu teşvik ettiğini rapor etmişlerdir (Scholz vd., 2018; Heath vd., 2019).

Şekil 2.1 IL-36 Ekseninin Reseptör ve Sinyalizasyon Yolları ile Hücresel Etkileri



Diğer taraftan Kurşunlu vd. (2015), farklı periodontal hastalıklı bireylerin DOS IL-36β ve IL-36γ seviyelerini incelemişler ve DOS IL-36β seviyelerinin orta şiddetli periodontitis, gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında daha şiddetli periodontitiste yükseldiğini belirlerken DOS IL-36γ seviyelerinin ise tüm gruplarda benzer olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar DOS IL-36β seviyelerindeki artışın periodontitisin agresif formu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Kurşunlu vd., 2015). Albashir vd. (2022) diyabeti olan ve olmayan periodontitisli bireylerin periodontal tedavi öncesi ve tedaviden 6 hafta sonra DOS ve serumunda IL-36β seviyelerini incelemişler ve sistemik sağlıklı periodontitisli ve periodontal ve sistemik olarak sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında diyabeti olan periodontitis grubunda IL-36β seviyelerin daha yüksek olduğunu ve tedaviden sonra anlamlı olarak seviyelerin düştüğünü belirlemiştir.

Periodontal hastalık ile IL-36 sitokin ilişkisi, IL-36β ve IL-36γ alt üyelerinin incelenmesi ile açıklanmaya çalışılırken, IL-36α'nın periodontal dokulardaki

ekspresyon paterni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Debets vd., 2001; Towne vd., 2004). Diğer taraftan periodontal hastalık ile ilişkisi tam olarak belirlenmemiş IL-36α'nın otoimmün süreçlerdeki immünomodülatör rolünün, periodontitis gibi kronik enflamatuvar hastalıkların patogenezinde de benzer mekanizmaları işleyebileceğini ileri sürmüşlerdir (Ciccia vd., 2015).

2.6 Dişeti Oluğu sıvısı

DOS, hem fizyolojik bir salgı hem de periodontal enflamasyon durumunda dişeti damar plexuslarından sızan patolojik bir eksüda olarak işlev görmektedir (Barros vd., 2016). Sağlıklı bireylerde bu sıvının miktarı minimal düzeydeyken, periodontal dokularda enflamasyon geliştiğinde vasküler permeabilite artışına bağlı olarak belirgin şekilde artış göstermektedir. Enflamatuvar süreçte sulkuler epitelde ülserasyonlar oluşmakta ve vasküler plexus geçirgenliği artarak sıvının karakteri transüda niteliği kazanmaktadır (Goodson, 2003; Griffiths, 2003). Bu biyolojik sıvı, periodontal cep içindeki enzimlerin ve antimikrobiyal faktörlerin bakteriyel kolonizasyon bölgesine taşınmasında kritik rol oynarken, aynı zamanda bakteriyel toksinlerin ve metabolik yan ürünlerin seyreltilmesini sağlamaktadır (Barros vd., 2016). DOS akış hızı, mekanik uyarılar, sigara kullanımı, hormonal değişiklikler, periodontal enfeksiyonlar ve tedavi müdahaleleri gibi çeşitli faktörlerden etkilenmekte ve gün içinde sabah erken saatlerde pik yapıp akşam saatlerinde azalma eğilimi göstermektedir (Newman, 2023).

Enflamatuvar yanıt sırasında DOS içeriğine çok sayıda hücre tipi, sitokinler, proteolitik enzimler ve doku yıkım ürünleri karışmaktadır. Bu nedenle DOS, elektrolitler, organik moleküller, proteinler, sitokinler, spesifik antikorlar, bakteriyel antijenler ve çeşitli enzimlerin kompleks bir karışımını içermektedir (Barros vd., 2016). Özellikle proteinazlar, proteoglikanazlar ve lipazlar gibi enzimler, sağlıklı bireylerde doku homeostazını sağlarken, hastalık durumunda doku yıkımında kilit rol oynamaktadır. Nötrofiller, fibroblastlar ve osteoklastlar tarafından salgılanan MMP'ler arasında özellikle MMP-8'in aktif periodontitisli bireylerde belirgin şekilde arttığı ve bu artışın başlıca kaynağının polimorfonükleer lökositler (PMNL'ler) olduğu gösterilmiştir (Kinane vd., 2003).

DOS'un hücresel bileşenleri arasında sulkuler epitelden dökülen hücreler, subgingival plak bakterileri ve kan dolaşımından geçen lökositler bulunmaktadır. Bu

hücre popülasyonu içinde nötrofiller baskın olmakla birlikte monositler, lenfositler ve nadiren eritrositler de görülebilmektedir (Bostanci ve Belibasakis, 2018). Sürekli epitel yenilenmesi süreci, yüzeye tutunan bakteriyel hücrelerin uzaklaştırılmasına da katkı sağlamaktadır (Griffiths, 2003).

Klinik pratikte DOS analizi, interlökinler (IL-1 α , IL-1 β gibi), TNF- α , asit/alkalen fosfatazlar, matriks metalloproteinazlar, kollajenazlar ve elastaz gibi çeşitli enzimlerin yanı sıra organik/inorganik iyonların değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Oswal ve Dwarakanath, 2010; Khurshid vd., 2017; Bibi vd., 2021). Bu biyokimyasal analizler, periodontal hastalıktaki konak yanıtını invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirme olanağı sunmaktadır. Periodontal hastalığın aktif fazında, DOS'ta bakteriyel ve konak kaynaklı enzimler, bağ dokusu yıkım ürünleri ve enflamatuvar mediyatörlerin konsantrasyonlarında belirgin artışlar gözlenmekte, bu da DOS'un hastalık aktivitesinin belirlenmesinde değerli bir biyobelirteç kaynağı olduğunu göstermektedir (Rahnama vd., 2014).

2.7. Tükürük

Tükürük, parotis, submandibular ve sublingual gibi majör tükürük bezlerinin yanı sıra oral mukozada dağılım gösteren minör tükürük bezlerinin salgılarını içeren kompleks bir biyolojik sıvıdır (Goodson, 2003; Baum vd., 2011). Bu heterojen yapı içerisinde dişeti oluğu sıvısı, mikroorganizmalar ve bunların metabolitleri, besin artıkları ile kan bileşenleri de bulunmaktadır. Tanısal açıdan bakıldığında, tükürük analizleri kan testleri kadar değerli bilgiler sağlayabilmekte ve hem hastalık tanısında hem de tedavi takibinde önemli rol oynamaktadır (Streckfus ve Bigler, 2002).

Periodontolojide tükürük incelemeleri, hastalığın tüm evrelerine özgü konak yanıt belirteçlerinin tanımlanmasına olanak vermektedir (Korte ve Kinney, 2016; Slaughter ve Malamud, 2005). Bu bağlamda en önemli biyobelirteçler arasında IL-1 β , TNF- α , Ig-A, MMP-8 ve C-reaktif protein sayılabilir (Bachrach vd., 2008; Miller vd., 2006). Bu moleküllerin doğru şekilde değerlendirilmesi, periodontal hastalıkların erken dönemde saptanmasını ve zamanında müdahale edilerek ilerlemesinin önlenmesini mümkün kılmaktadır (Noh vd., 2022).

Kronik enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen, periodontitis genellikle bağ dokusu ve alveolar kemik kaybı oluştuktan sonra

teşhis edilebilmektedir (Jaedicke vd., 2016). Mevcut tanı yöntemleri arasında plak indeksi, gingival indeks, periodontal cep derinliği ölçümleri, klinik ataşman seviyesi ve sondlamada kanama gibi klinik parametreler ile radyografik incelemeler yer almaktadır (Giannobile vd., 2011). Ancak bu yöntemlerin en önemli kısıtlaması, yalnızca uygulandıkları andaki durumu yansıtmaıdır (Griffiths, 2003). Bu nedenlerle, tükürük analizleri giderek daha fazla tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Tükürüğün avantajları arasında, tüm ağızdaki periodontal ceplerden salgılanan dişeti oluğu sıvısının önemli bir kısmını içermesi ve diğer yöntemlere göre çok daha kolay toplanabilmesi sayılabilir (Kaufman ve Lamster, 2000; Miller vd., 2006; Korte ve Kinney, 2016). Bu özellikleri nedeniyle tükürük testleri, hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve risk altındaki bireylerin erken dönemde tespit edilmesinde giderek daha fazla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (Korte ve Kinney, 2016).

Bilgiler dahilinde, günümüze kadar yapılan çalışmalarda periodontal hastalık ve IL-36 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda IL-36 β ve γ 'nın belirlenmesi ile tanımlamaya çalışmışlardır (Kurşunlu vd., 2015; Cloitre vd., 2019). Günümüzde IL-36 ve periodontitis arasındaki ilişki halen tam olarak belirlenmiş değildir. Periodontal hastalıklı bireylerin tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-36 α seviyelerinin belirlenmesi ve bu seviyelerin periodontal olarak sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ile IL-36 α 'nın periodontal hastalığıdaki rolünü ve etkisinin ortaya konabileceği hipotezini kurduk. Böylece bu çalışmanın amacı, Evre III Derece B ve C periodontitisli, gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-36 α seviyelerinin incelenmesi ve bu seviyelerin klinik parametreler ile karşılaştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın protokolü 1975’de yayınlanan 2008’de revize edilen Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı (Toplantı tarihi 25.07.2019, Etik Kurul Karar No: 2023/314). Araştırmamızın gönüllüleri, Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği’ne Aralık 2023 – Ocak 2025 tarihleri arasında başvuran 25-55 yaş arasında bireyler arasından seçildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden bireylere, araştırmanın içeriği ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.1 Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmamak
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş ve periodontal dokuları etkileyen ilaç kullanmamış olanlar
- Sigara ve alkol kullanmayan bireyler

3.2 Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaş altı
- Herhangi bir sistemik bir hastalığa sahip olmak
- Periodontal dokuları etkileyebilecek düzenli ilaç kullananlar.
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmüş olmak
- Son 6 ayda antibiyotik, antienflamatuvar veya immünsupresif tedavi alanlar.
- Gebe ve emziren kadınlar
- Menopoz dönemindeki kadınlar
- Sigara kullanan bireyler
- Gönüllü olur onayı vermeyenler

3.3 Çalışma Grupları

Çalışma grupları, gönüllülerin periodontal durumu yapılan klinik ve radyografik muayeneleri doğrultusunda 2017 Dünya Workshop’unda Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumlarının Sınıflandırılması’nda belirlediği kriterlere göre belirlenerek oluşturuldu (Caton vd., 2018). Bu kriterlere göre;

Sağlam bir periodonsiyumda klinik olarak sağlıklı dişeti teşhisi;

- Gingival sulkus derinliği 3 mm'nin altında olanlara (fizyolojik sulkus derinliği),
- Klinik olarak periodontal enflasyon belirtisi taşımayan,
- Dişetlerinde kızarıklık ve sondalamada sırasında kanama görülmeyen,
- Radyolojik olarak kemik kaybı olmayan, geçmişte herhangi bir periodontal hastalık öyküsü olmayan,
- Anatomik olarak sağlıklı bir periodonsiyuma sahip bireylere konuldu (Meyle ve Chapple, 2015).

Gingivitis teşhisi;

- Dişetlerinde kızarıklık ve her dişin dört bölgesindeki değerlendirmeye dayanarak tüm ağız %10 dan fazla sondalamada kanama olan,
- Tüm ağız gingival indeks değerinin 1'den fazla olan,
- Cep derinlikleri 4mm'den az olan,
- Dişlerde ataçman ve kemik kaybı gözükmeyen bireylere konuldu.

Evre III Derece B Periodontitis Teşhisi;

- Alveoler kemik kaybı ile birlikte sondalamada cep derinliğinin ≤ 6 mm olması,
- Komşu olmayan en az iki dişinde ≥ 5 klinik ataçman kaybının olması,
- Periodontitise bağlı diş kaybı ≤ 4 olan,
- ≥ 3 mm vertikal kemik kaybı ve ≥ 6 mm cep derinliği bulunan,
- Ağızda en az 20 diş bulunan,
- Radyolojik olarak % 30 ve üzeri generalize kemik kaybı bulunan,
- Son 5 yılda < 2 mm alveoler kemik kaybının veya KAK varlığının olması,
- Periodontitisin derecesi Kemik kaybı % / yaş miktarı hesaplanarak yapıldı ve bu değer 0.25- 1.0 arasında bulunması,
- Biyofilm miktarı ile orantılı bir periodontal doku yıkıma sahip bireylere konuldu (Tonetti vd., 2018).

Evre III Derece C Periodontitis Teşhisi:

- Evre III kriterleri aynı olmakla birlikte son 5 yılda ≥ 2 mm alveoler kemik kaybının veya KAK varlığının olması,
- Periodontitisin derecesi Kemik kaybı % / yaş miktarı hesaplanarak yapıldı ve bu değer 1.0'den büyük bulunması,
- Biyofilm miktarı ile orantılı bir periodontal doku yıkıma sahip bireylere konuldu (Tonetti vd., 2018).

Çalışmamıza bu kriterleri sağlayan 80 birey dahil edildi. Bu bireyler her bir grupta 20 kişi olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

Grup 1: Evre III Derece B Periodontitisli bireyler (n=20; 10 kadın ve 10 erkek; yaş ort.: 41,75±4,71).

Grup 2: Evre III Derece C Periodontitisli bireyler (n=20; 10 kadın ve 10 erkek; yaş ort.: 44,05±8,39).

Grup 3: Gingivitisli bireyler (n=20; 10 kadın ve 10 erkek; yaş ort.: 39,10±11,00).

Grup 4 (Kontrol Grubu): Sağlam bir periodonsiyumda klinik olarak sağlıklı dişetine sahip bireyler (n=20; 10 kadın ve 10 erkek; yaş ort.: 38,45±7,56).

3.4 Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik periodontal değerlendirmeleri örnek toplama işlemleri yapılmadan 1 gün önce elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların periodontal durumunu değerlendirmek için ağızda bulunan tüm dişlerde kapsamlı bir klinik muayene gerçekleştirildi. Bu değerlendirmede, periodontal sağlık durumunu objektif olarak ölçmek amacıyla beş farklı parametre; plak indeksi (Pİ) (Silness ve Løe, 1964), gingival indeks (Gİ) (Løe ve Silness, 1963), sondalabilir cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS) ve sondalamada kanama indeksi (SKİ) (Ainamo ve Bay, 1975) incelendi. Tüm klinik ölçümler, çalışmanın standardizasyonunu sağlamak amacıyla tek bir araştırmacı (NG) tarafından yapıldı. Klinik ölçümler periodontal sond (University of North Carolina 15, Hufriedy®, Chicago, IL, USA) kullanılarak dişlerin 6 bölgesinden (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual\palatinal, midlingual\palatinal, and distolingual\palatinal) yapıldı.

Öncelikle her bir dişin altı yüzeyinden alınan indeks değerleri toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin; daha sonra da bu değerlerin toplanıp ortalaması alınmasıyla da bireyin Pİ, Gİ, SCD, KAS ve SKİ değerleri elde edildi. Klinik indeks skorları aşağıda belirtilen şekilde değerlendirildi.

3.4.1 Sondalanabilir Cep Derinliği

Periodontal sond kullanılarak, cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond ilerletilmiş ve bu noktadan serbest diş eti kenarına kadar olan mesafe milimetrik (mm) olarak kaydedildi. Tüm ölçüm sonuçları hasta dosyalarına titizlikle işlendi.

3.4.2 Klinik Ataçman Seviyesi

Ölçümler sırasında periodontal sond, periodontal cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar ilerletilmiş ve bu noktadan mine-sement sınırına olan mesafe milimetrik olarak kaydedildi.

3.4.3 Sondalamada Kanama İndeksi

Diş eti oluşuna yerleştirilen periodontal sond sonrasında 10-15 saniye içerisinde kanama gözlenmesi durumunda pozitif (+), kanama olmaması durumunda ise negatif (-) olarak kayıt yapıldı. Ağız içi toplam kanama yüzdesinin hesaplanmasında, kanama tespit edilen alan sayısının tüm sondlanan bölge sayısına oranı belirlenmiş ve bu değer 100 ile çarpılarak yüzdelik ifade elde edildi. Örneklemeye dahil edilen dişlerde ise kanama durumu daha detaylı bir skorlama sistemi ile değerlendirildi ve sulkusta kanama varlığında "100", yokluğunda ise "0" puan verilerek sayısal bir analiz yapıldı.

3.4.4 Plak İndeksi

Çalışmada katılımcıların ağız hijyeni durumunu değerlendirmek amacıyla Silness ve Loe (1964) plak indeksi kullanıldı. Bu yöntemle göre, her dişin diş eti sınırına komşu bölgesindeki plak birikimi hem görsel olarak hem de periodontal sond yardımıyla detaylı şekilde incelendi. Değerlendirme sonucunda her diş için 0 ile 3 arasında puanlama yapıldı. Puanlama sistemine göre; plak bulunmayan dişler "0" olarak kaydedilirken, diş eti kenarında sadece sondla tespit edilebilen ince plak tabakası "1" puan, gözle görülebilen ancak interdental alanı tamamen doldurmayan

orta dereceli plak birikimi "2" olarak değerlendirildi. Diş eti oluşu ve interdental bölgelerin belirgin şekilde plakla kaplanması durumu ise maksimum puan olan "3" ile skorlandı.

3.4.5 Gingival İndeks

Çalışmada diş eti inflamasyonunun klinik düzeyini objektif olarak belirlemek için Loe ve Silness (1963) gingival indeks sistemi kullanıldı. Değerlendirmeler sırasında, Williams tipi periodontal sond dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde diş eti kenarı boyunca hareket ettirilerek 0'dan 3'e kadar derecelendirme yapıldı. Sağlıklı ve inflamasyon belirtisi göstermeyen diş etleri "0" puanı alırken, hafif derecede renk değişikliği ve ödem gözlenen ancak sondlamada kanama görülmeyen vakalar "1" olarak kaydedildi. Orta şiddette inflamasyonda parlak, kızarıklık ve ödemli diş etleri ile sondlama sırasında kanama tespit edilen vakalar "2" puan olarak kaydedildi. Şiddetli inflamasyon durumlarında ise belirgin kızarıklık, ödem, spontan kanama eğilimi ve ülserasyon gözlenen vakalar maksimum puan olan "3" ile değerlendirildi.

3.5 Dişeti Oluşu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

DOS ve tükürük örneği toplama işlemi, her hasta için 10-12 saat açlığın ardından sabah 09:00-10 saatleri arasında yapıldı. Klinik periodontal ölçümlerin tamamlanmasından en az 24 saat sonra, her çalışma grubuna özgü kriterlere uygun olarak DOS örnekleri toplandı. Periodontal olarak sağlıklı bireylerde, sondlamada kanama görülmeyen, klinik ataşman kaybı bulunmayan ve sondlama cep derinliği 3 mm'nin altında olan dişlerden örnekler alınırken, gingivitis grubunda ise örnekleme için sondlamada kanama gösteren, ataşman kaybı olmayan ve cep derinliği 3 mm'yi geçmeyen diş yüzeylerinden elde edildi. Periodontitis hastalarında ise örnekler, sondlamada kanamanın eşlik ettiği, minimum 4 mm klinik ataşman kaybı bulunan ve en az 5 mm sondlama cep derinliğine sahip periodontal bölgeden toplandı. Öncelikle, örnek alınacak bölge pamuk rulolar kullanılarak yumuşak bir şekilde izole edildi. Ardından, seçilen dişlerin üzerindeki supragingival plaklar steril kretuarlar (Hu-Friedy, Manufacturing Co. Inc, Chicago, ABD) ile dikkatlice temizlendi ve hafif hava su spreyi kullanılarak kurutma işlemi yapıldı. DOS örnekleri toplamak için özel olarak tasarlanmış boyutları ve emiciliği standart olan 2x14 mm ebatlarındaki kağıt stripler (Periopaper®, Oroflow Incorporated, New York, ABD) kullanıldı. Bu stripler, gingival

oluk veya periodontal cep girişine 1-2 mm'yi geçmeyecek şekilde nazikçe yerleştirildi (Jin vd., 2000). Örnek toplama sürecinde kan veya tükürük bulaşması tespit edilen örnekler ise çalışma kapsamına alınmadı. Toplanan her bir kağıt strip üzerindeki diş eti sıvısı miktarı, Periotron 8000 ölçüm cihazı (Oralflow Inc, Plainview, NY, USA) kullanılarak hassas bir şekilde değerlendirildi. Ölçümler sırasında, stripler cihaza yerleştirilerek sıvı miktarı dijital olarak okundu ve bu veriler doğrudan bilgisayar ortamına mikrolitre (μ l) cinsinden aktarıldı. Örnekler ependorf tüp içerisine konuldu ve ELISA analizine kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3.6 Tükürük Örneklerinin Toplanması

Çalışmada tüm katılımcılardan başlangıçta uyarılmamış tükürük örnekleri toplandı. Örnek alma işlemi standart bir protokol izlenerek gerçekleştirildi. Katılımcılar rahat bir ortamda dik oturtularak öncelikle ağızları distile su ile çalkatıldı ve tükürmeleri istendi. Ardından ağızda kalan tükürüğü yutmaları talimatı verildi ve 5 dakika bekleme süresi tanındı. Bekleme süresinin ardından katılımcılara steril falcon tüpleri verilerek 5 dakika boyunca ağızlarında biriken tükürüğü tükürmeleri istendi (Navazesh, 1993). Toplanan tükürük hacmi mililitre cinsinden ölçüldü ve bu değer toplama süresine (5 dakika) bölünerek tükürük akış hızı mL/dk olarak hesaplandı. Ölçümler tamamlandıktan sonra her örnekten 1.5 ml'lik örnekler alınarak steril ependorf tüplerine aktarıldı ve analiz aşamasına kadar -80°C 'de saklandı.

3.7 Biyokimyasal Analiz

Çalışmada elde edilen örneklerde ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile IL-36 α seviyelerinin ölçümü, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. araştırma laboratuvarında Prof. Dr. Tülin BAYRAK tarafından yapıldı. Tükürük ve diş eti oluğu sıvısı IL-36 α konsantrasyonları Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human IL-36 α ELISA kit (CUSABIO TECHNOLOGY LLC, Cat No. CSB-EL011617HU, Houston, TX 77054, USA) ile double-antibody sandwich method enzim immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25°C) bekletildi.

Kağıt şeritlerden DOS ayrıştırılması işlemi; 100 µl fosfatla tamponlanmış salinin (PBS) yerleştirilebileceği küçük ependorf tüpü içerisine (0.5 ml'lik) turuncu kısımdan tutularak periopaper yerleştirildi. İçerisinde periopaper bulunan küçük ependorf tüpü içine 100 µl PBS+sığır serum albümini bulunan çözelti konuldu ve +4°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Bu şekilde alınan DOS'un periopaperden ayrışması sağlandı. Küçük ependorf tüpünün ağzı kapalı şekilde ters çevrilip ve sıvının kapak kısmında toplanması sağlandı. İşlem sırasında, steril bir dikiş iğnesi alevde ısıtılarak 0.5 ml'lik mikro tüpün alt kısmına delik açıldı ve bu tüp, üst kısmı kesilmiş 1.5 ml'lik daha büyük bir mikro tüpün içine, küçük tüpün tabanı büyük tüpün dibine temas edecek şekilde yerleştirildi. Santrifüj işlemi için hazırlanan iç içe geçmiş tüpler, mikrosantrifüj cihazına yerleştirilerek +4°C'de 10.000 xg'lik bir kuvvetle 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Bu işlem sonucunda, periopaperden ayrılan sıvı (DOS) dıştaki 1.5 ml'lik tüpte birikti. Santrifüj tamamlandıktan sonra, büyük tüpte toplanan sıvı steril bir enjektör yardımıyla aspire edilerek yeni bir 1.5 ml'lik mikro tüpe aktarıldı ve tüp kapağı kapatılarak muhafaza edildi. Tükürük numunelerinin işlenmesi için örnekler önce 5.000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüjlenerek çökelti ve süpernatant kısımlarına ayrıldı. Çökeltiye zarar vermeden dikkatlice pipetlenen süpernatant kısmı temiz bir mikro tüpe alındı. ELISA plakasında boş kontrol, kalibrasyon standartları ve deney örnekleri için ayrılan kuyucuklara, her birinden 100 µL eklenerek standartlar ve örnekler eşit şartlarda işleme tabi tutuldu. ELISA prosedürü kapsamında, standart serilerinden (S1'den S7'ye kadar) ve deney örneklerinden her bir kuyucuğa 100 mikrolitre (µL) eklenerek plaka 37°C'de 80 dakika süreyle inkübe edildi. Inkübasyon periyodunun tamamlanmasının ardından, plaka otomatik plaka yıkama cihazı kullanılarak her bir kuyucuk 200 µL yıkama tamponu ile üç kez yıkandı. Sonraki aşamada, tüm kuyucuklara 100 µL çalışma konsantrasyonunda biotinile işaretli antikor çözeltisi ilave edildi ve plaka 37°C'de 50 dakika süreyle inkübasyona tabi tutuldu. Bu inkübasyon sonrasında, otomatik plaka yıkayıcı cihaz yardımıyla her bir kuyucuk 200 µL yıkama tamponu ile üç defa yıkandı.

Plakanın kurumasının ardından, tüm kuyucuklara 100 µL streptavidin-bağlı horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı eklenerek 37°C'de 50 dakika inkübasyon gerçekleştirildi. Bu işlemi takiben, otomatik yıkayıcı kullanılarak her kuyucuk 200 µL yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Kurutma sonrasında, her bir kuyucuğa 90 µL

TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidin) substrat çözeltisi ilave edilerek 37°C'de 20 dakika süreyle ışıktan korunmuş ortamda inkübasyon yapıldı. Reaksiyon, 50 µL stop çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve mikropalak karıştırıcıda 1 dakika homojenizasyon sağlandı.

Optik yoğunluk ölçümleri, mikropalak okuyucu cihaz kullanılarak 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. İnsan IL-36α protein konsantrasyonları, hazırlanan standart eğriye göre hesaplanarak ng/mL biriminde ifade edildi. Kullanılan kitin analitik performans parametreleri şu şekilde belirlenmişti: 0.094 ng/mL tespit sınırı ve 0.156-10 ng/mL ölçüm aralığı. Yöntemin tekrarlanabilirliği; seriler arası %CV <10 ve seri içi %CV <8 olarak bulundu. Yüksek konsantrasyonlu örneklerin doğruluğu, tekrarlı ölçümlerle validasyonu yapılarak onaylandı.

3.8 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler Shapiro–Wilk test ile normal dağılıma uygunluk yönünden incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uygun olmayan verilerde ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından normal dağılıma uymayan verilerin analizinde tüm grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis test ile istatistiksel anlamlı farkın bulunduğu grupların ikili karşılaştırmaları ise Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Cinsiyet açısından gruplar arası karşılaştırma Ki-kare test ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek ve Bonferroni düzeltilmeli yapılan analizlerde $P < 0,008$ istatistiksel anlamlı kabul edildi. Diğer tüm istatistiksel verilerin anlamlılık düzeyleri $P < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 80 gönüllünün (20 Evre III Derece B periodontitis, 20 Evre III Derece C periodontitis, 20 gingivitisli, 20 periodontal olarak sağlıklı birey) gruplara göre yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1 Gruplara ait cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları

	Kontrol (n=20)	Gingivitis (n=20)	Evre III Derece B Periodontitis (n=20)	Evre III Derece C Periodontitis (n=20)	P
Cinsiyet (n)					
<i>Kadın</i>	10	10	10	10	
<i>Erkek</i>	10	10	10	10	
Yaş (yıl)	38.45±7.56	39.10±11.00	41.75±4.71	44.05±8.39	>0.05

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

Çalışmamızda sağlıklı grupta yer alan bireylerin (10 kadın, 10 erkek) yaş ortalamaları 38.45±7.56; gingivitisli bireylerin (10 kadın 10 erkek) yaş ortalamaları 39.10±11.00, Evre III Derece B periodontitisli bireylerin (10 kadın 10 erkek) yaş ortalamaları 41.75±4.71, ve Evre III Derece C periodontitisli bireylerin (10 kadın 10 erkek) yaş ortalamaları 44.05±8.39 olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P>0.05$).

4.2 Klinik Bulgular

Çalışma gruplarında tüm ağza ait Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAS değerleri grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.2’de gösterildi.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre tüm ağza ait Pİ, Gİ, SKİ değerleri tüm periodontitis ve gingivitis gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.001$). SKİ değerleri ayrıca tüm periodontitis grupları ile karşılaştırıldığında gingivitis grubunda anlamlı olarak daha düşük olarak ($P<0.05$), periodontitis grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Tüm ağız SCD ve KAS değerleri

incelendiğinde, gingivitis ve sağlıklı kontrol gruplarına göre tüm periodontitis gruplarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($P<0.001$), diğer taraftan gingivitis ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Ayrıca periodontitis grupları karşılaştırıldığında, Derece B'ye göre Derece C grubunda tüm ağız KAS ve SCD değerleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. ($P>0.05$).

Tablo 4.2 Gruplara ait tüm ağız klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması

İndeksler	Kontrol (n=20)	Gingivitis (n=20)	Evre III	Evre III
			Derece B Periodontitis (n=20)	Derece C Periodontitis (n=20)
PI	0.23±0.04	1.45±0.34 ^a	1.66±0.37 ^a	1.73±0.42 ^a
GI	0.24±0.21	1.40±0.29 ^a	1.69±0.42 ^a	1.59±0.29 ^a
SKİ (%)	0.00±0.00	45.63±15.77 ^a	69.80±12.21 ^{ab}	70.33±12.65 ^{ab}
SCD (mm)	1.39± 0.22	1.53± 0.39	3.28± 0.53 ^{ab}	4.04± 0.66 ^{abc}
KAS (mm)	1.39± 0.22	1.53±0.39	4.10±0.62 ^{ab}	5.06±0.61 ^{abc}

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

PI: Plak İndeks, GI: Gingival İndeks, SKİ: Sondalamada Kanama İndeksi, SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

^a Sağlıklı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

^b Gingivitis grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

^c Derece B grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

Çalışma gruplarında örnek alınan dişe ait Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAS değerleri ile DOS hacimleri grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.3'de gösterildi. Anlamlı istatistiksel değerlendirme sonucuna göre örnek alınan dişe ait Pİ, Gİ, SKİ değerleri tüm periodontitis ve gingivitis gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Örnek alınan dişte SKİ

değerleri açısından tüm periodontitis ve gingivitis grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Örnek alınan dişe ait SCD ve KAS değerleri incelendiğinde, gingivitis ve sağlıklı kontrol gruplarına göre tüm periodontitis gruplarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($P<0.001$), gingivitis ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Ayrıca periodontitis grupları karşılaştırıldığında, Derece B'ye göre Derece C grubunda örnek alınan diş KAS ve SCD değerleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($P>0.05$).

Tablo 4.3 Gruplara ait örnek alınan dişlerden ölçülen klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması

İndeksler	Kontrol (n=20)	Gingivitis (n=20)	Evre III Derece B Periodontitis (n=20)	Evre III Derece C Periodontitis (n=20)
PI	0.14±0.18	1.89±0.18 ^a	1.96±0.53 ^a	1.85±0,48
GI	0.00±0.00	1.96±0.23 ^a	2.24±0.33 ^a	2.04±0.35 ^a
SKİ (%)	0.00±0.00	93.33±12.57 ^a	95.83±9.17 ^a	90.01±14.70 ^a
SCD (mm)	1.60±0.28	1.73±0.52	4.43±0.42 ^{ab}	5.34±0.84 ^{abc}
KAS (mm)	1.60±0.28	1.73±0.52	5.23±0.61 ^{ab}	6.87±0.94 ^{abc}
DOS hacmi (µl)	0.07 ± 0.05	0.76±0.20 ^a	1.02±0.13 ^{ab}	1.11±0.14 ^{ab}

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

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeksi, SKİ: Sondalamada Kanama İndeksi, SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, DOS: Dişeti oluğu sıvısı.

^a Sağlıklı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

^b Gingivitis grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

^c Derece B grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

Ayrıca gruplar arasında örnek alınan dişe ait DOS hacimleri karşılaştırıldığında, tüm periodontitis ve gingivitis gruplarında sağlıklı kontrollere göre ve tüm periodontitis gruplarında gingivitis grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Periodontitis grupları arasında DOS hacim değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Gruplara ait tükürük akış hızları (TAH) Tablo 4.4’de verildi. TAH açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0.05$).

Tablo 4.4 Gruplara ait tükürük akış hızı (TAH) verilerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	Gingivitis (n=20)	Evre III Derece B Periodontitis (n=20)	Evre III Derece C Periodontitis (n=20)	P
TAH (ml/dk)	0.68±0.15	0.69±0.24	0.72±0.12	0.74±0.34	>0.05

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

4.3 Biyokimyasal Bulgular

Çalışma gruplarına ait tükürük örneklerinden ölçülen IL-36 α seviyelerinin ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.5 Gruplara ait tükürük IL-36 α sitokin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	Kontrol (n=20)	Gingivitis (n=20)	Evre III Derece B Periodontitis (n=20)	Evre III Derece C Periodontitis (n=20)
IL-36α (ng/ml)	0.253 ± 0.088	0.558 ± 0.327 ^a	0.806 ± 0.570 ^a	0.835 ± 0.553 ^a

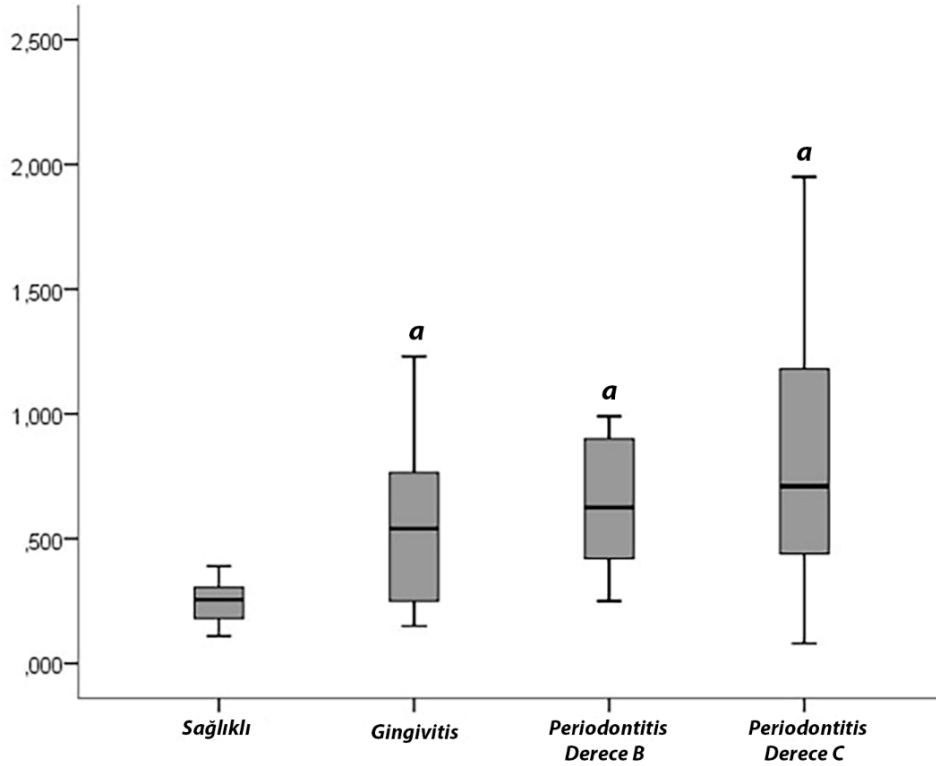
Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

^a Sağlıklı grubyyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

Çalışmamızın tükürük IL-36 α seviyeleri incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubuna göre tüm periodontitis ve gingivitis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Tüm periodontitis ve gingivitis grupları kendi aralarında kıyaslandığında tükürük IL-36 α seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$) (Şekil 4.1)

Şekil 4.1 Tükürük IL-36 α seviyelerinin grafiği



a Sağlıklı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var

Çalışma gruplarına ait DOS örneklerinden ölçülen IL-36 α total miktarı ve konsantrasyonlarının ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.6 Gruplara ait IL-36 α sitokinin DOS total miktarları ve konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Grup	IL-36 α	
	Total miktar (ng)	Konsantrasyon (ng/ μ l)
Kontrol (n=20)	0.027 \pm 0.015	0.535 \pm 0.404
Gingivitis (n=20)	0.063 \pm 0.053 ^a	0.092 \pm 0.084 ^a
Evre III Derece B Periodontitis (n=20)	0.147 \pm 0.064 ^{ab}	0.147 \pm 0.068 ^{ab}
Evre III Derece C Periodontitis (n=20)	0.223 \pm 0.134 ^{ab}	0.204 \pm 0.116 ^{ab}

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

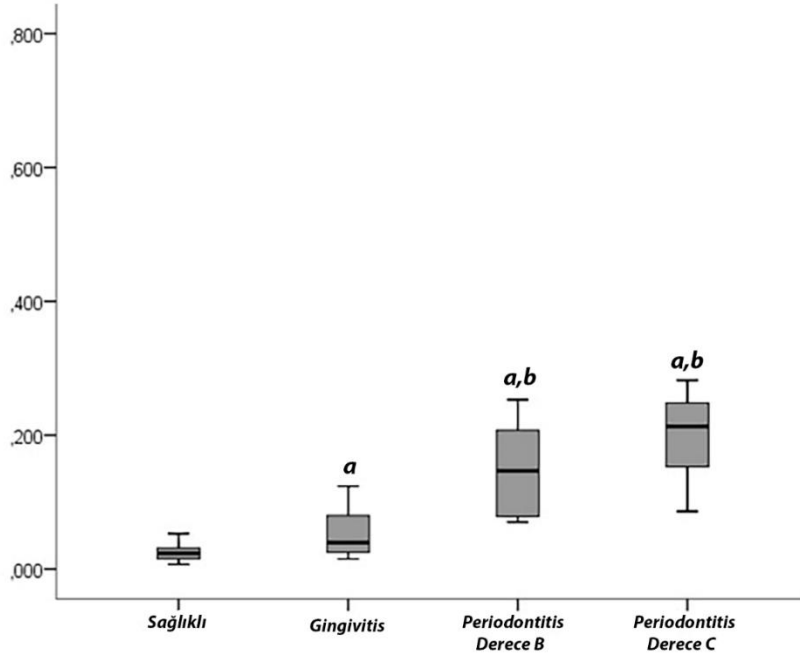
DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

^a Sağlıklı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

^b Gingivitis grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Kruskal-Wallis test, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

Çalışmamızın DOS IL-36 α total miktarları değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol grubuna göre tüm periodontitis ve gingivitis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($P < 0.05$). Ayrıca gingivitis grubu ile karşılaştırıldığında tüm periodontitis gruplarında DOS IL-36 α total miktarları anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($P < 0.05$). Ancak periodontitis grupları arasında DOS IL-36 α total miktarları açısından anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($P > 0.05$) (Şekil 4.2).

Şekil 4.2 DOS IL-36α total miktarlarının grafiği

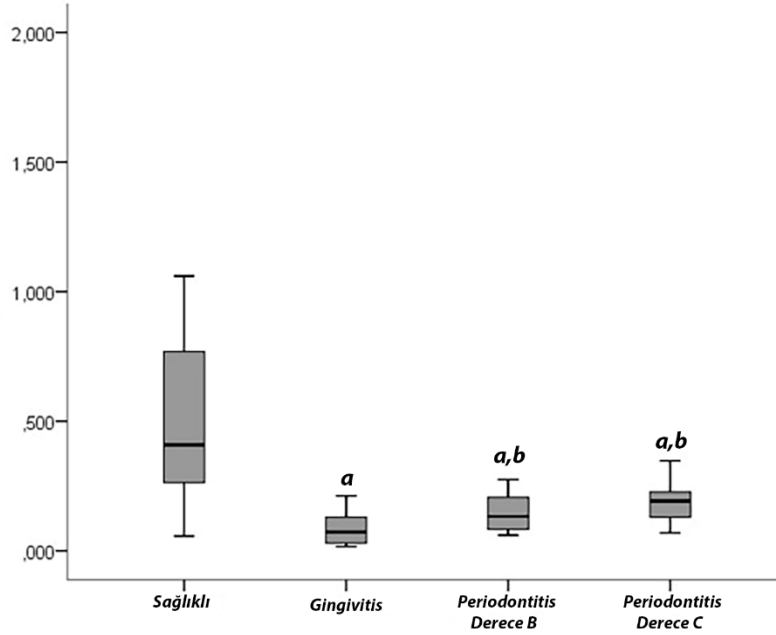


^a Sağlıklı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var

^b Gingivitis grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var

Çalışmamızın DOS IL-36α konsantrasyonları değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol grubuna göre tüm periodontitis ve gingivitis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Ayrıca gingivitis grubu ile karşılaştırıldığında tüm periodontitis gruplarında DOS IL-36α konsantrasyonları anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($P<0.05$). Ancak periodontitis grupları arasında DOS IL-36α konsantrasyonları açısından anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($P>0.05$) (Şekil 4.3).

Şekil 4.3 DOS IL-36α konsantrasyonlarının grafiği



^a Sağlıklı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var

^b Gingivitis grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var

Periodontitisli bireylerde derin sondalanabilir cep sayısı IL-36α seviyeleri ile karşılaştırıldığında, sadece 6mm'den büyük SCD olan bölgelerinde 4-6 mm SCD olan bölgelere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek DOS IL-36α total miktarları olduğu saptandı ($P<0.05$). 4-6 mm ve >6 mm SCD bölgeleri karşılaştırıldığında DOS IL-36α konsantrasyonları ve tükürük IL-36α seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($P>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Periodontitisli gruplarda derin sondalanabilir cep derinliği ile IL-36α seviyeleri arasındaki karşılaştırmalar

SCD	DOS IL-36α (Total miktar)	DOS IL-36α (Konsantrasyon)	Tükürük IL-36α
4-6 mm	0.151 ± 0.06	0.149 ± 0.066	0.836 ± 0.576
>6 mm	0.223 ± 0.138 ^a	0.205 ± 0.120	0.803 ± 0.545

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

SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği, DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

^a 4-6 mm grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık var (Mann Whitney U testi).

4.4 Korelasyonlar

Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerin tükürük ve DOS'taki IL-36 α değerleri ile klinik parametreleri (GI, SCD, KAS) arasındaki ilişkiyi gösteren Spearman'ın sıralama korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.7'de verildi.

Tablo 4.8 Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tükürük ve DOS IL-36 α seviyeleri ile GI, SCD, KAS klinik parametreleri verileri arasındaki Spearman'ın sıralama korelasyonları

		GI	SCD	KAS
DOS IL-36α	r	.555*	.724*	.759*
(Total miktar)	p	.000	.000	.000
DOS IL-36α	r	.410*	-.135	-.095
(Konsantrasyon)	p	.000	.232	.400
Tükürük IL-36α	r	.583*	.434*	.452*
	p	.000	.000	.000

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

GI: Gingival İndeks, SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, DOS: Dişeti oluğu sıvısı.

r: Korelasyon katsayısı, p: anlamlılık düzeyi

Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, DOS IL-36 α total miktarları ve tükürük IL-36 α seviyeleri ile GI, SCD ve KAS değerleri arasında güçlü pozitif korelasyonların olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Diğer taraftan DOS IL-36 α konsantrasyonları ile GI değeri arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu belirlenirken ($P<0.001$), SCD ve KAS değerleri arasında anlamlı olmayan negatif korelasyonlar olduğu belirlendi ($P>0.05$).

5. TARTIŞMA

Periodontal patojenler, kolonizasyon, doku invazyonu ve besin temini için hyalüronidazlar, kollajenazlar ve proteazlar gibi doku yıkıcı enzimler üretmektedir. Bu mikroorganizmalara maruz kalan periodonsiyumda gelişen inflamatuvar yanıt sonucunda lenfositler, nötrofiller, fibroblastlar, monosit/makrofajlar, endotelial hücreler, keratinositler, epitelyal hücreler ve osteoblastlardan konak enzimleri, sitokinler ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörler salınmaktadır (Kinane vd., 2001; Kirkwood vd., 2007). Bu koruyucu immün yanıt, periodontal dokuları patojenlerin derin dokulara ilerlemesine karşı savunurken, ne yazık ki aynı zamanda çevredeki sağlıklı hücelere ve ekstrasellüler matriks yapılarına da zarar veren bir durum ortaya çıkarmaktadır (Kinane ve Attström, 2005). Periodontal araştırmalarda son yıllarda gözlenen temel değişim, etken bakterilerin rolünden ziyade konak bağışıklık sisteminin verdiği yanıtın patogenezdaki kritik öneminin anlaşılması yönünde olmuştur (Newman MG, 2023). Periodontal hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahip olan sitokinlerin, her birinin gerçek rolü halen tam olarak açıklanmış değildir (Fujita vd., 2012; Fu vd., 2013). Son dönemde tanımlanan bir sitokin olan IL-36 α 'nın periodontal hastalık durumundaki rolü açık olmayarak kalmıştır. Bu çalışma periodontal sağlık, gingivitisli, orta ve şiddetli periodontitisli bireylerin DOS ve tükürüğünde IL-36 α seviyelerini belirlemeyi ve aynı zamanda klinik parametreler ile ilişkisini incelemeyi amaçlamıştır. Bu çalışma ile ilk defa, periodontal olarak sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında periodontitisli ve gingivitisli bireylerin DOS ve tükürüğünde IL-36 α seviyelerinin daha yüksek olduğu ve klinik parametreler ile arasında pozitif korelasyonlar olduğu gösterilmiştir.

DOS, inflamatuvar bir eksüda olup mikrobiyal ürünler ve konak yanıt bileşenlerini içermektedir (Griffiths, 2003). DOS'ta konak yanıtına bağlı moleküllerin artış veya azalış göstermesi, periodontal hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Toker vd., 2008; de Lima Oliveira vd., 2012). DOS'un biyokimyasal ve immünolojik analizi, periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde önemli bir araçtır (Armitage, 2004). DOS örnekleminin non-invaziv, tekrarlanabilir ve hastalıklı bölgelerden doğrudan bilgi sağlayabilme gibi avantajları bulunmaktadır (Nakashima vd., 1996). Periodontal hastalıkların aktivitesinin belirlenmesinde sitokinlerin DOS'daki toplam miktarının konsantrasyon miktarından

daha önemli olduğu belirtilmiştir (Erdemir vd., 2004). Bunun nedeni, DOS hacmindeki artışın sitokin konsantrasyonunu dilüe etmesi ve klinik olarak daha güvenilir bir parametre olarak total miktarın kullanılmasıdır (Tsai vd., 1995; Champagne vd., 2003). Bu nedenlerden dolayı mevcut çalışmada DOS örnekleri elde edilmiş ve DOS verileri toplam miktar üzerinden değerlendirilmiştir.

Tükürük, periodontal dokulardaki lokal ve sistemik inflamasyonu yansıtan biyobelirteçleri içermesi nedeniyle önemli bir biyolojik sıvıdır (Miller vd., 2006; Nishida vd., 2006; Ng vd., 2007). Kolay toplanabilir, non-invaziv ve uzun süreli izleme imkânı sunması, tükürüğü periodontal hastalıkların aktivitesinin belirlenmesinde ideal bir materyal haline getirmektedir (Kaufman ve Lamster, 2000). Tükürük örnekleri, uyarılmış veya uyarılmamış şekilde toplanabilir. Uyarılmış tükürükte akış miktarı artarak tükürük içeriğini dilüe ettiği için çalışmamızda uyarılmamış tükürük örnekleri toplanmıştır (Navazesh, 1993).

ELISA, serum, DOS veya tükürük gibi vücut sıvılarındaki moleküllerin kantitatif ve kalitatif analizi için kullanılan hassas bir biyokimyasal testtir. Antijen-antikor etkileşimine dayalı olarak renk veya floresans değişiminin ölçülmesiyle çalışmaktadır (Jaedicke vd., 2012, 2016). Sandwich ELISA, yüksek özgüllük ve hassasiyeti nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (Shah ve Maghsoudlou, 2016). Bu nedenle çalışmamızda Sandwich ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Periodontal hastalıkların gelişim sürecini ve ağız sıvılarındaki biyolojik belirteç düzeylerini etkileyen önemli faktörlerden biri de sistemik sağlık durumudur. Diyabet, romatoid artrit, kalp-damar hastalıkları ve inflamatuvar solunum yolu rahatsızlıkları gibi sistemik hastalıklar, periodontal patolojilerin seyrini ve biyobelirteç profillerini önemli ölçüde değiştirebilmektedir (King, 2008; Cullinan ve Seymour, 2013). Sigara kullanımının da bu süreç üzerinde belirgin etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalar, sigara içen bireylerin dişeti oluğu sıvısında IL-4, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokin seviyeleri ile serum IgG ve IgA düzeylerinin, sigara kullanmayanlara göre anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (Giannopoulou vd., 2003; Al-Ghamdi ve Anil, 2007). Hamilelik döneminde yaşanan hormonal değişimler de periodontal sağlığı etkileyen önemli bir faktördür. Gebelik sürecinde görülen seks hormonlarındaki dalgalanmalar, dental plağa karşı gelişen inflamatuvar yanıtı modifiye edebilmekte ve genellikle gingivitisle sınırlı kalsa da, bazı

durumlarda periodontitis riskinde artışa neden olabilmektedir (Vittek vd., 1979; Ojanotko and ve Harri, 1982).Sistemik olarak uygulanan antienflamatuvar ilaçlar ve antibiyotik tedavilerinin periodontal dokulardaki inflamasyon şiddetini ve doku yıkımını azalttığı, aynı zamanda dişeti oluğu sıvısının hacmi ve biyokimyasal içeriğinde değişikliklere yol açtığı bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (Sakellari vd., 2000; Reddy vd., 2003; Sekino vd., 2005; Herrera vd., 2008). Bu nedenle mevcut çalışmada; aktif sistemik hastalığı bulunanlar, gebeler, son altı ayda antibiyotik kullananlar ve daha önce periodontal tedavi görmüş bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu titiz dışlama kriterleri, araştırma sonuçlarının güvenilirliğini artırmak ve standart bir değerlendirme yapabilmek amacıyla özellikle belirlenmiştir.

Bu çalışma, periodontal ve peri-implant hastalıkların tanı ve sınıflandırılmasına yönelik güncel kriterleri belirlemek amacıyla 2017 yılında düzenlenen uluslararası konsensus çalıştayında kabul edilen sınıflandırma sistemine uygun olarak tasarlanmıştır (Papapanou vd., 2018;Tonetti vd., 2018). Araştırmamızda özellikle Evre III periodontitis hastaları incelenmiş olup, bu grupta orta (Derece B) ve hızlı (Derece C) ilerleme gösteren alt gruplar dahil edilmiştir. Evre III'ün seçilmesindeki temel bilimsel gerekçe, bu evredeki periodontal yıkımın Evre I ve II'ye kıyasla daha belirgin ve ileri düzeyde olmasıdır. Ayrıca, Tonetti vd. (2018)'nin yaptığı çalışmalar da dikkate alındığında, Evre IV periodontitis vakalarının klinik pratikte daha nadir görüldüğü ve bu hastalarda mevcut diş kayıpları nedeniyle dişeti oluğu sıvısı örneği alınabilecek uygun bölge sayısının sınırlı olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda bireylerin periodontal durumunu değerlendirmek amacıyla Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAS parametreleri incelenmiştir. Mevcut çalışmada, tüm ağız ve örnek alınan dişlerden elde edilen Gİ, Pİ ve SKİ değerleri incelendiğinde sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitis ve gingivitis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Periodontitis gruplarında tüm ağız SKİ değerleri, gingivitis grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tüm ağız ve örnek alınan dişlerdeki SCD ve KAS değerleri açısından yapılan karşılaştırmada ise periodontitis gruplarının hem gingivitis hem de sağlıklı gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek değerler sergilediği ancak gingivitis ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılıkların olmadığı gözlemlenmiştir. Periodontitisli grupların periodontal

durumları karşılaştırıldığında Pİ, Gİ, SKİ değerlerinde farklılık gözlenmezken tüm ağız ve örnek alınan dişlerdeki SCD ve KAS değerlerinin Derece B ile kıyasla Derece C periodontitiste anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Öngöz Dede vd. (2017)'nin yapmış oldukları çalışmalarında Pİ, Gİ, SCD, SKİ ve KAS başlangıç değerlerinin periodontitisli ve gingivitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu rapor edilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda da Pİ, Gİ, SCD değerlerinin hem periodontitisli hem de gingivitisli hastalarda sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Keles Yucel vd., 2022; Korkmaz vd., 2024). Çalışmamızın klinik parametre verileri ile bu çalışmaların (Öngöz Dede vd., 2017; Keles Yucel vd., 2022; Korkmaz vd., 2024) elde ettiği bulgular arasında önemli bir paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda periodontitisli bireylerde SCD ve KAS değerlerinin yüksek olması ve ayrıca Derece C periodontitisli bireylerde değerlerin daha yüksek belirlenmesi gözlenen periodontal doku yıkımının şiddetini ortaya koyması açısından dikkat çekicidir.

DOS hacim verileri değerlendirildiğinde, periodontitis ve gingivitis gruplarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve hatta periodontitis gruplarındaki değerlerin ise gingivitis gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Önceki çalışmalarda periodontitis hastalarında DOS hacimlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Toyman vd., 2015; Keles Yucel vd., 2022; Afacan vd., 2024). Verilerimiz bu çalışmalar ile uygunluk göstermektedir. Çalışmamız periodontal hastalıkların şiddetinin ve doku yıkımının artışı ile DOS hacminde de artış beklendiğinin kanıtını bir kez daha göstermiş oldu.

IL-1 ailesinin bir üyesi olan IL-36, kalıtsal ve adaptif immün cevaplarda önemli bir rol oynayan, dokulardaki inflamasyonu önleyen ve sağlık durumunun sürdürülmesini sağlayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir (Sugiura vd., 2024). IL-36 sitokin ailesi içindeki dengelerde değişimlerin tüm vücutta kontrolsüz inflamatuvar cevaplara neden olabileceği ve IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$ inhibisyonunun çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olma potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir (Sugiura vd., 2024). Aktif sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında plazma IL-36 α konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde arttığı ve bu artışın

hastalık aktivitesi ile yüksek plazma IL-10 düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Gresnigt ve van de Veerdonk, 2013). Diğer taraftan Sjögren sendromlu hastalarda hem serumda hem de tükürük bezlerinde artmış IL-36 α seviyeleri tespit edilmiş olup, bu artışın IL-17A ve IL-22 serum seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Ramadas vd., 2012; Gresnigt ve van de Veerdonk, 2013). Üstelik sinoviyal doku incelemelerinde, özellikle CD138-pozitif plazma hücrelerinde eksprese edilen IL-36 α 'nın psöriyatik artrit (PsA) ve romatoid artrit (RA) hastalarında osteoartrit (OA) hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek seviyelerde olduğunu ve IL-36 α 'nın inflamatuvar artropatilerin patogeneğinde önemli bir mediatör olabileceğini rapor etmişlerdir (Frey vd., 2013). İlave olarak intratrakeal IL-36 α uygulamasının, CXCL1 ve CXCL2 gibi nötrofil kemokinlerinin upregülasyonuna ve hem sağlıklı hem de IL-1 $\alpha\beta$ eksik farelerin akciğerlerinde IL-36R ekspresyonunun artışına yol açtığı ve IL-36 sinyalizasyonunun IL-1 α veya IL-1 β 'dan bağımsız olarak nötrofil migrasyonunun indüklenmesinde rol oynayabileceğini rapor etmişlerdir (Ramadas vd., 2012). Ayrıca IL-36 α 'nın adipoz dokuda da eksprese edildiğini ve adipoz doku gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceğini, özellikle IL-36 α ve IL-36 β 'nın inhibisyonunun, PPAR γ ekspresyonu üzerindeki baskılayıcı etkiyi ortadan kaldırarak diyabet tedavisinde kullanılan PPAR γ agonistleri ile sinerjistik etki yaratabileceğine dair hipotezler öne sürülmüştür (van Asseldonk vd., 2010).

Hyun vd (2016) yürüttüğü çalışmada, *P. gingivalis*'e maruz kalan insan oral epitel hücrelerinde IL-36 γ 'nın güçlü bir şekilde indüklendiği, buna karşılık IL-36 α ve IL-36 β ekspresyonlarında önemli bir artış gözlenmediği tespit edilmiştir. Yazarlar ayrıca salgılanan IL-36 γ 'nın iki temel fonksiyonel etki mekanizmasının bulunduğunu ve bunların birincisinin, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri üzerinde etkili olmasıyken, ikincisinin ise aynı epitel hücreleri üzerinde otokrin bir etki göstererek IL-8 ve CXCL1 gibi nötrofil kemotaktik faktörlerinin yanı sıra CCL20 ve IL-6 gibi Th17 hücrelerini destekleyen moleküllerin salınımını arttırması olduğunu rapor etmişlerdir (Huynh vd., 2016). Bu immün yanıt sırasında aktive olan Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17'nin oral epitel hücrelerinde ek IL-36 γ üretimini tetiklemesi, inflamatuvar yanıtı daha da güçlendiren pozitif bir geri bildirim döngüsü oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (Huynh vd., 2016). Ayrıca Heath vd. (2019)'nın yaptıkları çalışmada, IL-36 γ 'nın dişeti epitel hücreleri tarafından MMP9 ve NGAL

salgılanmasını da uyardığını ortaya koymuştur. *T. denticola* enfeksiyonuna maruz kalan gingival keratinositlerde gen ekspresyon profilini inceleyen farklı bir çalışmada, en belirgin artış gösteren sitokinin IL-36 γ olduğu belirlenmiştir (Hinson vd., 2022). Başka bir güncel çalışma ise gingivitis sırasında artan IL-36 γ proteininin dişeti dokusundaki fibroblastları uyararak nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin bölgeye toplanmasını sağladığını göstermiştir (Liu vd., 2024). Kurşunlu vd. (2015)'nin yaptığı çalışmada ise periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli, kronik periodontitisli ve generalize agresif periodontitisli bireylerin DOS IL-36 γ ve IL-36 β düzeyleri incelenmiş ve gruplar arasında toplam DOS IL-36 γ miktarı açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, generalize agresif periodontitis grubunda toplam DOS IL-36 β seviyelerinin sağlıklı kontrol, gingivitisli ve kronik periodontitis grubuna kıyasla daha yüksekken gingivitis ve sağlıklı kontrol gruplarının benzerlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yazarlar bu verilerinin ışığında IL-36 β düzeylerinin özellikle agresif periodontitis formlarında farklı bir patogenetik rol üstlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (Kurşunlu vd., 2015). Diğer taraftan Gürsel vd. (2024)'nin IL-36 γ DOS seviyelerini kronik periodontitis, gingivitis ve sağlıklı hastalarda karşılaştırdıkları çalışmalarında, kronik periodontitisin total seviyeleri sağlıklı ve gingivitis grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu, sağlıklı ve gingivitis grupları arasında ise anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Üstelik Albashir (2022) tarafından yürütülen çalışmada ise, diyabetik ve non-diyabetik periodontitisli bireylerde periodontal tedavi öncesi ve tedaviden 6 hafta sonra DOS ve serum IL-36 β seviyeleri karşılaştırılmış ve diyabetik periodontitis grubunda hem sistemik sağlıklı periodontitisli bireylere hem de periodontal ve sistemik olarak sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek IL-36 β seviyeleri olduğunu ve tedavi sonrasında bu seviyelerin anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Yazar verilerinin IL-36 β 'nın diyabetle komplike olmuş periodontitis vakalarında özel bir patogenetik öneme sahip olabileceğine işaret ettiğini ileri sürmüştür.

Çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde, DOS'taki total IL-36 α miktarlarının gingivitis grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre periodontitis gruplarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve ayrıca periodontitis grupları arasında da şiddeti arttıkça bu seviyelerin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca gingivitis grubunda DOS IL-36 α total miktarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı daha

yüksek olduğu belirlenmiştir. Üstelik sondalanabilir cep derinliği 6mm'den yüksek olan dişlerde DOS IL-36 α total miktarlarının SCD'nin 4-6mm olan bölgelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tükürük IL-36 α seviyeleri incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubuna göre gingivitis ve tüm periodontitis gruplarında anlamlı daha yüksek olduğu ancak periodontal hastalıklı bireyler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda başlangıç klinik parametreler ile DOS ve tükürük IL-36 α seviyeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, Gİ, SCD, KAS ile IL-36 α 'nın DOS total miktarları ve tükürük seviyeleri arasında pozitif korelasyonlar olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın verilerini tartışabileceğimiz herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Mevcut periodontoloji literatüründe, IL-36 ile periodontal durum arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların oral epitel hücre kültürleri ve DOS sıvısı üzerine yapıldığı ve bu çalışmalarda sıklıkla IL-36 β ve IL-36 γ seviyelerinin incelendiği görülmüştür (Kurşunlu vd., 2015; Huynh vd., 2016; Cloitre vd., 2019; Heath vd., 2019; Gürsel vd., 2024). Diğer taraftan periodontal hastalık durumunda tükürük IL-36 seviyelerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızın IL-36 α 'nın periodontal hastalıklardaki rolünü DOS ve tükürük örneklerinde araştıran ilk çalışmalardan biri olduğu ileri sürülebilir. Periodontoloji literatüründe IL-36 α seviyelerini inceleyen ilk ve tek çalışma olan Cloitre vd. (2019)'nin çalışmasında dişeti doku örneklerini incelemişler ve periodontitis ve sağlıklı kontrol grupları arasında önemli bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir Cloitre vd. (2019) 'nin çalışması ile çalışmamızın verilerinin paralellik göstermemesinin sebebi kullanılan materyallerin farklı olmasından ve hasta seçimindeki kriterlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bu veriler doğrultusunda çalışmamız, IL-36 α seviyelerinin periodontal enflamasyonda önemli bir rolü olabileceğini ve DOS ve tükürükte IL-36 α seviyelerinin ölçülmesi periodontal hastalıkla ilişkilendirilmiş patofizyolojik süreçleri değerlendirmek için kullanışlı olabileceğini göstermektedir. Üstelik DOS IL-36 α total miktarlarının ataşman kaybıyla ilişkili periodontitisin şiddetinin belirlenmesinde ümit verici teşhis biyobelirteçleri olabileceklerini ileri sürebilir.

Sonuç olarak, çalışmamız periodontoloji literatüründe ilk defa periodontal hastalıklı bireylerin DOS ve tükürük IL-36 α seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek, üstelik periodontal hastalığın şiddeti ve doku yıkımı arttıkça bu seviyelerin

anlamli olarak arttığını ve klinik parametreler ile pozitif korelasyonda olduğunu belirlemiştir. Çalışmamız periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilecek IL-36 α 'nın etkisini ve önemini ortaya koymuştur. Ancak periodontal hastalıklı bireylerde IL-36 α 'nın periodontal tedaviden sonra seviyelerinin belirlenmesi ve diğer agonistleri olan IL-36 β ve IL-36 γ seviyeleriyle karşılaştırılması ile periodontal hastalığıdaki rolü daha iyi belirlenebilir. Bundan dolayı, geniş hasta popülasyonlu uzun takipli diğer agonistleri ve tedavi sonrası verileri ile IL-36 α 'nın periodontal hastalığın patogeneğindeki rolünün daha iyi belirlenmesi için ileri dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kontrol grubu ve periodontal hastalıklı bireylerden elde edilen DOS ve tükürük örneklerinde IL-36 α seviyeleri saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Bu bulgu IL-36 α seviyelerinin analizi için DOS ve tükürüğün uygun birer sıvı olduklarını göstermektedir.
2. Tükürük IL-36 α seviyelerinin gingivitisli ve periodontal sağlıklı bireylere göre periodontitisli bireylerde anlamlı daha yüksek bulunurken ve diğer taraftan gingivitisli ve periodontal sağlıklı bireylerde anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durum, periodontal hastalık durumunda özellikle doku kaybı sürecinin değerlendirilmesinde tükürük IL-36 α seviyelerinin güvenilir bir kaynak olabileceği fikrini desteklemektedir.
3. IL-36 α 'nın DOS total miktarları açısından periodontal sağlıklı gruba göre periodontitisli ve gingivitisli gruplarda anlamlı daha yüksek, ayrıca periodontitisli bireylerde doku yıkım şiddeti arttıkça bu seviyelerin anlamlı arttığı tespit edildi. Bu bulgu periodontal inflamasyonda IL-36 α seviyelerinin arttığını ve DOS'da IL-36 α seviyelerinin ölçülmesinin periodontal hastalık ile ilişkilendirilmiş patofizyolojik süreçleri değerlendirmek için kullanışlı olabileceğini göstermektedir.
4. IL-36 α 'nın DOS konsantrasyonları açısından periodontal olarak sağlıklı gruba göre periodontitis ve gingivitisli gruplarda anlamlı daha düşük, diğer taraftan gingivitisli gruba göre periodontitisli gruplarda anlamlı yüksek olarak bulundu. Bu durumun, periodontal inflamasyonla birlikte artan DOS hacminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.
5. Periodontitisli bireylerde derin sondalanabilir cep sayısı ile IL-36 α seviyeleri ilişkisi açısından, sadece 6mm'den büyük SCD olan bölgelerde 4-6 mm SCD olan bölgelere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek DOS IL-36 α total miktarları olduğu belirlendi. Bu durum periodontal hastalık şiddeti ile DOS IL-36 α total miktarlarının paralel artabileceğini ve periodontal hastalık şiddetinin belirlenmesinde bu seviyelerin kullanışlı olabileceğini gösterebilir.
6. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, DOS IL-36 α total miktarları ve tükürük IL-36 α seviyeleri ile GI, SCD ve KAS değerleri arasında güçlü pozitif korelasyonlar tespit edildi. Bu bulgu DOS ve tükürük IL-36 α seviyelerinin belirlenmesinin

periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde ve şiddetinin ortaya koyulmasında kullanışlı diagnostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

7. Pİ, Gİ ve SKİ klinik parametrelerinin periodontal olarak sağlıklı grubu ile kıyaslandığında periodontal hastalıklı bireylerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu, SCD ve KAS seviyelerinin ise periodontitisli gruplarda sağlıklı kontroller ve gingivitisli gruba göre daha yüksek olduğu belirlendi. Bu bulgu periodontitisli bireylerdeki periodontal inflamasyon sonucu oluşan doku hasarının varlığını göstermektedir.

8. Elde edilen veriler, IL-36 alfa'nın periodontal dokulardaki ekspresyonunun sağlıklı durumdan hastalıklı duruma geçişle birlikte progresif olarak arttığını göstermektedir. Bu bulgular, bu IL-36 α 'nın periodontal hastalık patogenezinin dzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

9. Periodontal hastalık patogenezinin multifaktöriyel doğası göz önüne alındığında, çalışmamızın sonuçları bireyler arası varyasyonları minimize eden ve histopatolojik/mikrobiyolojik verileri entegre eden daha kapsamlı araştırmalara olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

KAYNAKÇA

- Abbas AK, L. A. (2007). *Humoral İmmün Yanıt* (D. G. Camcıoğlu Y, Ed.). İstanbul Medikal Yayıncılık.
- Afacan, B., Budak, U., Altınyürek, E. E., Özden, C., Çevik, Ö., Köse, T., ve Emingil, G. (2024). Gingival crevicular fluid Bax, Bcl-xl, interleukin-22, and transforming growth factor beta 1 levels in stage III periodontitis. *Journal of Periodontology*. <https://doi.org/10.1002/JPER.24-0356>
- Ainamo, J., ve Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25(4), 229–235.
- Al-Ghamdi, H. S., ve Anil, S. (2007). Serum Antibody Levels in Smoker and Non-Smoker Saudi Subjects With Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 78(6), 1043–1050. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060431>
- Amano, A. (2010). Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontology 2000*, 54(1), 9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00376.x>
- Armitage, G. C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 34(1), 9–21. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2002.003421.x>
- Bachrach, G., Muster, Z., Raz, I., Chaushu, G., Stabholz, A., Nussbaum, G., Gutner, M., ve Chaushu, S. (2008). Assessing the levels of immunoglobulins in the saliva of diabetic individuals with periodontitis using checkerboard immunodetection. *Oral Diseases*, 14(1), 51–59. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01345.x>
- Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., ve Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70(1), 53–64. <https://doi.org/10.1111/prd.12107>
- Bartold, P. M., Cantley, M. D., ve Haynes, D. R. (2010). Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontology 2000*, 53(1), 55–69. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00347.x>

- Bartold, P. M., ve Narayanan, A. S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000*, 40(1), 29–49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00140.x>
- Bartold, P. M., ve Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 203–217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>
- Bassoy, E. Y., Towne, J. E., ve Gabay, C. (2018). Regulation and function of interleukin-36 cytokines. *Immunological Reviews*, 281(1), 169–178. <https://doi.org/10.1111/imr.12610>
- Berezow, A. B., ve Darveau, R. P. (2011). Microbial shift and periodontitis. *Periodontology 2000*, 55(1), 36–47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00350.x>
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., ... Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89(S1). <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>
- Bibi, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., ve Shrivastava, D. (2021). Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*, 26(5), 1208. <https://doi.org/10.3390/molecules26051208>
- Blumberg, H., Dinh, H., Trueblood, E. S., Pretorius, J., Kugler, D., Weng, N., Kanaly, S. T., Towne, J. E., Willis, C. R., Kuechle, M. K., Sims, J. E., ve Peschon, J. J. (2007a). Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 204(11), 2603–2614. <https://doi.org/10.1084/jem.20070157>
- Blumberg, H., Dinh, H., Trueblood, E. S., Pretorius, J., Kugler, D., Weng, N., Kanaly, S. T., Towne, J. E., Willis, C. R., Kuechle, M. K., Sims, J. E., ve Peschon, J. J.

- (2007b). Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 204(11), 2603–2614. <https://doi.org/10.1084/jem.20070157>
- Bostanci, N., ve Belibasakis, G. N. (2018). Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontology 2000*, 76(1), 68–84. <https://doi.org/10.1111/prd.12154>
- Buduneli, N., ve Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(s11), 85–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x>
- Carpenter, S., ve O’Neill, L. A. J. (2007). How important are Toll-like receptors for antimicrobial responses? *Cellular Microbiology*, 9(8), 1891–1901. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00965.x>
- Carrier, Y., Ma, H.-L., Ramon, H. E., Napierata, L., Small, C., O’Toole, M., Young, D. A., Fouser, L. A., Nickerson-Nutter, C., Collins, M., Dunussi-Joannopoulos, K., ve Medley, Q. G. (2011). Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines In Vitro and In Vivo: Implications in Psoriasis Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(12), 2428–2437. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.234>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., ve 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). <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>
- Champagne, C. M. E., Buchanan, W., Reddy, M. S., Preisser, J. S., Beck, J. D., ve Offenbacher, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 31(1), 167–180. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03110.x>
- Chang, S. H., Reynolds, J. M., Pappu, B. P., Chen, G., Martinez, G. J., ve Dong, C. (2011). Interleukin-17C Promotes Th17 Cell Responses and Autoimmune

Disease via Interleukin-17 Receptor E. *Immunity*, 35(4), 611–621.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.010>

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... 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 Clinical Periodontology*, 45(S20). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>

Cheng, R., Wu, Z., Li, M., Shao, M., ve Hu, T. (2020). Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8>

Ciccia, F., Accardo-Palumbo, A., Alessandro, R., Alessandri, C., Priori, R., Guggino, G., Raimondo, S., Carubbi, F., Valesini, G., Giacomelli, R., Rizzo, A., ve Triolo, G. (2015). Interleukin-36 α axis is modulated in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 181(2), 230–238.
<https://doi.org/10.1111/cei.12644>

Cloitre, A., Halgand, B., Sourice, S., Caillon, J., Huck, O., Bugueno, I. M., Batool, F., Guicheux, J., Geoffroy, V., ve Lesclous, P. (2019). IL-36 γ is a pivotal inflammatory player in periodontitis-associated bone loss. *Scientific Reports*, 9(1), 19257. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55595-9>

Cochran, D. L. (2008). Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 79(8S), 1569–1576. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080233>

Cugini, C., Klepac-Ceraj, V., Rackaityte, E., Riggs, J. E., ve Davey, M. E. (2013). *Porphyromonas gingivalis* : keeping the pathos out of the biont. *Journal of Oral Microbiology*, 5(1), 19804. <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.19804>

Cullinan, M. P., ve Seymour, G. J. (2013). Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontology 2000*, 62(1), 271–286.
<https://doi.org/10.1111/prd.12007>

- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), 481–490. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2337>
- de Lima Oliveira, A. P., de Faveri, M., Gursky, L. C., Mestnik, M. J., Feres, M., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., ve Teles, R. P. (2012). Effects of periodontal therapy on <scp>GCF</scp> cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(3), 295–302. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01817.x>
- Debets, R., Timans, J. C., Homey, B., Zurawski, S., Sana, T. R., Lo, S., Wagner, J., Edwards, G., Clifford, T., Menon, S., Bazan, J. F., ve Kastelein, R. A. (2001). Two Novel IL-1 Family Members, IL-1 δ and IL-1 ϵ , Function as an Antagonist and Agonist of NF- κ B Activation Through the Orphan IL-1 Receptor-Related Protein 2. *The Journal of Immunology*, 167(3), 1440–1446. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.3.1440>
- Delima, A. J., Karatzas, S., Amar, S., ve Graves, D. T. (2002). Inflammation and Tissue Loss Caused by Periodontal Pathogens Is Reduced by Interleukin-1 Antagonists. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(4), 511–516. <https://doi.org/10.1086/341778>
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory Cytokines. *Chest*, 118(2), 503–508. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>
- Dinarello, C. A. (2011). A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *European Journal of Immunology*, 41(5), 1203–1217. <https://doi.org/10.1002/eji.201141550>
- Ebersole, J. L., Dawson, D., Emecen-Huja, P., Nagarajan, R., Howard, K., Grady, M. E., Thompson, K., Peyyala, R., Al-Attar, A., Lethbridge, K., Kirakodu, S., ve Gonzalez, O. A. (2017). The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology 2000*, 75(1), 52–115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>
- Ebersole, J. L., Dawson, D. R., Morford, L. A., Peyyala, R., Miller, C. S., ve González, O. A. (2013). Periodontal disease immunology: ‘double indemnity’ in protecting

the host. *Periodontology* 2000, 62(1), 163–202.
<https://doi.org/10.1111/prd.12005>

Ebersole, J. L., Schuster, J. L., Stevens, J., Dawson, D., Kryscio, R. J., Lin, Y., Thomas, M. V., ve Miller, C. S. (2013). Patterns of Salivary Analytes Provide Diagnostic Capacity for Distinguishing Chronic Adult Periodontitis from Health. *Journal of Clinical Immunology*, 33(1), 271–279. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9771-3>

Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy On IL-36 Levels in Serum, Gingival Crevicular Fluid of Type 2 Diabetic and Non-Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. (2022). *Khalij-Libya Journal of Dental and Medical Research*, 31–34. <https://doi.org/10.47705/kjdmr.216106>

Frey, S., Derer, A., Messbacher, M.-E., Baeten, D. L. P., Bugatti, S., Montecucco, C., Schett, G., ve Hueber, A. J. (2013). The novel cytokine interleukin-36 α is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(9), 1569–1574. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202264>

Fu, Q.-Y., Zhang, L., Duan, L., Qian, S.-Y., ve Pang, H.-X. (2013). Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN- γ , IL-10, IL-17 levels. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(6), 489–492. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60080-2](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60080-2)

Fujita, Y., Ito, H., Sekino, S., ve Numabe, Y. (2012). Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*, 100(2), 215–221. <https://doi.org/10.1007/s10266-011-0042-1>

Gabay, C., ve Towne, J. E. (2015). Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *Journal of Leukocyte Biology*, 97(4), 645–652. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RI1014-495R>

Gemmell, E., ve Seymour, G. J. (2004). Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 35(1), 21–41. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6713.2004.003557.x>

- Giannobile, W. V., McDevitt, J. T., Niedbala, R. S., ve Malamud, D. (2011). Translational and Clinical Applications of Salivary Diagnostics. *Advances in Dental Research*, 23(4), 375–380. <https://doi.org/10.1177/0022034511420434>
- Giannopoulou, C., Kamma, J. J., ve Mombelli, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), 145–153. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.300201.x>
- Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, 31(1), 43–54. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03104.x>
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., ve Madaliński, K. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(12), 1046–1052. <https://doi.org/10.1046/j.0303-6979.2003.00425.x>
- Gottlieb, A. B., Chamian, F., Masud, S., Cardinale, I., Abello, M. V., Lowes, M. A., Chen, F., Magliocco, M., ve Krueger, J. G. (2005). TNF Inhibition Rapidly Down-Regulates Multiple Proinflammatory Pathways in Psoriasis Plaques. *The Journal of Immunology*, 175(4), 2721–2729. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2721>
- Goutoudi, P., Diza, E., ve Arvanitidou, M. (2004). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *Journal of Dentistry*, 32(7), 511–520. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.04.003>
- Grant, M. M., Taylor, J. J., Jaedicke, K., Creese, A., Gowland, C., Burke, B., Doudin, K., Patel, U., Weston, P., Milward, M., Bissett, S. M., Cooper, H. J., Kooijman, G., Rmaile, A., de Jager, M., Preshaw, P. M., ve Chapple, I. L. C. (2022). Discovery, validation, and diagnostic ability of multiple protein-based biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid to distinguish between health and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(7), 622–632. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13630>

- Graves, D. T., Fine, D., Teng, Y. A., Van Dyke, T. E., ve Hajishengallis, G. (2008). The use of rodent models to investigate host–bacteria interactions related to periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(2), 89–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01172.x>
- Gresnigt, M. S., ve van de Veerdonk, F. L. (2013). Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Seminars in Immunology*, 25(6), 458–465. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.11.003>
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 32–42. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03103.x>
- Gür, B., Afacan, B., Çevik, Ö., Köse, T., ve Emingil, G. (2023). Gingival crevicular fluid periodontal ligament-associated protein-1, sclerostin, and tumor necrosis factor-alpha levels in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 94(10), 1166–1175. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0750>
- Gürsel, M., Bayat, T., DüNDAR, N., Yabancı Tak, A., ve Karaduman, B. (2024). Investigating the diagnostic potential of IL-1 β , IL-10, and IL-36 γ in gingival crevicular fluid in patients with different periodontal conditions. *Biomarkers*, 29(3), 118–126. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2024.2318256>
- Hajishengallis, G. (2020). New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontology 2000*, 82(1), 78–92. <https://doi.org/10.1111/prd.12313>
- Hanioka, T., Shizukuishi, S., ve Tsunemitsu, A. (1991). Changes in Hemoglobin Concentration and Oxygen Saturation in Human Gingiva With Decreasing Inflammation. *Journal of Periodontology*, 62(6), 366–369. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.6.366>
- Heath, J. E., Scholz, G. M., Veith, P. D., ve Reynolds, E. C. (2019). IL-36 γ regulates mediators of tissue homeostasis in epithelial cells. *Cytokine*, 119, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.02.012>
- Henry, C. M., Sullivan, G. P., Clancy, D. M., Afonina, I. S., Kulms, D., ve Martin, S. J. (2016). Neutrophil-Derived Proteases Escalate Inflammation through

- Activation of IL-36 Family Cytokines. *Cell Reports*, 14(4), 708–722. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.12.072>
- Herrera, D., Alonso, B., León, R., Roldán, S., ve Sanz, M. (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(s8), 45–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01260.x>
- Hinson, A. N., Hawkes, C. G., Blake, C. S., Fitzsimonds, Z. R., Zhu, B., Buck, G., Lamont, R. J., ve Miller, D. P. (2022). Treponema denticola Induces Interleukin-36 γ Expression in Human Oral Gingival Keratinocytes via the Parallel Activation of NF- κ B and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways. *Infection and Immunity*, 90(10). <https://doi.org/10.1128/iai.00247-22>
- Holtfreter, B., Albandar, J. M., Dietrich, T., Dye, B. A., Eaton, K. A., Eke, P. I., Papapanou, P. N., ve Kocher, T. (2015). Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(5), 407–412. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12392>
- Huang, S., Li, Z., He, T., Bo, C., Chang, J., Li, L., He, Y., Liu, J., Charbonneau, D., Li, R., ve Xu, J. (2016). Microbiota-based Signature of Gingivitis Treatments: A Randomized Study. *Scientific Reports*, 6(1), 24705. <https://doi.org/10.1038/srep24705>
- Huang, S., Lu, F., Chen, Y., Huang, B., ve Liu, M. (2013). Mast Cell Degranulation in Human Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 84(2), 248–255. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120066>
- Huynh, J., Scholz, G. M., Aw, J., Kwa, M. Q., Achuthan, A., Hamilton, J. A., ve Reynolds, E. C. (2016). IRF6 Regulates the Expression of IL-36 γ by Human Oral Epithelial Cells in Response to *Porphyromonas gingivalis*. *The Journal of Immunology*, 196(5), 2230–2238. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501263>
- Huynh-Ba, G., Lang, N. P., Tonetti, M. S., ve Salvi, G. E. (2007). The association of the composite *IL-1* genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(4), 305–317. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01055.x>

- Jaedicke, K. M., Preshaw, P. M., ve Taylor, J. J. (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 164–183. <https://doi.org/10.1111/prd.12117>
- Jaedicke, K. M., Taylor, J. J., ve Preshaw, P. M. (2012). Validation and quality control of ELISAs for the use with human saliva samples. *Journal of Immunological Methods*, 377(1–2), 62–65. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.01.010>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., ... 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(S20). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Jiao, Y., Hasegawa, M., ve Inohara, N. (2014). The Role of Oral Pathobionts in Dysbiosis during Periodontitis Development. *Journal of Dental Research*, 93(6), 539–546. <https://doi.org/10.1177/0022034514528212>
- Jin, L., Söder, B., ve Corbet, E. F. (2000). Interleukin-8 and Granulocyte Elastase in Gingival Crevicular Fluid in Relation to Periodontopathogens in Untreated Adult Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71(6), 929–939. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.6.929>
- Joseph, S., ve Curtis, M. A. (2021). Microbial transitions from health to disease. *Periodontology 2000*, 86(1), 201–209. <https://doi.org/10.1111/prd.12377>
- Kajiya, M., ve Kurihara, H. (2021). Molecular Mechanisms of Periodontal Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 930. <https://doi.org/10.3390/ijms22020930>
- Kaufman, E., ve Lamster, I. B. (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(7), 453–465. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027007453.x>

- Keles Yucel, Z. P., Afacan, B., Atmaca İlhan, H., Kose, T., ve Emingil, G. (2022). The trefoil factor family 1 (TFF-1) and 3 (TFF-3) are upregulated in the saliva, gingival crevicular fluid and serum of periodontitis patients. *Oral Diseases*, 28(4), 1240–1249. <https://doi.org/10.1111/odi.13820>
- Khurshid, Z., Mali, M., Naseem, M., Najeeb, S., ve Zafar, M. (2017). Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dentistry Journal*, 5(1), 12. <https://doi.org/10.3390/dj5010012>
- Kinane, D. F., ve Attström, R. (2005). Advances in the pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(s6), 130–131. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00823.x>
- Kinane, D. F., Darby, I. B., Said, S., Luoto, H., Sorsa, T., Tikanoja, S., ve Mäntylä, P. (2003). Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *Journal of Periodontal Research*, 38(4), 400–404. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00663.x>
- Kinane, D. F., ve Lappin, D. F. (2001). Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(3), 154–160. <https://doi.org/10.1080/000163501750266747>
- Kinane, D. F., Podmore, M., ve Ebersole, J. (2001). Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontology 2000*, 26(1), 54–91. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.2260104.x>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., ve Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- King, G. L. (2008). The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *Journal of Periodontology*, 79(8S), 1527–1534. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080246>
- Kirkwood, K. L., Cirelli, J. A., Rogers, J. E., ve Giannobile, W. V. (2007). Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 43(1), 294–315. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00166.x>

- Kjeldsen, M., Holmstrup, P., ve Bendtzen, K. (1993). Marginal Periodontitis and Cytokines: A Review of the Literature. *Journal of Periodontology*, 64(11), 1013–1022. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.11.1013>
- Kolenbrander, P. E., Palmer, R. J., Rickard, A. H., Jakubovics, N. S., Chalmers, N. I., ve Diaz, P. I. (2006). Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontology 2000*, 42(1), 47–79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00187.x>
- Korkmaz, H., Hatipoğlu, M., ve Kayar, N. A. (2024). Interleukin-38: A crucial player in periodontitis. *Oral Diseases*, 30(4), 2523–2532. <https://doi.org/10.1111/odi.14657>
- Korte, D. L., ve Kinney, J. (2016). Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 26–37. <https://doi.org/10.1111/prd.12103>
- Kurgan, S., ve Kantarci, A. (2018). Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontology 2000*, 76(1), 51–67. <https://doi.org/10.1111/prd.12146>
- Kurşunlu, S. F., Öztürk, V. Ö., Han, B., Atmaca, H., ve Emingil, G. (2015). Gingival crevicular fluid interleukin-36 β (-1F8), interleukin-36 γ (-1F9) and interleukin-33 (-1F11) levels in different periodontal disease. *Archives of Oral Biology*, 60(1), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.08.021>
- Lang, N. P., ve Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89(S1). <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>
- Lang NP, L. J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry* (Vol. 2). John Wiley ve Sons.
- Lenartova, M., Tesinska, B., Janatova, T., Hrebicek, O., Mysak, J., Janata, J., ve Najmanova, L. (2021). The Oral Microbiome in Periodontal Health. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.629723>

- Liu, J., Meng, H., Mao, Y., Zhong, L., Pan, W., ve Chen, Q. (2024). IL-36 Regulates Neutrophil Chemotaxis and Bone Loss at the Oral Barrier. *Journal of Dental Research*, 103(4), 442–451. <https://doi.org/10.1177/00220345231225413>
- Löe, H., ve Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533–551. <https://doi.org/10.3109/00016356309011240>
- Meyle, J., ve Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000, 69(1), 7–17. <https://doi.org/10.1111/prd.12104>
- Miller, C. S., King, C. P., Langub, M. C., Kryscio, R. J., ve Thomas, M. V. (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease. *The Journal of the American Dental Association*, 137(3), 322–329. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0181>
- Morandini, A. C. de F., Sipert, C. R., Ramos-Junior, E. S., Brozoski, D. T., ve Santos, C. F. (2011). Periodontal ligament and gingival fibroblasts participate in the production of TGF- β , interleukin (IL)-8 and IL-10. *Brazilian Oral Research*, 25(2), 157–162. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242011000200010>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., ve Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque–induced gingival conditions. *Journal of Periodontology*, 89(S1). <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- Nakashima, K., Giannopoulou, C., Andersen, E., Roehrich, N., Brochut, P., Dubrez, B., ve Cimasoni, G. (1996). A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(9), 832–838. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00620.x>
- Navazesh, M. (1993). Methods for Collecting Saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694(1), 72–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x>
- Newman MG, K. P. E. S. K. Y. (2023). *Newman and Carranza's Clinical Periodontology and Implantology* (14th ed.). Elsevier.

- Ng, P. Y. B., Donley, M., Hausmann, E., Hutson, A. D., Rossomando, E. F., ve Scannapieco, F. A. (2007). Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-sectional and *in vitro* studies. *FEMS Immunology ve Medical Microbiology*, 49(2), 252–260. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00187.x>
- Nishida, N., Yamamoto, Y., Tanaka, M., Maeda, K., Kataoka, K., Nakayama, K., Morimoto, K., ve Shizukuishi, S. (2006). Association between passive smoking and salivary markers related to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(10), 717–723. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00982.x>
- Noh, J., Jang, J.-H., Yoon, H.-S., Kim, K.-B., Heo, M.-H., Jang, H., Kim, Y.-J., ve Lee, Y. (2022). Evaluation of Salivary Biomarkers of Periodontal Disease Based on Smoking Status: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14619. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114619>
- Oduncuoglu, B., Kayar, N., Haliloglu, S., Serpek, B., Ataoglu, T., ve Alptekin, N. (2018). Effects of a cyclic NSAID regimen on levels of gingival crevicular fluid prostaglandin E₂ and Interleukin-1 β : A 6-month randomized controlled clinical trial. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(5), 658. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_221_17
- Ojanotko and, A., ve Harri, M. (1982). Progesterone metabolism by rat oral mucosa II. The effect of pregnancy. *Journal of Periodontal Research*, 17(2), 196–201. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1982.tb01145.x>
- Öngöz Dede, F., Balli, U., Bozkurt Doğan, Ş., ve Güven, B. (2017). Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 397–407. <https://doi.org/10.1111/jre.12404>
- Oswal, S., ve Dwarakanath, C. (2010). Relevance of gingival crevice fluid components in assessment of periodontal disease - A critical analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14(4), 282. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.76927>

- Page, R. C. (1998). The Pathobiology of Periodontal Diseases May Affect Systemic Diseases: Inversion of a Paradigm. *Annals of Periodontology*, 3(1), 108–120. <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.108>
- Page, R. C., ve Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x>
- Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., ve Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14(1), 216–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x>
- Page RC, S. H. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34(3), 235–249.
- Pan, W., Wang, Q., ve Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International Journal of Oral Science*, 11(3), 30. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... 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 Clinical Periodontology*, 45(S20). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Papathanasiou, E., Conti, P., Carinci, F., Lauritano, D., ve Theoharides, T. C. (2020). IL-1 Superfamily Members and Periodontal Diseases. *Journal of Dental Research*, 99(13), 1425–1434. <https://doi.org/10.1177/0022034520945209>
- Payne, WilliamA., Page, R. C., Ogilvie, AlfredL., ve Hall, WalterB. (1975). Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research*, 10(2), 51–64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1975.tb00008.x>

- Phillipson, M., ve Kubes, P. (2011). The neutrophil in vascular inflammation. *Nature Medicine*, 17(11), 1381–1390. <https://doi.org/10.1038/nm.2514>
- Preshaw, P. M. (2008). Host response modulation in periodontics. *Periodontology* 2000, 48(1), 92–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00252.x>
- Preshaw, P. M. (2015). Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health*, 15(S1), S5. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S5>
- Preshaw, P. M. (2018). Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology* 2000, 76(1), 131–149. <https://doi.org/10.1111/prd.12148>
- Quirynen, M., Vogels, R., Peeters, W., van Steenberghe, D., Naert, I., ve Haffajee, A. (2006). Dynamics of initial subgingival colonization of ‘pristine’ peri-implant pockets. *Clinical Oral Implants Research*, 17(1), 25–37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01194.x>
- Rahnama, M., Czupkałło, Ł., Kozicka-Czupkałło, M., ve Łobacz, M. (2014). Gingival Crevicular Fluid – Composition and Clinical Importance in Gingivitis and Periodontitis. *Polish Journal of Public Health*, 124(2), 96–98. <https://doi.org/10.2478/pjph-2014-0022>
- Ramadas, R. A., Ewart, S. L., Iwakura, Y., Medoff, B. D., ve LeVine, A. M. (2012). IL-36 α Exerts Pro-Inflammatory Effects in the Lungs of Mice. *PLoS ONE*, 7(9), e45784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045784>
- Ramseier, C. A., Mirra, D., Schütz, C., Sculean, A., Lang, N. P., Walter, C., ve Salvi, G. E. (2015). Bleeding on Probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2), 150–159. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12344>
- Rangbulla, V., Nirola, A., Gupta, M., Batra, P., ve Gupta, M. (2017). Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *The Chinese Journal of Dental Research*, 20(1), 43–51. <https://doi.org/10.3290/j.cjdr.a37741>
- Reddy, M. S., Geurs, N. C., ve Gunsolley, J. C. (2003). Periodontal Host Modulation with Antiproteinase, Anti-Inflammatory, and Bone-Sparing Agents. A Systematic

- Review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 12–37.
<https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.12>
- Reis, C., Da Costa, A. V., Guimarães, J. T., Tuna, D., Braga, A. C., Pacheco, J. J., Arosa, F. A., Salazar, F., ve Cardoso, E. M. (2014). Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 8(1), 323–327.
<https://doi.org/10.3892/etm.2014.1724>
- Sachen, K. L., Arnold Greving, C. N., ve Towne, J. E. (2022). Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Cytokine*, 156, 155897.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155897>
- Sakellari, D., Goodson, J. M., Socransky, S. S., Kolokotronis, A., ve Konstantinidis, A. (2000). Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(1), 53–60.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027001053.x>
- Salvi, G. E., ve Lang, N. P. (2005). Host response modulation in the management of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(s6), 108–129.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00785.x>
- Sbordone, L., ve Bortolaia, C. (2003). Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clinical Oral Investigations*, 7(4), 181–188.
<https://doi.org/10.1007/s00784-003-0236-1>
- Scholz, G. M., Heath, J. E., Walsh, K. A., ve Reynolds, E. C. (2018). MEK-ERK signaling diametrically controls the stimulation of IL-23p19 and EBI3 expression in epithelial cells by IL-36 γ . *Immunology ve Cell Biology*, 96(6), 646–655.
<https://doi.org/10.1111/imcb.12029>
- Schroeder, H. E., Graf-De Beer, M., ve Attström, R. (1975). Initial gingivitis in dogs. *Journal of Periodontal Research*, 10(3), 128–142. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1975.tb00017.x>
- Sekino, S., Ramberg, P., ve Lindhe, J. (2005). The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *Journal of Clinical*

Periodontology, 32(2), 182–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00671.x>

Seymour, G. J., ve Gemmell, E. (2001). Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(3), 167–173. <https://doi.org/10.1080/000163501750266765>

Seymour GJ, B. T. T. L. P. P. (2015). *Klinik Periodontoloji ve Diş Hekimliğinde İmplant Uygulamaları* (L. J. Lang NP, Ed.; 6th ed.).

Shah, K., ve Maghsoudlou, P. (2016). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *British Journal of Hospital Medicine*, 77(7), C98–C101. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.7.C98>

Sharma, S., Kulk, N., Nold, M. F., Gräf, R., Kim, S.-H., Reinhardt, D., Dinarello, C. A., ve Bufler, P. (2008). The IL-1 Family Member 7b Translocates to the Nucleus and Down-Regulates Proinflammatory Cytokines. *The Journal of Immunology*, 180(8), 5477–5482. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5477>

Sheiham, A. (1997). Is the chemical prevention of gingivitis necessary to prevent severe periodontitis? *Periodontology* 2000, 15(1), 15–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00100.x>

Shyu, K.-G., Choy, C.-S., Wang, D. C.-L., Huang, W.-C., Chen, S.-Y., Chen, C.-H., Lin, C.-T., Chang, C.-C., ve Huang, Y.-K. (2015). Change of Scaling-Induced Proinflammatory Cytokine on the Clinical Efficacy of Periodontitis Treatment. *The Scientific World Journal*, 2015(1). <https://doi.org/10.1155/2015/289647>

Silness, J., ve Løe, H. (1964). Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121–135. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968>

Sims, J. E., ve Smith, D. E. (2010). The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 10(2), 89–102. <https://doi.org/10.1038/nri2691>

Slaughter, Y. A., ve Malamud, D. (2005). Oral Diagnostics for the Geriatric Populations: Current Status and Future Prospects. *Dental Clinics of North America*, 49(2), 445–461. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.10.007>

- Streckfus, C., ve Bigler, L. (2002). Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Diseases*, 8(2), 69–76. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.1o834.x>
- Sugiura, K., Fujita, H., Komine, M., Yamanaka, K., ve Akiyama, M. (2024). The role of interleukin-36 in health and disease states. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 38(10), 1910–1925. <https://doi.org/10.1111/jdv.19935>
- Sutton, C., Brereton, C., Keogh, B., Mills, K. H. G., ve Lavelle, E. C. (2006). A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17–producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(7), 1685–1691. <https://doi.org/10.1084/jem.20060285>
- Tatakis, D. N., ve Trombelli, L. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(4), 229–238. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2004.00477.x>
- Thunell, D. H., Tymkiw, K. D., Johnson, G. K., Joly, S., Burnell, K. K., Cavanaugh, J. E., Brogden, K. A., ve Guthmiller, J. M. (2010). A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *Journal of Periodontal Research*, 45(1), 148–152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01204.x>
- Toker, H., Poyraz, O., ve Eren, K. (2008). Effect of periodontal treatment on IL-1 β , IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6), 507–513. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01213.x>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., ve Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89(S1). <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Towne, J. E., Garka, K. E., Renshaw, B. R., Virca, G. D., ve Sims, J. E. (2004). Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 Signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to Activate the Pathway Leading to NF- κ B and MAPKs. *Journal of Biological Chemistry*, 279(14), 13677–13688. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400117200>

- Towne, J. E., Renshaw, B. R., Douangpanya, J., Lipsky, B. P., Shen, M., Gabel, C. A., ve Sims, J. E. (2011). Interleukin-36 (IL-36) Ligands Require Processing for Full Agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or Antagonist (IL-36Ra) Activity. *Journal of Biological Chemistry*, 286(49), 42594–42602. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.267922>
- Toyman, U., Tüter, G., Kurtiş, B., Kıvrak, E., Bozkurt, Ş., Yücel, A. A., ve Serdar, M. (2015). Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- β in patients with different periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research*, 50(1), 44–51. <https://doi.org/10.1111/jre.12179>
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., ve Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>
- Trombelli, L., Tatakis, D. N., Scapoli, C., Bottega, S., Orlandini, E., ve Tosi, M. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(4), 239–252. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2004.00478.x>
- Tsai, C., Ho, Y., ve Chen, C. (1995). Levels of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in Gingival Crevicular Fluids in Adult Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 66(10), 852–859. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.10.852>
- Van Dyke, T. E. (2008). The Management of Inflammation in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 79(8S), 1601–1608. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080173>
- Verma, A. H., Zafar, H., Ponde, N. O., Hepworth, O. W., Sihra, D., Aggor, F. E. Y., Ainscough, J. S., Ho, J., Richardson, J. P., Coleman, B. M., Hube, B., Stacey, M., McGeachy, M. J., Naglik, J. R., Gaffen, S. L., ve Moyes, D. L. (2018). IL-36 and IL-1/IL-17 Drive Immunity to Oral Candidiasis via Parallel Mechanisms. *The Journal of Immunology*, 201(2), 627–634. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800515>

- Vittek, J., Rappaport, S. C., Gordon, G. G., Munnangi, P. R., ve Southren, A. L. (1979). Concentration of Circulating Hormones and Metabolism of Androgens by Human Gingiva. *Journal of Periodontology*, 50(5), 254–264. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.5.254>
- Yousefimanesh, H., Maryam, R., Mahmoud, J., Mehri, G., ve Mohsen, T. (2013). Evaluation of salivary tumor necrosis factor-alpha in patients with the chronic periodontitis: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(6), 737. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.124490>
- Zekeridou, A., Giannopoulou, C., Cancela, J., Courvoisier, D., ve Mombelli, A. (2017). Effect of initial periodontal therapy on gingival crevicular fluid cytokine profile in subjects with chronic periodontitis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 3(2), 62–68. <https://doi.org/10.1002/cre2.61>

EKLER

EK 1 Etik Kurul Onayı



Tarih: 15/12/2023 10:27
Sayı: E-91120269-800-0943204
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
0000943204



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
08.12.2023	25	15:30	314

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, “Klinik Araştırmalar ve Biyoyararlanım/Biyoesdeğerlik Çalışmaları Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları” 11.2.1 maddesi uyarınca Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ahmet KAYA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 2023/314

Sorumlu yürütücü Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE'nin, KAEK 320 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu “**Periodontal Hastalıklı Bireylerin Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısında İnterlökin-36 Seviyelerinin İncelenmesi**” başlıklı araştırmasının etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabiliğine ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Ahmet KAYA
Ordu Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Neslihan Genç

Yabancı Dili : İngilizce

Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans

Derece Bölüm/Program Üniversite:

Lisans: Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği: 2014-2019

Y.Lisans-Uzmanlık: Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği: 2022-2025

İş Deneyimi:

Görev: Araştırma Görevlisi Dt: 2022-

Görev Yeri: Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı