

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP
BİREYLERİN TÜKÜRÜK GALEKTİN-7, GALEKTİN-10 VE
MMP-9 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dt. Ceren Köksal

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM

İZMİR
Şubat 2025

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOĞİ ANABİLİM DALI

FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP
BİREYLERİN TÜKÜRÜK GALEKTİN-7, GALEKTİN-10 VE
MMP-9 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dt. Ceren Köksal

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından 2023-TDU-
DİŐF-0015 nolu proje ile desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP
BİREYLERİN TÜKÜRÜK GALEKTİN-7, GALEKTİN-10 VE
MMP-9 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ceren Köksal

Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından “Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/ 02 / 2025

BAŞKAN:

İmza

.....Üniversitesi

ÜYE :

İmza :

..... Üniversitesi

ÜYE :

İmza :

..... Üniversitesi

ÜYE :

İmza:

..... Üniversitesi

ÜYE :

İmza:

..... Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beni bilimsel ve mesleki anlamda yetiştiren, bana her zaman anlayış gösteren, yardımını esirgemeyen ve tez çalışmamda büyük emeği bulunan danışman hocam Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM'a,

Bütün eğitim sürecimde mesleki tecrübe, bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Seçkin ERTUĞRUL, Prof. Dr. Şükrü ENHOŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Emre Gürkan EROĞLU'na,

Tezimin biyokimyasal aşamalarının sağlanmasında büyük katkıları bulunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Figen NARİN'e ve Uzm. Dr. Huriye ERBAK YILMAZ'a,

Bu dönemde birlikte geçirdiğimiz bu süreçlerde hep yanımda olan ve desteği ile motivasyonunu esirgemeyen canım arkadaşlarım Burcu Anasız KIRANATLI, Gülçe NAİLER, Gözde KARAÇOR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, güzel ve zorlu günleri birlikte geçirdiğim, içtenliklerini, desteklerini hep hissettiğim sevgili arkadaşlarım Zeynep KOYU, Şeyma GÜNDOĞDU, Ayşe EFE, Doruk SAĞSÖZ, Sare ERÖZ, M. Sait BİLGİÇ, Elif ZEHRA KARAFIRTINALAR, Ece ÖZER, Kübra Aydın ER ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım bölümdeki diğer tüm çalışma arkadaşlarıma ve personelimize,

Hayatımın tüm dönemlerinde yanımda olan, koşulsuz seven ve her zaman desteğiyle arkamda olan annem ve babam Arzu KÖKSAL ve Şenol KÖKSAL'a, beni bu dönemlerde yalnız bırakmayan kardeşim Mert KÖKSAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP BİREYLERİN TÜKÜRÜK TÜKÜRÜK GALEKTİN-7, GALEKTİN-10 VE MMP-9 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş-Amaç: Bu klinik çalışmanın amacı periodontal olarak sağlıklı (S), gingivitisli (G) ve periodontitisli (P) bireylerin tükürük Galektin-7 (Gal-7), Galektin-10 (Gal-10) ve MMP-9 seviyelerinin tespiti, bu moleküllerin periodontal hastalığı periodontal sağlıktan ayırt etmedeki başarı oranlarının kıyaslanması ve klinik parametrelerle olan ilişkilerinin incelenmesidir.

Materyal-Metod: Sistemik sağlıklı, sigara içmeyen, periodontitisli (P grubu, n=20), gingivitisli (G grubu, n=20) ve periodontal olarak sağlıklı (S grubu, n=20) 60 bireyden tükürük örnekleri alındı. Çalışma grupları için tüm ağız klinik parametreler sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) ve sondalamada kanama indeksi (SKİ) ölçümleri yapıldı. Toplanan örneklerdeki Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 seviyeleri enzim ilintili immün test (ELISA) ile belirlendi.

Sonuçlar: Tükürükte Gal-10 konsantrasyonları, P ve G gruplarında S grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,05$) ancak P ve G grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Gal-7 konsantrasyonları ise P grubunda, G ve S gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p<0,05$) ancak G ve S grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tükürükteki MMP-9 seviyeleri, en yüksek düzeyde periodontitis grubunda ölçülmüş olup, G ve S grupları karşılaştırıldığında G grubunda anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Gal-10 ve Gal-7 için yapılan ROC analizi, her iki biyobelirtecin periodontal hastalıkların teşhisinde benzer etkiye sahip olduğunu göstermiştir. MMP-9'un Gal-10 ve Gal-7'ye kıyasla periodontal hastalıkları ayırt etme açısından daha güçlü bir biyobelirteç olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma, MMP-9, Gal-10 ve Gal-7'nin periodontal hastalıkta potansiyel biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Gal-7, Gal-10, MMP-9, Tükürük, Gingivitis, Periodontitis

ABSTRACT

ASSESSMENT OF SALIVA GALECTIN-7, GALECTIN-10 AND MMP-9 LEVELS IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT PERIODONTAL DISEASES

Introduction-Aim: The aim of this clinical study is, to determine the saliva Galectin-7, Galectin-10 and MMP-9 levels of periodontally healthy (S), gingivitis (G) and periodontitis (P) individuals, to compare the success rates of these molecules in differentiating periodontal disease from periodontal health and to examine their relationships with clinical parameters.

Materials-methods: Samples of saliva were obtained from 60 systemically healthy non-smoker individuals with periodontitis (P, n=20), gingivitis (G, n=20) and healthy periodontium (S, n=20). Full-mouth clinical periodontal measurements including probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), gingival index (GI) and plaque index (PI) were also recorded. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine Galectin-7, Galectin-10 and MMP-9 levels in the biological samples.

Results: Salivary Gal-10 concentrations were found to be significantly higher in the P and G groups compared to the S group ($p < 0.05$); however, no statistically significant difference was detected between the P and G groups. Gal-7 concentrations were significantly elevated in the P group compared to the G and S groups ($p < 0.05$), whereas no significant difference was observed between the G and S groups. Salivary MMP-9 levels were highest in the periodontitis group, and a significant difference was found between the G and S groups, with higher levels in the G group. The ROC analysis for Gal-10 and Gal-7 demonstrated that both biomarkers had a similar diagnostic performance in identifying periodontal diseases. However, MMP-9 was observed to be a stronger biomarker than Gal-10 and Gal-7 in distinguishing periodontal diseases. This study suggests that MMP-9, Gal-10, and Gal-7 may serve as potential biomarkers for periodontal disease.

Keywords: Gal-7, Gal-10, MMP-9, Saliva, Gingivitis, Periodontitis

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| KABUL VE ONAY | I |
| TEŞEKKÜR | II |
| ÖZET | III |
| ABSTRACT | IV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | VIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | X |
| TABLolar DİZİNİ | XI |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 2.1. <i>Periodontal Hastalık Sınıflaması</i> | 5 |
| 2.1.1 Periodontal ve Gingival Sağlık | 7 |
| 2.1.2 Dental Plak Biyofilmine Bağlı Gelişen Gingivitis..... | 7 |
| 2.1.3 Periodontitis | 8 |
| 2.2 <i>Periodontal Hastalık Mikrobiyolojisi</i> | 13 |
| 2.3 <i>Periodontal Hastalık Histopatogenezi</i> | 15 |
| 2.3.1 Başlangıç Lezyonu | 16 |
| 2.3.2 Erken Lezyon | 17 |
| 2.3.3 Yerleşmiş Lezyon..... | 18 |
| 2.3.4 İlerlemiş Lezyon..... | 19 |
| 2.4. <i>Sitokinler</i> | 20 |
| 2.4.1. Galektin-7 (Gal-7)..... | 22 |
| 2.4.2. Galektin-10 (Gal-10)..... | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 2.4.3. MatriksMetalloProteinaz-9 (MMP-9) | 27 |
| 2.5. Tükürük | 31 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 33 |
| 3.1. Çalışma Grupları | 33 |
| 3.2. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi | 35 |
| 3.2.1. Sondlama cep derinliği (SCD) | 35 |
| 3.2.2. Klinik ataşman seviyesi (KAS) | 36 |
| 3.2.3. Sondlamada kanama indeksi (SKİ) | 37 |
| 3.2.4. Plak indeksi (Pİ) | 37 |
| 3.2.5. Gingival indeks (Gİ) | 38 |
| 3.3. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi | 39 |
| 3.4. Laboratuvar İşlemleri | 40 |
| 3.4.1. Tükürük Gal-10, Gal-7 ve MMP-9 Analizi | 40 |
| 3.5. Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması ve İstatistiksel Analiz | 42 |
| 4. BULGULAR | 44 |
| 4.1. Klinik Bulgular | 44 |
| 4.1.1. Tüm Gruplarda Tüm Ağız Klinik Periodontal Bulgular | 44 |
| 4.2. Biyokimyasal Bulgular | 45 |
| 4.3. Korelasyonlar | 48 |
| 5. TARTIŞMA | 49 |
| 5.1. Tüm Gruplarda Tüm Ağız Klinik Parametre Sonuçlarının Tartışılması | 53 |
| 5.2. Biyokimyasal Bulguların Tartışılması | 53 |
| 5.2.1. MMP-9 Bulgularının Tartışılması | 53 |
| 5.2.2. Gal-7 Bulgularının Tartışılması | 57 |
| 5.2.3. Gal-10 Bulgularının Tartışılması | 61 |
| 5.2.4. MMP-9, Gal-7 ve Gal-10 Biyobelirteçlerinin Birbiriyle ve Klinik Parametrelerle İlişkilerinin Tartışılması | 62 |

| | |
|-----------------------------------|---|
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 65 |
| KAYNAKLAR | 67 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 81 |
| EKLER..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.Actinomycesemcomitans: Aggregatibacter Actinomycesemcomitans

AD: Atopik Dermatit

AAP: Amerikan Periodontoloji Akademisi

CRD: Carbohydrate Recognition Domain

CRP: C-Reaktif Protein

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

ECM: Ekstrasellüler Matriks

EFP: Avrupa Periodontoloji Federasyonu

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi

ERK:Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyici Kinaz

F. Nucleatum: Fusobacterium Nucleatum

G: Gingivitis

Gal-1: Galektin-1

Gal-3: Galektin-3

Gal-9: Galektin-9

Gal-7: Galektin-7

Gal-10: Galektin-10

GDM: Gestasyonel Diyabetli Kadın

Gİ: Gingival İndeks

HbA1c: Hemogloblin A1c

hsCRP: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein

IL: İnterlökin

JNK: C-Jun N-terminal kinaz

KAK: Klinik Ataşman Kaybı

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

KP: Kronik periodontitis

LN: Lupus Nefriti

LPS: Lipopolisakkarit

MDP: Mikrobiyal Dental Plak

MMP: Matriks Metallo Proteinazlar

P: Sigara İçmeyen Periodontitisli
P. Gingivalis: Porphyromonas Gingivalis
PDL: Periodontal Ligament
PGE-2: Prostaglandin E2
Pİ: Plak İndeksi
S: Sağlıklı
SCD: Sondlama Cep Derinliği
SKİ: Sondalamada Kanama İndeksi
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SS: Sistemik Skleroz
T. Denticola: Treponema Denticola
T. Forsythia Tannerella Forsythensis
TGF-B: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-B
TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Biofilm formasyonu ⁵⁰ | 14 |
| Şekil 2. Periodontitis formasyonu ⁵⁴ | 16 |
| Şekil 3. Başlangıç lezyon | 17 |
| Şekil 4. Erken lezyon | 18 |
| Şekil 5. Yerleşmiş lezyon | 19 |
| Şekil 6. Tam tükürük bileşenleri ¹³³ | 31 |
| Şekil 7. Çalışma planı | 35 |
| Şekil 8. Sondlama cep derinliği formülü | 36 |
| Şekil 9. Klinik ataşman seviyesi formülü | 36 |
| Şekil 10. Sondlamada kanama indeksi formülü | 37 |
| Şekil 11. Plak indeksi formülü | 38 |
| Şekil 12. Gingival indeks formülü | 39 |
| Şekil 13. Biotek ELISA cihazı | 41 |
| Şekil 14. ELISA kitleri (Elabscience, Thermofischer) | 42 |
| Şekil 15. ROC eğrisi | 47 |

TABLÖLAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Periodontitis evrelendirilmesi ⁴² | 10 |
| Tablo 2. Periodontitis derecelendirilmesi ⁴¹ | 12 |
| Tablo 3. Sondlamada kanama skorları ¹³⁷ | 37 |
| Tablo 4. Plak indeksi skorları ¹³⁸ | 38 |
| Tablo 5. Gingival indeks skorları ¹³⁸ | 39 |
| Tablo 6. Gruplara göre gönüllülerin sayısı, ortalama diş sayısı, gönüllü yaş ortalaması ve cinsiyet bilgileri | 44 |
| Tablo 7. S, G ve P grubu hastalarının ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması..... | 45 |
| Tablo 8. S, G ve P grubu hastalarının biyokimyasal parametrelerinin tükürük konsantrasyonlarının karşılaştırması..... | 46 |
| Tablo 9. Biyokimyasal parametrelerin kendi arasındaki eğrinin altında kalan alan (AUC) değerleri | 47 |

1. GİRİŞ

Genel sağlık çerçevesine dayanarak periodontal sağlık tanımı, klinik olarak sağlıklı diş eti, sondalamada kanama, eritem ve ödemin olmaması, hasta semptomları, ataşman ve kemik kaybının olmaması, diş eti iltihabı, periodontitis veya diğer periodontal durumlarla ilişkili hastalığın yokluğuna dayanmalıdır. Başarılı bir şekilde tedavi edilmiş gingivitis veya periodontitis öyküsü olan hastaları veya diğer periodontal durumları da içerebilir ¹. Periodontal hastalık; oral mikrobiyotanın bozulması sonucunda konağın immün savunmasını aktive ederek periodonsiyumu ve dişlerin destek yapılarını etkileyip diş kaybına yol açan ve sistemik enflamasyona neden olan bir hastalıktır ².

Gingivitis, periodontitisin aksine ataşman kaybı ve birleşim epitelinin migrasyonu olmadan çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu enflamatuvar bir durumdur. Klinik olarak diş eti dokularında şişlik, kızarıklık, hassasiyet, parlak bir yüzey ve hafif sondalamada kanama ile karakterizedir. Gingivitis tedavi edilmediğinde, enflamasyon alveolar kemiğe doğru ilerleyerek periodontitis oluşumuna neden olabilir ³.

Periodontitis, subgingival dental plağın birikimiyle bağlantılı olup, diş eti, periodontal ligament ve alveolar kemiği kapsayan diş destek yapılarının ilerlemiş hasarı ile tanımlanan kronik, çok faktörlü bir enflamatuvar hastalıktır ⁴. Mikrobiyal dental plak (MDP) içinde yer alan ve kırmızı kompleks olarak nitelendirilen *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) aktif periodontitis lezyonlarının oluşumu açısından en büyük riski taşımaktadır ⁵. Ağızdaki bakteri dengesinin bozulması sonucu konakçıda enflamatuvar ve immün yanıt oluşturarak, periodonsiyumun geri dönüşü olmayan bir şekilde tahrip olmasına yol açar ⁴. Genel özellikleri arasında klinik ataşman kaybı, alveolar kemik kaybının radyografik görünümü, sondalama cep derinliğinde artış, mobilite, sondalama sırasında kanama ve patolojik migrasyon yer alır ^{6,7}.

Periodontal hastalığın teşhisinde, sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondalamada kanama indeksi (SKİ) gibi çeşitli klinik periodontal ölçüm ve radyografik analiz yöntemleri

kullanılmaktadır. Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik ölçümler, hastalığın şiddeti hakkında bilgi sağlarken mevcut olan hastalığın aktif, pasif dönemleri ve ilerideki periodontal yıkım hakkında yeterli bilgi sağlayamazlar ^{8,9}. Periodontal hastalık aktivitesinin belirlenebilmesi için konak cevabının analizi gereklidir. Çeşitli araştırmalar, tükürüğün ve diş eti oluşu sıvısının (DOS) biyokimyasal ve immünolojik incelemelerinin, periodontal hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde etkili olabileceğini göstermektedir ¹⁰.

Geçmişten günümüze kadar olan süreçte periodontitisin patogenezi tam olarak anlaşılammış olsa da oluşan doku yıkımından, dental plak içindeki bakteri ürünlerine karşı gelişen konak cevabı olduğu iyi bilinmektedir ¹¹. Konak ve bakteriler arasındaki etkileşimle tetiklenen immünoenflamatuvar olaylar zincirinde interlökin-1(IL-1), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), protoglandin E2 (PGE2) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokinler ve matrix metalloproteinazlar (MMP) gibi endopeptidazların konak dokular tarafından fazla miktarda salınması periodontal yıkıma sebep olduğu gösterilmiştir ¹². Periodontitis gibi lokal enflamatuvar lezyonlarda, doku ve organ tutulumunun görüldüğü sistemik bağ dokusu hastalıklarında ortaya çıkan enflamasyon, sitokinler, prostaglandinler ve MMP'ler gibi biyolojik mediatörlerin, ilgili dokular ve sistemik dolaşımdaki seviyelerinin belli oranlarda artmasına neden olur ^{13,14}. Dişeti dokusu, DOS, tükürük ve ağız çalkalama suyunda farklı enzimatik formlarında bulunan MMP'ler; MMP-8, MMP-13 ve MMP-9 periodontal hastalık yıkımında rol oynayan ana proteazlardır. MMP-8 ve MMP-9 periodontal hastalık şiddetini, ilerlemesini ve tedavi yanıtını yansıtan periodontal dokularda en bol bulunan MMP'lerdir. Ön kanıtlar, MMP-9 ekspresyonunun periodontitisin aktif evreleri sırasında periodontal doku hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir ¹⁵⁻¹⁷.

Galektinler, memelilerde bulunan protein ailelerindendir ve fizyolojik ile patolojik olarak hücre ölümlerinin düzenlenmesinde görevlidirler ^{18,19}. Bunun yanı sıra galektinler, hücre sitoplazması ve membranında bulunarak diğer sitoplazmik ve nükleer proteinler arası protein – protein etkileşimleriyle hücre içi sinyal yollarını düzenleyerek hücre fonksiyonların sürdürülmesinde etkin rol alırlar. Bir derlemede, galektinlerin çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde, enflamatuvar yanıt oluşumunda, tümör gelişimi ve ilerlemesinde, sinirsel dejenerasyon, ateroskleroz, diyabet, hücre

göçü, otofaji ve sinyalizasyon , bağışıklık tepkileri, kanser gibi hastalıklarda ve yara onarımında önemli göreve sahip olduğu güncel araştırmalarla ortaya konmuştur ^{20,21}

Galektin-7 (Gal-7) ilk olarak Celis tarafından 1995 yılında normal fenotipin korunmasında ve çeşitli deri hastalıklarında rol oynayabilecek keratinosit proteinlerini ararken rapor edilmiştir. Gal-7'nin genellikle epidermisin tüm katmanlarında ve dokuların diğer çok katlı epitelinde dilde, korneada, yemek borusunda, midede, anüste, timusun Hassal cisimciklerinde ve hatta meme bezi epitelinin miyoepitelyal hücrelerinde bulunan keratinosit-spesifik bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Gendroneau ve ark. Gal-7'nin cilt yara iyileşmesi sürecindeki rolüne dair kanıt bulmuştur ²²⁻²⁴.

Gal-7'nin meme kanseri, yumurtalık kanseri, baş ve boyun kanseri, servikal ve oral skuamöz hücrelerde MMP-9'u indükleyebileceği gösterilmiştir ²⁴. Oral skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde, Gal-7'nin aşırı ekspresyonunun, Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyici Kinaz (ERK) ve c-Jun N-terminal kinase (JNK) yolak aracılığıyla MMP-2 ve MMP-9'u indükleyerek hücre göçünü/istilasını arttırdığını göstermiştir ²⁵.

Gal-7'nin Atopik dermatit (AD) gibi enflamatuvar cilt hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Epitel bütünlüğünü destekleyen bir protein olan Gal-7'nin seviyelerinin azalması, bağışıklık sisteminin telafi edici bir yanıt geliştirmesine neden olabilir. Epitel bariyerinin korunması amacıyla, Th2 hücrelerinden salgılanan IL-4 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin Gal-7 salınımını indüklediği gösterilmiştir ²⁶. Elde edilen bulgular, Gal-7'nin AD patogenezindeki kritik rolünü desteklemektedir ^{22,27}.

Son zamanlarda periodontoloji alanında yapılan bir çalışmada düşük seviyeli Er:YAG lazerin diş eti fibroblastları üzerine biyolojik etkileri araştırılmış ve hücre proliferasyonunu artırdığı kanıtlanmıştır. Diş eti fibroblastları üzerine Er:YAG lazer ışınlanması Gal-7 protein ekspresyonunda artış oluşturup diş eti fibroblastların proliferasyonunu artırdığı rapor edilmiştir. Bu nedenle Gal-7, periodontitis ile ilişkili olumlu ve olumsuz etkilerini incelemek için potansiyel bir biyobelirteç olabilir ^{28,29}.

Galektin-10 (Gal-10), lektin ailesinin bir üyesidir ve insan eozinofillerinde en bol bulunan sitoplazmik proteinlerden biridir. Gal-10, bazı miyeloid lösemi hücreleri, bazofiller ve küçük T hücre popülasyonları dışında insan vücudunda yalnızca

eozinofillerde bulunur. Yapılan çalışmalar, Gal-10'un astım, eozinofilik özofajit, rinit, sinüzit, AD ve polianjitisli eozinofilik granülomatozis gibi hastalıklarda, hastalık aktivitesi, tanı ve tedavi etkinliği açısından yeni bir biyobelirteç olarak görev yapabileceğini göstermiştir ³⁰. Güçlü bir enflamatuvar mediyatör olan bu sitokin, enflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin patogenezinde de rol oynamaktadır ^{31,32}. Gal-10, periodontitisli hastaların DOS'unda en fazla artış gösteren proteinlerden biridir. Rekombinant Gal-10 (rGal-10) ile tedavi edilen diş eti fibroblastlarında IL-8, MMP-9, C-reaktif protein seviyeleri (CRP) artmış, aynı zamanda osteoklast farklılaşmasını indükleyip osteoklastogenez sürecine katkıda bulunmuştur ³².

Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 gibi sitokinler, periodontal hastalıklar ile diğer sistemik enflamatuvar hastalıkların oluşumunda benzer rol oynayabildiği görülmüştür. Mevcut bilgilerimize göre; literatürde Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 sitokin değerlerinin tükürük örneklerinde periodontal hastalık açısından değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın hipotezi, bu biyobelirteçlerin hastalıklı bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olacağını öngörmektedir.

Çalışmamızın amacı; periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bireylerden alınan tükürük örneklerindeki Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 seviyelerini karşılaştırmalı olarak incelemek, periodontal hastalık varlığında bu sitokinlerin değişimini araştırmak ve gelecekte hastalık tanısında kullanılabilirliği ile bu sitokin yolları üzerinden geliştirilebilecek tedavilere ön bilgi sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık Sınıflaması

2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EPF) tarafından düzenlenen bir çalıştayda, periodontitisin mevcut sınıflama sisteminde önemli eksiklikler olduğu görülmüş, sınıflama yeniden gözden geçirilmiş ve yeni edinilen bilgilerle aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır^{1,33}.

A. Periodontal sağlık, diş eti hastalıkları ve durumları

1. Periodontal Sağlık ve Dişeti Sağlığı

- a) Sağlam Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık
- b) Azalmış Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık
 - Stabil Periodontitis Hastası
 - Periodontitis Olmayan Hasta

2. Gingivitis: Dental Biyofilm Kaynaklı

- a) Yalnızca Dental Biyofilm ile İlişkili Gingivitis
- b) Sistemik veya Lokal Risk Faktörleri ile İlişkili Gingivitis
- c) İlaç Kullanımına Bağlı Dişeti Büyümeleri

3. Gingival Hastalıklar: Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan

- a) Genetik/Gelişimsel Bozukluklar
- b) Spesifik Enfeksiyonlar
- c) Enflamatuvar ve İmmün Koşullar
- d) Reaktif Süreçler
- e) Neoplazmalar
- f) Endokrin, Beslenme ve Metabolik Hastalıklar
- g) Travmatik Lezyonlar
- h) Dişeti Pigmentasyonu

B. Periodontitis

1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

- a) Nekrotizan Gingivitis
- b) Nekrotizan Periodontitis
- c) Nekrotizan Stomatitis

2. Periodontitis

- a) Evreler: Hastalığın şiddeti ve tedavinin zorluğuna dayalı

- ◆ Evre I: Başlangıç Seviyesi Periodontitis
- ◆ Evre II: Orta Seviye Periodontitis
- ◆ Evre III: Diş Kaybı Potansiyeli Olan Şiddetli Periodontitis
- ◆ Evre IV: Dentisyon Kaybı Potansiyeli Olan Şiddetli Periodontitis

- b) Kapsam ve Tutulum:

- ◆ Lokalize
- ◆ Generalize
- ◆ Molar-kesici Tutulumu

- c) Dereceler: Beklenen tedavi yanıtı, hızlı ilerleme kanıtı veya riskine dayalı

- ◆ Derece A: Yavaş ilerleme hızı
- ◆ Derece B: Orta derecede ilerleme hızı
- ◆ Derece C: Hızlı ilerleme hızı

3. Sistemik Hastalıkların Sebep Olduğu Periodontitis

C. Sistemik Hastalıkların Gelişimsel ve Edinilmiş Durumların Belirtisi Olarak Periodontitis

- a) Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar veya Durumlar
- b) Diş Çevresindeki Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
- c) Travmatik Oklüzal Kuvvetler
- d) Plak Kaynaklı Hastalıkları/Periodontitisi Modifiye Eden Protez ve Diş Kaynaklı Faktörler

D. Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar

- a) Peri-implant Sağlığı
- b) Peri-implant Mukozit
- c) Peri-implantitis
- d) Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Eksiklikleri

2.1.1 Periodontal ve Gingival Sağlık

Sağlık, sadece hastalık veya sakatlığın olmayışı ile değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan da tam bir bütünlük halidir. Periodontal sağlık, Dünya Sağlık Örgütü'nün bu tanımına dayanarak, bir bireyin normal bir şekilde hayatını idame ettirmesini sağlayan, geçmişte geçirdiği hastalığa bağlı olarak herhangi bir sonuç yaşamamış, aktif enflamatuvar periodontal hastalık belirtisi gözlemlenmediği durumdur. Bu tanım periodontal hastalıkların klinik olarak sınıflandırılmasını kısıtlayan ve pratik olmayan bir tanım gibi görünmektedir. Bu nedenle periodontal sağlık, başarılı şekilde tedavi edilmiş gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal öyküsü olan hastaları da içeren, aktif periodontal hastalığın bulunmaması şeklinde tanımlanabilir ^{1,34}.

Sağlam bir periodonsiyumda dişetinde püü, ödem, sondlamada kanama, eritem ve renk değişikliği yoktur ve sondlama derinliği <3 mm olacak şekildedir. Epidemiyolojik olarak gingival sağlığın tanımı ise; sağlam bir periodonsiyum, azalmış ve stabil bir periodonsiyum için sondalama derinlikleri ≤ 3 mm olan ve <% 10 kanama bölgesi olacak şekilde yapılmıştır ^{1,34}.

2.1.2 Dental Plak Biyofilmine Bağlı Gelişen Gingivitis

Dental plak biyofilme bağlı gelişen gingivitis; diş eti sınırında ve altında bulunan plak biyofilmi tarafından başlatılan, dişetinde kızarıklık, ödem, sondlamada

kanama ile karakterize periodontal ataşman kaybının olmadığı diş eti dokularının enflamatuvar durumu olarak kabul edilir. Gingivitis sadece diş eti ile sınırlıdır, dental biyofilm temizlendikten sonra dokuda meydana gelen değişikliklerin tamamen tersine çevrilebilir olmasıdır³⁵.

Plak biyofilmi, dişlerin yüzeylerinde oluşan bakteriyel bir tabaka olarak periodontal hasara neden olur. Bu tabaka, savunma hücrelerinin aktivasyonunu tetikler ve periodontal dokuda enflamatuvar tepkilere yol açar. Özellikle nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositler, diş eti iltihabının gelişiminde önemli bir rol oynar. Savunma hücrelerinin aktivasyonu, bağ dokudaki kollajen yıkımını artırarak bağ dokunun yüzey düzgünlüğünü ve sağlamlığını azaltır³⁶. Enflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak, vasküler permeabilitede artış meydana gelir ve bu da ödeme yol açar. Kapiller proliferasyon nedeniyle eritem oluşurken, epitelin incelmeye ve ülserasyonu nedeniyle sondalamada kanama meydana gelir³⁷. Yaygın klinik belirtileri arasında eritem, ödem, kanama, hassasiyet ve diş etinin büyümesi yer alır³⁸.

Epidemiyolojik olarak gingivitis şiddetinin tanımlanması, hastalara hastalığın şiddetini anlatabilmek için faydalı bir araçtır, ancak şiddeti belirlemek için nesnel klinik kriterler mevcut değildir. Bu nedenle, sadece bu bağlamda, gingivitisin kapsamı “hafif, orta ve şiddetli” olarak ifade edilebilir. Hafif, orta ve şiddetli gingivitis arasında net bir ayrım yapmayı sağlayacak yeterli kanıt bulunmamakta ve bu tanımlar genellikle değerlendirmeyi yapan profesyonel hekimin kişisel görüşüne dayanmaktadır¹.

2.1.3 Periodontitis

Periodontitis, dişin yüzeyinde bulunan biyofilmin kök yüzeyi boyunca apikale doğru ilerlemesi ile dişi destekleyen dokularda ilerleyici yıkıma sebep olan özellikle periodontal ligament ve dişin çevresindeki kemiğin kaybı ile karakterize olan periodonsiyumun iltihaplı hastalığıdır. Ağız boşluğunda 300'den fazla bakteri türü bilinmesine rağmen, bunların sadece %5'i periodontitis ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Bunlar arasında *P.gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*(A.a), *T. forsythia*, sınıflandırılmamış spiroketler, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *T. denticola*, *Streptococcus intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium*

nucleatum ve *Eikenella corrodens* bulunur. Bulgular hastalığın aktif ve pasif dönemlerine sahip olduğunu göstermiştir^{39,40}.

Periodontitisin başlıca klinik özellikleri arasında klinik ataşman kaybı (KAK), alveolar kemik kaybı (AKK), periodontal cep derinliğinin artması, supra ve subgingival plak ve diş taşı varlığı, dişin mobilitesinde artış, dişetinde çekilme ve marjinal diş etinde kızarıklık yer alır³⁹. Bahsedilen özellikler periodontitisin klinik teşhisinde kullanılsa da klinik ataşman seviyesinin (KAS) ölçümünde standart periodontal sondların hata payı nedeniyle, periodontitisin erken aşamaları bazen yanlış sınıflandırılabilir ve bu durum tanı doğruluğunu etkiler. Hastalığın şiddeti arttıkça, KAK daha güvenilir bir şekilde belirlenir ve bir periodontitis vakası daha yüksek doğrulukla tanımlanabilir. Tükürük biyobelirteçleri veya yeni yumuşak doku görüntüleme teknolojileri gibi daha güvenilir yöntemler geliştirilene kadar, periodontal sondlama konusundaki eğitim ve deneyim düzeyi, ilk periodontitis vakasının tanımlanmasını büyük ölçüde etkileyecektir. AAP ve EFP'nin yaptığı tanımlar arasında bazı önemli farklılıklar olsa da 2017 Dünya Çalıştay'ında tek bir tanımın benimsenmesi önerilmiştir. 2017 Dünya Çalıştay'ına göre, klinik olarak hasta, aşağıdaki durumlarda periodontitis vakası olarak kabul edilir⁴¹.

1. İki veya daha fazla komşu olmayan dişte interdental klinik ataşman kaybı ≥ 2 mm bulunması durumu veya
2. Bukkal ya da oral olarak klinik ataşman kaybı ≥ 3 mm, ≥ 3 mm cep derinliği ve ≥ 2 dişte tespit edilmesi fakat gözlenen klinik ataşman kaybı periodontal olmayan;
 - travma kaynaklı gingival çekilme,
 - dişin servikal bölgesine kadar uzanan çürükler,
 - 2.molar dişlerin distalinde görülen ve 3.moların çekimi veya malpozisyonuna bağlı oluşan klinik ataşman kaybı varlığı,
 - marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon varlığı,
 - vertikal kök kırığı varlığından dolayı meydana gelmemelidir⁴¹.

Bununla birlikte sınıflandırmaya çok boyutlu bir periodontitis evreleme (staging) ve derecelendirme (grading) sistemi ortaya konmuştur. Evreleme sistemi

hastalığın şiddetine, boyutuna, yaygınlığına ve bireysel hastalığı yönetmenin kompleksliğine bağlı iken derecelendirme ise farklı periodontal yıkım hızlarını ve risk faktörlerinin varlığını ifade eder ⁴². Hastalığın şiddeti, bireyde periodontitise bağlı mevcut periodontal yıkımın derecesini ifade eder ve vaka tanımlamada önemli bir rol oynar ⁴³.

Tablo 1. Periodontitis evrelendirilmesi ⁴²

| Periodontitis evreleri (Stage) | | STAGE I | STAGE II | STAGE III | STAGE IV |
|--------------------------------|--|--|---|---|--|
| Şiddet | Yıkımın en fazla olduğu bölgedeki interdental klinik ataşman seviyesi. | 1-2 mm | 3-4 mm | ≥5 mm | ≥5 mm |
| | Radyografik kemik kaybı. | Koronal üçlü (<%15) | Koronal üçlü (%15- %33) | Kök yüzeyi orta üçlüsünü geçiyor. | Kök yüzeyi orta üçlüsünü geçiyor. |
| | Diş kaybı | Periodontitis kaynaklı diş kaybı yok. | | Periodontitis kaynaklı en fazla 4 diş kaybı. | Periodontitis kaynaklı en az 5 diş kaybı. |
| Tedavi zorluğu | Lokal | Sondlama cep derinliği en fazla 4mm. Horizontal kemik kayıpları. | Sondlama cep derinliği en fazla 5 mm Horizontal kemik kayıpları. | <ul style="list-style-type: none"> Stage III'ye ek olarak: Sondlama cep derinliği 6mm üzeri Vertikal kemik kayıpları 3mm ve üzeri. Furkasyon Sınıf II / Sınıf III tutulumu. Orta seviye kret defektleri. | <ul style="list-style-type: none"> Stage III'e ek olarak: Şu durumlardan dolayı kompleks tedaviye ihtiyaç duyulur ; Çiğneme fonksiyon kaybı, Sekonder oklüzal travma (Mobilite Sınıf II ve üzeri) Şiddetli kret defektleri. Oklüzyon bozukluğu, malpozisyon. 20 den az diş. |
| Kapsam ve tutulum | Stage'e belirleyici olarak eklenir. | Her stage için tutulumu lokalize, generalize veya molar/keser olarak belirtiniz. | | | |

Evre I Periodontitis

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki geçiş bölgesidir. Erken dönem ataşman kaybı yaygındır. Yıkımın en fazla olduğu bölgedeki klinik ataşman kaybı 1-2 mm'dir. Koronal üçlüde <%15 radyografik kemik kaybı gözlenir. Periodontitis kaynaklı diş kaybı yaşanmamıştır. Kemik kaybı genellikle horizontal yöndedir. Maksimum sondalanan cep derinliği 4 mm veya 4mm'den küçüktür. Bu hastalar, devam eden gingival enflamasyona ve biyofilm disbiyozuna bağlı olarak periodontitis geliştirmiştir. Erken yaşta ataşman kaybı gösteren hastalar, hastalığa karşı daha duyarlı olabilir. Duyarlı bireylerin erken teşhisi, biyofilm giderimi ve ağız hijyeni için kullanılan farmakolojik ajanlarla daha uygun maliyetli erken müdahale

fırsatları sunar. Mevcut altın standart olan periodontal sondalama, erken klinik ataşman kaybını tahmin etmede hatalı sonuçlar verebilir. Bundan dolayı tükürükteki biyobelirteçlerin veya yeni görüntüleme teknolojileri, çeşitli ortamlarda evre I periodontitisin erken teşhisini artırabilir ⁴¹.

Evre II Periodontitis

Evre II periodontitis, diş destek dokularında meydana gelen hasarın yerleşik periodontitis safhasını temsil eder. Bu aşamada, interdental klinik ataşman kaybının en fazla olduğu alanda ölçümler 3-4 mm arasında değişirken, radyografik değerlendirmelerde kemik kaybı koronal üçlüde %15-33 oranında (genellikle horizontal) gözlemlenir. Maksimum sondalama cep derinliği en fazla 5mm'dir. Periodontitis kaynaklı diş kaybı yaşanmamıştır. Hastalığın bu aşamasında, etkili plak kontrolü ve standart cerrahisiz tedavi prensiplerinin uygulanması ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması beklenirken, hastalığın derecesine ve tedaviye yanıtına bağlı olarak daha ileri tedavi protokolleri de uygulanabilir ⁴¹.

Evre III Periodontitis

Evre III periodontitis safhasında diş destek dokularında ileri yıkım ve belirgin bir klinik ataşman kaybı görülür. Periodontitis kaynaklı diş kayıpları artar ve tedavi edilmezse bu kayıplar ilerler. Klinik olarak, klinik ataşman kaybı ≥ 5 mm, sondalama derinliği ≥ 6 mm, kemik kaybı ≥ 3 mm olup, kökün orta veya apikal bölgesine uzanan derin kemik içi defektler izlenir. II. veya III. dereceden furkasyon tutulum ve vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm olarak görülür ^{41,44}.

Evre IV Periodontitis

Periodontitisin IV. evresi, periodontal desteğin ciddi hasarı ve belirgin diş kaybı ile karakterizedir; bu durum, çiğneme fonksiyonunun kaybına da neden olabilmektedir. Klinik olarak, klinik ataşman kaybı ≥ 5 mm'dir. Periodontitis kaynaklı diş kaybı ≥ 5 dir. Hastalık uygun şekilde kontrol edilmediğinde ve yeterli rehabilitasyon sağlanmadığında diş kaybı riski artar. Bu evre, kökün apikaline kadar ilerleyen derin periodontal lezyonlar veya çoklu diş kaybı öyküsü ile tanımlanır. Ayrıca, sekonder oklüzal travmaya bağlı diş hipermobilitesi, posterior oklüzyon

bozulması ve diş kaybı ile komplike hale gelir. Vakaların yönetimi genellikle çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonunu veya restorasyonunu gerektirir ⁴⁴.

Tablo 2. Periodontitis derecelendirilmesi ⁴¹

| Periodontitis dereceleri (Grade) | | | Grade A | Grade B | Grade C |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|---|
| | | | Yavaş ilerleme hızı | Orta ilerleme hızı | Hızlı ilerleme hızı |
| Primer kriterler | Hastalık ilerleme hızını gösteren direkt kanıtlar | Takip edilen veriler | Son 5 yıldır kemik kaybının olmadığına kanıtı | Son 5 yılda <2mm kemik kaybı | Son 5 yılda >2mm kemik kaybı |
| | Hastalık ilerleme hızını gösteren indirekt kanıtlar | %kemik kaybı / yaş Vaka tipi | <0.25 Aşırı biyofilm ile birlikte görülen düşük miktarda yıkılım | 0.25 – 1.0 Yıkılım miktarı biyofilm ile suyumluluk gösterir | >1.0 Yıkım, biyofilm miktarından orantısız şekilde fazladır. |
| Grade değişkenleri | Risk faktörleri | Sigara | Sigara içmeyen | Günde <10 sigara içen | Günde ≥10 sigara içen |
| | | Diabet | Normal glisemik durum, diabet tanısı yok | HbA1c <7.0% Diabet hastası | HbA1c ≥7.0% Diabet hastası |
| Sistemik etki riski | Enflamatuvar yük | Yüksek duyarlı CRP (hsCRP) | <1 mg/L | 1 to 3 mg/L | >3 mg/L |
| Biyobelirteçler | Klinik ataşman seviyesi ve kemik kaybı belirteçleri | Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, serum | ? | ? | ? |

Derecelendirme sisteminin temel amacı, periodontitisin zamanla nasıl ilerlediğini tespit etmektir. A, B ve C kategorilerine ayrılan bu sistem, hastalığın ilerleme hızını ve standart tedaviye yanıtını değerlendirerek gelecekteki riskleri belirler. Aynı zamanda, tedavinin olası olumsuz sonuçlarının analizi ve periodontitis ile sistemik sağlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gibi biyolojik özellikler hakkında daha geniş kapsamlı bilgi sağlar. Bu derecelendirme sistemi, hasta ile ilgili risk faktörlerinin sınıflamaya dahil edilmesine olanak tanır. Sigara kullanımı veya diyabet gibi hastalığın ilerlemesini hızlandıran ya da tedaviye yanıtı azaltan risk faktörleri, hastalığın gelecekteki prognozunu tahmin etmek için kullanılır ⁴⁴.

Derece A

Beş yıldan fazla kemik kaybı olmaması, kemik kaybı/yaş yüzdesinin <0,25 olması, sigara içmeyenler ve normoglisemik/diyabetik olmayanları içerir. Yoğun biyofilm birikimine rağmen minimal doku yıkımı gözlemlenir ⁴⁴.

Derece B

Periodontitisin ilerleme hızı orta düzeydedir. Uzun dönem verilerine göre, 5 yılı aşkın sürede 2 mm'den az klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı gözlenir. Kemik kaybı/yaş oranı %0.25-1.0 aralığındadır. Biyofilm birikimi, doku yıkımı ile orantılıdır. Günlük sigara kullanımı 10 adedin altında olup, diyabet hastalarında hemogloblin A1c (HbA1c) seviyesi %7'nin altındadır. Yüksek duyarlılıklı hsCRP seviyesi ise 1-3 mg/L arasında izlenir ⁴⁴.

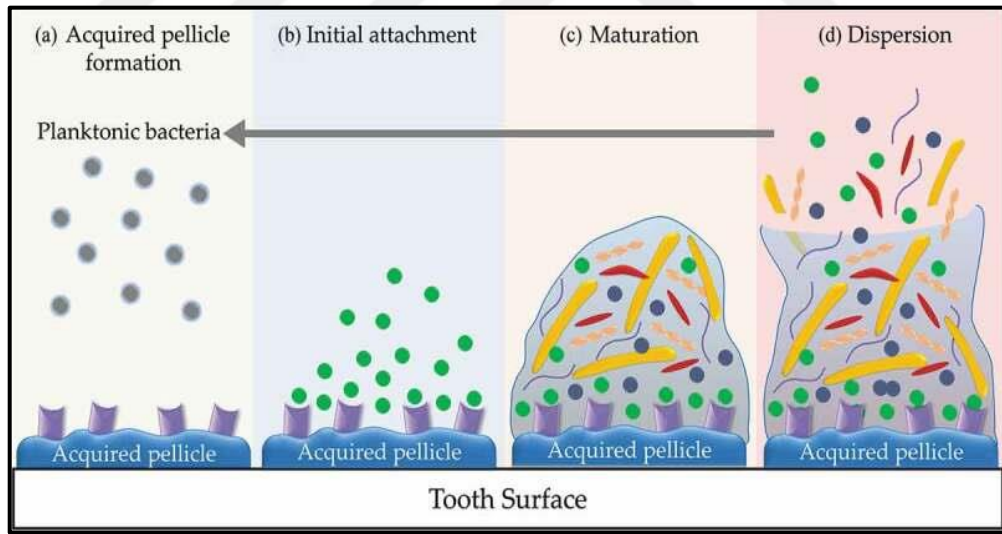
Derece C

Periodontitisin ilerleme hızı yüksektir. Uzun dönem veriler, 5 yıldan fazla sürede 2 mm veya daha fazla klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı olduğunu göstermektedir. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 1'in üzerinde olup, biyofilm birikimine kıyasla doku yıkımı beklenenden fazladır. Hızlı seyreden kemik yıkımı dikkat çekicidir. Günlük sigara tüketimi 10 adedin üzerinde, diyabetik hastalarda HbA1c seviyesi %7'nin üzerindedir. Yüksek duyarlılıklı hsCRP seviyesi ise 3 mg/L'yi aşmaktadır ⁴⁴.

2.2 Periodontal Hastalık Mikrobiyolojisi

Periodontal hastalığın etiolojisinde, MDP ve oral florada bulunan spesifik patojen mikroorganizmalar, enflamatuvar süreçlerin başlaması ve ilerlemesinde temel rol oynamaktadır ². Açıkta kalan diş yüzeylerinde dental plak oluşumu, tükürük kaynaklı pelikülün çökmesiyle başlar. Tükürük ve DOS kaynaklı glikoprotein, fosfoprotein, prolin, histidin zengini proteinler ve enzimler, diş yüzeyine yapışarak pelikül oluşturur ve bu olgun pelikül, bakterilerin tutunmasını sağlayan spesifik reseptörler içerir ^{45,46}. Bu tükürük pelikülü, doğal dişler kadar yapay diş yüzeyleri ve çürüklerde de oluşur. Pelikülün erken evrelerinde çok az sayıda bakteri bulunurken,

birkaç saat içinde oral bakteriler peliküle yapışarak plak gelişiminin temelini atar. İlk kolonize olan mikroorganizmalar, koklar ve çubuklardır. Başlıca türler arasında *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus* ve *Actinomyces israelii* gibi gram-pozitif fakültatif pleomorfik çubuklar yer alır. İlk evrede (0-2 gün), gram-pozitif kok ve çubuklar baskınken, %30 oranında gram-negatif kok ve çubuklar da eklenir. Bu oranlar, bu organizmaların tükürükteki olağan dağılımını yansıtır. İkinci evre (1-4 gün), fusobakteri ve filamentlerin ortaya çıkması ve sayıca artışı ile, üçüncü evre (4-9 gün) ise spirilla ve spiroketlerin gelişimi ile karakterizedir ⁴⁷. Bu yapı, bakterilerin ürettiği hücre dışı polimerik matriksle birlikte biyofilm olarak adlandırılır ⁴⁸. Bu mikroorganizmalar, diş yüzeylerinde biyofilmler oluşturarak, karmaşık ve birbirine bağlı koloniler halinde büyür. Yüzeysel katmanlarda daha hareketli formlar yer alırken, derin katmanlarda dişe sıkı şekilde tutunmuş ve yoğun olarak kümelenmiş mikroorganizmalar bulunur. MDP, periodontal hastalıkla ilişkili bir duruma doğru ilerledikçe, gram-negatif ve anaerobik bakteri popülasyonunda belirgin bir artış gözlenir ⁴⁹.



Şekil 1. Biofilm formasyonu ⁵⁰.

Socransky'nin sınıflandırmasına göre plak bakterileri sarı, yeşil, mor, turuncu, kırmızı ve *Actinomyces* olmak üzere birbiriyle ilişkili altı komplekse ayırır. Çeşitli plak bakterilerinin hücreden hücreye koagregasyon yoluyla belirli bir düzen içinde kolonize olduğu bilinmektedir. Kolonizasyonun ilk aşamasında, tükürük proteinleri (sialile müsinler, prolinden zengin proteinler, α -amilaz ve tükürük aglütinini) diş

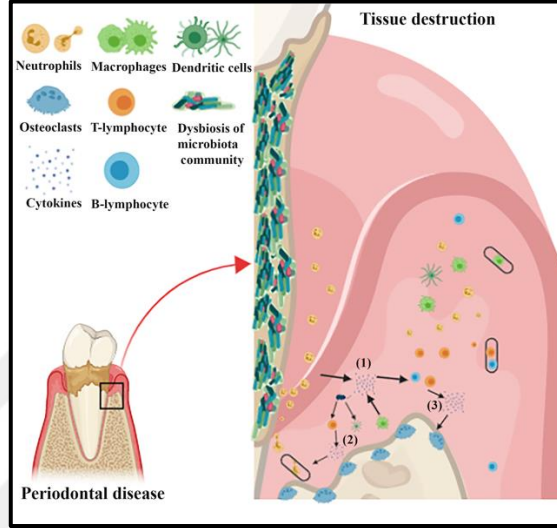
yüzeyinde pelikül oluşturarak bakteriyel adezinler için reseptörler sağlar. *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* ve *Streptococcus sanguinis* gibi birincil kolonizerler, peliküldeki tükürük reseptörlerini tanır ve *Actinomyces naeslundii*, *Capnocytophaga ochracea*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus parainfluenzae* ve *Veillonella atypica* gibi ikincil kolonizerler için adezinler sağlar. Hem birincil hem de ikincil kolonizerler erken kolonizerler olarak kabul edilir ve Socransky sınıflamasına göre sarı, yeşil ve mor komplekslerde yer alır⁵. Erken kolonizerlerin büyümesi, gram-negatif köprü bakterilerin ve geç kolonizerlerin çoğalmasından önce gelir. Köprü kolonizerler olarak *Fusobacterium nucleatum*, hem erken hem de geç kolonizerlerle bağlantı kurar⁵¹. *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium periodonticum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* ve *Streptococcus constellatus* gibi türler, turuncu kompleks içinde yer alır ve erken kolonizerlerden sonra baskın hale gelir. Geç kolonizerler olan *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *T. forsythia*, kırmızı komplekse aittir ve yalnızca turuncu kompleksin varlığında ortaya çıkar. Bu üç tür, periodontal yıkımla yakından ilişkili olup, sınırlı sayıda uzunlamasına çalışma bulunmasına rağmen periodontal patojenler olarak kabul edilmektedir⁵².

Dental biyofilmin mikrobiyal içeriği ve konağın immün yanıtına bağlı olarak dokuda meydana gelen hasarın miktarı ve şiddeti değişiklik gösterebilir. Bu durum, bireyler arasındaki periodontal doku yıkım düzeyindeki farklılıkları açıklayabilir⁵³.

2.3 Periodontal Hastalık Histopatogenezi

Periodontal hastalıkların histopatogenezi, mikrobiyal biyofilmler ile konakçı bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık ve dinamik etkileşimlerden kaynaklanır. Bu süreçte, subgingival biyofilmler içinde bulunan mikroorganizmaların disbiyozise yol açması, konakçı bağışıklık tepkilerini tetikleyerek doku yıkımına ve alveolar kemik kaybına neden olan enflamatuvar bir yanıt ortaya çıkarır. Disbiyozisle birlikte artan bakteriyel virülans faktörleri ve pro-enflamatuvar sitokinlerin (örneğin, IL, TNF- α) aşırı üretimi, periodontal dokularda belirgin enflamasyon ve matriks yıkımını hızlandırır⁵⁴⁻⁵⁶.

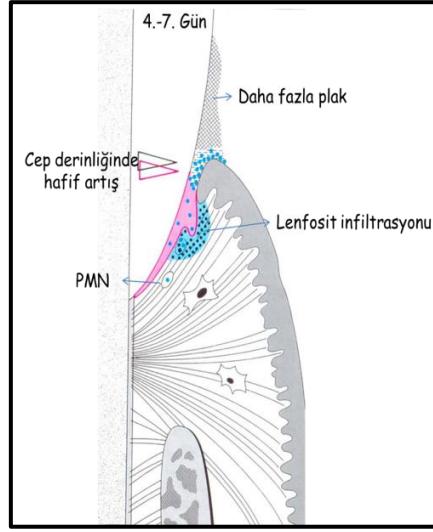
Periodontal hastalığın ilerlemesi, genellikle histopatolojik değişikliklerle karakterize edilir ve farklı evrelerde incelenir. Gingivitis aşamasından başlayarak, erken lezyon ve ilerlemiş lezyon evrelerine kadar uzanan bu süreç, periodontal dokulardaki enflamatuvar yanıtların derecesini ve yayılımını gösterir.



Şekil 2. Periodontitis formasyonu ⁵⁴

2.3.1 Başlangıç Lezyonu

Başlangıç lezyonu, gingivitis olarak başlayan enflamasyonun ilerleyerek daha derin dokulara yayılması sonucu ortaya çıkar. Subgingival plak birikimi, bakterilerin çoğalmasına ve toksinlerle enzimlerin salınmasına neden olarak bağışıklık sistemini aktive eder. Bu süreçte nötrofiller ve makrofajlar bölgeye göç eder, vasküler geçirgenlik artar. Vasküler değişiklikler sonucunda kan damarlarının genişlemesi, dokuya daha fazla hücre ve sıvı girişi sağlayarak enflamasyon belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açar. Bağışıklık hücrelerinden salgılanan proenflamatuvar sitokinlerin ve enzimlerin salınımı, periodontal dokudaki kollajen ve bağ dokusunun yıkımına yol açar. Ancak bu lezyon, epitel altında sınırlı kalır ve derin periodontal dokulara yayılmaz. Başlangıç lezyonunda nötrofiller baskın olup dokuda minimal hasar meydana gelir. Bu aşama genellikle klinik olarak fark edilmez, görünür bir enflamasyon yoktur ancak mikroskopik incelemelerde kollajen liflerinin çözülmesi ve



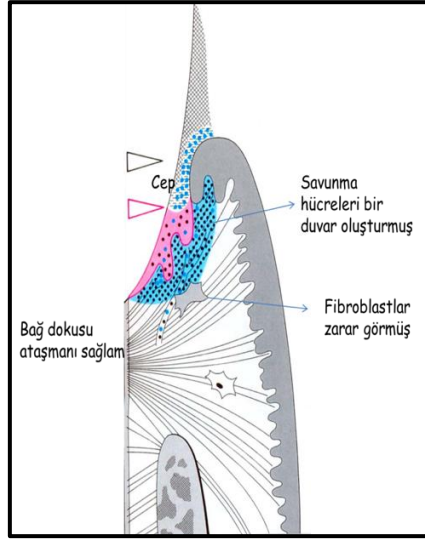
Şekil 4. Erken lezyon

Enflamatuvarın erken lezyon evresinde hücre düzeyinde lenfositler ve makrofajlar, bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynar. Bu evrede, lenfositler genellikle baskın hücrelerdir ve enflamatuvar yanıtın karakteristiği olan antijen sunumu ve sitokin salınımında etkili olurlar. Özellikle T-lenfositler baskındır. Makrofajlar da önemli bir yer tutar; bakteriyel enfeksiyonlara karşı savaşmada ve hasarlı dokunun onarımında gerekli olan sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımında rol alır⁵⁹.

Erken lezyon evresinin ilerleyişi, mikrobiyal biyofilmin devam etmesiyle hızlanır ve tedavi edilmezse, enflamasyonun daha derin dokulara yayılmasıyla ilerlemiş lezyona dönüşebilir. Bu süreç, histolojik olarak mikroskop altında kan damarlarının genişlemesi ve plazma hücrelerinin artışıyla karakterize edilir⁶³.

2.3.3 Yerleşmiş Lezyon

Yerleşmiş lezyon, periodontal hastalığın ilerleyişi sırasında diş eti dokusunun bakteri plağına maruz kaldıktan yaklaşık 2-3 hafta sonra ortaya çıkan, dişlerin destek dokularında kalıcı yapısal değişikliklerin meydana geldiği bir durumdur. Bu aşamada, enflamatuvar yanıtlar daha derin periodontal dokulara yayılır ve bağ dokusu kaybı, periodontal ceplerin oluşumu ile karakterizedir^{53,64}.



Şekil 5. Yerleşmiş lezyon

Periodontal hastalıkların ilerlemesinde damar genişlemesi, hiperemi ve nötrofil ile makrofaj birikimi gözlemlenir. Artan enflamasyon, damar geçirgenliğini yükseltir ve eritrositlerin dokulara sızmasına neden olur. Eritrosit parçalanması sonrası hemoglobin, hemosiderin ve biliverdine dönüşerek diş etlerinde koyu mavi veya kırmızı-mor renk değişikliklerine yol açar. Yerleşmiş lezyon evresinde baskın olan plazma hücreleri ve B lenfositlerden salınan IL-1 β , TNF- α ve PGE2 gibi sitokinler, belirgin enflamasyon ve matris yıkımına neden olurken alveolar kemik kaybı henüz oluşmaz. Bu hasarlar, periodontal ceplerin oluşumu, eritem ve spontan diş eti kanamaları gibi klinik bulgularla kendini göstermektedir.^{12,42,64}

2.3.4 İlerlemiş Lezyon

İlerlemiş lezyon, periodontal hastalığın gingivitisten periodontitis evresine geçiş sürecini ifade eden, doku yıkımının ilerlediği ve alveolar kemik kaybının başladığı bir aşamadır. Bu dönemde enflamasyon, yalnızca diş etiyle sınırlı kalmayıp periodontal destek dokulara (periodontal ligament ve alveolar kemik) yayılmaktadır. Bu aşamada pro-enflamatuvar sitokinlerin TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, PGE2 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin ve enzimlerin (MMP'ler) aşırı aktivasyonu dokuların yıkımını hızlandırır^{43,59,65}. İlerlemiş lezyonda baskın olan hücreler plazma hücreleri ve lenfositlerdir. Baskın olan lenfosit türü ise B lenfositlerdir. Bu aşamada, bağışıklık yanıtı daha ileri bir evreye geçer ve B hücrelerinin aktifleşmesiyle, bağ dokusunda

plazma hücrelerine dönüşüm artar. Bu plazma hücreleri, periodontal dokularda antikor üretimini artırarak patojenlere karşı savunmayı desteklerler. Plazma hücrelerinin antikor üretmesi, enfeksiyona karşı bir savunma mekanizmasıdır ancak bu bağışıklık tepkisinin aşırı ve uzun süreli olması, dokularda hasara yol açar. Plazma hücrelerinin ve antikorların sürekli üretimi, kronik enflamasyon oluşturarak bağ dokusunun iyileşme kapasitesini zayıflatır ve kollajen liflerinin yıkımını hızlandırır ⁶⁶.

İlerlemiş lezyon evresinde, kemik dokusu savunma amacıyla geriye çekilir, patojenlerin kemik içine yayılmasını önlemeye çalışır. Ancak bu süreç osteoklastik aktivite ile kemik rezorpsiyonu ve ciddi alveolar kemik kaybıyla sonuçlanır ⁵⁷. Birleşim epiteli, kök yüzeyi boyunca ilerleyip kollajen yıkımını artırarak cep derinliğinin artmasına neden olur. Cep derinliği arttıkça hastalığın ilerleyişi hızlanır ve doku kaybı daha belirgin hale gelir. Enflamasyon devam ettikçe, konakçı bağışıklık yanıtı daha yıkıcı bir hale gelir ve bu süreç periodontal dokularda ciddi hasarlara yol açar ^{57,59}.

2.4. Sitokinler

Sitokinler, düşük molekül ağırlığına sahip, spesifik hücrelerin yüzeyindeki özgün reseptörlere bağlanarak etkileşime giren, vücutta hücreler arasında sinyal iletimi sağlayan küçük proteinlerdir ve bağışıklık sistemi, enflamasyon, hematopoez (kan hücrelerinin üretimi) ve yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik süreçte kritik rol oynarlar ^{66,67}. Sitokinler, hücrelerin bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde, hücreler arasında büyüme, farklılaşma ve iletişim sinyallerini iletmekte önemli rol oynarlar ⁶⁸. Özellikle bağışıklık hücreleri arasında haberci görevi görürler ve patojenlerle mücadele, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve doku onarımı gibi çeşitli biyolojik süreçlerde yer alırlar ⁶⁶. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir ve bu denge, enflamasyonun uygun düzeyde tutulmasında hayati öneme sahiptir. Pro-enflamatuvar sitokinler, enfeksiyon veya doku hasarı olduğunda enflamasyon sürecini başlatan ana moleküllerdir. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE2, gibi sitokinler bu gruba dahildir ⁶⁹. Anti-enflamatuvar sitokinler (örneğin IL-10, TGF- β) enflamasyon sürecini düzenleyerek, doku hasarını sınırlamaya ve bağışıklık yanıtını kontrol altında tutmaya yardımcı olurlar ^{66,68}. Bu sitokinler, bağışıklık hücrelerini aktive ederek enflamasyonun sistemik ve lokal düzeyde ilerlemesine katkıda

bulunurlar ve böylece enfeksiyonla mücadele eden hücrel mekanizmaları tetikler⁶⁹. Periodontal hastalık gibi enflamatuvar durumlarda da sitokinler, doku yıkımını ve iyileşmeyi yönlendiren ana faktörlerdir. Bu hastalıklarda, aşırı sitokin üretimi, dokularda geri dönüşü olmayan hasarlara neden olabilir⁷⁰.

Galektinler, hücreler arası iletişimi, hücre dışı matris ile etkileşimleri ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesini sağlayan glikan bağlayıcı proteinlerdir⁷¹. Güncel araştırmalar, galektinlerin bağışıklık ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesi, tümör oluşumu ve progresyonu, nöronal dejenerasyon, ateroskleroz, diyabet ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte kritik roller üstlendiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, galektinlerin enflamatuvar hastalıklar, kanserler ve diğer çeşitli patolojik durumlar için potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilebileceği ve bu proteinlerin tedavi ajanı olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür²⁰.

Her galektinin etki mekanizması farklıdır. Galektin-1 (Gal-1), Galektin-3 (Gal-3) ve Galektin-9 (Gal-9), bağışıklık hücrelerinin işlevini modüle eden üç önemli galektin olup, periodontitis gibi enflamatuvar hastalıkların gelişiminde farklı roller üstlenir⁷²⁻⁷⁴. Bu bağlamda, Üstünel ve arkadaşlarının çalışmasında, DOS'ta Gal-3 seviyeleri incelenmiş ve periodontitisli bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek seviyeler tespit edilmiştir⁷⁵. Barut ve ark.'nın çalışmasında, P grubunda tükürükteki Gal-3 ve Gal-9 seviyeleri, G ve S gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu bulgu, bu galektinlerin periodontal hastalıkların biyobelirteçleri olabileceğini göstermektedir⁷³. Taşdemir ve arkadaşlarının çalışmasında, S, G ve kronik periodontitisli (KP) grupların DOS ve tükürüklerindeki Gal-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. DOS'ta, KP ve G gruplarında Gal-1 seviyeleri benzer bulunmuş, ancak her iki grup da S grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek seviyeler göstermiştir. Tükürükte ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır⁷⁴. Bu bulgular, galektinlerin periodontoloji alanında periodontal hastalıkların biyobelirteçleri olarak potansiyel bir rol oynayabileceğini ve hastalık tanısında kullanılacak biyokimyasal göstergeler arasında yer alabileceğini ortaya koymaktadır.

2.4.1. Galektin-7 (Gal-7)

Gal-7, ilk olarak 1995 yılında Müller ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Gal-7, yaklaşık 131 aminoasitten oluşan bir glikoprotein olup, galektin ailesinin bir üyesidir. Bu protein, monomerik (tek bir polipeptid zincirinden oluşan) bir yapıya sahip olup N-asetilglukozamin hem de galaktoz gibi şekerlerle etkileşime girebilen iki CRD içerir ve bu yapısı sayesinde glikoproteinler ve glikolipidler gibi şekerleri tanıyıp bağlayabilir. Hücre yüzeyinde bulunan glikoproteinlerle etkileşime girerek hücreler arası iletişimi düzenler ⁷⁶. Gal-7, başlıca keratinositler ve epitel hücreleri tarafından üretilmekle birlikte, aynı zamanda bağışıklık hücreleri, kanser hücreleri ve periodontal ligament fibroblast hücreleri tarafından da düşük seviyelerde salgılanmaktadır ⁷⁷⁻⁸⁰. IL-23, IL-17A ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinler Gal-7 ekspresyonunu azaltır. Bu azalma, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak enflamasyonu tetikler. Bu süreç, enflamasyonu teşvik ederek psöriazis gibi hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir ⁸¹.

Gal-7, vücutta hücre apoptozu, hücre farklılaşması, proliferasyonu ve migrasyonu gibi süreçlerde önemli bir role sahiptir. Cilt yaralarının onarımı sırasında hücre hareketliliğini destekleyerek yaraların kapanmasını hızlandırır. Aynı zamanda, Gal-7'nin E-kaderin gibi hücreler arası yapışma molekülleriyle etkileşime girerek, ciltteki keratinositlerin göç ve düzenlenme süreçlerini modüle ettiği düşünülmektedir. E-kaderin, hücrelerin bir arada kalmasını ve doku yapısının korunmasını sağlayan kritik bir hücreler arası bağlantı proteindir. Gal-7, E-kaderin bağlantılarını güçlendirerek hücreler arası yapışmayı artırır ve böylece doku stabilitesini sağlar ⁸². Düşük Gal-7 seviyeleri, E-kaderin bağlantılarını zayıflatarak hücrelerin daha kolay ayrılmasına ve göç etmesine yol açar. Bu etki, özellikle yara iyileşmesi gibi hücrelerin onarım alanına göçünün önemli olduğu durumlarda kritik bir rol oynar. Gal-7 eksikliği, bu süreçlerde dengesizlik yaratarak keratinositlerin kontrolsüz çoğalmasına ve iltihaplanmalara yol açabilir. Bu durum, özellikle psöriazis ve diyabet gibi hastalıklarda yara iyileşmesinin bozulmasıyla ilişkilidir ve bu hastalıkların tedavisinde Gal-7'in rolü önemli bir etken olabilir ²².

E-kaderin bağlantılarını güçlendirerek hücre yapışmasını destekleyen Gal-7, metastatik süreçlerde ise hücre göçünü, invazyonunu ve bağışıklık sisteminden

kaçışını teşvik ederek tümör ilerlemesine katkı sağlar. Bu özellikler, Gal-7'nin metastazın tedavisinde veya önlenmesinde önemli bir molekül olabileceğini göstermektedir ^{22,83}.

Keratinositlerde apoptozu indükleyerek cilt bariyerinin bütünlüğünü koruma görevinde önemli bir rol oynayan bu protein, apoptoz sürecinin düzenlenmesiyle cilt hücrelerinin sağlıklı bir yenilenme döngüsünde ilerlemesini sağlar ve hasarlı hücrelerin temizlenmesini mümkün kılar. Bu süreç, cilt dokusunun stabilitesini ve yapısal bütünlüğünü korumada kritik bir rol oynar. Gal-7'nin cilt sağlığında ve bütünlüğünün korunmasında çok yönlü bir katkı sağladığı ortaya çıkmaktadır ²².

AD gibi enflamatuvar cilt hastalıklarında önemli bir rol oynayan Gal-7, cilt bariyerinin bozulmasıyla birlikte keratinositlerde artan ekspresyonu aracılığıyla enflamasyonu modüle edebilir ²⁶. Niiyama ve çalışma arkadaşları, AD hastalarında stratum korneum'daki Gal-7 seviyelerini in vivo olarak ölçerek, cilt bariyerinin bozulmasına bağlı olarak keratinositlerde Gal-7 ekspresyonunun arttığını saptamıştır. Gal-7, epitel bütünlüğünü destekleyici bir rol oynadığından, seviyelerinin azalması bağışıklık sisteminin telafi edici bir yanıt oluşturmaya yol açabilir. Özellikle atopik dermatit gibi hastalıklarda, epitel bariyerinin bozulmasıyla birlikte IL-4 ve IL-13 seviyelerinin yükseldiği ve bu sitokinlerin Gal-7 salınımını indükleyerek bariyer fonksiyonlarını düzenlemeye çalıştığı bilinmektedir. Bu bulgular, Gal-7'nin cilt bariyerinin bütünlüğünü korumada potansiyel bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu veriler ışığında, Gal-7, AD gibi enflamatuvar hastalıkların tedavisi veya yönetimi için potansiyel bir hedef olarak araştırılmaktadır ^{22,84,85}.

Psöriazis hastalarında Gal-7, ciltteki enflamasyon sürecini ve hastalığın patolojisini etkileyebilir. Özellikle pro-enflamatuvar sitokinlerin (IL-17A ve TNF- α 'nın) artışı Gal-7'nin ekspresyonunun baskılanmasına yol açar. Bu baskılama, cilt bariyerinin bozulmasına ve psöriazisin şiddetlenmesine katkı sağlar. Bu bulgular, Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda vurgulanan, Gal-7'nin ciltteki enflamatuvar yanıtları modüle eden ve psöriazisin patogeneğinde önemli bir rol oynayarak hastalığın yönetimi için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği fikrini desteklemektedir ⁸¹.

Gal-7 diyabetin patofizyolojisinde rol oynayarak, başıklık hücresi (özellikle makrofajlar) aracılığıyla pro-enflamatuvar yanıtları tetikleyebilir ve hastalığın gelişiminde etkili olabilir²⁷. Yüksek glukoz seviyeleri, diyabetik koşullarda keratinositlerde Gal-7 ifadesini azaltarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Glukoz, keratinositlerin mikroçevresine nüfuz ederek O-GlcNAc glikozilasyonunu artırır ve Gal-7 seviyelerini düşürür. Gal-7 normalde hücre hareketliliği ve yapışmasını destekler, ancak azalması, keratinositlerin hareketini kısıtlayarak diyabetik yaraların iyileşmesini zorlaştırır. Bu bulgular, Gal-7 düzeylerinin düzenlenmesinin, diyabetik yara tedavisinde etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir⁸⁶.

Gal-7'nin Periodontal Hastalık ile İlişkisi

Literatürde, Gal-7'nin periodontal hastalıklardaki rolüne dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, Er:YAG lazer uygulamasının ERK sinyal yolunu aktive ederek periodontal ligament fibroblast hücrelerinden Gal-7 ekspresyonunu artırdığını, fibroblast proliferasyonunu ve yara iyileşmesini hızlandırdığını, dolayısıyla periodontal dokuların yenilenmesi ve iyileşme süreçlerini düzenlediğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, Gal-7, periodontitis tanısında potansiyel bir biyomarker olarak değerlendirilebilir^{28,79}.

2.4.2. Galektin-10 (Gal-10)

Galektinler, paylaşılan konsensüs amino asit dizileri ve korunmuş karbonhidrat tanıma alanları (CRD) yoluyla β -galaktoside bağlanan bir lektin ailesidir. Bugüne kadar memelilerde 16 farklı Galektin üyesi tanımlanmış ve insanlarda 12 üye karakterize edilmiştir. Tüm Galektinler, içeriğinde karbonhidrat bağlanmasından sorumlu olan karbonhidrat tanıma alanları (yaklaşık 130 amino asitlik CRD'ler) içerir. Biyokimyasal yapıları açısından Galektinler, 3 gruba ayrılır. İlk grup, tek bir karbonhidrat bağlayıcı alana (CRD) sahip prototip galektinlerden oluşur ve bunlara örnek olarak Gal-5, -7 ve -10 verilebilir. İkinci grup, iki CRD'ye sahip dimerlerdir; bu grupta Gal-1, -2, -11, -13 ve -14 bulunur. Üçüncü grup ise tandem tekrarlar içerir ve 70'e kadar amino asitten oluşan kısa bir bağlayıcı bölge ile birbirine bağlanmış iki CRD'ye sahip proteinleri kapsar. Son olarak, Gal-3, bir CRD ve lektin olmayan N-

terminal alanına sahip bir kimerik proteindir. Bu yapısal çeşitlilik, galektinlerin farklı biyolojik işlevlerde yer almasını sağlar ^{87,88}.

Gal-10, Charcot-Leyden kristalleri (CLCs) olarak bilinen yapısal bileşenlerin ana proteini olup, 1853 yılında Fransız nörolog Jean-Martin Charcot ve Alman patolog Ernst Viktor von Leyden tarafından tanımlanmıştır ⁸⁹. 132 amino asitten oluşan bu protein, karbonhidrat bağlayıcı özellikleriyle tanınan galektin ailesine aittir ^{90,91}. Gal-10'un üç boyutlu yapısı, karbonhidratlarla etkileşim kurmasını sağlayan karakteristik bir bağlanma bölgesi içerir. Bu bağlanma, hücre sinyalizasyonu, apoptoz (hücre ölümü), hücresel adezyon ve enflamasyon gibi kritik biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar ⁹¹.

Gal 10'un etki mekanizması ise hücrelerde enflamasyonu teşvik ederek ve enflamatuvar yanıtları sürdüren hücreleri (özellikle eozinofiller ve makrofajlar) aktive ederek hasara yol açar. Gal-10 özellikle, eozinofiller ve düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri) gibi bağışıklık hücrelerinde yüksek seviyede bulunur ve spesifik olarak, CLCs olarak bilinen kristalize yapılar oluşturabilir ⁹⁰. CLCs oluşumunun Gal-10'un yerel konsantrasyonuna bağlı olduğu ve bu konsantrasyon kristalleşme eşiğini aştığında Gal-10'un kristalleştiği vurgulanmaktadır ⁹². Bu kristaller, hücrelerde zararı tetikleyerek enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırır ve bağışıklık hücrelerinin hedef dokuya göçünü destekler. Bu süreç, dokularda kronik enflamasyona yol açarak hücresel hasarı ve bağışıklık sistemine bağlı doku yıkımını hızlandırır ⁹³. Kristaller enflamatuvar bağışıklık yanıtlarıyla ilişkilidir ve astım, alerji gibi durumlarda daha belirgin hale gelir. Kristalize formu, Gal-10'un diğer galektinlerden farklı bir özelliğidir. İlk kez astımlı ve alerjik bireylerin eozinofillerinde gözlemlenen bu kristaller, uzun yıllar boyunca bilim insanlarının ilgisini çekmiştir ⁸⁹.

Gal-10'un en dikkat çekici özelliği, bağışıklık sistemindeki düzenleyici rolüdür. Eozinofiller ve düzenleyici T hücrelerinde yüksek seviyede eksprese edilmesi, alerjik reaksiyonlar, astım ve otoimmün hastalıklar gibi bağışıklık sistemi ile ilişkili patolojik durumlarla bağlantısını göstermektedir. Özellikle astım ve AD gibi eozinofil kaynaklı enflamatuvar hastalıklarda aşırı eksprese edilir ⁹⁴. Bu nedenle eozinofiller ve bazı bağışıklık hücrelerinde eksprese edilen bu protein, alerjik, otoimmün ve kronik enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir biyomarker

olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve eozinofil ile ilişkili rahatsızlıklarda bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde kritik rol oynar 22,91,95.

Astım hastalarında Gal-10 seviyesi, özellikle eozinofilik enflamasyonun etkin olduğu durumlarda yükselir ⁹⁴. Bu artış, Gal-10'un hava yollarında CLCs oluşturmaya yol açarak hastalığın şiddetini ve seviyesini gösteren bir biyomarker olarak işlev görür ⁹². Astım atağı sırasında Gal-10 seviyesinin yükselmesi, hastalığın şiddetiyle ilişkilendirilmekte olup, Gal-10'un astımda potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanımına yönelik araştırmalara konu olmaktadır ⁹⁴.

AD hastalarında Gal-10 seviyelerindeki artış, eozinofilik enflamasyonun aktif olduğunu ve enflamasyonun şiddetini yansıtır. Gal-10, CLCs oluşumuna katkı yaparak AD'deki enflamatuvar sürecin göstergesi olarak işlev görebilir. Bu nedenle, Gal-10'un artışı, AD için potansiyel bir biyomarker olarak değerlendirilmekte olup, hastalığın seyrini izlemek amacıyla yapılan araştırmalarda önemli bir odak noktası haline gelmiştir ^{30,89,96}.

Sinüzit ve rinit gibi kronik enflamasyon ve eozinofil birikimi içeren üst solunum yolu hastalıklarında Gal-10 seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Bu protein, özellikle CLCs aracılığıyla enflamasyonun şiddetini artırarak hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir ve biyobelirteç olarak değerlendirilme potansiyeline sahiptir ^{92,97}.

Sistemik skleroz (SS) hastalarında Gal-10 seviyelerinin azalması, sistemik enflamasyonun artmasına ve pulmoner vasküler tutulumun şiddetlenmesine yol açabilir. Gal-10, anti-enflamatuvar özellikleri sayesinde bağışıklık sisteminin aşırı yanıtını dengelemeye yardımcı olurken, aynı zamanda vasküler hasarı engelleyerek damarları korur. Bu protein seviyelerinin azalması, SS'in klinik seyrini olumsuz etkileyebilir, çünkü enflamasyonun ve vasküler tutulumun kontrolsüz şekilde ilerlemesine katkıda bulunabilir ⁹⁸.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, enflamasyonun devamlılığında önemli bir rol oynayan Gal-10, hastalıkların seyrini etkiler. Bu protein, bağırsak duvarındaki eozinofilik hücrelerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin birikimine katkıda bulunarak enflamatuvar yanıtı destekler. Bağırsak mukozasında artan Gal-10 düzeyleri, lokal enflamasyonu artırarak doku hasarına yol

açabilir ve hastalığın şiddetiyle ilişkili bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli taşır⁹⁵. Ayrıca Gal-10, çölyak hastalığında eozinofillerin aktive olmasını ve bağırsakta birikerek enflamasyonu artırmasına yardımcı olur. Bu, hastalığın şiddetini yükseltebilir ve Gal-10, çölyak hastalığının biyomarkeri olarak kullanılabilir⁹⁹.

Gal-10'un tümör ilerlemesindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Mevcut sınırlı araştırmalar, Gal-10'un belirli kanser türlerinde prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Örneğin, bir çalışma Gal-10'un seröz over kanseri hastalarında daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu ve düşük ekspresyonunun daha kötü bir prognoza işaret edebileceğini göstermektedir¹⁰⁰.

Gal-10'un Periodontal Hastalık ile İlişkisi

Periodontal hastalıklar, ağız mikroflorası ile bağışıklık tepkileri arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Gal-10'un varlığı, lokal enflamasyonun şiddetini artırabilir ve periodontal dokulardaki hasara katkıda bulunabilir. Ayrıca, bazı araştırmalar galektinlerin (özellikle Gal-3 ve Gal-10 gibi) bağışıklık hücrelerini modüle ederek periodontal dokularda daha belirgin enflamasyona yol açabileceğini göstermektedir^{32,75,101}.

Gal-10, periodontitis hastalarının DOS'unda belirgin bir artış gösteren proteinlerden biri olarak tanımlanmıştır. Araştırmalarda, rekombinant Gal-10 (rGal10) ile tedavi edilen oral keratinositler ve gingival fibroblastlarda PGE2 seviyelerinde önemli bir yükselme gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu tedavi sonucunda IL-8, MMP-9 ve CRP seviyelerinde de artış tespit edilmiştir. rGal-10 ile tedavi edilen fibroblast hücrelerinin osteoklast farklılaşmasını tetiklediği de gözlemlenmiştir. Bu bulgular, Gal-10'un periodontitisli hastaların DOS'larında arttığını ve osteoklastogenez sürecine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, Gal-10, periodontitis tanısında potansiyel bir biyomarker olarak değerlendirilebilir³².

2.4.3. MatriksMetalloProteinaz-9 (MMP-9)

MMP-9, matriks metalloproteinaz ailesine ait protein yapıda bir enzimdir. Bağışıklık hücreleri (özellikle makrofajlar ve nötrofiller), fibroblastlar, endotel hücreleri ve bazı tümör hücreleri tarafından salgılanır¹⁰². MMP-9 propeptid bölgesi,

katalitik bölge, hemopexin-benzeri bölge, fibronectin-benzeri bölge olmak üzere 4 ana bölgeden oluşur. Propeptid bölgesi, MMP-9 enzimini aktif hale gelmeden önce inaktif durumda tutar. Bu durum, "cystein switch" mekanizması aracılığıyla sağlanır; burada propeptid, metal iyonuna bağlanarak enzimin aktifleşmesini engeller. Katalitik Bölge ise enzimin temel işlev bölgesidir ve burada bulunan çinko (Zn^{2+}) iyonu, ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin, özellikle kollajenin yıkılmasını sağlar. Bu bölge, MMP-9'un proteolitik aktivitesinin merkezidir. Hemopexin-benzeri bölge ise, ECM bileşenleri ve diğer proteinlerle bağlanarak enzimin substrat seçiciliğini düzenler. Son olarak, fibronectin-benzeri bölge, jelatin gibi matriks bileşenlerine bağlanma işlevi görür ve ECM'de bulunan jelatini hidroliz ettiği için MMP-9'un jelatinaz olarak işlev göstermesine katkıda bulunur ^{103,104}. Bu enzim, kollajen gibi ECM bileşenlerini parçalamak için çalışır ve hücreler arası yapıların yeniden şekillenmesinde, doku yenilenmesinde, anjiyogenez, yara iyileşmesi, enflamasyon, kanser hücrelerinin invazyon ve metastazı gibi süreçlerde önemli rol oynar. MMP-9 özellikle ECM'de jelatin ve tip IV kollajeni hedef alır ve bu nedenle jelatinaz olarak da bilinir ^{105,106}.

MMP-9, kanser metastazında kritik bir rol oynar. ECM ve bazal membranı parçalayarak tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını kolaylaştırır. Ayrıca, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) gibi molekülleri serbest bırakarak neoanjiyogenezi destekler, tümörün beslenmesini artırır ve metastazı teşvik eder ¹⁰⁷. Meme, akciğer, kolorektal, tiroid ve pankreas kanserlerinde yüksek MMP-9 seviyeleri, agresif tümörlerle ilişkilendirilmiştir ^{108,109}. MMP-9'un inhibitörleri, bu mekanizmaların baskılanmasında etkili bulunmuştur ^{104,108}.

Aterosklerozda plak destabilizasyonu, MMP-9 tarafından tip IV ve V kollajenlerinin yıkılmasıyla tetiklenir. Bu süreç, plak zayıflamasına ve rüptüre yol açarak trombus oluşumunu artırır, bu da kalp krizi ve inme riskini yükseltir. Özellikle enflamatuvar durumlarda, makrofaj kaynaklı MMP-9 salgısı plak destabilizasyonunu ve kardiyovasküler olay riskini daha da artırır ¹¹⁰.

MMP-9, romatoid artritte eklem hasarına neden olan temel proteazlardan biridir. ECM proteinlerini parçalayarak doku yıkımını hızlandırır ve enflamasyon ile neoanjiyogenezi teşvik eder. Romatoid artritli bireylerde yüksek MMP-9 seviyeleri,

bu enzimin hastalığın patogenezindeki kritik rolünü desteklerken, genetik MMP-9 eksikliği hastalık ilerlemesini yavaşlatmaktadır ^{111,112}.

Astım patogenezinde önemli bir rol oynayan MMP-9, enflamatuvar hücrelerden salınarak ECM yıkımına neden olur. Bu süreç, subepitelyal fibrozis ve hava yolu daralmasını tetikleyerek semptomları kötüleştirir. MMP-9/TIMP dengesindeki bozulma, dokunun yeniden şekillenmesini hızlandırarak geri döndürülemez hava yolu tıkanıklığına katkıda bulunur. Bu nedenle, MMP-9 astımda potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir ¹¹³.

Multiple Skleroz'da (MS), MMP-9 kan-beyin bariyerini bozarak enflamatuvar hücrelerin merkezi sinir sistemine girişini kolaylaştırır. Bu süreç, demiyelinizasyon ve nöroenflamasyonu şiddetlendirir. Aktif MS lezyonlarında MMP-9 seviyeleri artmıştır ve hastalık progresyonuyla ilişkilidir. MMP-9 inhibitörlerinin, bariyeri stabilize ederek sinir hasarını azaltabileceği gösterilmiştir ^{114,115}.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve özellikle lupus nefriti (LN) durumunda, MMP-9 böbrek hasarına katkıda bulunur. Bu enzim, glomerüler bazal membranı zayıflatarak proteinüriye ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açar. Ayrıca, enflamasyonu tetikleyerek bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivitesini artırır. LN hastalarında yüksek MMP-9 seviyeleri, bu enzimin SLE patogenezindeki kritik rolünü destekler. Araştırmalar, MMP-9'un baskılanmasının böbrek hasarını azalttığını ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir ^{116,117}.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte, MMP-9 bağırsak mukozasını zayıflatarak bariyer fonksiyonunu bozar ve enflamasyonu artırır. Enzim, kollajen ve matriks proteinlerini parçalayarak mikroorganizmaların ve toksinlerin geçişine olanak tanır, kronik doku hasarını tetikler. MMP-9'un aşırı aktivitesi, enflamasyonun ve hastalık şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Anti-MMP-9 tedavilerinin enflamasyonu azalttığı ve mukozal iyileşmeyi desteklediği gösterilmiştir ¹¹⁸.

MMP-9, psöriyaziste cilt enflamasyonu ve hücre proliferasyonunu artırarak deri lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunur. Enzim, enflamatuvar hücrelerden salınarak matriks proteinlerini parçalar ve epidermal hücre proliferasyonunu teşvik eder. Anti-TNF- α tedavisinin MMP-9 düzeylerini düşürmesi, lezyon iyileşmesini

destekler ^{119,120}. Bu bağlamda MMP-9'un potansiyel olarak çeşitli hastalıklar için bir biyobelirteç olduğu tahmin edilmektedir.

Periodontitis *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a) gibi patojen bakterilerin periodontal dokularda enflamatuvar bir yanıtı tetiklemesiyle başlar ¹²¹. Bu bakteriler, dokuda bağışıklık yanıtını artırarak proenflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-1 β) salınımına neden olur. Bu sitokinler, fibroblastlar, makrofajlar ve nötrofillerden MMP-9 salınımını uyarır. MMP-9, özellikle tip IV kollajen gibi ECM bileşenlerini yıkarak periodontal bağ dokusunun bütünlüğünü bozar. Bu yıkım, periodontal ligamentin zayıflaması ve alveolar kemik kaybıyla sonuçlanır. Aynı zamanda, MMP-9'un osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı bilinmektedir. İleri evrelerde bu süreç, alveolar kemiğin ciddi kaybı nedeniyle diş kaybına neden olabilir. Ayrıca, nötrofillerin disfonksiyonu, MMP-9 salınımını daha da artırarak enflamasyonu şiddetlendirir ve dokuların iyileşmesini engeller ¹²².

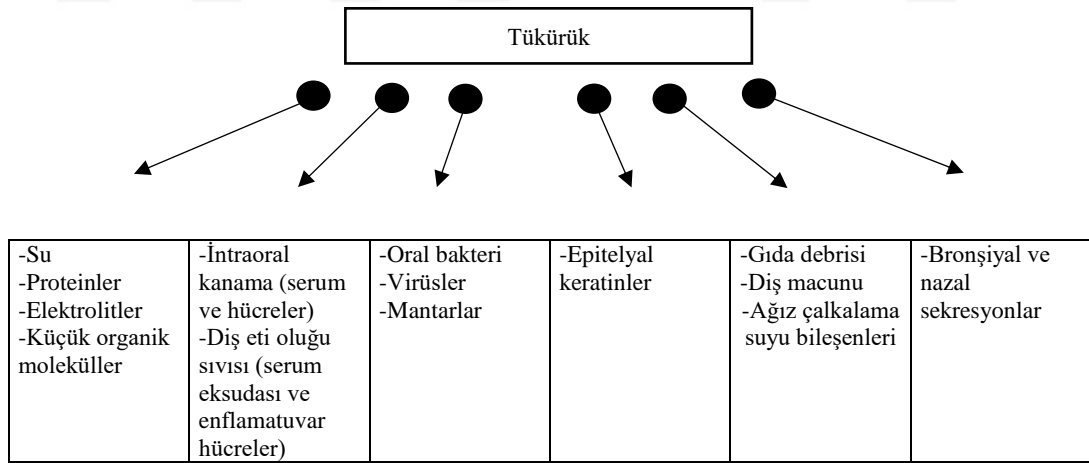
Yapılan çalışmalar, MMP-9'un periodontitis tanı ve prognozundaki potansiyel rolünü ortaya koymuştur. Nitekim, Alftaikhah ve ark. çalışmasında, tükürükteki MMP-9 seviyelerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ¹²³. Mäkela ve arkadaşları, DOS ve tükürük örneklerini analiz ettiklerinde, özellikle kronik periodontitisli bireylerde MMP-9 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde arttığını tespit etmişlerdir ¹²⁴. Benzer şekilde, Marcaccini ve arkadaşlarının yaptığı DOS analizi, periodontitisli bireylerde MMP-9 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre belirgin biçimde daha yüksek olduğunu göstermiştir ¹²⁵. Luchian ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir derlemede ise, MMP-9'un tükürük ve DOS seviyelerinin periodontitisli bireylerde anlamlı derecede arttığı ve bu seviyelerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin farklılık gösterdiği vurgulanmıştır ¹²⁶. Bu bulgular, MMP-9'un periodontitisin patogenezinde kritik bir biyobelirteç olabileceğini ve hastalığın ilerleyişini anlamada önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Sigara içimi, periodontitisin ilerlemesinde MMP-9 düzeylerini artırarak önemli bir rol oynar. Sigara dumanındaki toksik maddeler, enflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek MMP-9 üretimini yükseltir. Sigara içen bireylerde DOS ve

serum MMP-9 seviyelerinin artması nedeniyle çalışmamıza bu bireyler dahil edilmemiştir ^{127,128}.

2.5. Tükürük

Tükürük, ağırlıklı olarak (%99) sudan oluşan, ağız sağlığı ve sindirim için kritik öneme sahip bir sıvıdır. Geri kalan %1'lik kısmı inorganik ve organik bileşenlerden oluşur. İnorganik maddeler arasında sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfat bulunur ve bu maddeler pH dengesinin korunmasına ve diş minesinin remineralizasyonuna katkı sağlar. Organik bileşenler arasında ise sindirim enzimleri (ör. alfa-amilaz ve lipaz), bağışıklık proteinleri (ör. lizozim ve immünoglobulinler), mukoproteinler ve üre bulunur. Ayrıca, stres hormonu olan kortizol gibi biyobelirteçler de tükürükte yer alır ^{129,130}. Parotis, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezlerinden salgılanan tükürüğün içeriği, salgılandığı beze göre değişiklik gösterebilir. Örneğin, parotis bezi enzim açısından zenginken sublingual bez mukus içerir. Bu özellikler, prognostik süreçlerde tükürüğün biyobelirteç olarak kullanılmasını mümkün kılar ^{131,132}.



Şekil 6. Tam tükürük bileşenleri ¹³³

Tükürük örneklerinin parotis, sublingual, submandibular ve minör tükürük bezlerinden veya tüm ağızdan tam tükürük olarak toplanabileceği bilgisi pek çok akademik kaynakta tartışılmıştır. Tükürük bezlerinin her birinin ürettiği salgılar, içerik ve viskozite bakımından farklılık gösterebilir. Tam tükürük, ağız boşluğunda farklı tükürük bezlerinden (parotis, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezleri)

salgılanan sıvıların yanı sıra, kan, DOS, bakteriler, epitel hücreleri ve döküntü gibi diğer kaynaklardan gelen bileşenlerin bir karışımıdır ¹³⁰. Tam tükürük örneği alımı, tüm ağız içi bezlerin birleşik salgılarından oluştuğu için daha geniş bir biyokimyasal analiz imkânı sağlar. Aynı zamanda hem lokal hem de sistemik biyobelirteçler içermesiyle ağız ve genel sağlık durumunun non-invaziv tanı ve izlenmesinde önemli bir biyolojik sıvıdır. Bunun yanında, spesifik bezlerden alınan örnekler, özellikle belirli biyobelirteçlerin kaynağını belirlemek açısından değerlidir ¹³⁴⁻¹³⁶. Tükürük bileşimindeki değişiklikler, hastalık tanısında kritik öneme sahiptir; salgılanma hızı ve içeriği çevresel uyaranlara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Tükürüğün osmotik basıncı, bileşimi ve enzim aktivitesi bu çalışmalarda belirleyici bir unsurdur ¹³⁶.

Periodontal hastalığın teşhisinde kullanılan klinik ve radyografik yöntemler, hastalığın şiddeti hakkında bilgi sağlasa da aktivite düzeyini kesin olarak değerlendiremez. Tonetti ve arkadaşları, klinik ataşman seviyesi ölçümündeki hata payı nedeniyle periodontitisin erken evrelerinde yanlış sınıflandırmaların kaçınılmaz olabileceğini ve bu nedenle tükürük biyobelirteçlerinin daha güvenilir bir alternatif sunabileceğini belirtmiştir ⁴¹.

Literatürdeki çalışmalar, Gal-7, Gal-10 ve MMP-9'un enflamasyonla artış gösteren sitokinler olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızın hipotezi, periodontal hastalığı bulunan bireylerde tükürükteki Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu yönündedir. Bu tez çalışmasının amacı, farklı periodontal hastalıklara sahip bireylerin tükürük Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 düzeylerini değerlendirmek, bu biyobelirteçlerin periodontal klinik parametrelerle ilişkisini incelemek ve periodontal hastalığı sağıktan ayırt etmede hangisinin daha etkili bir belirteç olduğunu belirlemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamıza, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran 18-70 yaş arası periodontal olarak sağlıklı (n=20), plağa kaynaklı gingivitisli (n=20) ve periodontitisli (n=20) (10'u Evre III-Derece B, 5'i Evre III-Derece C, 1 'i Evre IV-Derece B, 4'ü Evre IV-Derece C) toplam 60 gönüllü birey dahil edilmiştir.

Bu çalışma, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onayla gerçekleştirilmiştir (Tarih: 22.06.2023, Karar No: 35).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- Sistemik olarak sağlıklı olmak.
- Ağızda en az 20 daimi dişe sahip olmak.
- Sürekli ilaç kullanmamak
- Sigara kullanmamak
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olmak
- Son 6 ay içinde antienflamatuvar, antibiyotik veya sistemik kortikosteroid tedavisi görmemiş olmak
 - Hamilelik veya laktasyon döneminde olmayan
 - Sağlıklı gruba dahil edilen hastalar, her dişin dört bölgesinde yapılan değerlendirmeye göre sondlama sırasında %10'dan daha az alanda kanama tespit edilen ve sondlanan cep derinliği 4 mm'nin altında olan bireyler,
 - Gingivitis grubuna dahil edilen hastalar, her dişin dört bölgesinde yapılan değerlendirmede sondlama sırasında %10 veya daha fazla alanda kanama görülen ve cep derinliği 4 mm'nin altında olan bireyler,
 - Periodontitis grubuna dahil edilen hastalar, her dişin dört bölgesinde yapılan değerlendirmede sondlama sırasında %30 veya daha fazla alanda kanama gösteren, her bir çeyrek çenede komşu olmayan en az iki dişte 5 mm veya daha fazla cep derinliği ve 4 mm veya daha fazla ataşman kaybı bulunan, ayrıca radyografik

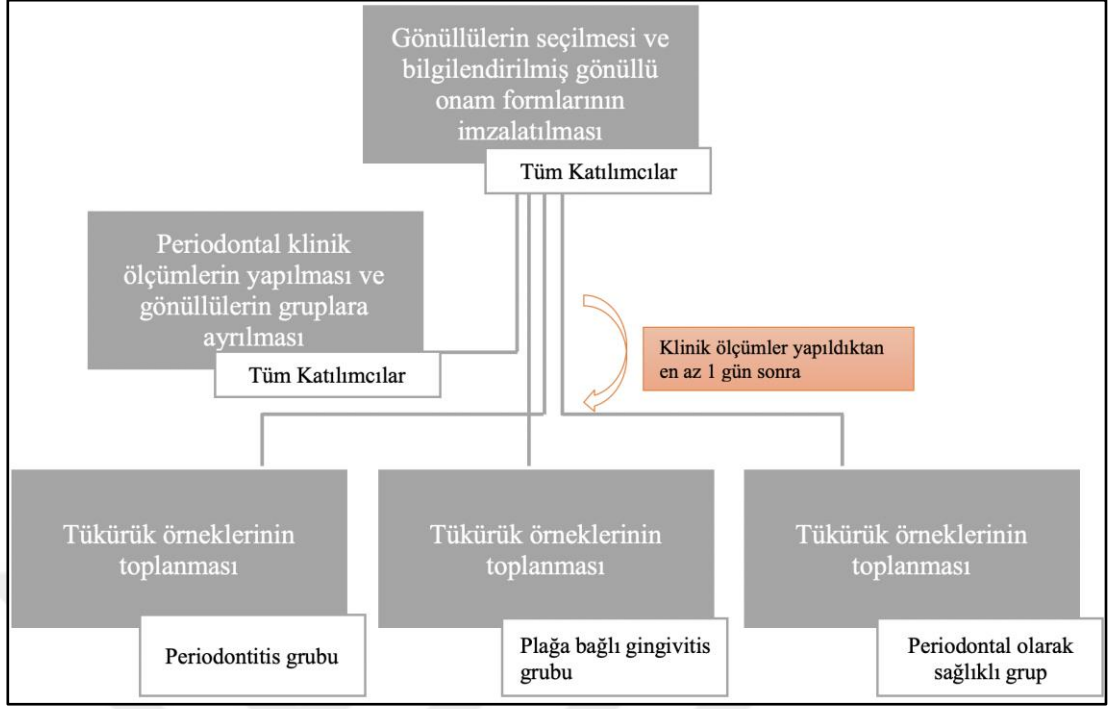
incelemede koronal üçte bir ya da daha fazla (horizontal ve/veya vertikal) kemik kaybı tespit edilen bireyler olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Herhangi bir oral veya sistemik hastalığı bulunan bireyler
- Düzenli olarak sistemik ilaç kullanan bireyler
- Sigara içen bireyler
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olan bireyler
- Son 6 ayda antienflamatuvar, antibiyotik veya sistemik kortikosteroid tedavisi almış olan bireyler
- Hamilelik veya emzirme döneminde bulunan bireyler

Bu kriterlere uyan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Yapılması planlanan araştırmanın amacı ve uygulanacak işlemler gönüllülere açık bir şekilde açıklanmıştır. Bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler, yazılı onam formları ile araştırmaya dahil edilmiştir. Detaylı sistemik anamnez alındıktan sonra yapılan klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda, yukarıda belirtilen kriterlere uygun olarak seçilen 18 ile 70 yaş aralığında, 20 periodontal olarak sağlıklı, 20 plağa bağlı gingivitisli ve 20 periodontitisli (10'u Evre III-Derece B, 5'i Evre III-Derece C, 1'i Evre IV-Derece B, 4'ü Evre IV-Derece C) birey olmak üzere toplam 60 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma planı Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Çalışma planı

3.2. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi

İlk seansta, çalışma gruplarındaki hastaların tüm doğal dişlerinde sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), sondlamada kanama indeksi (SKİ), plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Sondlama cep derinliği (SCD)

Çalışmaya katılan bireylerin her bir dişi, distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual ve mesiopalatinal/lingual olmak üzere altı farklı noktadan ölçüldü. Ölçüm sırasında, 0,5 mm çapında Williams tipi bir periodontal sond (HuFriedy Instrument Co, Chicago, IL, USA) kullanılarak, sulkus veya cep tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirildi. Ardından, sulkus/cep tabanından serbest dişeti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçülerek hasta kartlarına kaydedildi.

Her hasta için sondlanan cep derinliği ortalaması, tüm dişlerde yapılan sondlama ölçümlerinin toplamının, hastanın mevcut toplam diş sayısının ve her dişte

ölçülen altı yüzeyin çarpımına bölünmesiyle hesaplandı (Şekil 4). Bu yöntem, ölçümlerin tutarlı ve güvenilir bir şekilde kaydedilmesini sağladı.

$$SCD = \frac{\text{Tüm dişlerdeki SCD değerleri toplamı}}{\text{mevcut diş sayısı} \times 6}$$

Şekil 8. Sondlama cep derinliği formülü

3.2.2. Klinik ataşman seviyesi (KAS)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her bir dişinin distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual ve mesiopalatinal/lingual olmak üzere altı farklı noktasından, 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sond (HuFriedy Instrument Co, Chicago, IL, USA) kullanılarak, sulkus/cep tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirildi. Ardından, sulkus/cep tabanından mine-sement sınırına kadar olan mesafe, vestibül ve palatinal bölgelerde mezial, orta ve distal olarak altı noktadan milimetre cinsinden ölçüldü. Her diş için, altı noktadan alınan ölçümler toplanıp 6'ya bölünerek dişe ait ortalama KAS hesaplandı. Daha sonra, tüm dişlerin ortalama KAS değerleri toplanarak, bireyin toplam diş sayısına bölünmesiyle bireye ait ortalama KAS değeri elde edildi (Şekil 5).

$$KAS = \frac{\text{Tüm dişlerdeki KAS değerleri}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 6}$$

Şekil 9. Klinik ataşman seviyesi formülü

3.2.3. Sondlamada kanama indeksi (SKİ)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin distal, bukkal, mezial ve palatinal/lingual olmak üzere dört yüzeyinde sond kullanılarak sulkus/cep içinde gezdirilmiştir. Sondun sulkus/cepten çıkarılmasının ardından 30 saniye içinde sondlamada kanama görülen bölgeler "pozitif," kanama görülmeyen bölgeler ise "negatif" olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3) ¹³⁷. Tüm ağız için sondlamada kanama değeri, yüzde olarak Şekil 6'da belirtilen formüle göre hesaplanmıştır.

Tablo 3. Sondlamada kanama skorları ¹³⁷

| | |
|---|-----------------------|
| - | Sondlamada kanama yok |
| + | Sondlamada kanama var |

$$SK = \frac{\text{Sondalamada kanama görülen diş yüzeyi sayısı}}{\text{mevcut diş sayısı} \times 4} \times 100$$

Şekil 10. Sondlamada kanama indeksi formülü

3.2.4. Plak indeksi (PI)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin oral hijyen düzeylerini belirlemek amacıyla, dişlerin dört yüzeyinden (distobukkal, bukkal, mesiobukkal, palatinal/lingual) 0,5 mm çapında Williams tipi sond (HuFriedy Instrument Co, Chicago, IL, USA) kullanılarak plak indeksi skorları ölçülmüş ve kaydedilmiştir ¹³⁸. (Tablo 4)

Tablo 4. Plak indeksi skorları¹³⁸

| | |
|----------|---|
| 0 | Plak yok |
| 1 | Çıplak gözle ayırt edilemeyen; ancak, dişeti çevresinde sond ucunun gezdirilmesiyle gözlenen plak varlığı |
| 2 | Çıplak gözle görülebilen, dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı |
| 3 | Diş ve dişeti yüzeyinde yoğun plak varlığı |

Her hasta için plak indeksi ortalama değerleri, tüm dişlerdeki plak indeksi skorlarının toplamının, hastanın mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (4) ile çarpılmasına bölünerek hesaplanmıştır.

$$Pİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki mevcut değerlerin toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 4}$$

Şekil 11. Plak indeksi formülü

3.2.5. Gingival indeks (Gİ)

Çalışmaya katılan bireylerin diş eti sağlığı durumlarını belirlemek amacıyla, 0,5 mm çapında Williams tipi sond (HuFriedy Instrument Co, Chicago, IL, USA) kullanılarak sondun diş eti kenarında gezdirilmesi ile her dişin dört bölgesinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal/lingual) gingival indeks değerleri ölçülmüş ve hasta kartlarına kaydedilmiştir¹³⁸.

Tablo 5. Gingival indeks skorları¹³⁸

| | |
|----------|---|
| 0 | Sağlıklı dişeti |
| 1 | Hafif enflamasyonla, hafif ödemle, hafif renk değişikliğiyle karakterize dişeti, sondlamada kanama yok |
| 2 | Orta dereceli enflamasyon, parlak, kırmızı ve ödemli dişetiyle karakterizedir. Sondlamada kanama mevcut |
| 3 | Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanama meyil mevcut |

Her hasta için gingival indeks ortalama değerleri, tüm dişlerdeki gingival indeks skorlarının toplamının, hastanın mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (4) ile çarpımına bölünerek hesaplanmıştır.

$$Gİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Gİ değerlerin toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 4}$$

Şekil 12. Gingival indeks formülü

Araştırmada yer alan tüm klinik ölçümler, tek bir klinisyen tarafından gerçekleştirilerek hasta kartlarına kaydedildi. Klinik periodontal indekslerin kaydı, tüm hasta gruplarında bir kez olacak şekilde yapıldı.

3.3. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Uyarılmamış tükürük örneklerini toplamak için hasta dik bir pozisyonda oturtuldu ve başı öne eğilerek ağız tabanında tükürüğün birikmesi sağlandı. Bu şekilde oluşan tükürük, 15 dakika boyunca plastik bir kaptan toplandı. Ardından steril enjektör yardımıyla propilen tüplere aktarıldı. Tüpler, 600 devir ve 500 g kuvvetle 10 dakika boyunca santrifüj edildi ¹³⁹. Santrifüj işlemi sonrasında, propilen tüpün üst kısmında

kalan berrak sıvı steril enjektör ile alınarak, her tüpte 0,5 ml olacak şekilde başka propilen tüplere aktarıldı. Tüpler, parafin bant ile izole edildikten sonra analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.4. Laboratuvar İşlemleri

Tükürük örneklerinde Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 biyolojik belirteçlerinin seviyelerinin tayini, ELISA yöntemi kullanılarak İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

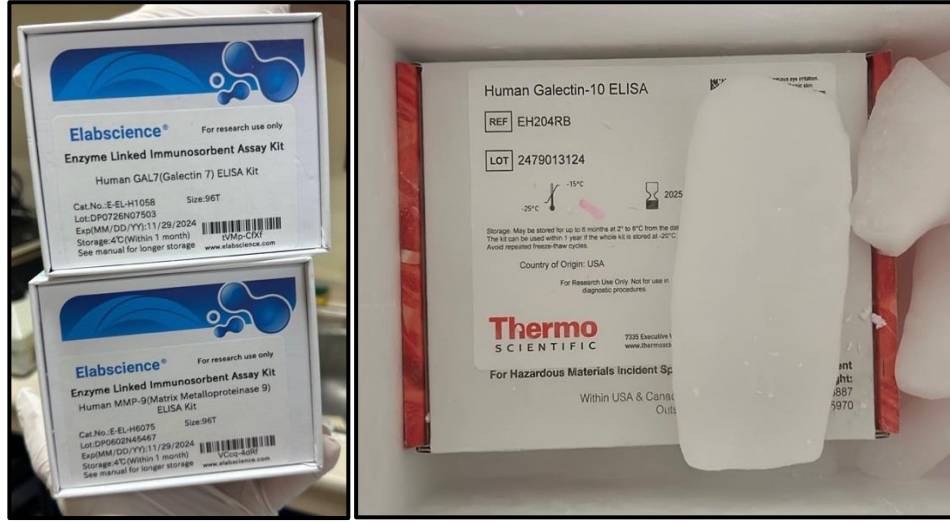
3.4.1. Tükürük Gal-10, Gal-7 ve MMP-9 Analizi

Gal-7 (2x) ve MMP-9 (150x) için gerekli dilüsyonlar yapıldı. Antikor ile kaplı kuyucuklara dilue edilmiş tükürük örnekleri ve kalibratörler pipetlendi. 90 dk 37°C de inkübe edildi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklendi. 1 saat 37°C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek yarım saat 37°C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C' de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA yöntemi kullanılarak mikrolaka okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800, USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında Gal-7 ELISA kiti (Katolog no: E-EL-H1058, Lot no: DP0726NO7503, Elabscience), MMP-9 ELISA kiti (Katolog no: E-EL-H6075, Lot no: DP0602N45467, Elabscience) kullanıldı.



Şekil 13. Biotek ELISA cihazı

Gal-10 (4/3 x) için gerekli dilüsyon yapıldı. Örnekler, standartlar kuyucuklara ekildikten sonra oda sıcaklığında (18-25°C) 2.5 saat inkübasyonu sonrasında Gal-10 molekülünün Gal-10 antikoruna kaplı kuyucuklara tutunması sağlandı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar 4 kez 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkandı. Biotinli antikor eklenip 1 saat daha oda sıcaklığında bekletildikten sonra, yıkama prosedürü tekrarlandı. Sonrasında tüm kuyucuklara streptavidin işaretli Horseradishperoxidase (HRP) enzimi eklenerek 45 dakika oda sıcaklığında (18-25°C) inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 4 kez 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı. TMB substrat solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek karanlıkta oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildikten sonra stop solüsyonu (H₂SO₄) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. ELISA yöntemi kullanılarak mikroploka okuyucuda 450 nm'de absorbanlar okunup, standart absorban eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek marka yarı otomatik ELISA cihazında Gal-10 ELISA kiti (invitrogen, Vienna, Austria referans no: EH204RB, lot no: 2479013124) kullanıldı.



Şekil 14. ELISA kitleri (Elabscience, Thermofischer)

3.5. Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması ve İstatistiksel Analiz

G*Power3.1 (Franz Faul, Christian-Albrechts Universität Kiel, Kiel, Germany) yazılım programı ile yapılan power analizi sonucunda, çalışmamızda kullanılan diğer bir biyobelirteç (MMP-9) araştırıldığı önceki bir çalışmadan faydalanarak elde edilen 0.56 etki genişliğinde ve $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde her bir gruptan 20, toplam 60 kişiden oluşan örnekleme sayısının %97 güç oluşturduğu tespit edilmiştir¹²².

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi, SPSS v.29.0 (IBM, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği, Shapiro–Wilk normalite testi ile değerlendirilmiştir.

Yaş, diş sayısı ve klinik verilerin normal dağılım gösterdiği tespit edildiğinden, gruplar arası analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi kullanılmıştır. Biyokimyasal parametreler normal dağılım göstermediğinden, gruplar arası analizde Kruskal-Wallis testi ve çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi tercih edilmiştir.

Klinik ve biyokimyasal verilerin korelasyon analizini değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Biyokimyasal belirteçlerin periodontal hastalığı sağlıklı durumdan ayırt etme konusundaki hassasiyeti ve

spesifitesi, ROC (MedCalc software, Ostend, Belgium) analizi ile incelenmiştir. Sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamız, periodontal olarak sağlıklı 20 gönüllü, plağa bağlı gingivitisli 20 gönüllü ve periodontitisli 20 gönüllü (10'u Evre III-Derece B, 5'i Evre III-Derece C, 1 'i Evre IV-Derece B, 4'ü Evre IV-Derece C) bireyin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Hastalardan elde edilen veriler, hem klinik hem de laboratuvar açısından kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Ayrıca mevcut bulgular, gruplar arası karşılaştırmalı olarak da değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen gruplara ait gönüllü sayısı, diş sayısı, gönüllü yaşları ve cinsiyet dağılımı, Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Gruplara göre gönüllülerin sayısı, ortalama diş sayısı, gönüllü yaş ortalaması ve cinsiyet bilgileri

| ÇALIŞMA GRUBU | GÖNÜLLÜ SAYISI | DİŞ SAYISI (±standart sapma) | YAŞ ORTALAMASI (±standart sapma) | CİNSİYET (kadın/erkek) |
|-------------------|----------------|---------------------------------|--|---------------------------|
| SAĞLIKLI (S) | 20 | 28,15±1,81 | 36,55±7,91 | 8/12 |
| GİNGİVİTİS (G) | 20 | 27,05±2,60 | 41,05±11,32 | 11/9 |
| PERİODONTİTİS (P) | 20 | 26,60±2,66 | 44,40±11,87 | 11/9 |
| p değeri | | 0,118 | 0,070 | 0,549 |

Diş sayısı ve yaş ortalaması analizi ANOVA ve Tukey testi, cinsiyet analizi Ki-Kare testi

Çalışmamız, yaş ortalamaları S grubunda 36,55±7,91 olan 8 kadın, 12 erkek, G grubunda 41,05±11,32 olan 11 kadın, 9 erkek ve P grubunda 44,40±11,87 olan 11 kadın, 9 erkek katılımcılar üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerde yirmi yaş dişleri hariç ortalama diş sayısı, S grubunda 28,15±1,81, G grubunda 27,05±2,60 ve P grubunda 26,60±2,66 olarak saptanmıştır.

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. Tüm Gruplarda Tüm Ağız Klinik Periodontal Bulgular

Gruplara ait tüm ağız SCD, KAS, Gİ, Pİ ve SKİ değerleri ile bu parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları, bir bütün olarak Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. S, G ve P grubu hastalarının ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

| TÜM AĞIZ | SAĞLIKLI (S) | GİNGİVİTİS (G) | PERİODONTİTİS (P) | p değeri |
|---------------------------|--------------|----------------|-------------------|----------|
| (ortalama±standart sapma) | | | | |
| SCD (mm) | 2,07±0,24a | 2,08±0,39a | 3,15±0,73b | p< 0,001 |
| KAS (mm) | 0,07±0,11a | 0,16±0,18a | 3,60±1,23b | p< 0,001 |
| Gİ | 0,19±0,20a | 0,84±0,59b | 1,31±0,50c | p< 0,001 |
| Pİ | 0,40±0,31a | 0,69±0,54ab | 0,97±0,43b | 0,001 |
| SKİ (%) | 4,83±3,16a | 32,95±24,35b | 61,88±22,92c | p< 0,001 |

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi
Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi
Farklı harfler istatistiksel olarak farklı anlamlılığı işaret eder.
Gruplararası analiz: tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre tüm ağız SCD, KAS, SKİ ve Gİ değerleri P grubunda G ve S grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p<0,05). Gİ ve SKİ, G grubunda S grubuna göre kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Tüm ağız Gİ ve SKİ değerleri, G ve P gruplarında S grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olarak saptanmış ve G ile P grupları arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p<0,05).

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Çalışma gruplarına ait tükürük Gal-10, Gal-7 ve MMP-9 konsantrasyon değerleri ile bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. S, G ve P grubu hastalarının biyokimyasal parametrelerinin tükürük konsantrasyonlarının karşılaştırması

| TÜKÜRÜK KONSANTRASYON | SAĞLIKLI (S) | GİNGİVİTİS (G) | PERİODONTİTİS (P) | p değeri |
|---|--|---|---|----------|
| Ortalama±standart sapma/Medyan (Min-Maks.) | | | | |
| Gal-10 (ng/ml) | 3,72 ± 1,10 (3,54/1,15-5,64)a | 7,36 ± 4,15 (6,44/3,19-17,30)b | 9,59 ± 8,81 (5,02/ 2,98-31,99)b | 0,004 |
| Gal-7 (mlPg) | 643,66 ± 22,64 (635,18/ 628,63-705,14)a | 703,21 ± 163,35 (636,89/628,64-1187,24)a | 961,33 ± 573,24 (734,20/ 633,14-2705,66)b | p<0,001 |
| MMP-9 (ng/ml) | 216,84 ±181,99 (162,22 /66,75-691,81)a | 610,27 ±511,35 (389,42/97,15-1978,16)b | 1879,12 ±1635,55 (1155,82/223,48-5775,73)c | p<0,001 |

Gal-10: Galectin-10, Gal-7: Galektin-7, MMP-9: Matriksmetalloproteinaz-9
Gruplararası analiz: Kruskal Wallis ve Dunn testi
Farklı harfler istatistiksel olarak farklı anlamlılığı işaret eder.

Tükürük konsantrasyonları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, Gal-10 seviyelerinin P ve G gruplarında benzer tespit edilmiştir ($p>0,05$). P ve G gruplarında, S grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tükürük konsantrasyonları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, Gal-7 seviyeleri S ve G gruplarında benzer tespit edilmiştir ($p>0,05$). P grubunda, S ve G grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

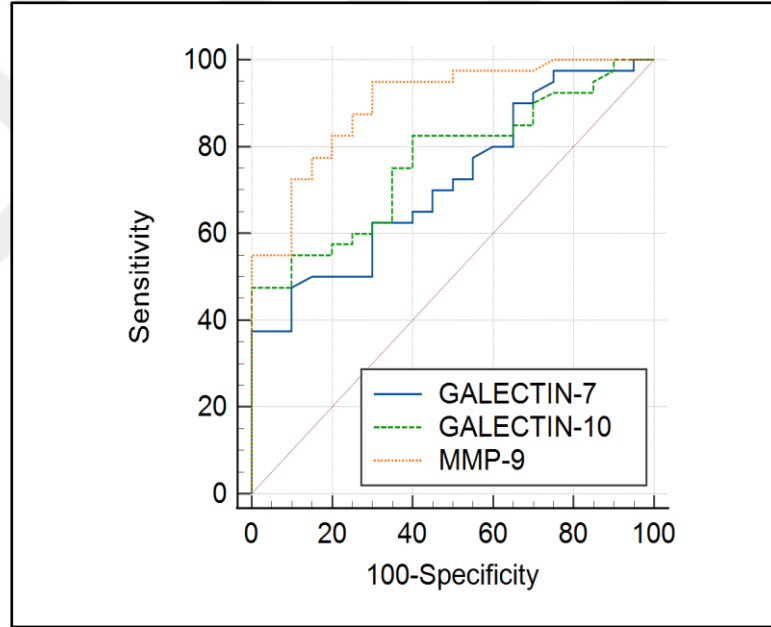
Tükürük konsantrasyonları açısından gruplar karşılaştırıldığında, MMP-9 seviyelerinin G grubunda, S grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca, P grubundaki MMP-9 seviyeleri hem G grubuna hem de S grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Gal-10, Gal-7 ve MMP-9'un ROC eğrisindeki değerleri Şekil 9'da, biyokimyasal parametrelerin kendi aralarındaki eğri altında kalan alan (AUC) değerleri Tablo 9'da, biyomarkerlerin Rocc analizi ile çoklu karşılaştırılması ise Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Biyokimyasal parametrelerin kendi arasındaki eğrinin altında kalan alan (AUC) değerleri

| | AUC (%95 CI) | P değeri |
|---------------|----------------------|----------|
| Gal-10 | 0,765 (0,638-0,865) | <0,0001 |
| Gal-7 | 0,719 (0,588- 0,828) | 0,0009 |
| MMP 9 | 0,899 (0,794- 0,96) | <0,0001 |

Gal-10, Gal-7 ve MMP-9'un periodontal hastalığı sağlıklı durumdan ayırt etmede anlamlı biyobelirteçler olduğu görülmüştür ($p<0,001$).



Şekil 15. ROC eğrisi

Tablo 10. Biyomarkerlerin Rocc analizi ile çoklu karşılaştırılması

| | Δ AUC | p değeri |
|----------------------|--------------|-----------|
| GAL 10-GAL 7 | 0,045 | 0,59 |
| GAL 7-MMP 9 | 0,180 | $p<0,001$ |
| GAL 10- MMP 9 | 0,134 | 0,04 |

Periodontal hastalığı, periodontal sağlıktan ayırt etme etkinliği açısından Gal-10 ile Gal-7 arasında anlamlı bir fark yoktur. Periodontal hastalıktan sağlığın ayırt edilmesinde MMP-9 hem Gal-7'den hem Gal-10'dan üstündür.

4.3. Korelasyonlar

Çalışmanın sonucunda biyokimyasal ve klinik parametrelerinin Spearman korelasyon sonuçları Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 11. Biyokimyasal ve klinik parametrelerin Spearman korelasyonu

| | | GAL-10 TÜKÜRÜK KONS | GAL-7 TÜKÜRÜK KONS | MMP-9 TÜKÜRÜK KONS | SCD | KAS | SKİ | Gİ | Pİ |
|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| GAL-10 TÜKÜRÜK KONS | K. Katsayısı | 1,000 | 0,204 | ,376** | 0,211 | ,258* | ,328* | ,261* | 0,251 |
| | p değeri | | 0,118 | 0,003 | 0,105 | 0,047 | 0,010 | 0,044 | 0,053 |
| GAL-7 TÜKÜRÜK KONS | K. Katsayısı | 0,204 | 1,000 | ,413** | ,403** | ,543** | ,463** | ,421** | ,364** |
| | p değeri | 0,118 | | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,004 |
| MMP-9 TÜKÜRÜK KONS | K. Katsayısı | ,376** | ,413** | 1,000 | ,481** | ,609** | ,714** | ,674** | ,461** |
| | P değeri | 0,003 | 0,001 | | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi

Gal-10: Galektin-10, Gal-7: Galektin-7, MMP-9: Matriksmetalloproteinaz-9

K.Katsayısı: Korelasyon Katsayısı, KONS: Konsantrasyon, * (p<0,05) ** (p<0,01)

Korelasyon değerlendirilmesinin sonuçlarına göre;

1. Tükürük Gal-10 konsantrasyonu ile tükürük MMP-9 konsantrasyonu arasında çok güçlü pozitif korelasyon (p<0,01); KAS, SKİ ve Gİ ile güçlü pozitif korelasyon (p<0,05),
2. Tükürük Gal-7 konsantrasyonu ile tükürük MMP-9, SCD, KAS, SKİ, Gİ, Pİ arasında çok güçlü pozitif korelasyon (p<0,01),
3. Tükürük MMP-9 konsantrasyonu ile tükürük Gal-10, Gal-7, SCD, KAS, SKİ, Gİ, Pİ arasında çok güçlü pozitif korelasyon (p<0,01) bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, dişleri destekleyen dokuların kronik bir enflamatuvar hastalığı olup, genellikle bakteriyel dental plağın birikimiyle başlar⁵⁰. Dental plak içerisindeki bakteriler, konak bağışıklık sistemini aktive eden toksinler ve enzimler salgılar. Bu süreç, immün sistemin enflamatuvar yanıtını tetikleyerek, periodontal dokuların yıkımı ve alveolar kemik kaybına yol açar. İlerlemiş hastalık, diş kaybıyla sonuçlanabilir. Mikrobiyal faktörlerin yanı sıra, konağın bağışıklık yanıtı da hastalığın başlangıcı ve ilerleyişinde önemli bir rol oynar¹⁴⁰. Bu bağışıklık yanıtı sırasında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salgılanması enflamatuvar süreci tetikler ve ilerletir¹⁴¹. Bağışıklık/immün süreçlerinin başlaması ile bakteriyel toksinler ve enzimler, diş eti epitel bariyerini zayıflatarak bağ dokusuna erişimi kolaylaştırır. Artan damar geçirgenliğiyle bölgeye enflamatuvar hücreler taşınır. Bu hücrelerden salınan sitokinler (ör. TNF- α , IL-1 β), immün yanıtı güçlendirirken, aynı zamanda matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi enzimlerin etkisiyle bağ dokusu ve periodontal ligament yıkımına neden olur^{142,143}.

Sitokinler, enflamasyonun sürdürülmesine ve MMP gibi hücrel enzimlerin aktivasyonuna yol açarak periodontal dokuların yıkımını hızlandırır; bu süreç ilerledikçe hasar artar ve diş kaybıyla sonuçlanabilir¹⁴⁴. Kalıcı mikrobiyal uyarıların varlığında, sitokinlerin enflamasyonu tetikleyerek yıkıcı süreçlere neden olduğu ve bu etkinin periodontitis etiolojisinde kritik bir rol oynadığı belirtilmiştir¹⁴⁵.

Periodontal dokularda meydana gelen hasar, genellikle sitokinler ve diğer enflamatuvar mediyatörlerin uzun süreli ve yüksek seviyede üretimi ile ilişkilidir. Bu süreç, periodontal hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar¹⁴⁶. Bu bağlamda, enflame bölgelerdeki sitokin seviyelerinin veya profillerinin izlenmesi, enflamasyonun objektif olarak teşhis edilmesini kolaylaştırabilir¹⁴⁷. Güncel araştırmalar, periodontal hastalık patogenezinde konak yanıtının düzenleyici rolünü daha iyi anlamak amacıyla, periodontal hastalığın sağıktan ayırt edilmesi, hastalık şiddetinin ve ilerleme hızının belirlenmesi için özellikle konak tarafından salınan sitokinler, prostanoidler ve enzimleri diagnostik belirteç olarak incelemektedir^{148,149}.

Bu çalışmada, periodontal olarak sağıklı bireyler ile gingivitisli ve periodontitisli bireylerde tükürükteki Gal-10, Gal-7 ve MMP-9 seviyelerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu biyobelirteçlerin periodontal hastalık ile klinik

sağlık durumunu ayırt etme başarısının karşılaştırılması ve ilgili sitokinlerin klinik parametrelerle olan olası ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilecek bireylerin seçimi sırasında, sitokin seviyelerini etkileyebilecek faktörler dikkate alınmış ve bu doğrultuda dahil etme ve dışlama kriterleri özenle belirlenmiştir.

Periodontal hastalığın görülme sıklığı ve seyri, romatoid artrit, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamatuvar solunum sistemi hastalıkları gibi çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili olarak değişiklik göstermektedir ¹⁵⁰. Ayrıca bu hastalıkların, konak sitokin ve enzim salınım miktarlarını etkileyerek periodontal dokular üzerindeki immün yanıtı modüle ettiği tespit edilmiştir ¹⁵¹. Bu doğrultuda, çalışmaya dahil edilen bireylerin sistemik olarak sağlıklı olma koşulu aranmıştır. Ayrıca hamilelik ve laktasyon dönemleri, periodontal hastalığa bağlı doku yanıtında belirgin farklılıklara yol açabilmektedir ¹⁵². Hamilelikte bağışıklık sistemi kısmen baskılanırken, bu immün adaptasyon periodontal dokularda patojenik bakterilere karşı verilen yanıtı zayıflatabilir. Bu dönemdeki östrojen ve progesteron hormonlarındaki artış periodontal dokuların vaskülaritesini ve geçirgenliğini artırarak immün yanıtını etkileyebilir ve gingival enflamasyonu tetikleyebilir ¹⁵²⁻¹⁵⁴. Bu sebepten dolayı, hamilelik ve laktasyon döneminde olan kadınlar, çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Sigara kullanımı tükürük proteinleri ve miktarı üzerinde belirgin olumsuz etkiler yaratmaktadır. Araştırmalara göre, sigara içen bireylerde tükürük protein profilleri değişmekte ve toplam protein seviyelerinde genellikle bir artış gözlenmektedir. Bununla birlikte, bu artışa karşın antimikrobiyal proteinler gibi bazı spesifik proteinlerin azaldığı bildirilmiştir ¹⁵⁵. Bu değişiklikler, tükürüğün doğal koruyucu özelliklerini olumsuz etkileyerek ağız sağlığını tehdit edebilir. Ayrıca, sigara içen bireylerde tükürük salgısının azaldığı, bu durumun ağız kuruluğu (kserostomi) riskini artırdığı ve bunun sonucunda diş çürüğü ile periodontal hastalık riskinin yükseldiği belirtilmiştir ^{156,157}. Bu değişimler, sigaranın tükürük üzerinde hem miktar hem de kalite açısından ciddi etkiler yarattığı için çalışmamıza sigara kullanan bireyler dahil edilmemiştir.

Sistemik antibiyotikler ve anti-enflamatuvar ilaçlar periodontal dokulardaki enflamasyon şiddetini ve doku yıkımını azaltıcı etkiler gösterebilmektedir ^{158,159}. Çalışmalar, antibiyotiklerin tükürükteki sekretuar immüoglobulin A (SIgA), IgG ve IgM konsantrasyonlarını değiştirebileceğini göstermektedir ¹⁶⁰. Antienflamatuvar

ilaçlar, oksidatif stresi tetikleyerek tükürük bezlerinde atrofiye, salgı azalmasına ve tükürük bileşiminde proenflamatuvar sitokin artışına neden olarak tükürük üretimini daha da düşürebilir ¹⁶¹. Bu nedenle, son 6 ay içinde antienflamatuvar veya antibiyotik ilaç kullanımı öyküsü olan bireyler, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Periodontal hastalıklar genellikle SCD, KAS, SKİ, Gİ ve Pİ'ni içeren tüm ağız klinik periodontal parametrelerden ve radyografi gibi bulgulardan yararlanılarak teşhis edilmektedir ¹⁶². Periodontal sond, periodontal hastalıkların tanı ve değerlendirilmesinde en yaygın şekilde kullanılan araçtır ¹⁶³. Her bir dişin meziobukkal, orta bukkal, distobukkal, distolingual, orta lingual ve meziolingual olmak üzere altı farklı noktada yapılan ölçümlerle, periodontal sağlık durumu çeşitli parametreler üzerinden kapsamlı bir şekilde değerlendirilir ¹⁶⁴. Ancak, ölçümlerde bazı hata payları gözlenebilir. Özellikle sondlama açısı, uygulanan basınç, periodontal ceplerin anatomisi ve uygulayıcıların deneyimi, ölçüm için belirsiz referans noktaları, subgingival engellerden kaynaklanan mekanik hata olasılığı gibi faktörler ölçüm sonuçlarını etkileyebilir ¹⁶⁵. Bu yöntem, periodontal ceplerin derinliğini ve klinik ataşman seviyesini ölçmek için bir standart olarak kabul edilmekte fakat mevcut hastalık aktivitesini aydınlatmazlar ¹⁶⁶. Oral ve periodontal hastalıkların risk değerlendirmelerinde modern yaklaşımlar, biyobelirteçlerin kullanımıyla nesnel ölçütlere dayalı olarak daha hassas ve güvenilir yöntemlere doğru ilerlemektedir. Bu gelişmeler, periodontal sağlık teşhisinde biyobelirteçlerin klinik ölçümlerle birleştirilerek hastalık riskini daha doğru bir şekilde belirleme imkanı sunmaktadır ^{167,168}.

Tükürük biyobelirteçleri, periodontal ve sistemik hastalıkların teşhisinde kullanılan önemli unsurlardır. Tükürükte bulunan antimikrobiyal proteinler, sitokinler, MMP'ler, oksidatif stres belirteçleri, DNA, RNA ve mikroRNA gibi genetik materyaller ile metabolik ürünler (örneğin, laktat ve üre) hastalık riskini anlamaya yardımcı olur ^{169,170}. Tükürük analizi, numunenin hızlı, kolay ve ağrısız bir şekilde elde edilmesiyle non-invaziv bir yöntem olarak öne çıkar ¹⁷¹. Bu yöntem, erken teşhis ve hastalıkların ilerleyişini izleme açısından önemli avantajlar sunar. Bizim çalışmamızda; farklı periodontal hastalıklar varlığında, enflamasyon ile ilişkisi sebebiyle Gal-7, Gal-10 ve MMP-9 seviyeleri tükürük örneklerinde değerlendirilmiştir.

Tükürük örnekleri, uyarılmış veya uyarılmamış yöntemlerle toplanabilir. Uyarılmış tükürük, tat alma uyarıları veya çiğneme gibi mekanik stimülasyonla elde edilir ¹⁷². Bu durum tükürük akış hızını artırarak sıvının pH'ını ve bazı bileşenlerin konsantrasyonlarını değiştirebilir. Buna karşılık, uyarılmamış tükürük, herhangi bir dış uyaran olmadan doğal olarak toplanır. Bu yöntemde tükürük akış hızı, hidrasyon düzeyi, vücut pozisyonu, ışığa maruz kalma ve günlük ya da mevsimsel faktörlerden etkilenebilir. Doğru ve güvenilir bir teşhis için, serumdaki biyobelirteç konsantrasyonu ile tükürükteki konsantrasyon arasında tutarlı bir ilişki olması gereklidir. Tükürük akış hızındaki değişiklikler, biyobelirteçlerin konsantrasyonunu ve tükürük pH'ındaki farklılıklar nedeniyle bunların kullanılabilirliğini etkileyebilir. Ayrıca, tanı değeri taşıyan tükürük moleküllerinin tespiti için tükürük bezlerinin normal fonksiyon göstermesi büyük önem taşır ¹⁷³.

Klinik ölçümler sırasında kanama ve irritasyon oluşma ihtimali nedeniyle, çalışmamızda tükürük örnekleri klinik değerlendirmeler tamamlandıktan en az 24 saat sonra toplanmıştır. Tüm tükürüğün toplanması için literatürde çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında boşaltma yöntemi, tükürme yöntemi, emme yöntemi ve sürüntü yöntemi yer almaktadır ¹⁷³. Ancak, kullanılan toplama yönteminin, tükürük bileşenlerinin miktarı ve kompozisyonunu etkileyebileceği belirtilmiştir ¹⁷⁴. Navaesh'e göre, en etkili tükürük toplama yöntemi, hastanın dik bir pozisyonda oturtulup başının öne doğru eğilmesi ve gözlerinin açık tutulmasıdır ¹⁷³. Bu pozisyonda, ağız tabanında biriken tükürük, müdahale edilmeden doğal akışta toplanabilir. Çalışmamızda da bu yöntemi uygulayarak, hastalar dik oturur pozisyonda başı öne eğik şekilde tutulmuş ve ağız tabanında biriken tükürük 15 dakika boyunca plastik bir kaptaki biriktirilmiştir. Toplanan tükürük, steril enjektör yardımıyla propilen tüplere aktarılmıştır. Bu yöntem, tükürüğün doğal akışını koruyarak biyobelirteç analizlerinde güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır.

Tükürükteki protein profillerinin doğru bir şekilde tespit edilebilmesi için, tükürüğün içerisindeki bakteri, yemek artıkları ve diğer yabancı bileşenlerin ayrıştırılması gerekir ¹⁷⁴. Bu konu üzerinde yoğunlaşan çalışmalarda, tükürük numunelerinin santrifüjleme gibi tekniklerle temizlenerek elde edildiği belirtilmiştir ¹⁷⁵. Bu amaçla çalışmamızda santrifüjleme tekniği kullanıldı. Bu durum, yüksek hızda

uygulanan santrifüjleme işleminin küçük molekülleri daha etkili bir şekilde ayırabilmesini sağlar ¹⁷⁶. Gal-7'nin monomer formdaki moleküler ağırlığı yaklaşık 15 kDa (kilodalton) olarak belirtilmektedir. Gal-7 aynı zamanda homodimer oluşturabilen bir proteindir. Homodimer yapısında, her bir monomer 15 kDa olduğundan toplamda yaklaşık 30 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir ¹⁷⁷. Gale-10'un moleküler ağırlığı 16.5 kDa olarak belirtilmiştir ¹⁷⁸.

Santrifüjleme hızının artırılması, daha küçük moleküler ağırlıklara sahip proteinlerin çökme oranını artırır. Bu durum, yüksek hızda uygulanan santrifüjleme işleminin küçük molekülleri daha etkili bir şekilde ayırabilmesini sağlar. Bu bağlamda, çalışmamızda Lundmark ve arkadaşlarının yöntemine benzer şekilde, tükürük örnekleri içeren tüpler 10 dakika süreyle 500 g ile santrifüjlenmiştir ¹³⁹.

5.1. Tüm Gruplarda Tüm Ağız Klinik Parametre Sonuçlarının Tartışılması

Tüm ağız klinik parametre sonuçları değerlendirildiğinde, SCD, KAS, Gİ, SKİ değerleri P grubunda G ve S grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. G ve S gruplarına dahil edilen bireylerin SCD ve KAS değerlerinin beklendiği üzere birbirine yakın olduğu görülmüştür. Ancak Gİ, SKİ değerlerindeki farklılık, ilgili bölgede klinik olarak kanama ve enflamasyonun başlangıcını işaret ettiği için sağlıklı gruptan ayrılmaktadır. P ve G gruplarındaki tüm ağız SKİ ve Gİ değerleri, beklendiği üzere S grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, P ve G grupları arasında da bu değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. SKİ değeri, P grubunda G grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. S grubuna kıyasla elde edilen sonuçların anlamlı farklılık göstermesi, beklenen bir bulgu olup literatürdeki benzer çalışmalarla tutarlılık sergilemektedir ¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

5.2. Biyokimyasal Bulguların Tartışılması

5.2.1. MMP-9 Bulgularının Tartışılması

MMP-9, ECM yıkılmasında, yeniden şekillenmesinde ve çeşitli fizyolojik ile patolojik süreçlerde önemli rol oynayan bir enzimdir ¹⁸². MMP'ler inaktif latent enzim olarak sentezlenir. MMP-3, pro-MMP-9'un propeptid bölgesini keserek aktif forma

dönüşümünü sağlar. Ancak bu süreç, genellikle plazmin gibi başka proteazların da etkisiyle, bir proteazlar ağı içinde gerçekleşir ¹⁸³. Bu nedenle MMP-3, MMP-9'un dolaylı aktivasyonunda kritik bir düzenleyici rol üstlenir. MMP-9, enflamasyon süreçlerinin önemli bir belirteci olup periodontal hastalıklar, kronik enflamatuvar durumlar (ör. romatoid artrit, KOAH), kardiyovasküler hastalıklar (ör. ateroskleroz), kanser ve nörolojik hastalıklar (ör. multipl skleroz, inme) gibi çeşitli klinik tablolarda enflamatuvar yanıtın derecesini ve doku hasarını yansıtan bir biyobelirteç olarak öne çıkar ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. MMP-9, arter duvarındaki ECM proteinlerini parçalayarak aterosklerotik plak destabilizasyonuna ve kardiyovasküler ölüm riskinin artmasına katkıda bulunurken, geniş ölçekli çalışmalar MMP-9, IL-6, TNF- α ve CRP gibi biyobelirteçlerin kardiyovasküler hastalıkların öngörülmesinde kullanılabileceğini göstermiştir ^{17,187,188}. Romatoid artrit (RA) durumunda, eklem sinoviyumunda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin yoğun salınımı, MMP-9 ekspresyonunu uyularak hastalığın şiddetlenmesine neden olur ¹⁸⁹.

KOAH'lı hastalarda MMP-9 artışı, akciğerdeki ECM bileşenlerini parçalayarak doku yıkımı ve yeniden şekillenmeye katkıda bulunmakta, böylece hastalığın progresyonunda kritik bir rol oynamaktadır ¹⁹⁰.

Plazma MMP-9 düzeylerinin artışı, enflamasyonun biyokimyasal bir göstergesi olup Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte bağırsak bariyer bütünlüğünü bozarak geçirgenliği artırmakta ve enflamatuvar yanıtı şiddetlendirerek hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır ^{191,192}. Ayrıca MMP-9, kanser hücrelerinin invazyon ve metastazında rol oynayarak tümör progresyonunu kolaylaştırır ve yüksek ekspresyonu, özellikle oral dil skuamöz hücreli karsinomda, kötü prognoz ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir ^{193,194}.

MMP-9, periodontal enflamasyonla ilişkili doku yıkımı ve bağışıklık tepkilerinde çok yönlü işlevler üstlenmektedir ¹⁷. Subgingival plakta bulunan *P.gingivalis*, *T.denticola*, *T.forsythia* ve *A.actinomycescomitans* gibi periodontal patojenler, çok katmanlı biofilm oluşturarak LPS salınımını artırır ve bu süreç, MMP-9 ekspresyonunu tetikler ¹⁹⁵. Özellikle *P.gingivalis*'in, MMP-9'u aktive ederek ECM bileşenlerinin parçalanmasını kolaylaştırdığı ve bu mekanizma aracılığıyla monosit göçünü teşvik ettiği, in vitro deneylerle gösterilmiştir ¹⁹⁶. Ayrıca *T.denticola* varlığının da DOS'da MMP-9 seviyelerini artırdığı belirtilmektedir ¹⁹⁷. Periodontal

hastalıkların erken ve ilerleyen evrelerinde MMP-9, özellikle periodontal ceplerde bulunan epitel hücreleri ve bağ dokusu hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Spesifik olarak bu enzim, periodontal ceplerdeki bağ dokusunu parçalayıp ECM'yi bozarak, dişeti iltihabı ve doku harabiyetine yol açar ¹⁹⁸.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada, kontrol grubunda MMP-9 aktivitesinin düşük olduğu, ancak nikotin ve LPS ile uyarılan grupta MMP-9 aktivitesinin belirgin şekilde arttığı belirtilmiştir ¹⁹⁹. Başka bir in vitro yapılan çalışmada ise MMP-9'un, LPS ile uyarılan insan periodontal ligament hücrelerinde C/EBP β aracılığıyla endoplazmik retikulum stresini takiben enflamasyonu artırdığı ve ECM yıkımına katkıda bulunduğu belirtilmiştir ²⁰⁰.

De Araújo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Azilsartan'ın etkilerinin incelendiği deneysel periodontitis modelinde, MMP-9'un periodontal hastalıkların patogenezindeki kritik rolü vurgulanmış ve Azilsartan'ın MMP-9 ekspresyonunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir ²⁰¹. Başka bir deneysel periodontitis çalışmasında, MMP-9'un periodontitiste ECM yıkımını tetiklediği, Olmesartan'ın ise MMP-9 aktivitesini inhibe ederek bu yıkımı engellediği ve enflamasyonu azalttığı belirtilmektedir ²⁰². Bununla birlikte, Lorencini ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen farklı bir çalışmada, deneysel olarak oluşturulan gingivitis rat modelinde, sağlıklı grupla kıyaslandığında MMP-9 ekspresyonunun belirgin bir şekilde arttığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada, ligatür uygulamasından 5 gün sonra MMP-9 ekspresyonunda bir zirve gözlemlenmiş olup, bu artışın makrofaj ve nötrofil birikimiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir ²⁰³.

Gingival dokular üzerinde yapılan bir çalışmada, Ghosh ve arkadaşlarının gingival biyopsiler üzerinde gerçekleştirdiği araştırmada, sağlıklı bireylerdeki MMP-9 seviyelerinin, Evre II ve Evre III Derece A ve B gruplarının yanı sıra Evre II ve Evre III Derece C gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, periodontitisli bireyler arasında yapılan analizlerde, Derece C grubunda ölçülen MMP-9 seviyelerinin, Derece A ve B gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ²⁰⁴.

MMP-9 seviyelerinin DOS analizinde incelendiği çalışmalarda, Huynh ve arkadaşları, sağlıklı diş eti, gingivitis ve kronik periodontitis grupları arasında MMP-9 seviyelerini karşılaştırmış ve kronik periodontitis grubunda bu seviyelerin, sağlıklı

ve gingivitis gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir ²⁰⁵. Benzer şekilde, Marcaccini ve arkadaşlarının DOS örnekleri üzerinde gerçekleştirdiği analizlerde, periodontitisli bireylerde MMP-9 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir ¹²⁵. Diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiş olup, kronik periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde ölçülen MMP-9 seviyeleri sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, periodontitisli bireylerde bu seviyelerin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ^{124,206}. Luchian ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede, MMP-9'un tükürük ve DOS seviyelerinin periodontitisli bireylerde anlamlı derecede yüksek olduğu ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin farklılık gösterdiği vurgulanmıştır. Ayrıca, MMP-9'un DOS seviyelerinin hastalık aktivitesinin bir prediktörü olabileceği belirtilmiştir ¹²⁶.

Tükürükte yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, Bayırlı ve arkadaşlarının araştırmasında, tükürükteki MMP-9 seviyeleri incelenmiş ve sağlıklı bireylerde en düşük seviyede olduğu, gingivitisli bireylerde arttığı ve periodontitisli bireylerde en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir ²⁰⁷. Mäkela ve arkadaşlarının tükürük örnekleri üzerinde yaptığı analizlerde, özellikle kronik periodontitisli bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla MMP-9 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir ¹²⁴. Benzer şekilde, Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, tükürük analizleri sonucunda periodontitisli bireylerde MMP-9 seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (119). Başka bir tükürük analizinde, periodontitisli bireylerde MMP-9 seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış ve bu artışın, hastalığın şiddetiyle paralel olarak gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgu, MMP-9'un periodontal ve peri-implant hastalıkların klinik ilerleyişini izlemek için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir ^{122,126}. Son olarak, yeni yapılan bir klinik çalışmada, Harbood ve arkadaşlarının tükürük analizinde, Stage 3 periodontitisli bireylerde MMP-9 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ²⁰⁸.

Çalışmamızda, P ve G gruplarındaki tükürük MMP-9 konsantrasyonlarının, S grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunması beklenen bir sonuçtur. MMP-9'un incelendiği hücre çalışmaları, hayvan modelleri, doku örnekleri, DOS ve tükürük analizleri göz önüne alındığında, bu bulgumuz literatürdeki mevcut verilerle tutarlıdır.

Çalışmamızın sonuçları, MMP-9'un araştırıldığı diğer tükürük çalışmalarıyla da uyumludur. Literatürdeki çalışmaların çoğunda, çalışma grupları periodontitisli gruplar ve sağlıklı kontrol gruplarıyla oluşturulmuşken, gingivitis grubunu içeren çalışmalar daha sınırlıdır. Bayırlı ve arkadaşlarının tükürük analizinde, Hyunh ve arkadaşlarının DOS çalışmasında MMP-9 seviyeleri incelenmiş ve sağlıklı bireylerde en düşük, gingivitis grubunda artış gösteren, periodontitis grubunda ise en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir ^{205,207}. Bizim çalışmamızın bulguları da bu çalışmalarla benzerlik göstermekte olup, en yüksek MMP-9 seviyeleri P grubunda saptanmıştır. Gingivitis grubunda ise sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, MMP-9'un enflamasyon şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığını ve periodontal hastalıkların biyobelirteci olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, S grubundaki bireylerden elde edilen örneklerde MMP-9 düşük seviyelerde de olsa tespit edilmiştir. Bu durum, klinikte periodontal açıdan sağlıklı olarak tanımlanan bireylerde dahi, subklinik gingivitis varlığında ortaya çıkan minimal enflamasyon, fizyolojik doku yenilenmesi süreçleri, diyet, stres gibi çevresel faktörler ile genetik yatkınlıkların etkisiyle açıklanabilir ^{106,209}. Ayrıca, sağlıklı bireylerde tükürükte bulunan bakteriyel flora, MMP-9'un düşük düzeyde salınımını tetikleyebilir ²¹⁰.

Bizim çalışmamızın bulgularına zıt olan sonuçlara sahip bir çalışmada MMP-9 seviyeleri Zimografi yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile kronik periodontitis arasında MMP-9 seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışma ile bu çalışmanın bulgularının farklılık göstermesi, bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün bizim çalışmamıza göre düşük olması veya kullanılan analiz yönteminin farklı olmasından kaynaklanabilir. Zimografi yalnızca enzim aktivitesini gösterdiğinden, MMP'lerin konsantrasyonlarını ölçmek için ELISA veya Western blot gibi daha hassas tekniklerin kullanılması önerilmektedir ²¹¹.

5.2.2. Gal-7 Bulgularının Tartışılması

Gal-7, β -galaktozid bağlayıcı protein ailesinin bir üyesi olup, özellikle çok katmanlı epitel hücrelerinde ifade edilen ve bu hücreleri diğer hücre tiplerinden

ayırmaya yardımcı olan bir biyobelirteçtir ²¹². Bu lektin, başlıca keratinositler ve epitel hücreleri tarafından sentezlenirken, bağışıklık hücreleri, kanser hücreleri ve az miktarda da olsa periodontal ligament fibroblast hücrelerinde de eksprese edilmektedir ⁷⁷⁻⁸⁰. Th2 hücrelerinden salgılanan IL-4 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin, epidermal keratinositlerden Gal-7 salınımını indüklediği gösterilmiştir ²⁶. Buna karşın, Gal-7'nin ekspresyonunun TNF- α ve IL-17A gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından baskılanabildiği bildirilmiştir ⁸¹. Çalışmalar, Gal-7'nin hücrel stres yanıtlarının modülasyonunda rol oynadığını; epitel hasarı, UVB maruziyeti ve inflamatuvar hava yolu hastalıkları gibi durumlarda salındığını ve bağışıklık yanıtını düzenleyerek yara iyileşmesini desteklediğini göstermektedir ^{22,27}. Ayrıca, epitel dokuların homeostazının korunması, cilt bariyer bütünlüğünün sağlanması, epitel hücre migrasyonunun hızlanması ve apoptozun kontrolü gibi kritik biyolojik süreçlerde de önemli bir işlev üstlenmektedir ²². Bu proteinin, p53 aracılığıyla DNA hasarına yanıt olarak apoptozu indükleyebildiği ve bu mekanizmanın hücrel onarım süreçlerinde kritik bir rol oynadığı vurgulanmaktadır ²¹³. Özellikle Gal-7, keratinositlerin hareket yönünü ve hücreler arası bağlanmayı, E-kaderin stabilizasyonu yoluyla düzenlemektedir ⁸². Gal-7 üzerine yapılan bir in vivo çalışmada, proteinin aşırı ekspresyonunun epitelyal iyileşmeyi olumsuz etkileyerek aderens bağlantılarını destabilize ettiği gösterilmiştir. Gal-7 eksik mutant farelerle benzer fenotipler sergileyen bu bulgular, proteinin epidermal homeostaz için kritik olduğunu ortaya koymaktadır. Bu araştırma, galektinlerin normal ve patolojik süreçlerdeki etki mekanizmalarına dair yeni bir bakış açısı sunmaktadır ²¹⁴.

Gal-7, psöriazis ²² gibi otoimmün hastalıklarda inflamatuvar bir biyobelirteç olarak tanımlanmış olup; AD ²⁶, diyabet ⁸⁶, çeşitli kanserler ^{83,215} ve Stevens-Johnson sendromu ²¹⁶ gibi durumlarda da seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Öte yandan sistemik sklerozda, ciltteki keratinositlerde Gal-7 ekspresyonunun azalmasının dermal ve özofageal fibrozis gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. ²¹⁷. Ayrıca, plasentada artan Gal-7 üretiminin preeklampsi gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir ^{217,218}.

Astım gibi inflamatuvar hastalıklarda, TGF- β 1 gibi sitokinlerin epitelyal hücrelerde Gal-7 ekspresyonunu artırarak JNK sinyal yolunu aktive ettiği, bu sürecin ise apoptozu tetikleyerek hava yolu epitelyal hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Gal-

7'nin baskılanmasının, JNK sinyal yolunu inhibe ederek apoptozu azalttığı ve hava yolu epitelyal hasarını önlediği gösterilmiştir²¹⁹. Benzer şekilde, başka bir çalışmada, farelerde Gal-7'nin aşırı ekspresyonunun epitel bütünlüğünü bozarak hücreler arası bağlantıları zayıflattığı, Zonula Okludens-1 (ZO-1) ve E-kaderin ekspresyonunu azalttığı, ayrıca apoptoz süreçlerini artırarak hava yolu yapısında yapısal bozukluklara ve enflamasyona yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir²²⁰.

Literatürde Gal-7 üzerine periodontal hastalıklardaki rolüne ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, Er:YAG lazer uygulamasının ERK sinyal yolunu aktive ederek periodontal ligament fibroblast hücrelerinden Gal-7 ekspresyonunu artırdığı, fibroblast proliferasyonunu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı, dolayısıyla periodontal dokuların yenilenmesi ve iyileşme süreçlerini düzenlediğini ortaya koymaktadır^{28,79}.

Çalışmamızda, P grubundaki tükürük Gal-7 konsantrasyonunun, G ve S gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, periodontoloji literatüründe bu bulguyu doğrudan destekleyen klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Periodontitis grubunda gözlemlenen Gal-7 seviyelerindeki artış, daha önce bahsedilen enflamatuvar hastalıklardaki rolü ile ilişkilendirilebilir. AD ve solunum yolu hastalıklarında, Gal-7 seviyelerinin epitel dokusunun bozulmasıyla bağlantılı olarak arttığı bildirilmiştir^{84,220}. Benzer şekilde, periodontitisli bireylerde gözlemlenen Gal-7 artışının, hastalığa bağlı epitel değişiklikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Periodontitisin ilerlemesiyle, birleşim epiteli diş yüzeyinden ayrılmakta, apikal yönde göç etmekte ve epitel hücreleri arasındaki desmozomal bağlantılar bozulmaktadır. Buna ek olarak, epitelde ülserasyon gibi yapısal değişiklikler meydana gelmektedir²²¹. Gal-7'nin epitel homeostazının korunması ve bariyer bütünlüğünün sağlanmasındaki kritik rolü göz önüne alındığında, periodontitisin ilerleyen sürecinde epitelyal ataşmanın apikale doğru göçü ve ülserasyona bağlı hücresel ayrışmanın, konak tarafından Gal-7 seviyelerinin artırılmasıyla kompanse edilmeye çalışıldığı düşünülmektedir. Bu teoriyi destekleyen bir çalışmada, cilt bariyerinin bozulmasının keratinositlerde Gal-7 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir⁸⁴. Öte yandan, literatürde aşırı düzeyde artan Gal-7 seviyelerinin epitel bütünlüğünü bozarak hücresel bağlantılara zarar verdiği de rapor

edilmiştir. Bu bağlamda, P grubunda gözlemlenen Gal-7 artışının, epitelyal ataşmanın apikal yönde göçü ve periodontitis sırasında meydana gelen epitelyal bağlantılardaki bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ²²⁰.

Çalışmamızda, S grubundaki bireylerden alınan tükürük örneklerinde düşük seviyelerde de olsa Gal-7 tespit edilmiştir. Gal-7'nin sağlıklı bireylerin tükürüğünde bulunması, yalnızca patolojik süreçlerle değil, epitelyal bütünlüğü koruma ve hücrel bağlantıları güçlendirme gibi normal fizyolojik işlevlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, normal homeostazın bir parçası olarak düşük seviyelerde tespit edilmesi beklenen bir durumdur. Yaprak ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı diş eti dokusundan alınan biyopsi örneklerinde Gal-7'nin proteom profili incelenmiş ve bu proteinin belirgin şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu bulgu, Gal-7'nin diş etinin dinamik yapısının korunmasında ve periodontal dokuların bütünlüğünün sağlanmasında potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir ²²². Ayrıca, daha önce belirtildiği üzere, periodontal açıdan sağlıklı kabul edilen bireylerde subklinik gingivitisin mevcut olabileceği göz ardı edilmemelidir. Subklinik gingivitis tablosunda düşük düzeyde de olsa enflamasyon bulunabilmekte ve bu enflamatuvar süreçte proenflamatuvar sitokinlerin Gal-7 salınımını indüklemesi nedeniyle, Gal-7'nin tespit edilmesi olası hale gelmektedir.

Çalışmamızda, G grubundaki Gal-7 seviyeleri S grubuna kıyasla rakamsal olarak daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gal-7, epitel dokuların homeostazının korunmasında önemli bir rol oynadığından, hem sağlıklı bireylerde hem de gingivitisli hastalarda belirli seviyelerde salgılanmaktadır. Ancak, gruplar arasında anlamlı bir farkın oluşmaması, sınırlı örneklem sayısı, tükürük havuzunda birçok farklı sitokin bulunması ve bu durumun Gal-7 seviyeleri üzerinde baskılayıcı bir etki yaratmasıyla açıklanabilir. Buna ek olarak, bazı gingivitisli hastalarda, sondlamada kanama göstermeyen sağlıklı diş sayısının, kanama gösteren hastalıklı diş sayısına oranla daha fazla olması, Gal-7 seviyelerinin sağlıklı gruba daha yakın çıkmasına neden olmuş olabilir.

5.2.3. Gal-10 Bulgularının Tartışılması

Gal-10, β -galaktoz içeren glikanlarla etkileşime giren CRD içeren bir protein olup, bazofiller ve eozinofillerde eksprese edilmektedir. Enflamasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar ve CLC'lerin ana bileşenidir ^{30,223}. Esas olarak eozinofiller ve bazofiller gibi bağışıklık hücrelerinde sentezlenirken belirli koşullarda bazı T hücre alt gruplarında da salınabilir ³⁰.

Bu protein; astım ⁹², alerjik rinit ve AD ⁸⁹ gibi alerjik hastalıklar ile eozinofilik enflamasyonun eşlik ettiği durumlarda ²²⁴, sistemik skleroz ⁹⁸ gibi otoimmün hastalıklarda ve özellikle Crohn hastalığı ile ülseratif kolit ⁹⁵ gibi kronik enflamasyonla seyreden enflamatuvar bağırsak hastalıklarında immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca parazitik enfeksiyonlar, belirli tümörlerde ¹⁰⁰ ve çölyak hastalığında ²²⁵ da Gal-10'un fonksiyonel etkileri rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, gestasyonel diyabetli (GDM) kadınların plasentalarında Gal-10 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiş olup, bu durumun GDM'nin tespitinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür ²²⁶.

Rodríguez-Alcázar ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir in vitro çalışmada, LPS ile aktive edilen insan monosit kaynaklı makrofajların (MDM'ler) Gal-10'a maruz bırakılmasıyla IL-1 β salınımının arttığı ve enflamasyona bağlı hücre ölümünün tetiklendiği gösterilmiştir ^{97,213,227}. Ayrıca, rGal-10 ile tedavi edilen gingival fibroblast kültürlerinde PGE2, IL-8, MMP-9 ve CRP seviyelerinin, oral keratinositlerde ise PGE2 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu artışların, Gal-10'un osteoklast farklılaşmasını indükleyerek periodontitisin patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir ³².

Periodontoloji literatüründe Gal-10 ile ilgili bir çalışmaya rastlanmıştır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sağlıklı gruplar ile periodontitisli gruplar karşılaştırıldığında, periodontitis grubunda DOS'taki Gal-10 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ³². Bizim çalışmamızda, P ve G gruplarındaki tükürük Gal-10 konsantrasyonlarının S grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın Gal-10 sonuçları, Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın veriyle uyumludur ³². Zaten yukarıda anlatılan Gal-10'un periodontal hastalıklar patogenezinde rol oynayan

sitokinlerin ve enzimlerin seviyelerini arttırdığını gösteren in vitro çalışmalar göz önüne alındığında, Gal-10'un periodontitisli ve gingivitisli hastalarda yüksek bulunması beklenen bir sonuç olup, çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir.

Kim ve arkadaşlarının DOS sıvısı üzerinde yaptığı çalışmada, periodontitis grubundaki Gal-10 seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla 76.5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Ancak, bizim çalışmamızda P ve S grupları arasında tükürükteki Gal-10 konsantrasyonu açısından bu kadar belirgin bir fark gözlenmemiştir. Bu durum, Wozniak ve arkadaşlarının tükürüğün çeşitli sitokin seviyeleri üzerindeki inhibitör etkilerini araştırdığı çalışmalarıyla açıklanabilir. Bu araştırmada, tam tükürük ve parotis tükürüğü incelenmiş ve tam tükürükte çoğu sitokinin parotis tükürüğüne kıyasla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, sitokinlerin enzimler tarafından parçalanmasının veya musin benzeri proteinler ya da diğer büyük moleküller aracılığıyla bağlanmasının, tükürükteki kemokin ve sitokinlerin mutlak konsantrasyonlarının tespit edilmesini sınırlayan potansiyel inhibitör mekanizmalar olabileceğini öne sürmüştür ²²⁸. Bu çalışma göz önünde alındığında, Gal-10'un tükürükteki enzimlere karşı daha az dirençli olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda S grubundaki bireylerden alınan örneklerde az miktar da olsa Gal-10 tespit edilmiştir. Önceden belirtildiği gibi, klinik olarak periodontal açıdan sağlıklı olarak tanımlanan hastalarda bile subklinik gingivitis tablosu bulunabilir. Subklinik gingivitis durumunda, düşük düzeyde de olsa mevcut olan enflamasyon nedeniyle enflamatuvar yanıtla birlikte Gal-10 seviyelerinin artması muhtemeldir.

5.2.4. MMP-9, Gal-7 ve Gal-10 Biyobelirteçlerinin Birbiriyle ve Klinik Parametrelerle İlişkilerinin Tartışılması

Gal-7, MMP-9 ekspresyonunu artırarak tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneklerini desteklemektedir. Özellikle lenfoma hücrelerinde yapılan çalışmalarda, Gal-7'nin MMP-9 üretimini artırdığı ve bu mekanizma aracılığıyla tümör agresifliğini modüle ettiği gösterilmiştir ²⁴. Menkhorst ve ark. tarafından yapılan çalışmada hem insan plasental dokuları üzerinde hem de fare modelleri üzerinde yapılan in vivo analizler sonucunda, MMP-9'un Gal-7 tarafından regüle edildiği belirlenmiştir ²¹⁸. Ayrıca, MMP-9'un plasental hücrelerin (trofoblastların) ECM'yi yeniden şekillendirerek rahim duvarına invazyonunu desteklediği gösterilmiştir ²⁴. Bu

invazyon, plasentanın doğru yerleşimi ve işlevi için gereklidir. Gal-7'nin MMP-9 ekspresyonunu artırmasının, trofoblast invazyonunun aşırı derecede artmasına ve plasenta gelişiminin bozulmasına yol açarak, preeklampsi gibi gebelikle ilişkili ciddi komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir^{24,218,229}.

Gal-10 ve MMP-9 arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, rGal-10 ile tedavi edilen gingival fibroblast kültürlerinde MMP-9 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir³². Araştırmacılar, Gal-10'un MMP-9 üretimini teşvik edebileceğini ve periodontitis patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda, MMP-9 ile Gal-7 ve Gal-10 arasında çok güçlü pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Bu sonuç, yukarıda bahsedilen çalışmaların bulgularıyla uyumludur. Çalışmamızda periodontal hastalıklarda özellikle periodontitiste artmış olan MMP-9 seviyelerinin artmış Gal-7 ve Gal-10 seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu biyobelirteçlerin klinik parametrelerle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlenmiş olup, periodontal hastalıklarla ilişkili olabileceği fikri ayrıca desteklenmektedir.

Literatürde Gal-7 ile Gal-10 klinik periodontal korelasyonlarını gösteren çalışmaya rastlanılmamıştır. Tükürük MMP-9 konsantrasyonu ile SCD, KAS, SKİ, Gİ ve Pİ arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur. Literatürde MMP-9 seviyeleri ile periodontal klinik parametreler arasında seviyelerini yüksek bulan çalışmalar mevcut olup, bizim çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir^{122,204}.

Çalışmamızın ROC analizi sonuçlarına göre, MMP-9, Gal-10 ve Gal-7 periodontal hastalığı sağlıklı durumdan ayırt etmede başarılı biyobelirteçler olarak belirlenmiştir. Özellikle tükürük MMP-9 seviyeleri periodontal hastalığı ayırt etmede diğer biyobelirteçlere kıyasla daha etkili bulunmuştur. Tükürük Gal-10 ve Gal-7 için yapılan ROC analizi sonuçları ise, bu iki biyobelirtecin periodontal hastalık teşhisinde benzer etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde periodontoloji alanında yapılan çalışmalarda Gal-10 ve MMP-9'un periodontitis için önemli bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir^{32,204}. Çalışmamızın ROC analizinin sonuçları da önceki çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, kesitsel çalışma tasarımı, biyobelirteçlerin tükürükteki pik seviyelerinin zamanlamasını ve en yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları dönemi belirlememizi engellemektedir. Kesitsel

çalışmalar, belirli bir zaman diliminde veri topladıkları için bu tür dinamik değişimleri saptamakta yetersiz kalabilirler. İkinci olarak, örneklem büyüklüğünün küçük olması, gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına neden olabilir. Üçüncü olarak, bazı hastalarda sondlamada kanama göstermeyen sağlıklı diş sayısının, kanama gösteren hastalıklı diş sayısına oranla daha fazla olması sonuçların sağlıklı gruba daha yakın çıkmasına neden olmuş olabilir bundan dolayı DOS sıvısı ile beraber bakılması bu biyobelirteçlerin hastalıklardaki rolünün aydınlatılmasında daha etkili olabilirdi. Dördüncü olarak, çalışmamızda hastalara herhangi bir tedavi uygulanmamış olması, tedavi öncesi ve sonrası sitokin ve enzim seviyelerinin karşılaştırılmasını mümkün kılmamış ve bu biyobelirteçlerin periodontal iyileşme sürecindeki etkinliğinin değerlendirilmesini sınırlamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, periodontal olarak sağlıklı bireyler ile gingivitis ve periodontitis tanısı konmuş bireylerden alınan tükürük örneklerindeki MMP-9, Gal-7 ve Gal-10 seviyeleri incelenmiştir. Bu biyobelirteçlerin periodontal hastalıkları periodontal sağlıktan ayırt etmedeki başarı düzeyleri değerlendirilmiş ve klinik parametrelerle olan ilişkileri analiz edilmiştir.

1. Çalışmamızda tüm ağız SCD, KAS, Gİ ve SKİ değerleri P grubunda G ve S grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). Tüm ağız Gİ, Pİ ve SKİ değerleri G grubunda S grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tüm ağız Pİ değerleri P ve G gruplarında S grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken P ve G grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p<0,05$).
2. Tükürükteki MMP-9 ve Gal-10 seviyeleri, P ve G gruplarında S grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). Fakat P ve G gruplarında Gal-10 seviyelerinin benzer olduğu tespit edilmiştir ($P<0,001$). Ancak, MMP-9 seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. MMP-9'un periodontal hastalıkların etiyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı, literatürdeki birçok çalışmada ortaya konulmuştur. MMP-9 ve Gal-10'un, periodontal hastalık gruplarında sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek seviyelerde tespit edilmesi, bu moleküllerin periodontal hastalık patogenezinde potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
3. Tükürük MMP-9 konsantrasyonu ile tükürük Gal-10, Gal-7, SCD, KAS, SKİ, Gİ, Pİ arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$). Bu bulgu, MMP-9'un periodonsiyumda enflamasyon ve doku yıkımı süreçleri üzerindeki belirgin etkisini destekleyen önceki verilerle uyumludur.
4. Tükürük Gal-7 konsantrasyonu ile tükürük MMP-9, SCD, KAS, SKİ, Gİ, Pİ arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$). Gal-7'nin

tükürükteki konsantrasyonunun klinik enflamasyon parametreleri ve MMP-9 ile paralel olarak artması, Gal-7'nin periodonsiyumdaki enflamasyon ve doku hasarı süreçlerinde etkin bir rol oynadığını desteklemektedir.

5. Tükürük Gal-10 konsantrasyonu ile tükürük MMP-9 konsantrasyonu arasında çok güçlü pozitif korelasyon ($p<0,01$); KAS, SKİ ve Gİ ile güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Gal-10'un tükürükteki konsantrasyonunun klinik enflamasyon parametreleri ve MMP-9 ile paralel olarak artması, Gal-10'un periodonsiyumdaki enflamasyon ve doku hasarı süreçlerinde etkin bir rol oynadığını desteklemektedir.
6. Çalışmamızda Gal-7 seviyeleri G grubunda S grubuna göre rakamsal olarak yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum, Gal-7 seviyelerindeki farklılıkların daha net şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş örneklem gruplarında ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Ayrıca, Gal-7'nin DOS, plazma ve serum gibi diğer biyolojik ortamlardaki konsantrasyonlarının incelenmesi, daha kapsamlı ve güvenilir sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir.
7. Çalışmamızın sonuçlarına göre, MMP-9, Gal-10 ve Gal-7'nin periodontal hastalığı sağlıklı durumdan ayırt etmede anlamlı biyobelirteçler olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Bu çalışmanın bulgularının daha iyi anlaşılabilmesi için, gelecekte mikrobiyal analizlerle desteklenen ve daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip DOS, serum ve plazma kapsamlı, tedavi öncesi ve sonrası araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S74-S84.
2. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17038.
3. Rathee M, Jain P. Gingivitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
4. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*. 2021;71(6):462-476.
5. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-144.
6. Brunsvold MA. Pathologic tooth migration. *J Periodontol*. 2005;76(6):859-866.
7. Page RC, Eke PI. Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2007;78(7S):1387-1399.
8. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal diagnosis in treated periodontitis. Why, when and how to use clinical parameters. *J Clin Periodontol*. 1996;23(3 Pt 2):240-250.
9. Polson AM, Goodson JM. Periodontal Diagnosis: Current Status and Future Needs. *Journal of Periodontology*. 1985;56(1):25-34.
10. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta*. 2004;343(1-2):1-16.
11. Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. The Role of the Host Response in Periodontal Disease Progression: Implications for Future Treatment Strategies. *Journal of Periodontology*. 1993;64(8S):792-806.
12. Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8S):1569-1576.
13. Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1982;9(6):472-481.
14. Makela M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J Dent Res*. 1994;73(8):1397-1406.
15. Franco C, Patricia H-R, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):440.
16. Hernandez M, Vernal R, Sorsa T, Tervahartiala T, Mntyl P, Gamonal J. The Role of Immuno-Inflammatory Response in the Pathogenesis of Chronic Periodontitis and Development of Chair-Side Point of Care Diagnostics. In: InTech; 2012.

17. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of Medicine*. 2006;38(5):306-321.
18. Hernandez JD, Baum LG. Ah, sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate. *Glycobiology*. 2002;12(10):127R-136R.
19. Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J*. 2002;19(7-9):507-515.
20. Yang R-Y, Rabinovich GA, Liu F-T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2008;10.
21. Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance. *Journal of Cell Science*. 2018;131(9):jcs208884.
22. Sewgobind NV, Albers S, Pieters RJ. Functions and Inhibition of Galectin-7, an Emerging Target in Cellular Pathophysiology. *Biomolecules*. 2021;11(11):1720.
23. St-Pierre Y. Towards a Better Understanding of the Relationships between Galectin-7, p53 and MMP-9 during Cancer Progression. *Biomolecules*. 2021;11(6):879.
24. Demers M, Magnaldo T, St-Pierre Y. A novel function for galectin-7: promoting tumorigenesis by up-regulating MMP-9 gene expression. *Cancer research*. 2005;65(12):5205-5210.
25. Guo J-P, Li X-G. Galectin-7 promotes the invasiveness of human oral squamous cell carcinoma cells via activation of ERK and JNK signaling. *Oncology Letters*. 2017;13(3):1919-1924.
26. Umayahara T, Sakabe J-I, Shimauchi T, Tokura Y. Galectin-7 is extracellularly released from epidermal keratinocytes in atopic dermatitis and serves as immunomodulator of Langerhans cells. *Journal of Dermatological Science*. 2017;86(2):e42.
27. Pinto NA, Rabinovich GA, Sundblad V, Cerliani JP. Enhanced galectin-7 expression favors wound healing. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(10):1616-1618.
28. Lin T, Yu CC, Liu CM, et al. Er:YAG laser promotes proliferation and wound healing capacity of human periodontal ligament fibroblasts through Galectin-7 induction. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021;120(1):388-394.
29. Ogita M, Tsuchida S, Aoki A, et al. Increased cell proliferation and differential protein expression induced by low-level Er:YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts: proteomic analysis. *Lasers in Medical Science*. 2015;30(7):1855-1866.
30. Tomizawa H, Yamada Y, Arima M, et al. Galectin-10 as a Potential Biomarker for Eosinophilic Diseases. *Biomolecules*. 2022;12(10):1385.
31. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*. 1992;63(4 Suppl):338-355.
32. Kim JS, Cho IH, Kim KH, Hwang YS. Identification of galectin-10 as a biomarker for periodontitis based on proteomic analysis of gingival crevicular fluid. *Mol Med Rep*. 2021;23(2).
33. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*. 1999;4(1):1-6.

34. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S9-S16.
35. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S44-S67.
36. S. Preethanath R, I. Ibraheem W, Anil A. Pathogenesis of Gingivitis. In: IntechOpen; 2020.
37. Peeran S, Ramalingam K. Essentials of periodontics & oral implantology. *Saranraj JPS Publication: Mylapore, India*. 2021.
38. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S17-S27.
39. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):32-37.
40. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 1986;13(5):418-425.
41. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S159-S172.
42. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S173-S182.
43. Bostan SA. Stres ve Periodontal Hastalıklar. *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-V*. 2023:47.
44. Özdoğan Y. *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar*. EĞİTİM YAYINEVİ; 2021.
45. Mihai M, Holban A, Giurcaneanu C, et al. Microbial Biofilms: Impact on the Pathogenesis of Periodontitis, Cystic Fibrosis, Chronic Wounds and Medical Device-Related Infections. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;15(16):1552-1576.
46. Reich M, Kümmerer K, Al-Ahmad A, Hannig C. Fatty Acid Profile of the Initial Oral Biofilm (Pellicle): an In-Situ Study. *Lipids*. 2013;48(9):929-937.
47. Marsh PD, Devine DA. How is the development of dental biofilms influenced by the host? *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38(s11):28-35.
48. He Z, Liang J, Tang Z, Ma R, Peng H, Huang Z. Role of the luxS gene in initial biofilm formation by *Streptococcus mutans*. *Journal of molecular microbiology and biotechnology*. 2015;25(1):60-68.
49. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005;366(9499):1809-1820.
50. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *Journal of Oral Microbiology*. 2023;15(1).
51. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontology 2000*. 2006;42(1).

52. Ji S, Choi YS, Choi Y. Bacterial invasion and persistence: critical events in the pathogenesis of periodontitis? *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(5):570-585.
53. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology: Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2018.
54. Qasim SSB, Al-Otaibi D, Al-Jasser R, Gul SS, Zafar MS. An Evidence-Based Update on the Molecular Mechanisms Underlying Periodontal Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):3829.
55. Pathogenesis of Periodontal Diseases. 2018.
56. Bostanci N, Belibasakis GN. *Pathogenesis of periodontal diseases: Biological Concepts for Clinicians*. Springer; 2017.
57. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1976;34(3):235-249.
58. Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology 2000*. 2007;43(1):278-293.
59. Offenbacher S. Periodontal Diseases: Pathogenesis. *Annals of Periodontology*. 1996;1(1):821-878.
60. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2004;35(1):21-41.
61. Kolamala N, Chava VK. Collagen Degradation in Periodontal Health and Disease: A Brief Review. 2022.
62. Mallikarjunappa AS, George S, Aghanashini S, Bhat D, Mundinamane DB, Nadiger S. Collagen—the skeleton of the periodontium: a review. *J Sci Dent*. 2021;11:1-5.
63. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *The Journal of Periodontology*. 1965;36(3):177-187.
64. Hajishengallis G, Lamont RJ. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. *Periodontology 2000*. 2021;86(1):210-230.
65. Gaffen SL, Hajishengallis G. A New Inflammatory Cytokine on the Block: Re-thinking Periodontal Disease and the Th1/Th2 Paradigm in the Context of Th17 Cells and IL-17. *Journal of Dental Research*. 2008;87(9):817-828.
66. Graves D. Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8S):1585-1591.
67. Sreedevi M, Anitha K. Cytokines in Periodontal Health & Disease. *Journal of Scientific Dentistry*. 2020;1(1):15-24.
68. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):33-53.
69. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):6008.
70. Akdoğan M, Yöntem M. SİTOKİNLER. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018.
71. Hisrich BV, Young RB, Sansone AM, et al. Role of Human Galectins in Inflammation and Cancers Associated with Endometriosis. *Biomolecules*. 2020;10(2):230.

72. Velickovic M, Arsenijevic A, Acovic A, et al. Galectin-3, possible role in pathogenesis of periodontal diseases and potential therapeutic target. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:638258.
73. Barut Z, Nalbantoğlu AM, Korkmaz H, et al. The role of salivary galectin-3 and galectin-9 levels in plaque-induced gingivitis and periodontitis. *Heliyon*. 2023;9(9).
74. Taşdemir İ, Erbak Yılmaz H, Narin F, Sağlam M. Assessment of saliva and gingival crevicular fluid soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), galectin-1, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*. 2020;55(5):622-630.
75. Akkaya HÜ, Yılmaz HE, Narin F, Sağlam M. Evaluation of galectin-3, peptidylarginine deiminase-4, and tumor necrosis factor- α levels in gingival crevicular fluid for periodontal health, gingivitis, and Stage III Grade C periodontitis: A pilot study. *Journal of Periodontology*. 2022;93(1):80-88.
76. Madsen P, Rasmussen HH, Flint T, et al. Cloning, Expression, and Chromosome Mapping of Human Galectin-7. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(11):5823-5829.
77. Bernerd F, Sarasin A, Magnaldo T. Galectin-7 overexpression is associated with the apoptotic process in UVB-induced sunburn keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(20):11329-11334.
78. Gendronneau G, Sidhu SS, Delacour D, et al. Galectin-7 in the Control of Epidermal Homeostasis after Injury. *Molecular Biology of the Cell*. 2008;19(12):5541-5549.
79. Huang C-Y, Hsieh P-L, Ng MY, Liao Y-W, Yu C-C, Lin T. Galectin-7 promotes proliferation and wound healing capacities in periodontal ligament fibroblasts by activating ERK signaling. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(5):1008-1011.
80. Pinto NA, Abba MC, Laporte L, et al. Galectin-7 reprograms skin carcinogenesis by fostering innate immune evasive programs. *Cell Death & Differentiation*. 2023;30(4):906-921.
81. Chen H-L, Lo C-H, Huang C-C, et al. Galectin-7 downregulation in lesional keratinocytes contributes to enhanced IL-17A signaling and skin pathology in psoriasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(1).
82. Advedissian T, Proux-Gillardeaux V, Nkosi R, et al. E-cadherin dynamics is regulated by galectin-7 at epithelial cell surface. *Sci Rep*. 2017;7(1).
83. Advedissian T, Deshayes F, Viguier M. Galectin-7 in Epithelial Homeostasis and Carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2760.
84. Niiyama S, Yoshino T, Yasuda C, et al. Galectin-7 in the stratum corneum: a biomarker of the skin barrier function. *International Journal of Cosmetic Science*. 2016;38(5):487-495.
85. Umayahara T, Shimauchi T, Iwasaki M, et al. Protective role of Galectin-7 for skin barrier impairment in atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020;50(8):922-931.
86. Huang S-M, Wu C-S, Chiu M-H, Yang H-J, Chen G-S, Lan C-CE. High-glucose environment induced intracellular O-GlcNAc glycosylation and reduced galectin-7 expression in keratinocytes: Implications on impaired

- diabetic wound healing. *Journal of Dermatological Science*. 2017;87(2):168-175.
87. Liu F-T, Stowell SR. The role of galectins in immunity and infection. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(8):479-494.
 88. Demetter P, Nagy N, Martin B, et al. The galectin family and digestive disease. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2008;215(1):1-12.
 89. Lingblom C, Andersson K, Wennerås C. Kinetic studies of galectin-10 release from eosinophils exposed to proliferating T cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021;203(2):230-243.
 90. Garner OB, Baum LG. Galectin–glycan lattices regulate cell-surface glycoprotein organization and signalling. *Biochemical Society Transactions*. 2008;36(6):1472-1477.
 91. Kaltner H, Toegel S, Caballero GG, Manning JC, Ledeen RW, Gabius H-J. Galectins: their network and roles in immunity/tumor growth control. *Histochemistry and cell biology*. 2017;147:239-256.
 92. Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN, et al. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood*. 2018;132(20):2183-2187.
 93. Ilarregui JM, Kooij G, Rodríguez E, et al. Macrophage galactose-type lectin (MGL) is induced on M2 microglia and participates in the resolution phase of autoimmune neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16(1).
 94. Chua JC, Douglass JA, Gillman A, O'Hehir RE, Meeusen EN. Galectin-10, a Potential Biomarker of Eosinophilic Airway Inflammation. *PLoS One*. 2012;7(8):e42549.
 95. Alahmed A, Al-Rubae E, Noon TH. Human galectines and their contribution in the chronic colonic inflammation.
 96. Noh S, Jin S, Park CO, et al. Elevated Galectin-10 Expression of IL-22-Producing T Cells in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(1):328-331.
 97. Ueki S, Miyabe Y, Yamamoto Y, et al. Charcot-Leyden crystals in eosinophilic inflammation: active cytolysis leads to crystal formation. *Current allergy and asthma reports*. 2019;19:1-9.
 98. Awaji K, Miyagawa T, Fukui Y, et al. A potential contribution of decreased serum galectin-10 levels to systemic inflammation and pulmonary vascular involvement in systemic sclerosis. *Experimental Dermatology*. 2021;30(7):959-965.
 99. De Re V, Simula MP, Cannizzaro R, et al. Galectin-10, eosinophils, and celiac disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173(1):357-364.
 100. Jiang W, Chetry M, Pan S, Wang L, Zhu X. Overexpression of Galectin10 Predicts a Better Prognosis in Human Ovarian Cancer. *Journal of Cancer*. 2021;12(9):2654-2664.
 101. Velickovic M, Arsenijevic A, Acovic A, et al. Galectin-3, Possible Role in Pathogenesis of Periodontal Diseases and Potential Therapeutic Target. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.
 102. Van Den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and Molecular Biology of Gelatinase B or Matrix

- Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9). *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2002;37(6):375-536.
103. Visse R, Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. *Circulation Research*. 2003;92(8):827-839.
 104. Overall CM, Kleinfeld O. Validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(3):227-239.
 105. Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(31):21491-21494.
 106. Vandooren J, Van Den Steen PE, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): The next decade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;48(3):222-272.
 107. Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2006;25(1):9-34.
 108. Rashid ZA, Bardaweel SK. Novel Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Inhibitors in Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12133.
 109. Li Z, Wei J, Chen B, et al. The Role of MMP-9 and MMP-9 Inhibition in Different Types of Thyroid Carcinoma. *Molecules*. 2023;28(9):3705.
 110. Olejarz W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(11):3946.
 111. Itoh T, Matsuda H, Tanioka M, Kuwabara K, Itohara S, Suzuki R. The Role of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Antibody-Induced Arthritis. *The Journal of Immunology*. 2002;169(5):2643-2647.
 112. Xue M, McKelvey K, Shen K, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology*. 2014;53(12):2270-2279.
 113. Ohbayashi H, Shimokata K. Matrix Metalloproteinase-9 and Airway Remodeling in Asthma. *Current Drug Target -Inflammation & Allergy*. 2005;4(2):177-181.
 114. Shimizu F, Tasaki A, Sano Y, et al. Sera from Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Disrupt the Blood-Brain Barrier. *PLoS One*. 2014;9(3):e92872.
 115. Lindberg RLP. The expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in lesions and normal appearing white matter of multiple sclerosis. *Brain*. 2001;124(9):1743-1753.
 116. Phillips TM, Fadia M, Lea-Henry TN, Smiles J, Walters GD, Jiang SH. MMP2 and MMP9 associate with crescentic glomerulonephritis. *Clinical Kidney Journal*. 2016.
 117. Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, et al. Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(16):8981.
 118. O'Sullivan S, Gilmer JF, Medina C. Matrix Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015(1):1-19.

119. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al. Decreased levels of metalloproteinase-9 and angiogenic factors in skin lesions of patients with psoriatic arthritis after therapy with anti-TNF- α . *Journal of Autoimmune Diseases*. 2006;3(1).
120. Xing M, Yan X, Guo J, et al. Banzhilian formula alleviates psoriasis-like lesions via the LCN2/MMP-9 axis based on transcriptome analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14.
121. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiology Letters*. 2012;333(1):1-9.
122. Kim HD, Kim S, Jeon S, Kim SJ, Cho HJ, Choi YN. Diagnostic and Prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(10):1191-1200.
123. Ali Alftaikhah SA, Issrani R, Alnasser M, et al. Salivary Biomarkers in Periodontitis: A Scoping Review. *Cureus*. 2023.
124. Makela M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the Oral Cavity: Cellular Origin and Relationship to Periodontal Status. *Journal of Dental Research*. 1994;73(8):1397-1406.
125. Marcaccini AM, Novaes AB, Meschiari CA, et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1-2):117-122.
126. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1806.
127. He C-Y, Gao X-Q, Jiang L-P. The impact of smoking on levels of chronic periodontitis-associated biomarkers. *Experimental and Molecular Pathology*. 2016;101(1):110-115.
128. Victor DJ, Subramanian S, Gnana PPS, Kolagani SP. Assessment of matrix metalloproteinases-8 and-9 in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with chronic periodontitis using ELISA. *Journal of International Oral Health: JIOH*. 2014;6(6):67.
129. Büyükakyüz N, Öztürk M. Tükürüğün Yapısı ve Tanı Açısından Önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*. 2012;18(2).
130. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2001;85(2):162-169.
131. Gartner LP. Essentials of oral histology and embryology. (No Title). 1982.
132. Dodds MW, Johnson DA, Yeh C-K. Health benefits of saliva: a review. *Journal of dentistry*. 2005;33(3):223-233.
133. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Critical Reviews in oral biology & medicine*. 2002;13(2):197-212.
134. PC F. Saliva composition and its importance in dental health. *Compend Contin Educ Dent*. 1989;13:S457-S460.
135. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis: a review. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(7):453-465.
136. Mandel ID. Salivary Studies in Cystic Fibrosis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1967;113(4):431.

137. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975;25(4):229-235.
138. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *The Journal of Periodontology*. 1967;38(6):610-616.
139. Lundmark A, Hu YO, Huss M, Johannsen G, Andersson AF, Yucel-Lindberg T. Identification of salivary microbiota and its association with host inflammatory mediators in periodontitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019;9:216.
140. Shahoumi LA, Saleh MHA, Meghil MM. Virulence Factors of the Periodontal Pathogens: Tools to Evade the Host Immune Response and Promote Carcinogenesis. *Microorganisms*. 2023;11(1):115.
141. Graves DT, Cochran D. The Contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction. *Journal of Periodontology*. 2003;74(3):391-401.
142. Kinane DF, Lappin DF, Culshaw S. The role of acquired host immunity in periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2024.
143. Bezerra B, Monajemzadeh S, Silva D, Pirih FQ. Modulating the Immune Response in Periodontitis. *Frontiers in Dental Medicine*. 2022;3.
144. Garlet GP. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *Journal of Dental Research*. 2010;89(12):1349-1363.
145. Amano A. Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontology 2000*. 2010;54(1):9-14.
146. RJ N. Microbial interactions with the host in periodontal diseases. *Carranza's Clinical periodontology*. 2006:228-250.
147. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1998;9(3):248-266.
148. Bodet C, Andrian E, Tanabe Si, Grenier D. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: a potential role in connective tissue destruction. *Journal of cellular physiology*. 2007;212(1):189-194.
149. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour G. Interleukin-1 β , interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral microbiology and immunology*. 2006;21(4):256-260.
150. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontology 2000*. 2013;62(1):271-286.
151. King GL. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8S):1527-1534.
152. Boggess KA. Maternal Oral Health in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(4):976-986.
153. Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Martín C, Tobías A, Herrera D. Effect of pregnancy on gingival inflammation in systemically healthy women: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(5):457-473.
154. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *Journal of periodontal research*. 1980;15(2):111-122.

155. Cevval Özkoçak BB, Şirin Karaarslan E, Aytaç F. Salivary Proteins and Effects on Dental Caries: Review. *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*. 2017;23(1):56-64.
156. Petrušić N, Posavec M, Sabol I, Mravak Stipetić M. The Effect of Tobacco Smoking on Salivation. *Acta Stomatologica Croatica*. 2015;49(4):309-315.
157. Singh M, Ingle N, Kaur N, Yadav P, Ingle E. Effect of long-term smoking on salivary flow rate and salivary pH. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*. 2015;13(1):11.
158. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal Host Modulation with Antiproteinase, Anti-Inflammatory, and Bone-Sparing Agents. A Systematic Review. *Annals of Periodontology*. 2003;8(1):12-37.
159. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(s8):45-66.
160. Cheng X, He F, Si M, Sun P, Chen Q. Effects of Antibiotic Use on Saliva Antibody Content and Oral Microbiota in Sprague Dawley Rats. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12.
161. Ungureanu LB, Grădinaru I, Ghiciuc CM, et al. Atrophy and Inflammatory Changes in Salivary Glands Induced by Oxidative Stress after Exposure to Drugs and Other Chemical Substances: A Systematic Review. *Medicina*. 2023;59(9):1692.
162. Kaneshiro LCKK, DC U, Perez CMR. Classification of periodontal diseases and conditions.
163. Shayeb KNA, Turner W, Gillam DG. Periodontal probing: a review. *Primary dental journal*. 2014;3(3):25-29.
164. Haffajee A, Socransky S, Goodson J. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *Journal of clinical Periodontology*. 1983;10(3):257-265.
165. Goodson J, Tanner A, Haffajee A, Sornberger G, Socransky S. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1982;9(6):472-481.
166. Ko T-J, Byrd KM, Kim SA. The Chairside Periodontal Diagnostic Toolkit: Past, Present, and Future. *Diagnostics*. 2021;11(6):932.
167. Khalid W, Alkurdi IF, AlSubaie HA, Alkhofi AS, Alkhalaf AH. Importance of Biomarker Research in Periodontics. *J Oral Med and Dent Res*. 2020;1(1):1-6.
168. Bibi T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. 2021;26(5):1208.
169. Setti G, Pezzi ME, Viani MV, et al. Salivary MicroRNA for Diagnosis of Cancer and Systemic Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):907.
170. Stathopoulou PG, Buduneli N, Kinane DF. Systemic biomarkers for periodontitis. *Current oral health reports*. 2015;2:218-226.
171. Bhattarai KR, Kim H-R, Chae H-J. Compliance with saliva collection protocol in healthy volunteers: strategies for managing risk and errors. *International journal of medical sciences*. 2018;15(8):823.

172. Mandel ID. Salivary diagnosis: promises, promises. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694(1):1-10.
173. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694(1):72-77.
174. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, Elio F. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clinica chimica acta*. 2007;383(1-2):30-40.
175. Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. *BMJ: British Medical Journal*. 1992;305(6847):207.
176. Nugraha R, Baskoro B, Puspitawati R, Redjeki S. The effect of centrifugation speeds of 11,000 g and 13,000 g on small salivary protein profiles (less than 30 kDa). Paper presented at: Journal of Physics: Conference Series 2017.
177. Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z, Smycz-Kubańska M, et al. The role of galectins-1, 3, 7, 8 and 9 as potential diagnostic and therapeutic markers in ovarian cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2022;25(5).
178. Dyer KD, Handen JS, Rosenberg HF. The genomic structure of the human Charcot–Leyden crystal protein gene is analogous to those of the galectin genes. *Genomics*. 1997;40(2):217-221.
179. Sağlam M, Köseoğlu S, Savran L, Pekbağrıyanık T, Sağlam G, Sütçü R. Levels of interleukin-37 in gingival crevicular fluid, saliva, or plasma in periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 2015;50(5):614-621.
180. Sağlam M, Köseoğlu S, Aral CA, Savran L, Pekbağrıyanık T, Çetinkaya A. Increased levels of interleukin-33 in gingival crevicular fluids of patients with chronic periodontitis. *Odontology*. 2017;105:184-190.
181. Kabacaoğlu B, Öztürk Özener H, Evre III Derece C Periodontitisli Bireylerde Periodontal İnflame Yüzey Alanına Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Etkisi. *7tepe Klinik Dergisi*. 19(3):213-219.
182. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology*. 2013;28(6):391-403.
183. Hahn-Dantona E, Ramos-Desimone N, Siple J, Nagase H, French DL, Quigley JP. Activation of ProMMP-9 by a Plasmin/MMP-3 Cascade in a Tumor Cell Model: Regulation by Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;878(1):372-387.
184. Çakir Aktaş C. Serebral iskemi modelinde oluşan nöroinflamasyon üzerine 12/15 lipooksijenaz inhibitörlerinin etkisi. 2018.
185. Öncel M. Matriks Metalloproteinazlar ve Kanser. *Eur J Basic Med Sci*. 2012;2(3):91-100.
186. Aksungur Z, Türköz Y. Akut Koroner Sendrom ve Kardiyak Belirteçler. *Annals of Health Sciences Research*. 2016;5(1):67-73.
187. Sluijter JPG, Pulskens WPC, Schoneveld AH, et al. Matrix Metalloproteinase 2 Is Associated With Stable and Matrix Metalloproteinases 8 and 9 With Vulnerable Carotid Atherosclerotic Lesions. *Stroke*. 2006;37(1):235-239.
188. Alvarez B, Ruiz C, Chacón P, Alvarez-Sabin J, Matas M. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2004;40(3):469-475.

189. Al-Roub A, Akhter N, Al-Rashed F, et al. TNF α induces matrix metalloproteinase-9 expression in monocytic cells through ACSL1/JNK/ERK/NF- κ B signaling pathways. *Sci Rep.* 2023;13(1).
190. ÇALIKOĞLU M, ÜNLÜ A, TAMER L, ÖZGÜR E. Kronik obstrüktif akciğer hastaları ve astımlılarda indükte balgamda MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2006;54(2):114-121.
191. Al-Sadi R, Engers J, Haque M, King S, Al-Omari D, Ma TY. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF- κ B activation. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249544.
192. Siloşi I, Boldeanu MV, Mogoantă SŞ, et al. Matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) implication in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(4):1317-1324.
193. Xu D, McKee CM, Cao Y, Ding Y, Kessler BM, Muschel RJ. Matrix Metalloproteinase-9 Regulates Tumor Cell Invasion through Cleavage of Protease Nexin-1. *Cancer Research.* 2010;70(17):6988-6998.
194. Fan H-X, Li H-X, Chen D, Gao Z-X, Zheng J-H. Changes in the expression of MMP2, MMP9, and ColIV in stromal cells in oral squamous tongue cell carcinoma: relationships and prognostic implications. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2012;31(1):90.
195. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Molecular oral microbiology.* 2014;29(6):248-257.
196. Zhou J, Zhang J, Chao J. Porphyromonas gingivalis promotes monocyte migration by activating MMP-9. *Journal of periodontal research.* 2012;47(2):236-242.
197. Yakob M, Meurman J, Sorsa T, Söder B. Treponema denticola associates with increased levels of MMP-8 and MMP-9 in gingival crevicular fluid. *Oral diseases.* 2013;19(7):694-701.
198. Smith PC, Muñoz VC, Collados L, Oyarzún AD. In situ detection of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in gingival epithelium in human periodontal disease. *Journal of Periodontal research.* 2004;39(2):87-92.
199. Kim YS, Shin SI, Kang KL, et al. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the production of MMPs and prostaglandin E2 by hypoxia-inducible factor-1 α up-regulation in human periodontal ligament cells. *Journal of periodontal research.* 2012;47(6):719-728.
200. Bai Y, Wei Y, Wu L, Wei J, Wang X, Bai Y. C/EBP β Mediates Endoplasmic Reticulum Stress Regulated Inflammatory Response and Extracellular Matrix Degradation in LPS-Stimulated Human Periodontal Ligament Cells. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(3):385.
201. Araújo AAD, Varela H, Brito GADC, et al. Azilsartan Increases Levels of IL-10, Down-Regulates MMP-2, MMP-9, RANKL/RANK, Cathepsin K and Up-Regulates OPG in an Experimental Periodontitis Model. *PLoS One.* 2014;9(5):e96750.
202. Araújo AA, Lopes De Souza G, Souza TO, et al. Olmesartan decreases IL-1 β and TNF- α levels; downregulates MMP-2, MMP-9, COX-2, and RANKL; and upregulates OPG in experimental periodontitis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2013;386(10):875-884.

203. Lorencini M, Silva JA, de la Hoz CL, Carvalho Hernandez F, Stach-Machado Dagmar R. Changes in MMPs and inflammatory cells in experimental gingivitis. *Histology and histopathology*. 2009.
204. Muthuraj T, Ghosh P, Bandyopadhyay P, Swarnakar S, Sarkar P, Varatharajan A. Expression of matrix metalloproteinase-9 in gingival tissue biopsy in patients with slowly/moderately and rapidly progressing periodontitis: An observational study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2021;25(5):386.
205. Huynh AHS, Veith PD, McGregor NR, et al. Gingival crevicular fluid proteomes in health, gingivitis and chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(5):637-649.
206. Rai B, Kaur J, Jain R, Anand SC. Levels of gingival crevicular metalloproteinases-8 and-9 in periodontitis. *The Saudi dental journal*. 2010;22(3):129-131.
207. Bayırlı AB, Gürhan C, Saruhan E. Evaluation of salivary melatonin and MMP-9 levels in periodontal diseases. *Archives of Oral Biology*. 2025;169:106116.
208. Harbood OM, Abbas RF, Hussein HM, Hamed NA, Mahmood AA, Mahmood MS. Diagnostic ability of salivary IL-6 and MMP-9 biomarkers in different stages of periodontitis (case-control study). *Journal of Emergency Medicine, Trauma and Acute Care*. 2024;2024(8).
209. Atasoy Şentürk R. Sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli bireylerde dişeti dokusu MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri.
210. Jie Bao G, Kari K, Tervahartiala T, Sorsa T, Meurman JH. Proteolytic Activities of Oral Bacteria on ProMMP-9 and the Effect of Synthetic Proteinase Inhibitors. *The Open Dentistry Journal*. 2008;2(1):96-102.
211. Gonçalves RP, Damante CA, Lima FLM, Imbronito AV, Nunes FD, Pustigliani FE. Detection of MMP-2 and MMP-9 salivary levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal treatment. *Revista Odonto Ciência*. 2009;24(3):264-269.
212. Magnaldo T, Fowles D, Darmon M. Galectin-7, a marker of all types of stratified epithelia. *Differentiation*. 1998;63(3):159-168.
213. Xu W-D, Huang Q, Huang A-F. Emerging role of galectin family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(7):102847.
214. Gendronneau G, Sanii S, Dang T, et al. Overexpression of galectin-7 in mouse epidermis leads to loss of cell junctions and defective skin repair. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119031.
215. Jiang Y, Tian R, Yu S, et al. Clinical significance of galectin-7 in vulvar squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*. 2015;10(6):3826-3831.
216. Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, et al. Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(8):2894-2897.e2897.
217. Saigusa R, Yamashita T, Miura S, et al. A potential contribution of decreased galectin-7 expression in stratified epithelia to the development of cutaneous

- and oesophageal manifestations in systemic sclerosis. *Experimental Dermatology*. 2019;28(5):536-542.
218. Menkhorst E, Zhou W, Santos LL, et al. Galectin-7 Impairs Placentation and Causes Preeclampsia Features in Mice. *Hypertension*. 2020;76(4):1185-1194.
 219. Sun X, Zhang W. Silencing of Gal-7 inhibits TGF- β 1-induced apoptosis of human airway epithelial cells through JNK signaling pathway. *Experimental Cell Research*. 2019;375(2):100-105.
 220. Tian J, He R, Fan Y, et al. Galectin-7 overexpression destroys airway epithelial barrier in transgenic mice. *Integrative zoology*. 2021;16(2):270-279.
 221. Bosshardt DD. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):43-50.
 222. Yaprak E, Kasap M, Akpınar G, et al. The prominent proteins expressed in healthy gingiva: a pilot exploratory tissue proteomics study. *Odontology*. 2018;106:19-28.
 223. Melo RCN, Wang H, Silva TP, et al. Galectin-10, the protein that forms Charcot-Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020;108(1):139-149.
 224. Li C, Liu X, Wu W, Wang Y, Ai Y, Liu H. Expression and pathological role of galectin-10 in different types of nasal polyps. *Zhonghua er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi= Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2020;55(9):837-844.
 225. Simula MP, De Re V, De Zorzi M, Canzonieri V, Spina M, Cannizzaro R. Relationship Between Galectin-10 Expression and Severity of Celiac Disease Abolished in the Presence of Gammadelta-Positive T-Cell Clonal Expansion. In: American Society of Hematology; 2008.
 226. Buschmann C, Unverdorben L, Knabl J, et al. Galectin-10 Expression in Placentas of Women with Gestational Diabetes. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023;45(11):8840-8851.
 227. Rodríguez-Alcázar JF, Ataíde MA, Engels G, et al. Charcot–Leyden Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome and Cause IL-1 β Inflammation in Human Macrophages. *The Journal of Immunology*. 2019;202(2):550-558.
 228. Wozniak K, Arribas A, Leigh J, Fidel Jr P. Inhibitory effects of whole and parotid saliva on immunomodulators. *Oral microbiology and immunology*. 2002;17(2):100-107.
 229. Poon LC, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2009;29(6):553-559.

ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı :Ceren Köksal

Doğum Yeri : İstanbul

Eğitim :2006-2010 Mehmet Niyazi Altuğ Anadolu lisesi
2011-2017 Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi
2021-2025 İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı