



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**EVRE-3 DERECE B ve C PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN SİTOKİNLER VE
GEBELİKLE İLİŞKİLİ PLAZMA PROTEİN-A ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SELÇUK KIRMACI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ HATİCE SELİN YILDIRIM
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**EVRE-3 DERECE B ve C PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN SİTOKİNLER VE
GEBELİKLE İLİŞKİLİ PLAZMA PROTEİN-A ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SELÇUK KIRMACI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ HATİCE SELİN YILDIRIM
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-202

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm safhalarda etik dışı davranışımın bulunmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Selçuk Kırmacı

İmza

XXXXXX

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olduğunu hissettiren, akademik ve klinik gelişimime katkı sağlayan, sadece periodontoloji konusunda değil hayatın her alanında deneyimlerini ve bilgisini özveriyle aktaran, başım her sıkıştığında kapısını çalabileceğimi bildiğim sevgili danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Hatice Selin YILDIRIM'a

Tezimle yakından ilgilenerek yardımlarını esirgemeyen, her sorumu özveriyle ve sabırla yanıtlayan, cerrahi vizyonumun gelişmesine büyük katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Leyla KURU'ya,

Bilgi ve tecrübesiyle eğitimim boyunca desteğini benden esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Başak DOĞAN'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve becerileriyle beni destekleyen sayın hocalarım Doç. Dr. Ömer Birkan AĞRALI, Dr. Öğr. Üyesi Kemal Naci KÖSE ve Dr. Öğr. Üyesi Hafize ÖZTÜRK ÖZENER'e,

Fakültede geçirdiğim süreyi keyifli hale getiren sevgili yol arkadaşlarım ve dostlarım Ezgi AKÇE, Aslı KAHRAMAN, Elif VAR ODABAŞ, Gizem GÜNDÜZ, Gözdem BAYRAKTAR ve Gülce Nil HANCILAR'a

Birlikte geçirdiğimiz zaman içindeki dostluklarını hiçbir zaman unutmayacağım sevgili arkadaşlarım eski ve yeni tüm çalışma arkadaşlarıma ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı personeline,

Hiçbir zaman sevgisini ve özverisini üzerimden eksik etmeyen babam Selami Serhat KIRMACI, annem Sevil KIRMACI ve teyzem Müberra CEYLAN'a

Hayatıma girdiği andan itibaren sevgisini her daim hissettiğim, hayatımdaki en büyük şansım Dr. Öğr. Üyesi Şeyma İrem KÜÇÜK'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ	iv
1.ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Periodonsiyum ve Yapısı	7
4.2. Periodontal Sağlık	7
4.3. Periodontal Hastalıklar	8
4.4. Periodontitis	9
4.4.1. Periodontitisin evreleri	10
4.4.2. Periodontitisin Dereceleri	11
4.5. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	12
4.5.1. İnterlökin 1 β	16
4.5.2. Tümör Nekroz Faktör- α	17
4.5.3 Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A	18
4.6. Tükürük ve Serum	21
4.7. Cerrahisiz Periodontal Tedavi	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM	26
5.1. Örneklem Sayısının Hesaplanması	26
5.2. Hasta Seçimi	26
5.3. Çalışma Planı	27
5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler	28
5.4.1. Plak indeks	28
5.4.2. Gingival indeks	28
5.4.3. Sondalama derinliği	28
5.4.4. Sondalamada kanama	28

5.4.5. Klinik ataşman seviyesi.....	29
5.5. Klinik İşlemler	29
5.5.1. Cerrahisiz periodontal tedavi.....	29
5.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması	29
5.7. Serum Örneklerinin Toplanması.....	30
5.8. Biyokimyasal İşlemler	31
5.8.1 Tükürük ve serum IL-1 β seviyelerinin belirlenmesi.....	32
5.8.2. Tükürük ve serum TNF- α seviyelerinin belirlenmesi.....	34
5.8.3. Tükürük ve serum GİPP-A seviyelerinin belirlenmesi.....	35
5.10. İstatistiksel Değerlendirme	36
6. BULGULAR	37
6.1. Demografik Veriler	37
6.2. Klinik Veriler	38
6.3. Biyokimyasal Veriler	42
6.4. Korelasyonlar	45
6.4.1. Tüm bireylerin başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	45
6.4.2. Tedavi gruplarının başlangıç ve 3. ay klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	46
6.5. Biyokimyasal Parametrelerin E3-DB-P ve E3-DC-P Hasta Grupları ile İlişkileri	46
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
8. KAYNAKLAR.....	66
9. EKLER.....	88

KISALTMALAR LİSTESİ

%: yüzde

°C: Santigrat derece

α : Alfa

β : Beta

AgP: Agresif Periodontitis

AHE: Ağız Hijyen Eğitimi

AKS: Akut Koroner Sendrom

CPT: Cerrahisiz Periodontal Tedavi

CRP: C-reaktif protein

DM: *Diabetes Mellitus*

DOS: Diş Eti Oluğu Sıvısı

DYT: Diş Yüzey Temizliği

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

E3-DB-P: Periodontitis Evre III Derece B

E3-DC-P: Periodontitis Evre III Derece C

GA: Güven Aralığı

Gİ: Gingival İndeks

GİPP-A: Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A

IL: İnterkökin

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

KAK: Klinik Ataşman Kaybı

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

kDa: Kilodalton

KP: Kronik Periodontitis

KYD: Kök Yüzey düzleştirme

LPS: Lipopolisakkarit

MCP: *Monocyte Chemoattractant Protein*

MMP: Matriks Metalloproteinazlar

MDP: Mikrobiyal Dental Plak

μ l: Mikrolitre

ml: Mililitre

mm: Milimetre

ng: Nanogram

nm: Nanometre

NSPT: *Non-surgical Periodontal Treatment*

Ort: Aritmetik Ortalama

PI3K: *Phosphatidylinositol 3-Kinase*

Pİ: Plak İndeks

pg: Pikogram

PMNL: Polimorfonükleer Lökositler

RKK: Radyografik Kemik Kaybı

rpm: *Round per minute*

SD: Sondalama Derinliği

SK: Sondalamada Kanama

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

SS: Standart sapma

S3-GB-P: *Stage-3 Grade-B Periodontitis*

S3-GC-P: *Stage-3 Grade-C Periodontitis*

Th: *T helper*

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TLR: *Toll-like reseptörler*

γ : Gama

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Diş etinin yapısı.....	7
Şekil 2. Periodontitisin patogenezi ve ilişkili hücrelerin rolü (Pan ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)	14
Şekil 3. GİPP-A'nın yapısı (Russell ve ark. 2022'den değiştirilerek kullanıldı).....	19
Şekil 4. GİPP-A'nın IGF-1/PI3K/Akt sinyal yoluyla MCP-1, TNF- α ve IL-6 seviyelerini uyarmasının şematik gösterimi (Li ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı).....	20
Şekil 5. GİPP-A ve IGF'in otokrin / parakrin düzenlenmesi (Conover ve ark., 2012'den değiştirilerek kullanıldı)	21
Şekil 7. Tükürük örneğinin toplanması; a. tükürüğün steril cam beherde toplanması, b. propilen tüpe aktarılması	30
Şekil 8. Serum örneğinin toplanması; a. kan alma işlemi, b. santrifüj işlemi,	30
Şekil 9. ELISA kitleri; a. Elabscience IL-1 β ELISA kiti, b. Elabscience TNF- α ELISA kiti, c. DRG International GİPP-A ELISA kiti	31
Şekil 10. Tükürük örneklerinin analiz öncesi santrifüj işlemi.....	31
Şekil 11. IL-1 β için standart dilüsyon işlemi	32
Şekil 12. Biyokimyasal analizde kullanılan cihazlar a. etüv cihazı. b. otomatik yıkama cihazı.....	32
Şekil 13. Durdurma solüsyonu ekledikten sonra plakanın görüntüsü	33
Şekil 14. TNF- α için standart dilüsyon işlemi	34
Şekil 15. ELISA okuyucu.....	35
Şekil 16. Sağlıklı gruba ait bir hastanın a. ağız içi klinik görüntüsü, b. radyografik görüntüsü	38
Şekil 17. E3-DB-P grubu bir hastanın a. CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, b. CPT öncesi radyografik görüntüsü, c. CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, d. CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü.....	38
Şekil 18. E3-DC-P grubu bir hastanın a. CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, b. CPT öncesi radyografik görüntüsü, c. CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, d. CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü.....	39

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. 2018 Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflaması (Caton ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)	9
Tablo 2. Periodontitis evreleri (Tonetti ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı).....	10
Tablo 3. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)	11
Tablo 4. Çalışma gruplarına ait demografik veriler.....	37
Tablo 5. Tüm çalışma gruplarının klinik parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 6. E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının SD=4-6 mm, SD>6 mm ve SD≥5 mm+SK bölgelerin yüzdelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 7. Tüm çalışma gruplarının tükürük ve serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması.....	44
Tablo 8. Tüm bireylerin başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar	45
Tablo 9. E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının başlangıç ve CPT sonrası 3. aydaki klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar	47
Tablo 10. Biyokimyasal parametrelerin, E3-DB-P ve E3-DC-P hastalıkları ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi.....	48

1. ÖZET

Tezin başlığı: Evre-3 Derece B ve C Periodontitisli Hastalarda Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Sitokinler ve Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Selçuk Kırmacı

Danışmanın Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi H. Selin Yıldırım

Programın Adı: Periodontoloji Doktora Programı

Amaç: Çalışmanın amacı; sistemik ve periodontal sağlıklı bireylerde, evre 3 derece B periodontitisli (E3-DB-P) ve evre 3 derece C periodontitisli (E3-DC-P) hastalarda tükürük ve serum interlekin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), gebelikle ilişkili plazma protein-A (GİPP-A) seviyelerinin karşılaştırılması, cerrahisiz periodontal tedavinin (CPT) bu sitokinler üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya sağlıklı 28, E3-DB-P'li 28 ve E3-DC-P'li 28 birey dahil edildi. Başlangıçta bütün bireylerden, CPT sonrası 1. ve 3. aylarda periodontitisli gruplardan periodontal klinik parametreler ölçüldü, tükürük ve serum örnekleri toplandı. Periodontitis gruplarına CPT uygulandı. IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyeleri ELISA yöntemiyle analiz edildi.

Bulgular: Başlangıçta klinik parametrelerin sağlıklı grupta periodontitisli gruplardan daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). CPT sonrasında periodontitisli gruplarda klinik parametrelerde azalma saptandı ($p<0,05$) Başlangıçta tükürük ve serum IL-1 β , GİPP-A, serum TNF- α seviyeleri periodontitisli gruplarda sağlıklı gruba göre yüksek ($p<0,05$), E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında da benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Tükürük IL-1 β , tükürük ve serum GİPP-A seviyelerinde periodontitisli gruplarda takip dönemlerinde azalma saptandı ($p<0,05$). Serum IL-1 β seviyesinde E3-DB-P grubunda takip dönemlerinde başlangıca göre değişim saptanmaz iken E3-DC-P grubunda CPT sonrası 3. ayda başlangıca göre azalma görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: IL-1 β ve GİPP-A'nın periodontitis patogeneğinde proenflamatuvar sitokin olarak rol oynayabileceği, periodontitisin ve CPT'nin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği fakat periodontitisin ilerleme hızının ayırımında kullanılamayacağı ortaya kondu.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, periodontal indeks, tükürük, serum

2. SUMMARY

Title of Thesis: Evaluation of the Effect of Non-surgical Periodontal Treatment on Cytokines and Pregnancy-Related Plasma Protein-A in Patients with Stage-3 Grade B and C Periodontitis

Student Name, Surname: Selçuk Kırmacı

Supervisor Name: Assistant Dr. H. Selin Yıldırım

Program Name: Periodontology PhD Program

Objective: The aim of this study was to assess saliva and serum interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) levels in healthy individuals, stage 3 grade B periodontitis (S3-GB-P) and grade C periodontitis (S3-GC-P) patients, and to evaluate effects of non-surgical periodontal therapy (NSPT).

Materials and Methods: Our study included 28 healthy, 28 S3-GB-P and 28 S3-GC-P individuals. Clinical parameters were measured from all individuals at baseline, and from the periodontitis groups at 1 and 3 months after NSPT, saliva and serum samples were collected. NSPT was applied to periodontitis groups. IL-1 β , TNF- α and PAPP-A levels were analyzed by ELISA.

Results: At baseline, clinical parameters were found to be lower in healthy group than periodontitis groups ($p < 0.05$). After NSPT, clinical parameters were decreased in periodontitis groups ($p < 0.05$). Initially, saliva and serum IL-1 β , PAPP-A, serum TNF- α levels were higher in periodontitis groups than healthy group ($p < 0.05$), and similar between S3-GB-P and S3-GC-P groups ($p > 0.05$). Salivary IL-1 β , salivary and serum PAPP-A levels were decreased in periodontitis groups during the follow-up periods ($p < 0.05$). No difference was found in serum IL-1 β levels in S3-GB-P group from baseline to the follow-up periods. Reduction was observed in the S3-GC-P group from baseline to 3 months after NSPT ($p < 0.05$).

Conclusion: It has been revealed that IL-1 β and PAPP-A may play a role as proinflammatory cytokines in pathogenesis of periodontitis, and can be used as potential biomarker in the evaluation of periodontitis and NSPT, but it may not differentiate the progression rate of periodontitis.

Keywords: Periodontitis, periodontal index, saliva, serum

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalıklar, diş eti, alveolar kemik ve periodontal ligamentin kronik enflamatuvar hastalığıdır (Kinane ve ark., 2017). Periodontal hastalığın oluşumundaki başlıca etiyolojik faktör mikrobiyal dental plaktaki (MDP) mikroorganizmalar ve mikrobiyal ürünlerdir (Han ve ark., 2007). Ancak hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde MDP tek başına yeterli değildir. Konağın MDP içindeki mikroorganizmalara verdiği yanıt, periodontal hastalığın başlamasını, şiddetini ve ilerleme hızını belirler (Ebersole ve ark., 2013; Williams, 2008). Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun 2018 yılında yaptığı çalıştayda periodontal hastalıklar yeniden sınıflandırılmıştır (Caton ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018). Bu sınıflamaya göre periodontal sağlık, diş eti hastalıkları, periodonsiyumu etkileyen hastalıklar, periodontitis ve periimplant hastalıklar olarak beşe ayrılmıştır. Periodontitis de periodontitis; nekrotizan periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis olmak üzere üç başlık altında toplanmıştır (Tonetti ve ark., 2018). Periodontitis; MDP'taki mikroorganizmalara bağlı, ataşman ve alveol kemiği kaybıyla karakterize diş destek dokularında gözlenen geri dönüşümsüz enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık klinik ataşman kaybına (KAK), radyografik kemik kaybına (RKK), furkasyon tutulumu olup olmamasına, vertikal veya horizontal kemik yıkımına ve periodontal hastalık nedeniyle kaybedilen diş sayısına göre şiddeti, yaygınlığı ve tedavinin karmaşıklığını incelemek üzere 4 evreye, hastalığın ilerleme hızına göre de 3 dereceye ayrılmıştır (Tonetti ve ark., 2018). Günümüzde periodontal hastalıkların teşhisi klinik periodontal parametrelere dayanmakla birlikte hastalığın aktif dönemlerinin, tedavinin etkinliğinin ve hastalık riskinin tespiti için biyobelirteçlerin de sınıflamaya eklenmesi gerektiği anlaşılmıştır (Buduneli & Kinane, 2011; Tonetti ve ark., 2018). Periodontal hastalıkta meydana gelen enflamatuvar süreç çeşitli hücre ve moleküller tarafından düzenlenmektedir. Sitokinler, hastalığa veya enfeksiyona karşı gelişen konak yanıtına katılan küçük proteinlerdir. Fonksiyonel özelliklerine göre; enflamasyonu başlatıp gelişmesini sağlayan sitokinler proenflamatuvar sitokin olarak; proenflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini baskılayarak enflamasyonu yavaşlatıp ve çözülmesini sağlayan sitokinler ise antienflamatuvar sitokin olarak adlandırılır (Dinarello, 2009).

İnterlökin-1 β (IL-1 β), multifonksiyonel proenflamatuvar bir sitokindir. İmmün hücrelerin yanı sıra periodontal dokularda da bulunan fibroblast, osteoblast, epitel hücreleri ve endotel hücrelerinden de üretilmekte ve vücutta hemen hemen her dokuyu etkileyebilmesi nedeniyle diğer sitokinlerden ayrılmaktadır (Dinarello, 1998). Adezyon moleküllerinin, vasküler endotel hücrelerine tutunmasını sağlayarak, bağ dokusunda ve endotelde kemokin

üretimini uyararak, diğer mediyatörlerin salımına yol açarak sert ve yumuşak dokuların yıkımında önemli rol oynar.

Enflamasyon ile ilişkili birçok hastalığın temel etyolojik sebebi olan IL-1 β , periodontal dokularda immün yanıtların başlatılmasında ve düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (Liu ve ark., 2010). Literatürde tükürük ve serum IL-1 β seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu tespit eden çalışmalar mevcuttur (Gursoy ve ark., 2009; Rachna Kaushik ve ark., 2011; Kawamoto ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; Toraman ve ark., 2022). Bu sonuçlar, IL-1 β 'nin lokal ve sistemik olarak periodontal sağlık ve hastalığı ayırt edebilme özelliği olduğunu göstermektedir. Periodontitisli hastalarda CPT'nin serum ve tükürük IL-1 β seviyelerini değerlendiren farklı sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur. CPT ile tükürük IL-1 β seviyesinde azalma olduğunu tespit eden çalışmalar bulunduğu gibi (Beiler ve ark., 2020; Rachna Kaushik ve ark., 2011; Kinney ve ark., 2011), CPT ile tükürük IL-1 β seviyesinde değişim olmadığını ortaya koyan bir çalışma bulunmaktadır (Medara ve ark., 2020). CPT'nin serum IL-1 β seviyesine etkisinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında ise CPT sonrası azalma gösteren iki çalışma (Arregocés ve ark., 2021; Vijayakumar ve ark., 2020) bulunmakla beraber herhangi bir değişim olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Bostanci ve ark., 2017; Kanmaz ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; Yang ve ark., 2018). Yapılan çalışmaların sonuçları CPT'nin serum ve tükürük IL-1 β seviyelerine etkisini anlayabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), monosit ve makrofajlar tarafından üretilen polipeptit yapıda bir sitokindir. Farklı hücreler üzerinde immün ve enflamatuvar olaylarda düzenleyici etki gösterir (Erdemir ve ark., 2004). Periodonsiyumda; monositler, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler (PMNL), diş eti ve/veya periodontal ligament fibroblastları, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, osteoblastlar gibi birçok hücre tarafından üretilebilirler. TNF- α , diş eti fibroblastlarını uyararak kolajenaz üretimi ile yumuşak doku yıkımına ve osteoklastları uyararak sert doku yıkıma neden olur (Baqui ve ark., 2000). Ayrıca monositleri stimüle ederek IL-1 β ve trombosit aktive edici faktör üretimini uyarırlar (Sheikhi ve ark., 2000). Pek çok çalışma periodontitis gelişiminde konak cevabının önemli bir parçası olan proenflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β seviyelerindeki artışın periodontal doku yıkımına katkı sağladığını ortaya koymuştur (Rachna Kaushik ve ark., 2011; Rangbulla ve ark., 2017; Singh ve ark., 2014). Diş etindeki enflamasyonun şiddeti arttıkça TNF- α seviyelerinin arttığı ve periodontitisli bireylerde yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (Graves & Cochran, 2003). Literatürde tükürük TNF- α seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu (Chauhan ve ark., 2016; Duzagac ve ark., 2016; Bülent Kurtiş ve ark., 2005; Singh ve ark., 2014) ve benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Afacan ve ark., 2019; Gümüş

ve ark., 2014; Gursoy ve ark., 2009; Teles ve ark., 2009). Bazı çalışmalar periodontitisli hastaların serum TNF- α seviyelerini sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Górska ve ark., 2003; Gümüş ve ark., 2014; Jain ve ark., 2020). Bu sonuçlar, serum TNF- α 'nın sistemik olarak periodontal sağlık ve hastalığı ayırt edebilme özelliği olduğunu göstermekle beraber periodontitisin tükürük TNF- α seviyesi ile lokal olarak değerlendirildiği daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. CPT sonrası tükürük TNF- α seviyesinde değişim olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (Beiler ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; W. M. Sexton ve ark., 2011), Kanmaz ve ark. (Kanzmaz ve ark., 2020) yaptıkları çalışmada, CPT sonrası 1 ve 3. aylarda tükürük TNF- α seviyesinde düşüş saptanmıştır. CPT'nin serum TNF- α üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda CPT sonrası TNF- α değişim olmadığını bildiren çalışmalar bulunurken (Poliana Mendes Duarte ve ark., 2010; Medara ve ark., 2020; Teles ve ark., 2009), Saraswathi ve ark. (Saraswathi ve ark., 2020) yaptığı çalışmada azalma olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılık periodontitiste TNF- α 'nın lokal ve sistemik etkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (GİPP-A), plasental kaynaklı bir glikoproteindir. Günümüzde sadece plasentadan sentezlenmediği; aynı zamanda uterustan; endometriumdan ve miyometriumdan, böbrekten, kalın bağırsaktan, osteoblast, fibroblastlarda, endotel ve düz kas hücrelerinden de üretildiği bilinmektedir (İbrahim ve ark., 2012). GİPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 4'ü parçalayarak insülin benzeri büyüme faktörünü (IGF) 1'e aktive olmasını sağlar ve böylelikle artmış IGF-1 seviyesinin yara iyileşmesi, vasküler onarım ve remodelingte rol aldığını gösterilmiştir (I. Bulut ve ark., 2009). Daha sonra yapılan bir çalışmada GİPP- A'nın IGF-1/ *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)/ *protein kinase-B* (AKT) sinyal yolu üzerinden makrofajlardan monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1), IL-1 β , TNF- α ve IL-6 üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu sinyal yolunu kullanan GİPP-A enflamasyon oluşumunu arttırmakta ve aterosklerotik plak oluşumuna sebep olmaktadır (Li ve ark., 2017). Astım, allerjik rinit, akciğer kanseri ve KOAH tanılı hastalarda serumda yüksek seviyelerde saptanmış, hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (I. Bulut ve ark., 2009; Coskun ve ark., 2007; Güçlü ve ark., 2008). GİPP-A gebe olmayan kadınlar ve erkeklerde de tespit edilebilmekle beraber son yıllarda GİPP-A seviyesiyle ile aterosklerotik süreç ve oksidatif stres değerlendirilebilmektedir. Doku hasarı ve hücre sel yanıtta önemli rolü olan GİPP-A'nın proenflamatuvar bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (I. Bulut ve ark., 2009). Yakın zamanda insan fibroblastlarında yapılan bir çalışmada, GİPP-A üretiminin TNF- α gibi enflamatuvar sitokinler tarafından önemli derecede artırıldığı gösterilmiştir (Heeschen ve ark., 2005) Diş hekimliği alanında serum GİPP-A seviyesini değerlendiren tek

bir çalışmada periapikal periodontitisin şiddetile serum GİPP-A seviyesinin artışı ve pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Sirin ve ark., 2021). Bilgimiz dahilinde, GİPP-A'nın periodontitis patogeneizdeki polünü değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

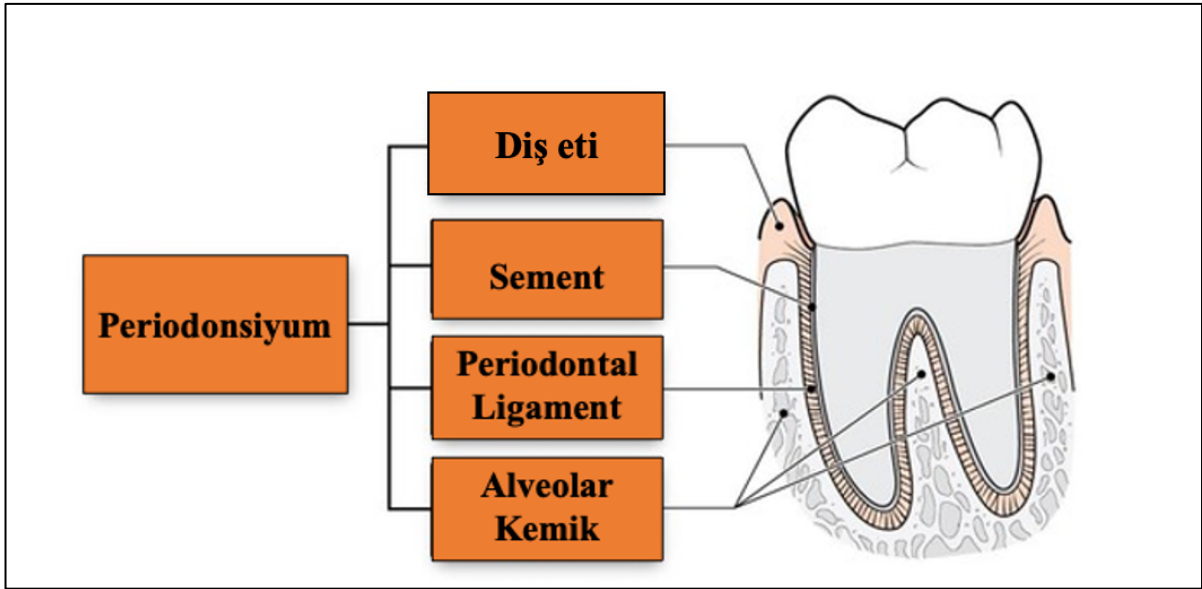
Bu bulgulardan yola çıkarak çalışmamız periodontal sağlıklı gruba göre şiddeti aynı ilerleme hızı farklı evre 3 derece B periodontitisli (E3-DB-P) ve evre 3 derece C periodontitisli (E3-DC-P) iki grupta tükürük ve serum IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyelerinin yüksek olacağı ve cerrahisiz periodontal tedavi'nin (CPT) tükürük ve serum IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyelerini düşüreceği hipoteziyle kurgulanmıştır. Bu çalışmanın amacı; sistemik olarak sağlıklı bireyler, E3-DB-P ve E3-DC-P'li hastalarda tükürük ve serum IL-1 β , TNF- α , GİPP-A seviyelerinin karşılaştırılması ve CPT'nin bu moleküler üzerine etkisini değerlendirmektir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodonsiyum ve Yapısı

Periodonsiyum, diş eti, alveolar kemik, sement ve periodontal ligamenti içeren dişleri destekleyen yapıdır (Bartold & Narayanan, 2006; Boyde ve ark., 1989) (Şekil 1).



Şekil 1. Diş etinin yapısı

Diş eti, dişlerin servikal kısmını ve alveolar kemiği kaplayan sıkı bir dokudur. Anatomik olarak serbest, yapışık ve interdental diş etinden oluşmaktadır. Epitel ve bağ dokusu diş eti iltihabı gelişimi ile ilişkili yanıtların düzenlenmesinden sorumludur (Bartold ve ark., 2000; Hassell, 1993). Alveolar kemik, dişlerin köklerini kaplayan çene kemiklerinden oluşur ve diş köklerinin anatomik formlarına, diş fonksiyonlarına göre özelleşmiştir. Diş kaybedilince kademeli olarak kaybolur (Newman ve ark., 2011).

Sement, anatomik olarak kökün dışını oluşturan ve periodontal ligament liflerinin kök yüzeyine bağlantısını sağlayan bağ dokusu kökenli kalsifiye mezenşimal bir dokudur (Lindhe, 2017; Sicher, 1962). Periodontal ligament ise diş ile alveol kemiği arasındaki bölgeyi dolduran, iki sert doku sistemini birleştiren özelleşmiş bir bağ dokudur. Dişlere gelen kuvveti diş, diş dokuları ve alveol kemiğine zarar vermeden dağıtır (Nanci & Bosshardt, 2006).

4.2. Periodontal Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü sağlık tanımını; hastalık veya sakatlık olmaması üzerine değil fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali içinde olunması olarak yapmıştır (Kühn & Rieger, 2017). Buna göre periodontal sağlık, bireyin geçmişte geçirilen hastalık sonucunda herhangi

bir ruhsal veya fiziksel probleminin olmadığı ve normal fonksiyonlarını yerine getirebildiği durum olarak nitelendirilmektedir (Lang & Bartold, 2018).

Periodontal sağlık klinik ve radyografik olarak değerlendirilmektedir. Klinik olarak sağlıklı olan diş eti rengi pembe renkte olup kemik ve dişe sıkıca tutunur. Sağlıklı diş etinde şişlik ve iltihap gibi enflamasyon belirtileri bulunmaz. Sondalamada kanama (SK) ise tüm bölgelerin %10'undan daha azında tespit edilebilir (Lang & Bartold, 2018; Trombelli ve ark., 2018). Radyografik olarak, dişlerin lamina dura bütünlüğü bozulmamıştır ve alveol kemiği kaybı saptanmaz. Ancak, hastanın yaşı, dişin konumu ve diş yüzeylerinde aşınma olması gibi faktörler, alveol kreti ile mine-sement bileşimi arasındaki yüksekliği etkileyebileceğinden radyografik değerlendirme yapılırken bu faktörlere dikkat edilmelidir (Lang & Bartold, 2018; Schei ve ark., 1959). Bunlar ile birlikte daha önceden geçirilmiş periodontitis nedeniyle ataşman ve kemik kaybının olmaması gerekir (Lang & Bartold, 2018).

4.3. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık terimi, diş eti, alveolar kemik ve periodontal ligamentin kronik enflamatuvar durumları kapsar (Kinane ve ark., 2017). Periodontal hastalıkların primer etiyojisi, diş ve diş eti üzerinde oluşan mikrobiyal dental plaktaki (MDP) bakterilerdir (Han ve ark., 2007; Marsh, 2006). Fakat hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde MDP tek başına yeterli değildir. Konağın MDP içindeki mikroorganizmalara verdiği yanıt, periodontal hastalığın başlamasını, şiddetini ve ilerleme hızını belirler (Ebersole ve ark., 2013; Williams, 2008).

Günümüze kadar periodontal hastalıklar için farklı sınıflamalar yapılmıştır. Amerikan Periodontoloji Akademisi 1999 yılında yaptığı sınıflamada periodontal hastalıkları, gingivitis ve periodontitis olmak üzere ikiye ayırmıştır (Armitage, 1999). Bu sınıflamaya göre gingivitiste, hastalığın sebebi MDP'taki mikroorganizmalar olup enflamasyon sadece diş eti ile sınırlıdır, etkilenen dişte ataşman ve alveolar kemik kaybı görülmez (Armitage, 1999; Mariotti, 1999). Periodontitis ise MDP'taki mikroorganizmalara bağlı, ataşman kaybı ve alveol kemiğinin yıkımıyla karakterize diş destek dokularında gözlenen enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis; kronik periodontitis, agresif periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis olarak üçe ayrılmaktadır (Armitage, 1999). Bu sınıflama uzun yıllar klinik ve bilimsel araştırmalarda kullanılmış olup, kronik ve agresif periodontitisin farklı hastalıklar olmadığı kabul edilmiş ve 2018 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Fedarasyonu tarafından yeniden sınıflandırılmıştır (Caton ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018). Bu sınıflamaya göre ise periodontitis; nekrotizan periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis ve periodontitis olmak üzere üç başlık altında toplanmıştır (Tonetti ve ark., 2018) (Tablo 1).

Tablo 1. 2018 Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflaması (Caton ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)

PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT HASTALIKLAR VE DURUMLAR
1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar
a. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık b. Gingivitis: Dental Biyofilm Tarafından İndüklenen c. Gingival Hastalıklar: Dental Biyofilm Tarafından İndüklenmeyen
2. Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
a. Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar b. Periodontal Apseler ve Endo-Perio Lezyonlar d. Mukogingival Deformiteler ve Durumlar e. Travmatik Oklüzal Kuvvetler f. Diş ve Proteze Bağlı Faktörler
3. Periodontitis
a. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar b. Sistemik Hastalıkların Belirtisi olan Periodontitis c. Periodontitis
PERİ-İMLANT HASTALIKLAR VE DURUMLAR
1. Peri-implant Sağlığı
2. Peri-implant Mukozitis
3. Peri-implantitis
4. Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Eksiklikleri

4.4. Periodontitis

2018 yılında yapılan sınıflamaya göre hastalığın periodontitis tanısı alması için komşu olmayan en az iki dişin interdental bölgesinde KAK'nın olması veya en az iki dişte > 3mm sondalama derinliği (SD) olmasıyla beraber dişin bukkal bölgesinde > 3mm KAK olması gerekir. KAK'nın; travmaya bağlı diş eti çekilmesine, servikal bölgeye uzanan çürüğe, periodontal aralıktan drene olan endodontik lezyona, vertikal kök kırığına, ikinci molar dişin distalindeki malpozisyona veya üçüncü molar dişin çekimine bağlı olmaması gerekir (Papapanou ve ark., 2018).

Periodontitisin nekrotizan periodontitis ve sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis olmadığı tespit edildikten sonra hastalığın evre ve derecesi aşağıda gösterilen tablodaki kriterlere göre belirlenir (Papapanou ve ark., 2018) (Tablo 2).

Tablo 2. Periodontitis evreleri (Tonetti ve ark., 2018’den değiştirilerek kullanıldı)

Periodontitis Evresi		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	En fazla yıkımın olduğu bölgede interdental KAK	1 – 2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Kronal üçlüde (<%15)	Kronal üçlüde (%15 – %33)	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanmış	Orta veya apikal üçlüye kadar uzanmış
	Diş Kaybı	Periodontitis kaynaklı diş kaybı yok		Periodontitis kaynaklı diş kaybı≤4	Periodontitis kaynaklı diş kaybı≥5
Karmaşıklık	Lokal	En fazla SD≤4 mm Çoğunlukla horizontal yıkım	En fazla SD≤5 mm Çoğunlukla horizontal yıkım	Evre II’ye ek olarak; SD≥6 mm Vertikal Kemik yıkımı≥3mm Sınıf II veya III furkasyon tutulumu Orta seviye alveolar kemik kaybı	Evre III’e ek olarak; Şu sebepler nedeniyle kompleks tedavi ihtiyacı: • Çiğneme disfonksiyonu • Sekonder okluzal travma (diş mobilitesi≥2) • Şiddetli alveolar kemik kaybı • Okluzal boyutun çökmesi, dişlerde yer değiştirmeler • Kalan diş sayısının 20’den az olması (karşılıklı 10 çift)
Yaygınlık ve dağılım	Evreye tanımlayıcı ekle	Her evre için yaygınlığı, lokalize (<%30 diş etkilenmiş), generalize veya molar/kesici paterni olarak tanımla			

KAK: klinik ataşman kaybı, SD: sondalama derinliği.

4.4.1. Periodontitisin evreleri

Periodontitis; KAK’na, RKK, furkasyon tutulumu olup olmamasına, vertikal veya horizontal kemik yıkımına ve periodontal hastalık nedeniyle kaybedilen diş sayısı verilerine göre hastalığın şiddeti, yaygınlığı ve tedavinin karmaşıklığını incelemek üzere 4 evreye ayrılmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

Evre I periodontitis, ataşman kaybının erken aşamalarını temsil eden, gingivitis ile periodontitis arasındaki sınır bölgesidir. Evre I periodontitiste; interdental KAK 1-2 mm ve maksimum SD ≤4 mm’dir. RKK koronal 1/3’ten küçük olup çoğunlukla horizontal kemik kaybı görülür. Periodontitise bağlı diş kaybı görülmez.

Evre II periodontitiste hastalık ilerlemiştir ama düzenli kişisel ve profesyonel bakım uygulamalarıyla hastalığın tedavisi mümkündür. Bu evredeki interdental KAK 3-4 mm ve maksimum SD ≤5 mm’dir. RKK koronal 1/3’te sınırlı ve çoğunlukla horizontal gözlenir. Periodontitise bağlı diş kaybı görülmez.

Evre III periodontitiste ciddi ataşman kaybı oluşmuştur ve ileri periodontal tedavi yapılmadığı takdirde diş kayıpları görülür. Bu evredeki interdental KAK ≥5 mm ve SD ≥6 mm’dir. RKK

kökün orta 1/3 ve ilerisine uzanmakta ve horizontal kemik kaybının yanı sıra vertikal kemik kaybı da ≥ 3 mm gözlenir. Evre III periodontitiste sınıf II veya III furkasyon tutulumu görülür ve periodontitise bağlı olarak 5'ten az diş kaybı vardır.

Evre IV'de; evre III'te görülen tabloya ek olarak sekonder oklüzal travmaya bağlı dişlerde artmış mobilite, şiddetli kret defektleri, diş kayıplarına bağlı posterior bölgede kapanış bozukluğu ve dişlerde kaymalar tespit edilebilir. Bu evredeki hastaların tedavisi genellikle çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonunu ve restorasyonunu gerektirir. Evre IV periodontitisteki interdental KAK ≥ 5 mm'dir. RKK kökün orta 1/3 ve ilerisine uzanmakta ve periodontitise bağlı 5 veya daha fazla sayıda diş kaybı görülür (Tonetti ve ark., 2018).

4.4.2. Periodontitisin Dereceleri

Derecelendirme, periodontitis sınıflamasına hastalığın ilerleme hızının dikkate alınması ile farklı bir boyut eklemektedir. Hastalığın ilerlemesinde doğrudan veya dolaylı kanıtların olması ile belirtilen birincil kriterlere dayanılarak yapılır (Tablo 3).

Tablo 3. Periodontitis dereceleri (Tonetti ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanıldı)

Periodontitis Dereceleri			Derece A İlerleme hızı: Yavaş	Derece B İlerleme hızı: Orta	Derece C İlerleme hızı: Hızlı
Primer kriter	İlerlemenin direkt göstergesi	Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı veya KAK)	Geçen 5 yılda kemik kaybı yok	Geçen 5 yılda kemik kaybı < 2 mm	Geçen 5 yılda kemik kaybı ≥ 2 mm
	İlerlemenin indirekt göstergesi	Vaka fenotipi	Fazla biyofilm birikimi ile az seviyede yıkım	Biyofilm birikimi ile uyumlu yıkım	Biyofilm birikim miktarına göre fazla yıkım; hızlı ilerleyen ve/veya erken başlangıçlı hastalığı düşündüren spesifik klinik durumlar (örneğin, molar/kescici paterni; standart bakteri kontrol tedavilerine beklenen yanıtı vermeme)
		%kemik kaybı/yaş	$< 0,25$	0,25-1,0	$> 1,0$
Modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Diyabet	Normoglisemik 7 diyabet teşhisi koyulmamış	Diyabet hastalarında HbA1c $< 7,0$	Diyabet hastalarında HbA1c $\geq 7,0$
		Sigara	Sigara içmeyen	Günde < 10 adet sigara içen	Günde ≥ 10 adet sigara içen
Periodontitisin sistemik etki riski	Enflamatuvar yük	Yüksek hassasiyetli CRP	< 1 mg/l	1-3 mg/l	> 3 mg/l
Biyobelirteçler	KAK/kemik kaybı indikatörleri	Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, serum	?	?	?

KAK: klinik ataşman kaybı, HbA1c: glikolize hemoglobin, CRP: C-reaktif protein.

Doğrudan kanıtlar, eski radyograflerin dahil edildiği geçmişten günümüze gelen gözlemlere dayanmaktadır. Dolaylı kanıtlar ise dentisyonda hastalıktan en çok etkilenen dişteki kemik kaybının yaşa oranının değerlendirilmesine dayanır. Periodontitis derecesi daha sonra risk faktörlerinin varlığı ile değişebilmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece A: Doğrudan kanıt olarak, son 5 yıl içerisinde KAK veya RKK gözlenmemiş olmalıdır. Dolaylı kanıtlar; kemik kaybı yüzdesi/hastanın yaşı oranı $\leq 0,25$ olması, MDP miktarı fazla olmasına rağmen yıkım miktarının az olmasıdır. Bu evredeki hastalarda diyabet ve sigara kullanımı yoktur (Tonetti ve ark., 2018).

Derece B: Doğrudan kanıt olarak, son 5 yıl içerisinde KAK veya RKK 2 mm'den daha azdır. Dolaylı kanıtlar; kemik kaybı yüzdesi/hastanın yaşı oranı 0,25- 1 mm olması, mevcut MDP ile yıkım şiddeti paralellik göstermesidir. Eğer hastalar sigara içiyorsa günde 10'dan daha az sayıda sigara tüketebilir. Ayrıca hastalara eğer diyabet teşhisi konmuşsa HbA1c değerinin 7,0'dan küçük olması gerekmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece C: Doğrudan kanıt olarak, son 5 yıl içerisinde KAK veya RKK 2 mm veya daha fazladır. Dolaylı kanıtlar; kemik kaybı yüzdesi/hastanın yaşı oranı ≥ 1 olması, mevcut MDP'a göre beklenenden daha şiddetli bir yıkım gözlemlenmesidir. Eğer hastalar sigara içiyorsa günde 10 veya daha fazla sayıda sigara tüketebilir. Ayrıca hastalara eğer diyabet teşhisi konmuşsa, HbA1c değeri 7,0 veya daha fazla olması gerekmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

4.5. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Page ve Schroeder (Page & Schroeder, 1976) yaptıkları çalışmada enflamasyon varlığında dişin destek dokularındaki histolojik değişiklikleri 4 evre şeklinde değerlendirmiştir: “Başlangıç lezyonu” olarak isimlendirilen ilk evre, sağlıklı periodonsiyumun MDP ile etkileşiminin ardından 2-4 gün içinde cevap olarak gelişen düşük dereceli enflamasyon, vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin artışıyla karakterizedir. Diş eti sulkusundaki mikrobiyal ürünlerin meydana getirdiği kemotaktik uyarılar ve adezyon moleküllerindeki seviyesindeki artış, nötrofil ve monositleri damarlarından diş eti bağ dokusuna doğru göç etmesini sağlarlar. Bu süreçte klinik olarak diş eti dokuları sağlıklıdır ancak mikro dolaşımdaki hidrostatik basınç artışı ile diş eti oluğu sıvısı (DOS) miktarında artış gözlenir.

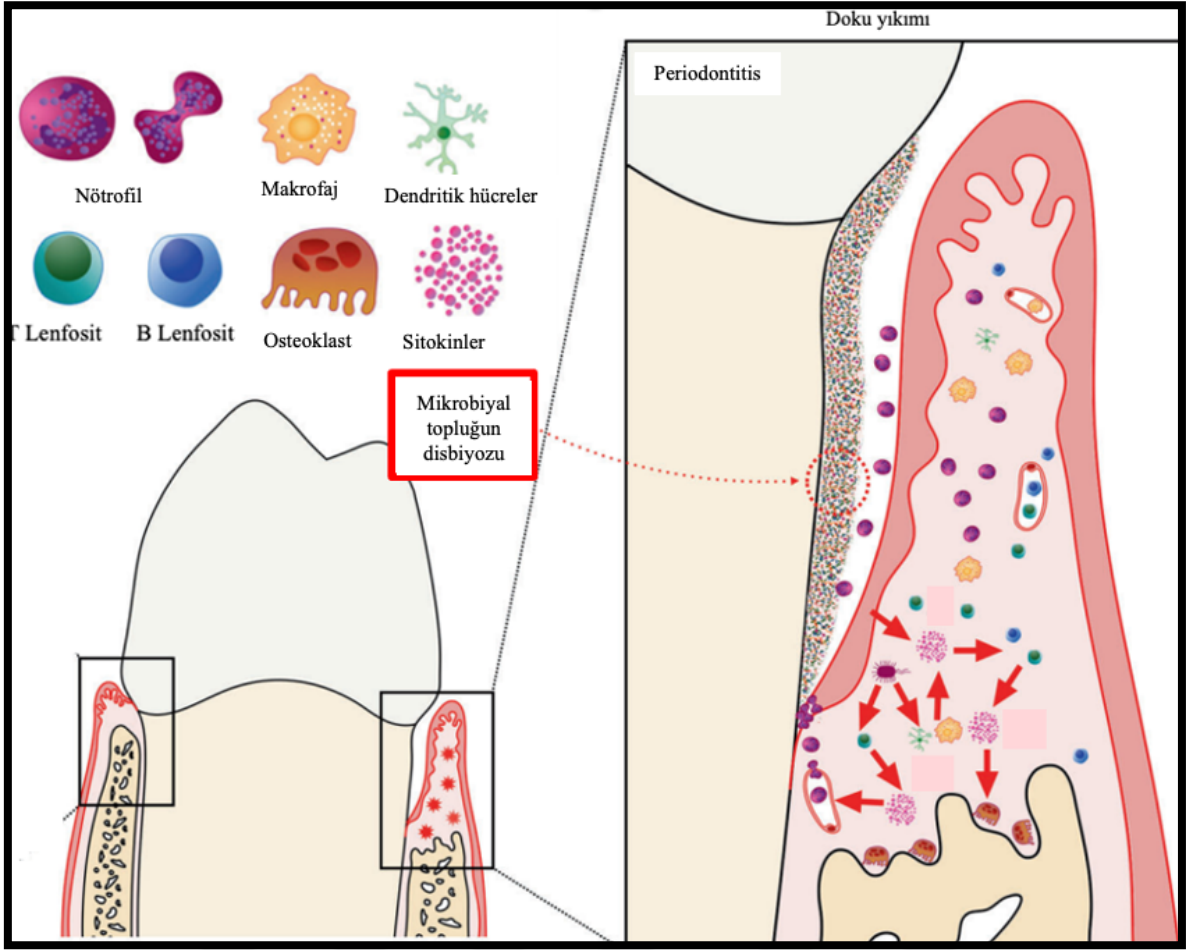
MDP birikiminden 1 hafta kadar sonra klinik olarak gözlenen evre “Erken lezyon”dur. Bu evrede diş etindeki kapiller sayısının artışı ve vazodilatasyon nedeniyle eritem gözlenir; ayrıca ödem klinik olarak izlenebilir. Vasküler geçirgenliğin artışı sonucunda da DOS miktarında artış gözlenir. Histolojik olarak çok sayıda nötrofil ve lenfosit görülür. Bununla beraber fibroblast dejenerasyonu ve kolajen yıkımı gözlenmeye başlamıştır.

“Yerleşmiş lezyon” yaklaşık olarak MDP birikiminin 2-3 hafta sonra başlar. Histolojik olarak lenfosit ve nötrofil gibi enflamatuvar hücrelere ek olarak plazma hücreleri de bölgeye

göç etmeye başlar. Bu enflamatuvar hücrelerin büyük çoğunluğunun, birleşim ve oluk epiteline komşu alanda, kan damarlarının çevresinde ve kolajen lif demetleri arasında bulunduğu gösterilmiştir. Enflamatuvar alanda T hücre yoğunluğu artmaya devam eder ancak göreceli olarak lenfositlerin büyük çoğunluğunu B hücreleri oluşturur. B hücreleri çeşitli enflamatuvar mediyatörler üretirler ve spesifik antijenlerle aktive olarak plazma hücrelerine dönüşebilirler. Nötrofiller dokular içinde birikmekte ve matriks metalloproteinazlar (MMP) ile lizozomal içeriklerinin hücre dışına çıkmasını sağlarlar. Bu durum doku yıkımına neden olmaktadır. Cep epitelinin ülser olması sonucunda sondalamada kanama gözlenir. Ancak, bu histopatolojik değişimlere rağmen MDP kontrolü sağlandığında enflamasyon geri dönüşümlü olabilmektedir. “İlerlemiş lezyon”; gingivitisten periodontitise geçişi gösterir. Periodontal hastalıkların geri dönüşümsüz olarak ilerlediği bu evrede histolojik olarak, periodontal ligament ve alveoler kemiğe uzanan kolajen yıkımı gösterilmiştir. Birleşim epiteli apikale doğru yer değiştirerek periodontal cep oluşturur. Cep epiteli ve diş eti oluğunda nötrofiller, bağ dokusunda ise plazma hücreleri baskın hale gelmiştir. Cebin derinleşmesiyle, elverişli bir ortam olan boşluğa doğru mikroorganizmalar prolifer olmaktadır. Enflamatuvar yıkım ürünleriyle uyarılan osteoblastlar, reseptör nükleer faktör kappa B ligand’ın reseptör aktivatörü ve reseptörü ile osteoklastların farklılaşmasını sağlar. Farklılaşan osteoklastlar kemiğin organik komponentini yıkan enzimler ile kemiği rezorbe ederler. Periodontal cep, mikroorganizmalar için nemli, besin desteği ile anaerobik bir çevre sağlamasının yanında, mikroorganizmaları konağın enflamatuvar yanıtından korumaktadır. Böylece, bir döngü halinde kronik enflamasyon gelişmekte ve doku hasarı devam etmektedir (Şekil. 2).

Periodontal hastalık patogenezinde konak savunması doğal ve edinsel bağışıklık yanıt ile sağlanmaktadır. Doğumdan itibaren var olan doğal bağışıklık, mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturmakta ve mikroorganizmalara maruz kalındıktan sonra dakikalar içinde koruyucu enflamatuvar yanıtı başlatmaktadır. Hızlı ama spesifik olmayan doğal bağışıklık, mikroorganizmaya özgü ancak daha geç ortaya çıkan kazanılmış bağışıklığı aktive etmede önemli bir rol oynamaktadır (Turvey & Broide, 2010).

Periodontal hastalıkların ana etiyolojik faktörü olan MDP içeriğinde lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikanlar, lipoteikoik asitler, proteaz ve toksinler gibi enflamatuvar cevabı başlatan mikroorganizma ürünleri bulunmaktadır (Madianos ve ark., 2005). MDP içeriğindeki bu virülans faktörler konağın doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtını etkileyerek indirekt olarak periodontal doku yıkım mekanizmalarını aktive ederler (Morikawa ve ark., 2008).



Şekil 2. Periodontitisin patogenezi ve ilişkili hücrelerin rolü (Pan ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)

Bunlara ek olarak periodontal dokuda oluşan enflamasyon sonucunda bağışıklık sisteminde rol alan lenfosit ve makrofaj hücrelerinden salgılanan sitokinler de doku yıkımına sebep olmaktadır (Birkedal-Hansen, 1993; Muñoz-Carrillo ve ark., 2018; Ohlrich ve ark., 2009).

Toll-like reseptörler (TLR), transmembran glikoproteinleridir (Kim & Kim, 2021). Diş eti epitelial hücreleri, mikrobiyal invazyonu tespit ettiğinde TLR 2, 3, 4, 5, 6 ve 9'u salgırlar. Bununla birlikte nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi fagositik hücreler tarafından da salgılanırlar (Akira & Takeda, 2004). TLR, konak ve mikroorganizmayı birbirinden ayırt edebilme özelliğine sahiptir (Rietschel & Brade, 1992). Proenflamatuvar sitokin üretimini artırarak, kronik enflamasyon ve otoimmünitede önemli rol oynarlar (Nichols ve ark., 2001). TLR, mikroorganizmaların LPS, peptidoglikan, bakteriyel DNA ve nükleik asitlerine bağlandıklarında, antimikrobiyal peptit ve proenflamatuvar sitokinler salgılanır (Mahanonda & Pichyangkul, 2007). Enflamasyonun başlaması ile vasküler değişiklikler ve kompleman sistem aktivasyonu gerçekleşir. Kompleman sistem de C3a, C4a, C5a gibi anafatoksinleri üreterek lökositlerin ve mast hücrelerinin degranüle olmasını sağlar. Böylece vasküler değişiklikleri dolaylı yoldan tetikleyerek, immün sisteme ait koruyucu hücrelerin ve mediyatörlerin kandan

dokulara geçişini sağlar. Ayrıca bu proteinler direk olarak mikroorganizmaları öldürebilme özelliğine de sahiptir (Aas ve ark., 2005; Nisengard, 1996). Makrofaj ve nötrofil gibi fagositler mikroorganizmaların yüzey moleküllerini tanıyan ve bu yüzeylere bağlanan reseptörlere sahiptir (Zadeh ve ark., 1999). Kompleman sistemi, periodontopatojenleri kontrol etmede başarısız olduğunda, doğal bağışıklık yanıtta rol oynayan nötrofiller, enfeksiyonun akut döneminde endotelden göç ederek cep içerisinde mikroorganizmalara karşı konak savunmasının ilk hattını oluştururlar. Fagositik hücreler olan monositler ise, konak savunmasının 2. hattını oluştururlar ve enfeksiyonda, nötrofiller etkisiz kalmaya başladığında aktive olurlar (Haffajee ve ark., 1997). Aktive olan monositler endoteli geçtikten sonra bağ dokusuna yerleşerek makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, konak cevabını, akut enflamatuvar durumdan kronik hale dönüştürürler. Bu durum, periodontal hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynar. Sağlıklı dokuda çok az sayıda olan makrofajların, mikrobiyal uyarılarla birlikte sayıları artar (Smalley, 1994). Bu hücreler, fagositik kapasitelerinin yanı sıra, antijenlerin tanınması, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ve doku tamirinde rol alan medyatörlerin üretimi gibi fonksiyonlara sahiptirler. Bu proenflamatuvar sitokinler, periodontal lezyonlara komşu bölgelerde ve DOS içerisinde lokalize olurlar. Makrofajlar MMP, prostaglandinlerin ve osteoklastların üretimini başlatarak doku yıkımına katkıda bulunurlar (Birkedal-Hansen, 1993).

Doğal bağışık yanıtın yetersiz kaldığı durumlarda antijen sunan hücreler ile T, B lenfositleri arasındaki etkileşime dayana kazanılmış bağışıklık yanıt oluşur (Hupp & Ferneini, 2015). Mikroorganizmalara karşı kazanılmış bağışıklık yanıtın oluşturulmasında, özellikle antijen sunan dendritik hücreler olmak üzere, doğal bağışıklıkta yer alan hücrelerin aktivasyonu rol oynar. TLR mikroorganizma ile etkileşime girdikten sonra, dentritik hücreler aktive olur. Bu aktivasyon, T hücrelerin farklılaşması için uyarıcı moleküllerin, sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini sağlar (Banchereu ve ark., 1998). T hücreleri, çok çeşitli sitokin salgılayan, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtın bileşenlerini aktive eden CD4⁺ T- yardımcı hücreler ve enfekte olmuş hücreleri parçalayan CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinden oluşur (Ebersole ve ark., 2015). Antijenik uyarı ile aktive olan CD4⁺ T hücreleri *T helper* (Th) 1 ve Th2 olmak üzere farklı etkilere sahip iki hücre grubuna farklılaşır. Th1, hücrel bağışıklık yanıtı kontrol eder, B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin baskılanmasında görev alır. Th2, humoral bağışıklık yanıtta rol oynar, B hücrelerini uyarır ve T hücreleri ile ilişkili cevapları baskılar. Ayrıca mikroorganizmaların eliminasyonunda görev alır. Gingivitiste ve periodontitisin pasif döneminde, lökositler çoğunlukla T hücrelerinden oluşmaktadır. T hücreleri mikroorganizma saldırısı ile oluşan doku yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin sağlanmasında rol oynar (Gemmell & Seymour, 2004). Periodontitisin aktif döneminde, B ve plazma hücreleri baskındır,

cep oluşumu ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidirler (Abbas ve ark., 2014). T ve B hücreleri, makrofajları destekleyerek ve doğal öldürücü hücre oluşumuna yardım ederek bağışıklık yanıtı artırır (Morelli ve ark., 2018; Van Dyke & Serhan, 2003). B hücreleri, antijen sunan hücrelerle etkileşir, aktive olur, çoğalır, enfeksiyon bölgesine göç ederler. B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından, mikrobiyal adezyonu önleme ve bakteriyel toksinleri inaktive etme görevi ile konağı koruyan çeşitli immünoglobulinler salgılanır (Gemmell & Seymour, 2004).

4.5.1. İnterlökin 1 β

IL-1 ailesi IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-33 gibi 11'den fazla üyeden oluşan ve temel hücre kaynakları monosit, makrofaj ve PMNL olan, doğal bağışıklık sisteminin ana mediyatörleridir. İmmün hücrelerin yanı sıra periodontal dokularda da bulunan fibroblast, osteoblast, epitel hücreleri ve endotel hücrelerinden de üretilmekte ve vücutta hemen hemen her dokuyu etkileyebilmesi nedeniyle diğer sitokinlerden ayrılmaktadır (Dinarello, 1998).

IL-1'in α ve β olmak üzere ortak biyolojik fonksiyonlara sahip iki izoformu vardır. IL-1 α , hücre içi aktivite gösterdiğinden ancak nekroz ve apoptoz durumlarında salınımı gerçekleşir. IL-1 β ise hücre dışı aktivite göstermesi, IL-1 α 'ya oranla daha fazla miktarda sentezlenmesi ve proenflamatuvar özelliklerinin daha güçlü olması nedeniyle enflamatuvar hastalıklarda ön plana çıkan bir biyobelirteç olmuştur (Hazuda ve ark., 1988).

IL-1 β çok fonksiyonlu bir sitokin olup, akut ve kronik enflamasyonlarda önemli görevleri vardır. Sıklıkla monosit/makrofaj, nötrofiller tarafından üretilirken, epitel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, B lenfositler ve osteositler tarafından da üretilmektedir (Delaleu & Bickel, 2004). IL-1 β ; mikroorganizmalar ve ürünlerine, kompleman faktörlerine veya doku hasarına yanıt olarak sentezlenir. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisi gibi çeşitli hücre aktivitelele ilişkilidir. T-lenfositlerin uyarılması ve lenfokin üretimi, B-lenfositlerin proliferasyonu ve antikor üretimi, fibroblast proliferasyonu, monosit ve fibroblastlar tarafından salınan prostoglandin E2'nin uyarılması, ekstraselüler matriks proteinlerini çözen metalloproteinazların üretilmesinde görevlidir. Fibroblastlara bağlanarak bağ dokusundaki kolajeni yıkan kolajenaz enziminin salgılanmasına neden olur. Aynı zamanda osteoklast oluşumuna neden olarak kemik rezorpsiyonunu kolaylaştırır ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonunu etkiler (Kinane, 2001). Mikroorganizmaların yapısında mevcut olan LPS'ler periodonsiyumda IL-1 β sentezini artırır ve kemik rezorpsiyonuna neden olur. Böylelikle IL-1 β seviyesi, diş etinde enflamasyon ve periodontal doku yıkımının olduğu alanlarda artmaktadır. Periodontal dokularda enflamasyon seviyesinin azalması ile IL-1 β 'nın seviyelerinin de azaldığı tespit edilmiştir (Oduncuoglu ve ark., 2018).

Literatürde tükürük IL-1 β seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu (Gursoy ve ark., 2009; Rachna Kaushik ve ark., 2011; Kawamoto ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; Toraman ve ark., 2022) ve benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Balaji ve ark., 2022; Fine ve ark., 2009; Moura ve ark., 2017; Teles ve ark., 2009). Bazı çalışmalar periodontitisli hastaların serum IL-1 β seviyelerini sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu (Bostanci ve ark., 2017; Górska ve ark., 2003; Satpathy ve ark., 2015) veya benzer olduğunu rapor etmişlerdir (Bawankar ve ark., 2018; Miranda ve ark., 2019; Miranda ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2021). Periodontitisli hastalarda CPT'nin serum ve tükürük IL-1 β seviyelerini değerlendiren Çok çeşitli sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur. CPT ile tükürük IL-1 β seviyesinde azalma olduğunu tespit eden çalışmalar bulunduğu gibi (Beiler ve ark., 2020; Rachna Kaushik ve ark., 2011; Kinney ve ark., 2011), CPT ile tükürük IL-1 β seviyesinde değişim olmadığını ortaya koyan bir çalışma bulunmaktadır (Medara ve ark., 2020). CPT'nin serum IL-1 β seviyesine etkisinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında ise CPT sonrası azalma gösteren iki çalışma (Arregocés ve ark., 2021; Vijayakumar ve ark., 2020) bulunmakla beraber herhangi bir değişim olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Bostanci ve ark., 2017; Kanmaz ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; Yang ve ark., 2018). Çalışmalarda tükürük ve serum IL-1 β seviyesi ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmesi bu biyobelirtecın periodontal hastalıklardaki etkisinin aydınlatılabilmesi için farklı periodontal hastalıkların dahil edildiği çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

4.5.2. Tümör Nekroz Faktör- α

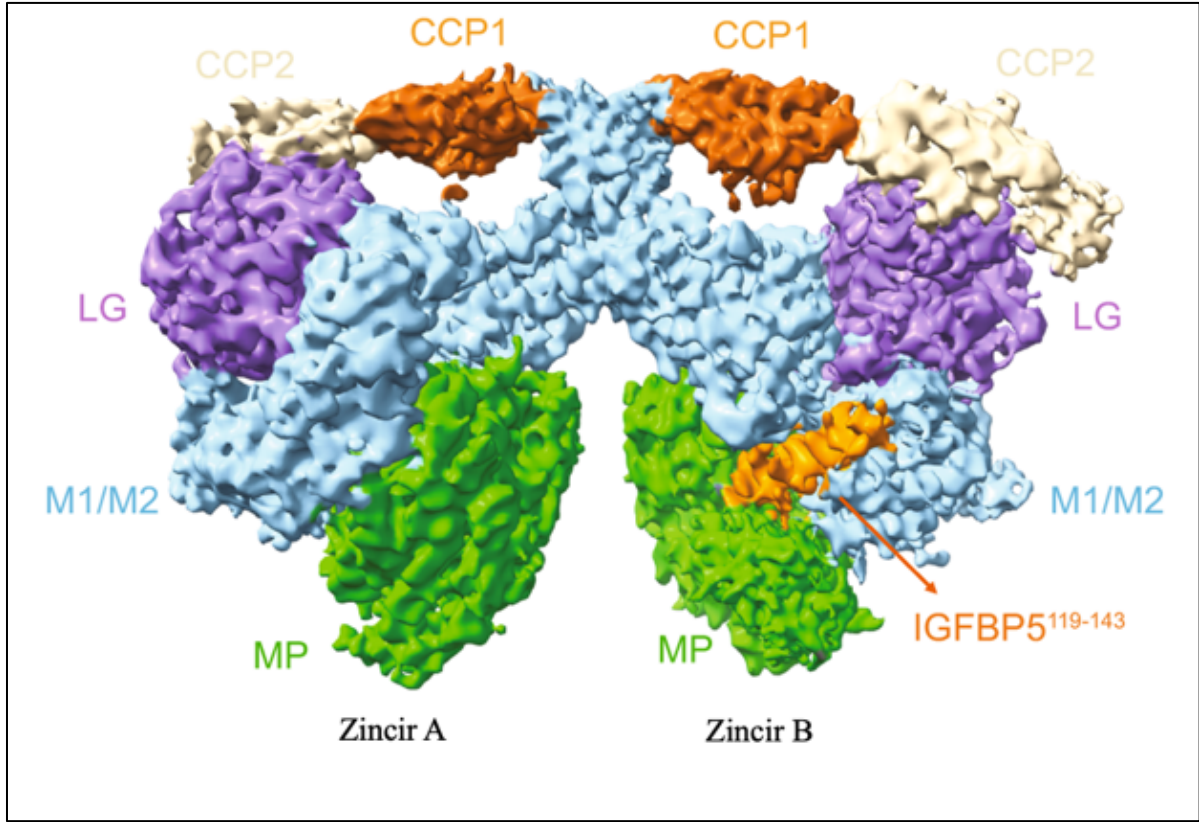
TNF ailesinin bilinen 18 üyesinden biri olan TNF- α , periodontal hastalık patogenezinde IL-1 β ile benzer hücresel aktiviteye sahip önemli bir proenflamatuvar sitokindir. Farklı sinyal yollarını aktive eden TNFR1 ve TNFR2 olarak adlandırılan yapısal olarak benzer 2 hücre reseptörüne bağlanarak hücresel etkilerini gösterdiği bilinmektedir (Graves & Cochran, 2003). Enflamatuvar etkilerinin çoğu TNFR1'e bağlanma ile gerçekleşirken in vivo çalışmalarda TNFR2 sinyalinin enflamatuvar yanıtı azalttığı ileri sürülmüştür (Amar ve ark., 1995). Polipeptit yapıda bir sitokin olan TNF- α , farklı hücreler üzerinde immün ve enflamatuvar olaylarda düzenleyici etki gösterir (Erdemir ve ark., 2004). Periodonsiyumda; monositler, makrofajlar, PMNL, diş eti ve/veya periodontal ligament fibroblastları, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, osteoblastlar gibi birçok hücre tarafından üretilebilirler. TNF- α , diş eti fibroblastlarını uyarak kolajenaz üretimi ile yumuşak doku yıkımına ve osteoklastları uyarak sert doku yıkıma neden olur (Baqui ve ark., 2000). Ayrıca monositleri stimüle ederek IL-1 β ve trombosit aktive edici faktör üretimini uyarırlar (Sheikhi ve ark., 2000). TNF- α , indüksiyonu, prostaglandinleri üreten siklooksijenazlar gibi sekonder medyatörleri ve kemotaktik sitokinler olarak rol oynayan kemokinlerin üretimini uyarak immün cevapta

multipotent bir düzenleyici olarak rol oynar (Ataoglu ve ark., 2002). IL-1 β ile benzer aktivitelere sahip olsa da TNF- α , osteoklastlar üzerinde daha az etkiye sahiptir (Stashenko ve ark., 1991). Diş eti enflamasyonu ilerledikçe TNF- α seviyelerinin arttığı ve periodontitisli bireylerde yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (Graves & Cochran, 2003).

Literatürde tükürük TNF- α seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu (Chauhan ve ark., 2016; Duzagac ve ark., 2016; Bülent Kurtiş ve ark., 2005; Singh ve ark., 2014) ve benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Afacan ve ark., 2019; Gümüş ve ark., 2014; Gursöy ve ark., 2009; Teles ve ark., 2009). Bazı çalışmalar periodontitisli hastaların serum TNF- α seviyelerini sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu (Górska ve ark., 2003; Gümüş ve ark., 2014; Jain ve ark., 2020) veya benzer olduğunu rapor etmişlerdir (Bretz ve ark., 2005; Poliana Mendes Duarte ve ark., 2010; Furugen ve ark., 2008; Yamazaki ve ark., 2005). Yapılan 3 çalışmada CPT sonrası tükürük TNF- α seviyesinde değişim bulunmazken (Beiler ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; W. M. Sexton ve ark., 2011), Kanmaz ve ark. (Kanzmaz ve ark., 2020) CPT sonrası 1 ve 3. aylarda tükürük TNF- α seviyesinde düşüş saptamıştır. CPT'nin serum TNF- α üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda CPT sonrası TNF- α değişim olmadığını bildiren çalışmalar bulunurken (Poliana Mendes Duarte ve ark., 2010; Medara ve ark., 2020; Teles ve ark., 2009), Saraswathi ve ark. (Saraswathi ve ark., 2020) azalma olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda tükürük ve serum TNF- α seviyesi ile ilgili tartışmalı sonuçlar elde edilmesi periodontitiste TNF- α etkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

4.5.3 Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A

GİPP-A, 1974 yılında gebe kadınların plazmasında tanımlanmış 'Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A' adı verilmiştir (T. M. Lin ve ark., 1974). Yüksek molekül ağırlıklı çinko bağlayan bir metalloproteinaz yapıdadır (Oxvig, 2015) (Şekil 3.). Gebelik sırasında GİPP-A, plasentadaki trofoblastlar tarafından sentezlenmekte, dolaşıma salınmakta ve gebelik boyunca serumdaki seviyeleri artmaktadır (Folkersen ve ark., 1981). Bunun aksine, trizomi 21 gibi fetal anomalili gebeliklerin ilk trimesterinde GİPP-A'nın serumdaki düzeyleri azalmaktadır (Brizot ve ark., 1996; Wald ve ark., 1999). Bu sebeple Down Sendromu taramasında önemli bir biyobelirteç olmasına rağmen, biyolojik olarak görevleri uzun yıllar boyunca anlaşılamamıştır. GİPP-A'nın trofoblastlar dışında endometriyum, testis, böbrek, kemik, kolon, diğer yetişkin ve fetal dokulardan da üretildiği bildirilmiştir (I. Bulut ve ark., 2009). GİPP-A'nın, böbrekte ve kemikte özellikle yüksek seviyede bulunması gebelik dışında da bir rolü olduğunu göstermiştir.

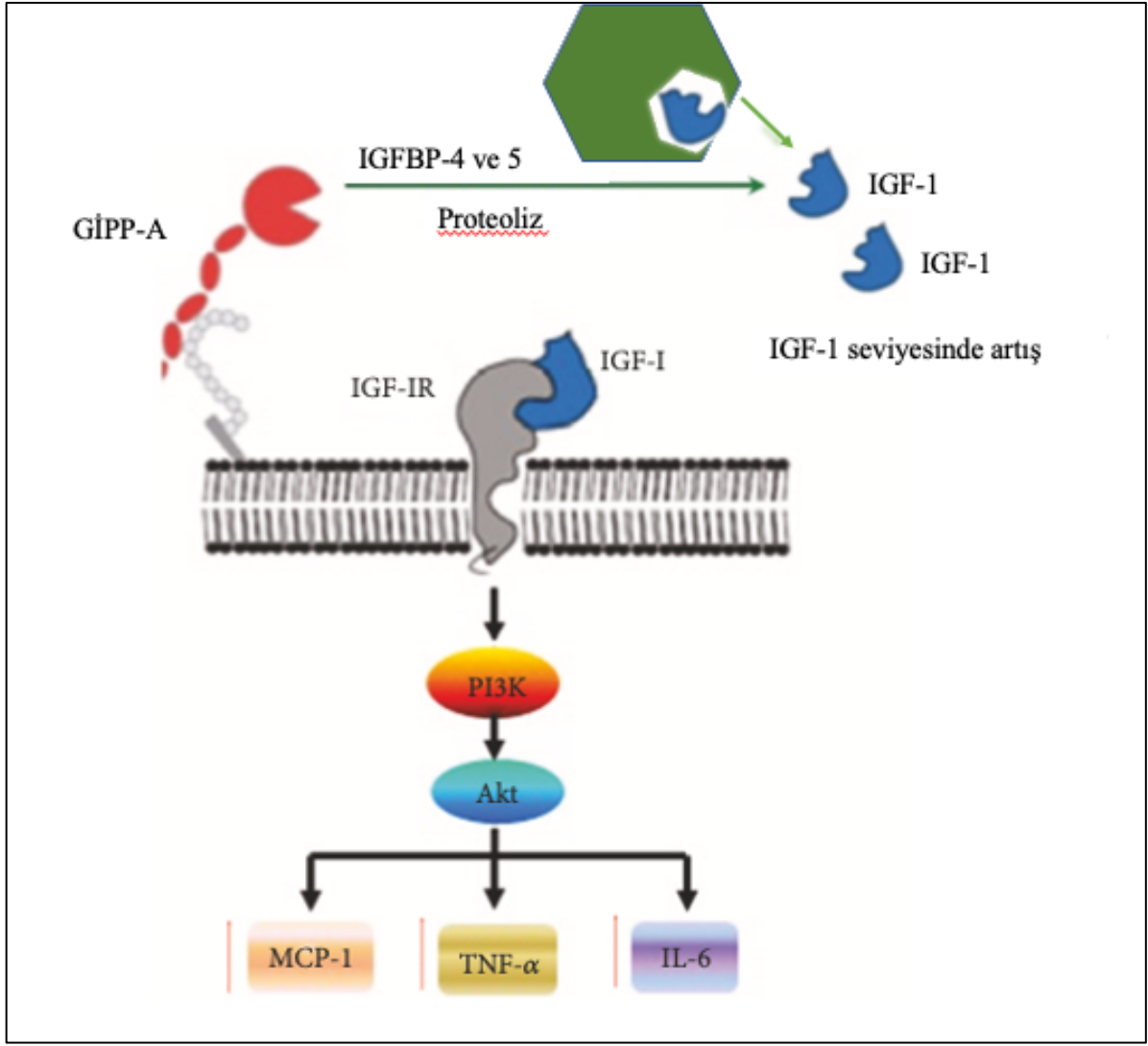


Şekil 3. GİPP-A'nın yapısı (Russell ve ark. 2022'den değiştirilerek kullanıldı)

Proaterosklerotik bir metalloproteinaz olan GİPP-A'nın enflamatuvar bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (I. Bulut ve ark., 2009). GİPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 4 üzerine proteolitik aktivite göstererek insülin benzeri büyüme faktörü'ü (IGF) 1 aktive eder (Lawrence ve ark., 1999). IGF-1, hücre çoğalması, göçü ve farklılaşması üzerine otokrin ve parakrin etki eden yaklaşık 7,5 kDa bir polipeptitidir. IGF-1'in ana düzenleyicisi IGFBP'dir (Oxvig, 2015). GİPP-A IGF-1/PI3K/Akt sinyal yoluyla IL-1 β , MCP-1, TNF- α ve IL-6 üretimini artırmakta ve makrofaj üretimini ile enflamasyon oluşumunu artırmaktadır (Li ve ark., 2017) (Şekil 4.).

Resch ve ark.'nın (Resch ve ark., 2004) yaptıkları çalışmada, doku hasarı ve enflamatuvar hücresel yanıtta GİPP-A'nın rol oynadığı ortaya konmuştur. Hücre onarımında TNF- α ve IL-1 β 'nin GİPP-A'nın ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır ve bunun sonucunda IGFBP-4'ün ve IGF-1 düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışma GİPP-A'nın enflamasyon ve hücre hasarı sonucunda seviyesi artan bir biyobelirteç olduğunu ortaya konmuştur (Resch ve ark., 2004).

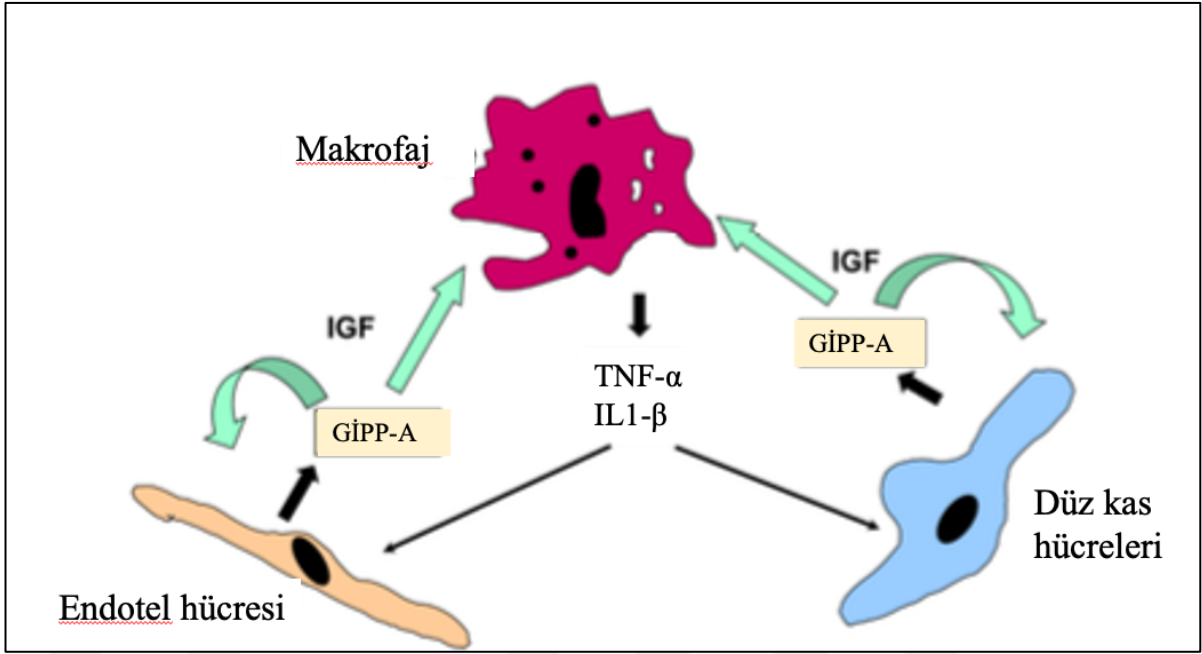
GİPP-A, yara iyileşmesi ve aterosklerozda fibroblastlar ve vasküler düz kas hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Proenflamatuvar sitokin olan TNF- α ve IL1- β , koroner arter endotel, dermal fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde GİPP-A sentezlenmesinde rol oynarlar (Conover ve ark., 2008; Heeschen ve ark., 2005; Resch ve ark., 2004) (Şekil 5.)



Şekil 4. GİPP-A'nın IGF-1/PI3K/Akt sinyali yoluyla MCP-1, TNF- α ve IL-6 seviyelerini uyarmasının şematik gösterimi (Li ve ark. 2019'dan değiştirilerek kullanıldı)

Yapılan bir çalışmada enflamasyon ilişkili bir diğer belirteç olan C-reaktif protein (CRP) ve GİPP-A arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (Heeschen ve ark., 2005). Daha sonra yapılan bir çalışmada, makrofajlardan salgılanan CRP ve TNF- α 'nın endotel hücrelerinden GİPP-A salgılanmasını düzenlediği gösterilmiştir. Bu mekanizma akut koroner sendromda serum GİPP-A düzeylerindeki artışta önemli rol oynayabilmektedir (Li ve ark., 2017). GİPP-A üretiminin artması aynı zamanda, vasküler hasar sonrası da meydana gelmektedir (Chen ve ark., 2003). Ayrıca aterosklerotik plaklarda GİPP-A'nın yoğun olarak tespit edilmesi, kronik enflamasyona hücresel yanıtta rol oynadığını göstermiştir (A. Bayes-Genis ve ark., 2001; Chen ve ark., 2003).

Diş hekimliği alanında serum GİPP-A seviyesini değerlendiren tek bir çalışmada apikal periodontitisli hastalar hastalığın şiddetine göre sınıflandırılmış ve serum GİPP-A seviyesi



Şekil 5. GİPP-A ve IGF'in otokrin / parakrin düzenlenmesi (Conover ve ark., 2012'den değiştirilerek kullanıldı)

değerlendirilmiştir. Bu çalışmada serum GİPP-A seviyesi şiddetli apikal peridontitis Bu çalışmada serum GİPP-A seviyesi şiddetli apikal peridontitis hastalarında yüksek ve hastalığın şiddetiyle GİPP-A arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Sirin ve ark., 2021). Mevcut literatürler tarandığında periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerde tükürük ve serum GİPP-A seviyelerini inceleyen ve CPT'nin GİPP-A seviyesi üzerine etkisinin değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bilgimiz dahilinde, GİPP-A'nın periodontitisin patogenizindeki rolü henüz aydınlatılmamıştır.

4.6. Tükürük ve Serum

Plak indeks (Pİ), gingival indeks (Gİ), SD, SK ve klinik ataşman seviyesi (KAS) gibi periodontal klinik parametreler ve radyolojik görüntüler periodontal hastalığı teşhis etmeden sık kullanılan bulgulardır ancak sadece periodontal dokularda geçmişte meydana gelmiş yıkım hakkında bilgi verirler. Bu parametreler, mevcut ve gelecekteki periodontal hastalık aktivitesi ile ilgili öngöründe bulunulamaz (Haffajee ve ark., 1983). Tükürük, DOS, serum ve plazma gibi biyolojik sıvılar içerisinde çeşitli hastalıklar ile ilgili biyobelirteçler yer alır. Tükürük ve DOS'da bulunan biyobelirteçler lokal olarak örnek alınan bölge hakkında bilgi sağlarken, serum ve plazmadaki biyobelirteçler sistemik olarak bilgi sağlar (Stathopoulou ve ark., 2015). Tükürük; parotis, sublingual ve submandibular olmak üzere üç ana tükürük bezi ve oral mukozaya dağılmış olan minör tükürük bezleri tarafından üretilerek ağız boşluğuna salınan ekzokrin bir vücut salgısıdır. Tükürük sekresyonu oral dokuların fizyolojik durumunu korumaktadır. Mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı çeşitli organik ve inorganik bileşenlere

sahiptir. İyonlar, gazlar, bikarbonat, amonyum, sodyum, potasyum, fosfat, kalsiyum, florid ve karbondioksit inorganik bileşenleri oluştururken; lizozim, laktoferrin, miyeloperoksidaz, laktoperoksidaz, glikoprotein, musin ve antikorlar ise organik bileşenlerini oluşturmaktadır (Talonpoika & Hämäläinen, 1992).

Tükürük içeriğindeki lizozim, laktoferrin, laktoperoksidaz, immünglogulin A gibi proteinler sayesinde antimikrobiyal özellik göstererek spesifik olmayan doğal bağışıklığın önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Kayganlaştırma, yıkama/temizleme, mukozal bütünlüğü korunması, besinleri sindirime hazırlaması ve karbondiğeratların sindirimi, konuşma, tat alma ve içerdğı kalsiyum, fosfat, bikarbonat gibi inorganik bileşikler sayesinde tamponlama ve remineralizasyonda (Kaufman & Lamster, 2000) ve MDP oluşumunun başlaması, olgunlaşması ve metabolizmasında etkili rol oynar. Tükürüğün akış hızı ve bileşenlerinin oranı diş taşı periodontal hastalık ve çürükte oluşumunda etkilidir.

Tükürükteki biyobelirteçlerin tespitini için kullanılmasında avantajlarının yanı sıra dezavantajları da mevcuttur. Gün içerisinde tükürük salgılanmasındaki değışiklikler içeriğindeki belirteçlerin konsantrasyonunu etkilemektedir. Bunun yanı sıra tükürük örneğı elde edilmesi sırasında kullanılan yöntem de tükürüğün içeriğini etkileyen faktörler arasındadır. Tükürük; parafin mum, sakız gibi çeşitli uyaranlar kullanılarak uyarılmış koşullar altında ya da uyarılmamış şekilde toplanabilmektedir. Uyarılmış tükürük örneklerinde tükürük ve DOS akışında artış meydana gelmesi tükürükteki bazı içeriklerin tespitinde hatalara neden olabilmektedir (Navazesh, 1993). Uyarılmamış tükürüğün daha güvenilir olması daha çok tercih edilmesine yol açmıştır (Haytaç & Özçelik, 2014; Munro ve ark., 2006).

Kan alımına göre daha az ekipman gerektirmesi, uygulama kolaylığı ve non-invaziv olması tükürüğün araştırmacılar tarafından tercih edilmesine sebep olmuştur (Gröschl, 2009). Tükürükteki biyobelirteçlerin değerlendirilmesinde *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) ve *Multiplex assay* yöntemleri kullanılmaktadır. Tükürükteki biyobelirteçlerin seviyesi ile çeşitli sistemik hastalık (Ahmed ve ark., 2006), ağız kanserleri (Smith ve ark., 2004) ve periodontal hastalıkların (Black ve ark., 2000; Chauhan ve ark., 2016; Leigh ve ark., 2002; Leigh ve ark., 1998) teşhis ve prognozunun değerlendirildiğı birçok çalışma mevcuttur. Sonuç olarak, son yıllarda periodontal hastalıkların patogenezinin lokal olarak değerlendirilmesinde tükürük örneklerinin analizi edilmesi sıklıkla tercih edilmektedir.

Plazma, kanın hücresel olmayan kısmıdır. Laboratuvar çalışmalarında, pıhtılaşmaya bırakılan kanın, santrifüj edilmesiyle serum elde edilmektedir. Kan örnekleri rutin genel sistemik muayenelerin bir parçası olarak invaziv ve hızlı elde edilebilir. Periodontal hastalıkların teşhisi, hastalık aktivitesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi ya da sistemik hastalıklar ile olan ilişkiyi açıklamak için serumda, konak kaynaklı proteinler, enzimler, immünglobulinler gibi

komponentler incelenebilmektedir (Stathopoulou ve ark., 2015). Yapılan iki çalışmada, periodontal tedavinin sistemik enflamatuvar biyobelirteçlerde değişikliğe sebep olduğu serum düzeylerinin belirlenmesi ile ortaya konulmuştur (Tonetti & Sanz, 2019; Vidal ve ark., 2009). Bu bulgulardan yola çıkarak, serum örneklerinin analizi periodontal hastalık patogenezi ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır.

4.7. Cerrahisiz Periodontal Tedavi

Periodontal hastalıkların tedavisi; hastalığın ilerlemesini önlenmesini, semptomların azaltılması, kaybedilen dokuları geri kazanılmasını ve periodonsiyumun sağlıklı bir şekilde devamlılığının sürdürülmesini amaçlar. Bu amaçlar doğrultusunda periodontal tedavi; CPT, cerrahi periodontal tedavi ve destekleyici periodontal tedavi basamaklarından oluşmaktadır. Etkene yönelik tedavi olarak adlandırılan CPT, periodontal hastalıkların tedavisinde ilk basamak olup periodontal dokulardaki enfeksiyonu kontrol altına almak için yapılır. CPT supra ve subgingival alanda bulunan MDP ve ürünlerinin, nekrotik sement dokusunun ortamdan uzaklaştırılması, kök yüzeyi düzensizliklerinin ortadan kaldırılması ve eğer gerekli ise dokuların cerrahi işlemlere hazırlanması amaçlanır. CPT hastaya ağız hijyen eğitimi (AHE) verilmesi supra ve subgingival mikrobiyal dental diştaşlarının küret ve ultrasonik aletlerle mekanik olarak uzaklaştırılması, gerekirse antimikrobiyal ajanların uygulanması işlemlerini içerir (Heitz-Mayfield ve ark., 2002). Bu tedavi sonucunda; periodontal cep derinliğinin, SK'nin, diş eti enflamasyonunun azalması ve bağlantı epitelinin rejenerasyonu beklenmektedir (Cobb, 1996).

Günümüzde kadran bazlı konvansiyonel CPT (Badersten ve ark., 1984), lokal antimikrobiyal ilaçlarla 24 saatte tüm ağız dezenfeksiyon yöntemi (Marc Quirynen ve ark., 1995) ve antimikrobiyal ilaç kullanılmadan 24 saatte tüm ağız CPT (Quirynen ve ark., 2000) şeklinde 3 farklı CPT yöntemi uygulanmaktadır. Tüm ağız dezenfeksiyon tekniği, tüm ağız diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesiyle birlikte hastanın %1'lik klorheksidin jel ile dil sırtını 1 dk fırçalaması, %0,2'lik klorheksidin solüsyonuyla 1 dk gargara yapması ve %1'lik klorheksidin jel ile tüm periodontal ceplerin 3 kez yıkanmasını içeren ve 24 saat içinde yapılan 2 seansta tamamlanan bir yöntemdir (Marc Quirynen ve ark., 1995). Bu tekniğin dezavantajı antimikrobiyal ajan kullanılmasından dolayı seans süresini uzun olması ve hasta motivasyonun tam sağlanamamasıdır. Tüm ağız CPT'de herhangi bir antimikrobiyal ilaç kullanılmadan 24 saat içinde 2 seansta tüm ağız supra ve subgingival diş ve kök yüzeyi temizliği yapılır (Quirynen ve ark., 2000). Her iki yöntem CPT yönteminde de tüm ağız CPT'nin 24 saat içinde uygulanması, çok fazla periodontal doku hasarına ve konak immün cevabında proenflamatuvar mediyatör salgılanmasının artmasına neden olmaktadır (Graziani ve ark., 2015). Konvansiyonel CPT yaklaşımında supragingival diştaşı temizliği sonrasında, 1'er hafta arayla her kadranda az

sayıda dişin ayrıntılı subgingival kök yüzeyi düzleştirme işlemi ve her seansta AHE'nin tekrarı yapılarak tedavi tamamlanır (Badersten ve ark., 1984). Fazla seans sayısı, subgingival mikroorganizmaların ağız içindeki diğer bölgelerden rekolonize olmasına ve mikroroganizma yükünün artmasına sebep olmaktadır (Cobb, 1996). Ancak periodontal hastalıkla meydana gelen enflamasyona karşı gelişen konak cevabını arttırmaması, antimikrobiyal ajan kullanılmaması ve bakteriyemi riskinin düşük olması gibi avantajlarından ötürü konvansiyonel CPT birçok çalışmada tercih edilmiştir (Duzagac ve ark., 2016; Kanmaz ve ark., 2020; Öngöz Dede ve ark., 2017). Ayrıca konvansiyonel CPT ile tüm ağız CPT işlemi karşılaştırıldığında SD, SK ve KAS açısından bu iki tedavi yönteminin birbirine üstünlüğünün olmadığı görülmüştür (Badersten ve ark., 1984; Lowenguth & Greenstein, 1995). Sanz ve ark. (Sanz ve ark., 2020) mekanik temizliğe ek olarak lazer uygulamalarının ve lokal ya da sistemik nonsteroid antienflamatuvar, bifosfonat ve konak modülasyon ajanı kullanımının klinik olarak fark göstermediğini, subgingival antiseptik ve antibiyotik kullanımının önerilmesi için ise daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Avrupa Periodontoloji Federasyonu evre I, II ve III periodontitisin tedavi için klinik uygulama rehberi hazırlamıştır (Sanz-Sánchez ve ark., 2020). Bu kılavuzda küretler veya sonik/ultrasonik aletlerle subgingival enstrümantasyon önerilirken subgingival lazer uygulamaları, lokal veya sistemik non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar önerilmemekte ve subgingival antiseptik ve/veya antibiyotik kullanımını destekleyecek yeterli veri olmadığını belirtmiştir (Sanz-Sánchez ve ark., 2020).

CPT'nin etkinliği kanıtlanmış olsa da tedaviye alınan yanıt çeşitli faktörler nedeniyle değişebilmektedir. Tedavi süresinin uzun olması, hasta kooperasyonunun sağlanamaması, başlangıç cep derinliğinin fazla olması, kök anatomisinin farklılığı, hekimin beceri düzeyinin eksikliği, hastanın uzun dönem takibinin sağlanamaması, sigara kullanımı, bazı sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar bu faktörlerdendir (Drisko, 2001). Periodontitis, CPT ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir (Badersten ve ark., 1984). CPT'den sonra 2 hafta içinde birleşim epitelinin tamamen yeniden oluştuğu, ancak henüz granülasyon dokusunun olgunlaşmamış ve kolajen lifler ile yer değiştirmemiş olduğu rapor edilmiştir (Sculean ve ark., 2014; Waerhaug, 1978). Kolajen lifleri 4-6 haftada tam olarak olgunlaştıklarından dolayı, yumuşak dokuların diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesine cevabı 4 ila 6 hafta sonra değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Biagini ve ark., 1988; Kaldahl ve ark., 1988). Ayrıca CPT sonrası doku iyileşmesinin 3 ayda tamamlandığı bildirilmiştir (Badersten ve ark., 1984). CPT sonrası 12 aya kadarki süreçte, bağ dokusunun iyileşmesi ve olgunlaşması devam edebilmekte ve bu durum klinik parametrelerde bazı minör değişiklikler ile gözlenebilmektedir (Adriaens & Adriaens, 2004).Yapılan uzun dönem çalışmalarda, diş yüzeyi temizliğinin ve kök

yüzeyi düzleştirmesinin özellikle orta derinlikteki periodontal ceplerde, hastalığın ilerlemesini durdurmada cerrahi işlemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Delaatola ve ark., 2014; Lindhe ve ark., 1984).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Örneklem Sayısının Hesaplanması

Çalışmanın örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde G*Power (Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Almanya) programı kullanıldı. Benzer bir çalışmadaki (Rangbulla ve ark., 2017) tükürük IL-1 β seviyesi referans alınarak yapılan güç analizinde, kronik periodontitisli hastalarda periodontal tedavi sonrası 3. aydaki tükürük IL-1 β seviyesindeki değişim 348 pg/ml, $\alpha=0,05$ ve çalışmanın gücü %95 olarak alındığında her bir gruba 25 hasta dahil edilmesi gerektiği hesaplandı. Hastaların çalışmadan ayrılma olasılıkları göze alınarak her bir gruptaki hasta sayısı 28 olarak belirlendi.

5.2. Hasta Seçimi

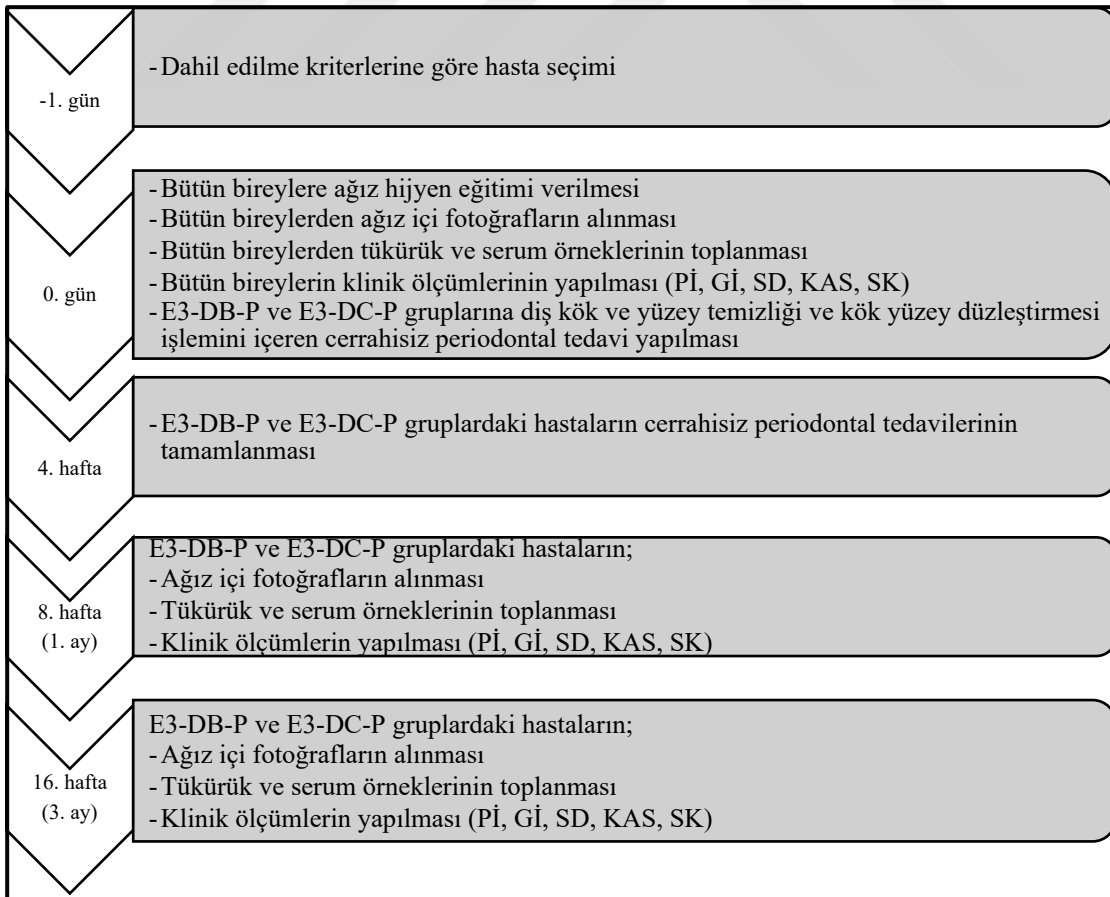
Bu çalışmaya, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına başvuran ve dahil edilme kriterlerine uygun sistemik ve periodontal sağlıklı (PS) 28 birey, E3-DB-P teşhisi konmuş 28 hasta ve E3-DC-P teşhisi konmuş 28 hasta olmak üzere toplamda 84 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerde;

- Gönüllü olması,
- Sistemik olarak sağlıklı olması,
- Hastaların hiç sigara içmemiş olması ya da en son 1 yıl önce sigarayı bırakmış olması,
- Son 3 ay içinde antienflamatuvar, antibiyotik veya antimikrobiyal ilaç kullanmamış olması,
- Son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olması,
- Kadın hastaların emzirme ya da hamilelik döneminde olmaması,
- Ağızda 3. molar dişler hariç en az 20 doğal diş olması,
- PS grupta; $SK \leq \%10$, SD ve KAS ≤ 3 mm, alveolar kemik kaybını gösteren radyografik bulgu olmaması (Lang & Bartold, 2018),
- E3-P olan hastalarda birbirine komşu olmayan en az 4 interproksimal bölgede SD ≥ 6 mm olan, KAS ≥ 5 mm olan, SK (+), periodontal kaynaklı diş kaybının 5'den az olması (Tonetti ve ark., 2018),
- DB grubunda yer alan hastalarda $0,25 < \text{kemik kaybı/yaş} < 1$ (Tonetti ve ark., 2018),
- DC grubunda yer alan hastalarda kemik kaybı/yaş > 1 (Tonetti ve ark., 2018) olması şartları arandı.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.11.2021 tarihli ve 2021-26 nolu karar ile onaylandı (Ek 1).

5.3. Çalışma Planı

Çalışma planı Şekil 6’da gösterilmektedir. Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren bireylere herhangi bir işlem yapılmadan önce periodontal hastalıklar, hastalığın etkeni olan MDP, çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildi. Uygulanacak tedavinin detayları anlatılarak, özel olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formları okutuldu (Ek 2) ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylere imzalatıldı. Çalışmanın başlangıcında (0. gün), tüm hastalardan ağız içi fotoğraflar alındı, tükürük ve serum örnekleri toplandı, klinik indeks ve ölçümler yapıldı. Çalışmaya dahil edilen bütün bireylere öncelikle periodontal hastalıkların temel etkeni olan MDP’yi uzaklaştırılma yöntemlerini içeren AHE verildi. Ardından E3-DB-P ve E3-DC-P grubundaki hastalara lokal anestezi altında bütün ağız diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirmesi ve polisaj işlemlerinden oluşan CPT, ultrasonik kazıyıcı (Woodpecker® UDS-A Cavitron, Guilin Woodpecker Medical Ins. Co., Çin) ve konvansiyonel el aletleri (EverEdge® Gracey, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy Ins. Co., ABD) ile 4 seansta uygulandı. E3-DB-P ve E3-DC-P grubundaki hastalardan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1 ve 3. ayda ağız içi fotoğraflar alındı, tükürük ve serum örnekleri toplandı, klinik ölçümler tekrarlandı.



Şekil 6. Çalışma planı

5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler

Çalışmaya başlamadan önce araştırmacının kalibrasyonu için 7 hastadan 2 gün arayla SD ve KAS ölçümleri yapıldı ve ölçüm tekrarlanabilirliği sırasıyla 0,93 ve 0,91 olarak tespit edildi. Hastaların klinik ölçümleri, ağız aynası ve 0,5 mm çapında 15 mm boyunda periodontal sond (University of North Carolina PCPUNC15, Hu-Friedy Ins. Co., ABD) kullanılarak yapıldı. Bütün klinik ölçümler ve indeksler tüm dişlerin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual 6 noktasından ölçüldü.

5.4.1. Plak indeks

MDP birikimi periodontal sond ve çıplak göz yardımıyla ölçüldü. 1964 yılında Sillnes ve Loe'nin geliştirdiği indeks sistemi kullanıldı (Silness & Loe, 1964). Bu indeks sistemine göre;

- 0- Diş yüzeyinde ve diş etinde plak yoktur.
- 1- Gözle görülebilen plak yoktur ama diş eti oluşu girişi boyunca bir sonda gezdirildiğinde sondanın ucunda plak görülür.
- 2- Diş yüzeyinde ve diş etinde gözle görülebilen ince veya orta kalınlıkta plak vardır.
- 3- Diş yüzeyinde, diş etinde ve interdental bölgede gözle görülebilen kalın plak tabakası vardır.

5.4.2. Gingival indeks

Diş etinin iltihabi durumu 1963 yılında Loe ve ark. tarafından geliştirilen indeks sistemi ile ölçülmüştür (Loe & Silness, 1963). Bu indeks sistemine göre;

- 0- Sağlıklı diş eti
- 1- Hafif iltihap: Hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı, diş eti oluşu girişi boyunca bir sonda gezdirildiğinde kanama yok.
- 2- Orta derecede iltihap: Kırmızılık, ödem ve parlaklık, diş eti oluşu girişi boyunca bir sonda gezdirildiğinde kanama var.
- 3- Şiddetli iltihap: Belirgin kırmızılık, ödem ve parlaklık, ülserasyonlar, diş eti oluşu girişi boyunca bir sonda gezdirildiğinde kanama ve/veya spontan kanamaya eğilim var.

5.4.3. Sondalama derinliği

Periodontal sonda cebin tabanına kadar yerleştirilip cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü.

5.4.4. Sondalamada kanama

SD ölçüldükten 30 sn sonra diş etinde kanama var ise (+) ya da kanama yok ise (-) şeklinde SK kaydedildi.

5.4.5. Klinik ataşman seviyesi

KAS, mine-sement birleşiminden diş eti cebi tabanına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi.

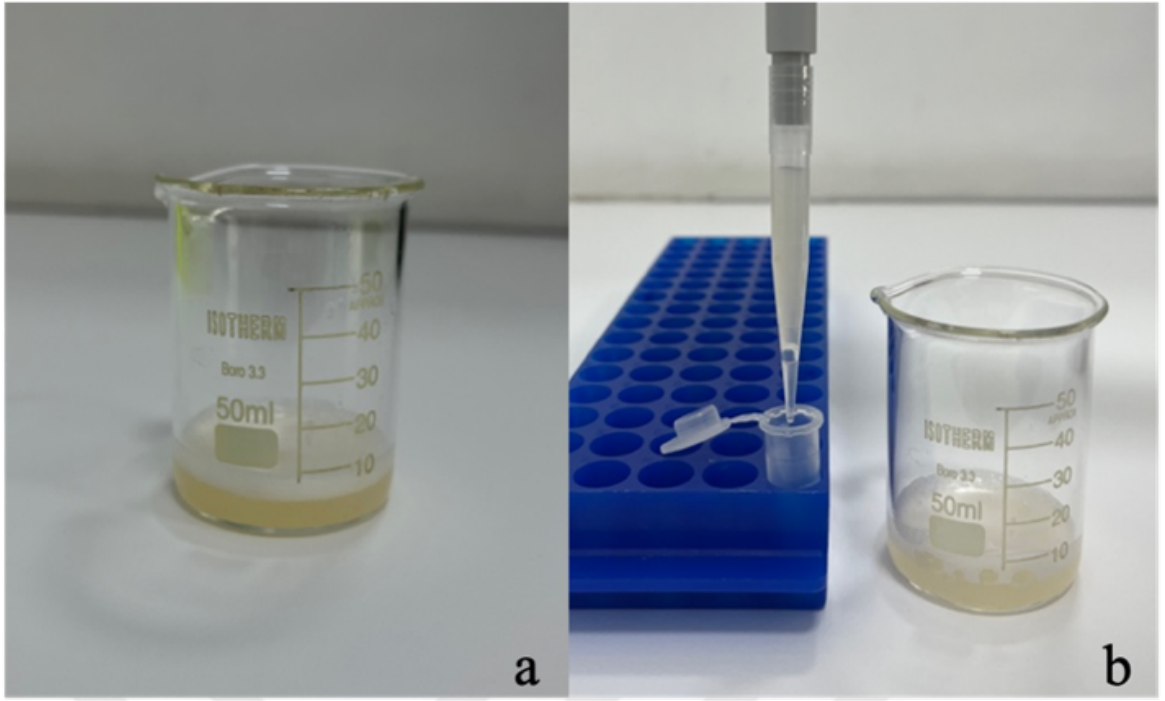
5.5. Klinik İşlemler

5.5.1. Cerrahisiz periodontal tedavi

Bütün bireylere, modifiye Bass yöntemiyle diş fırçalama ve diş ipi/arrayüz fırçası kullanımını içeren AHE verildi. E3-DB-P ve E3-DC-P grubundaki hastalara ultrasonik cihaz (Woodpecker® UDS-A Cavitron, Guilin Woodpecker Medical Ins. Co., Çin) ve konvansiyonel el aletleri (EverEdge® Gracey, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy Ins. Co., ABD) kullanılarak önce ilk seans önce bütün ağız supragingival diş yüzey temizliği yapıldı. Sonra seçilen bir kadranda lokal anestezi altında subgingival diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve seans sonunda polisaj işlemleri uygulandı. Diğer seanslarda AHE tekrar anlatıldı ve kalan 3 kadrandan biri seçilerek lokal anestezi altında subgingival diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri yapılarak toplam 4 seansta CPT tamamlandı. CPT yapılan E3-DB-P ve E3-DC-P grubundaki hastaların CPT sonrası 1. ve 3. aylarda ağız içi fotoğrafları tekrar alındı, tükürük ve serum örnekler toplandı. Ağız hijyeni seviyeleri değerlendirilen hastaların Pİ, Gİ, SD, SK, KAS klinik ölçümleri tekrarlandı. Ağız hijyen seviyesi düşük olan hastalara supragingival diş taşı temizliği ve polisaj işlemi gerçekleştirildi. Çalışmanın takip süresi tamamlandıktan sonra cerrahi periodontal tedavi ihtiyacı olan bölgelere cerrahi periodontal tedaviler yapıldı.

5.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması

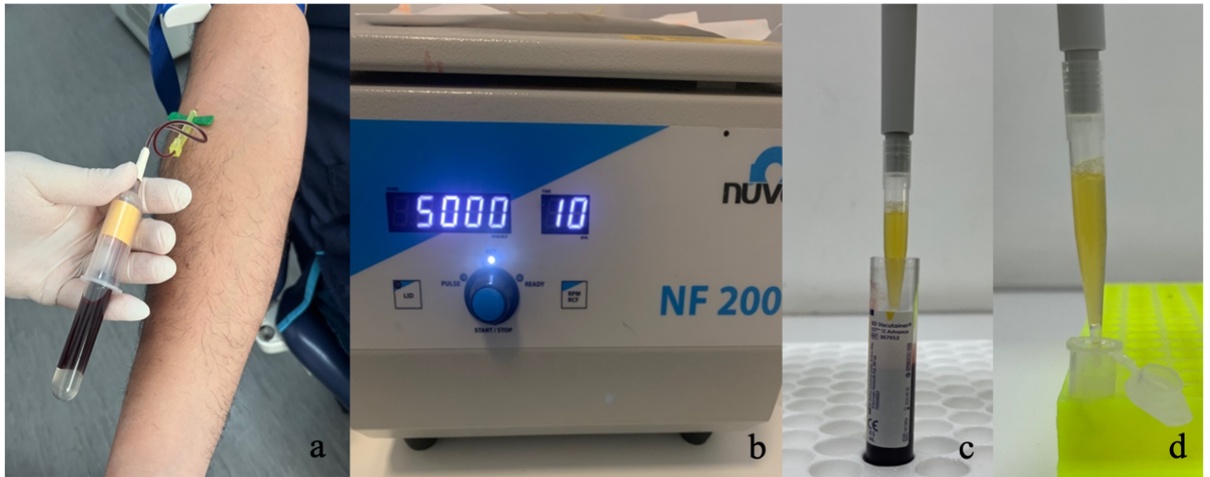
Nazavesh'in (Navazesh 1993), 1993 yılında tanımladığı yöntem kullanılarak stimüle olmamış tükürük örnekleri sabah saatlerinde (8:30-9:30) toplandı. Bireylerden örnekler toplanmadan önce aç olmaları ve 3 saat öncesine kadar ağız hijyeni işlemlerini yapmamaları istenildi. Bireyler ağızlarını su ile çalkalayıp tükürdükten sonra emme hareketi yapmadan 5 dk boyunca tükürüğünü ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek yavaş bir şekilde tükürüğünü steril cam behere aktarması istendi (Şekil 7a). Tükürük örneği yaklaşık 1,5 ml steril propilen tüpe³ aktarıldı (Şekil b). Daha sonra örnekler biyokimyasal analiz için kullanılabilecek kadar -80°C'de muhafaza edildi.



Şekil 6. Tükürük örneğinin toplanması; a. tükürüğün steril cam beherde toplanması, b. propilen tüpe aktarılması

5.7. Serum Örneklerinin Toplanması

Tükürük örneklerinin alınmasının ardından hastaların sağ veya sol antekübital fossasından vakumlu kelebek set (BD Vacutainer Safety-Lok Blook Colleciton Set, ABD) kullanılarak kan örnekleri 8,5 ml'lik serum separatör vakumlu tüplere (BD Vacutainer ® SST™ II Advance Tubes 8,5 ml, ABD) alındı (Şekil 8a). Daha sonra alınan örnekler oda sıcaklığında 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek (Şekil 8b) serum örneği ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri (Şekil 8c) 1,5 ml steril polipropilen tüplere aktarılarak (Şekil 8d) analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.



Şekil 7. Serum örneğinin toplanması; a. kan alma işlemi, b. santrifüj işlemi,

5.8. Biyokimyasal İşlemler

Tükürük ve serum örneklerindeki IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyeleri ELISA yöntemi ile tespit edildi. Bu amaçla her bir proteine özel olarak üretilmiş ELISA kitleri (Human IL-1 β ELISA Kit, Elabscience, Inc., Houston, TX, ABD, Human TNF- α ELISA Kit, Elabscience, Inc., Houston, TX, ABD, GİPP-A ultrasensitive ELISA Kit, DRG International, NJ, ABD) kullanıldı (Şekil 9). Tükürük ve serum örnekleri analiz gününde -80°C'lik dolaptan çıkarılıp çözünmeleri için 30 dk oda sıcaklığında bekletildi. Tükürük örnekleri 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra (Şekil 10), serum örnekleri ise hemen analize alındı.



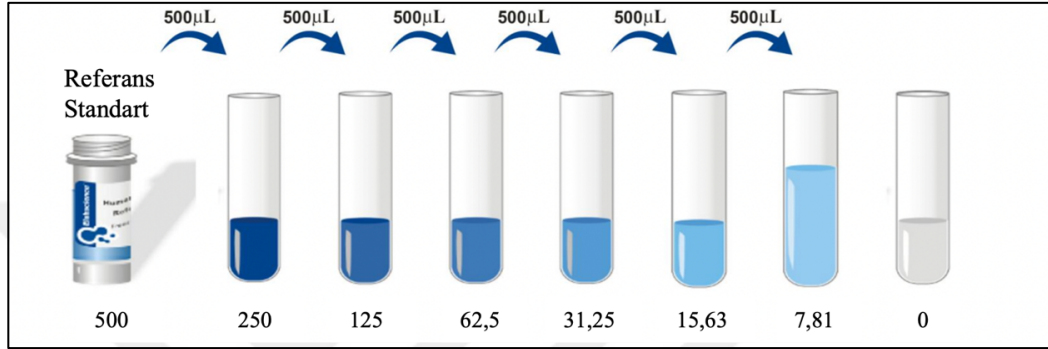
Şekil 8. ELISA kitleri; a. Elabscience IL-1 β ELISA kiti, b. Elabscience TNF- α ELISA kiti, c. DRG International GİPP-A ELISA kiti



Şekil 9. Tükürük örneklerinin analiz öncesi santrifüj işlemi

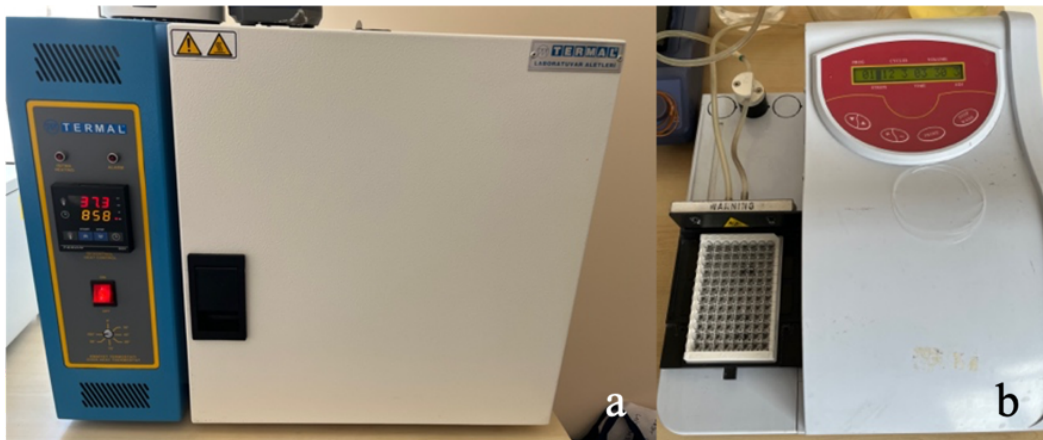
5.8.1 Tükürük ve serum IL-1 β seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti içindeki IL-1 β referans standartına 1,0 ml seyreltici solüsyon eklendi. İlk standart 500 pg/ml olarak belirlendi. Dilüsyon işlemi için ayrılan 7 adet ria tüpüne 500 μ l seyreltici solüsyon eklendi. Hazırlanan ilk standart çözeltiden birinci tüpe 500 μ l ilave edildikten sonra karıştırılarak 250 pg/ml konsantrasyonda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 500 μ l aktarımı sonucu sırasıyla 250; 125; 62,5; 31,25; 15,63; 7,81 pg/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı, son tüp boş bırakıldı (Şekil 11).



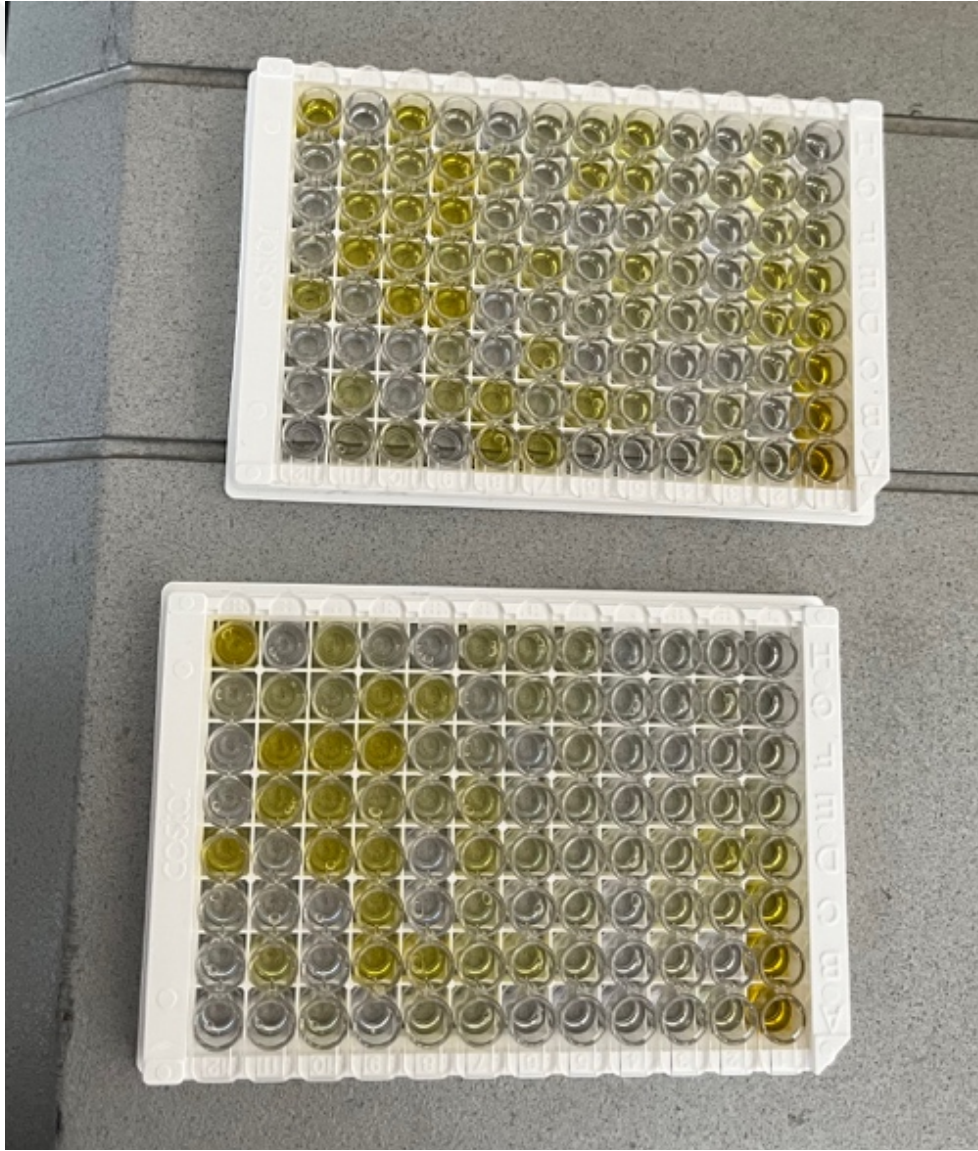
Şekil 10. IL-1 β için standart dilüsyon işlemi

Otomatik pipet ile 96 kuyucuklu plakada bulunan kuyucuklara her bir standarttan 100 μ l olacak şekilde koyuldu ve bir kuyucuk boş bırakıldı. Ardından kalan kuyucuklara 90 μ l deney tampon solüsyonu sonrasında 10 μ l tükürük veya serum örneği eklendi. Plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37 °C 90 dk inkübasyona bırakıldı (Şekil 12a). Plakalar içindeki sıvılar inkübasyon işlemi sonrasında otomatik yıkama cihazı ile yıkanarak uzaklaştırıldı (Şekil 12b).



Şekil 11. Biyokimyasal analizde kullanılan cihazlar a. etüv cihazı. b. otomatik yıkama cihazı

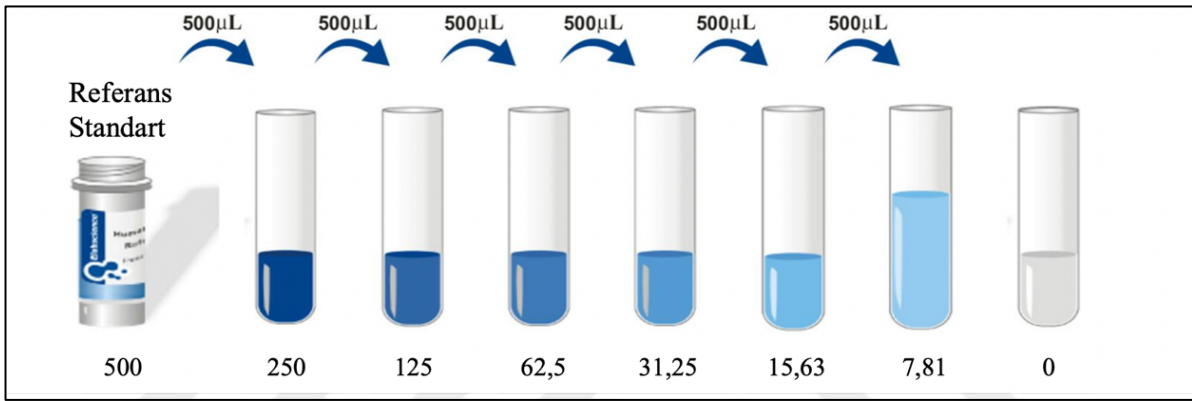
Ardından plaka bir kâğıt havlu üzerinde vurularak içinde sıvı kalmaması sağlandı. Bu işlem deney boyunca her yıkama işleminde tekrar edildi. Her bir kuyucuğa 100 µl biotin ile işaretlenmiş anti IL-1 β antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37 °C 60 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkma cihazı ve tampon çözeltisi kullanılarak 3 kere yıkandı. Yıkama sonrasında her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat solüsyonu ilave edildi, yapışkan bant ile kapatılıp 37 °C 37 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi 5 kere tekrar edildi. Yıkama sonrasında 90 µl substrat çözeltisi kuyucuklara eklenip 37 °C 15 dk boyunca karanlıkta inkübasyona bırakıldı. 15 dk sonrasında reaksiyonu durdurmak için 50 µl durdurma solüsyonu kuyucuklara ilave edildi, maviden sarıya renk değişimi takip edildi (Şekil 13).



Şekil 12. Durdurma solüsyonu ekledikten sonra plakanın görüntüsü

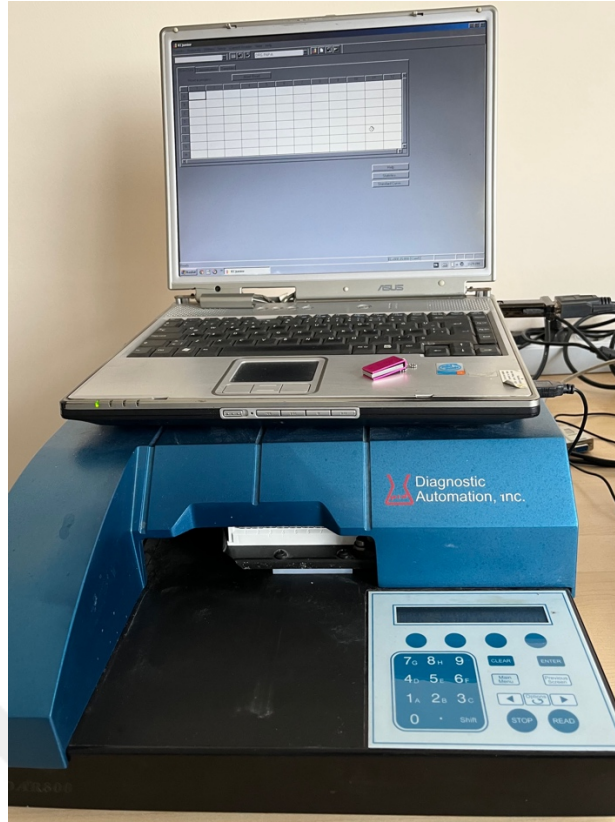
5.8.2. Tükürük ve serum TNF- α seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti içindeki TNF- α referans standartına 1,0 ml seyreltici solüsyon eklendi. İlk standart 500 pg/ml olarak belirlendi. Dilüsyon işlemi için ayrılan 7 adet ria tüpüne 500 μ l seyreltici solüsyon eklendi. Hazırlanan ilk standart çözeltiden birinci tüpe 500 μ l ilave edildikten sonra karıştırılarak 250 pg/ml konsantrasyonda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 500 μ l aktarımı ile sırasıyla 250; 125; 62,5; 31,25; 15,63; 7,81 pg/ml konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı, son tüp boş bırakıldı (Şekil 14). Otomatik pipet ile 96 kuyucuklu plakada bulunan kuyucuklara her bir standarttan 100 μ l olacak şekilde koyuldu ve bir kuyucuk boş bırakıldı. Ardından kalan kuyucuklara 90 μ l deney tamponu solüsyonu sonrasında 10 μ l tükürük veya serum örneği eklendi.



Şekil 13. TNF- α için standart dilüsyon işlemi

Plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve 37 °C 90 dk inkübasyona bırakıldı. Plakalar içindeki sıvılar inkübasyon işlemi sonrasında otomatik yıkama cihazı ile uzaklaştırıldı. Ardından plaka bir kâğıt havlu üzerinde vurularak içinde sıvı kalmaması sağlandı. Bu işlem deney boyunca her yıkama işleminde tekrar edildi. Her bir kuyucuğa 100 μ l biotin ile işaretlenmiş anti TNF- α antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı 37 °C 60 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama cihazı ve tampon çözeltisi kullanılarak 3 kere yıkandı. Yıkama sonrasında her bir kuyucuğa 100 μ l HRP konjugat solüsyonu ilave edildi, yapışkan bant ile kapatılıp 37 °C 37 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi 5 kere tekrar edildi. Yıkama sonrasında 90 μ l substrat çözeltisi kuyucuklara eklenip 37 °C 15 dk boyunca karanlıkta inkübasyona bırakıldı. 15 dk sonrasında reaksiyonu durdurmak için 50 μ l durdurma solüsyonu kuyucuklara ilave edildi, maviden sarıya renk değişimi takip edildi. Sarı rengin görülmesinden 15 dk sonra tüm plakalar ELISA okuyucuya (Diagnostic Automation INC, DAR 800 microplate reader, Woodland Hills, CA, ABD) (Şekil 15) yerleştirildi ve 450 nm'deki absorbans değerleri spektrofotometrik ölçüm ile okundu.



Şekil 14. ELISA okuyucu

5.8.3. Tükürük ve serum GİPP-A seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti içindeki standart solüsyonu hazırlandıktan sonra kontrol solüsyonu, tükürük veya serum örnekleri tek kullanımlık uçlarla 10 µl olacak şekilde kuyucuklara dağıtıldı. Ardından her kuyucuğa 100 µl tampon solüsyonu eklendi ve 10 sn boyunca karışmaları beklendi. Plakaların üzeri kapatılmadan oda sıcaklığında 30 dk inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar seyreltilmiş yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Ardından plaka bir kâğıt havlu üzerinde vurularak içinde sıvı kalmaması sağlandı. Her kuyucuğa 100 µl konjugat solüsyonu eklendi oda sıcaklığında 30 dk inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar seyreltilmiş yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Ardından plaka bir kâğıt havlu üzerinde vurularak içinde sıvı kalmaması sağlandı. Her kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona bırakıldı. Enzimatik reaksiyonu durdurmak için 100 µl durdurma solüsyonu eklendi. 10 dk sonra tüm plakalar ELISA okuyucuya yerleştirildi ve 450 nm'deki absorbans değerleri spektrofotometrik ölçüm ile okundu.

5.10. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS paket programı (IBM SPSS Statistics for Windows, version 24.0. Win64 IBM Inc, ABD) kullanıldı. Klinik ve biyokimyasal veriler medyan, min-maks, ort ve standart sapma olarak verildi. Verileri dağılımına *Shapiro Wilk* testi kullanılarak bakıldı. Bulgular normal dağılım göstermediği için gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda *Kruskal Wallis* testi ve anlamlılık tespit edilen parametrelerin gruplar arası ikili karşılaştırmasında *Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Grup içi çoklu karşılaştırmada *Friedman* testi ve anlamlılık çıkan parametrelerin grup içi ikili karşılaştırması *Bonferroni* düzeltmeli *Wilcoxon* testi kullanılarak yapıldı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlara *Spearman* korelasyon testi ile bakıldı. Biyokimyasal verilerin periodontal hastalık ile ilişkisi lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Çalışmaya yaşları 27 ile 49 arası değişen 37'si kadın, 47'si erkek olmak üzere toplam 84 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik verileri Tablo 4'te gösterilmektedir. Bireylerin yaş ortalaması sağlıklı grupta $39,89 \pm 6,99$, E3-DB-P grubunda $42,73 \pm 6,92$ ve E3-DB-P grubunda $41,14 \pm 6,49$ olarak hesaplandı. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde dağılımın benzer olduğu bulundu ($p > 0,05$). Periodontitisli bireylerde toplam diş sayısı sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu ($p < 0,01$). E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında toplam diş sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

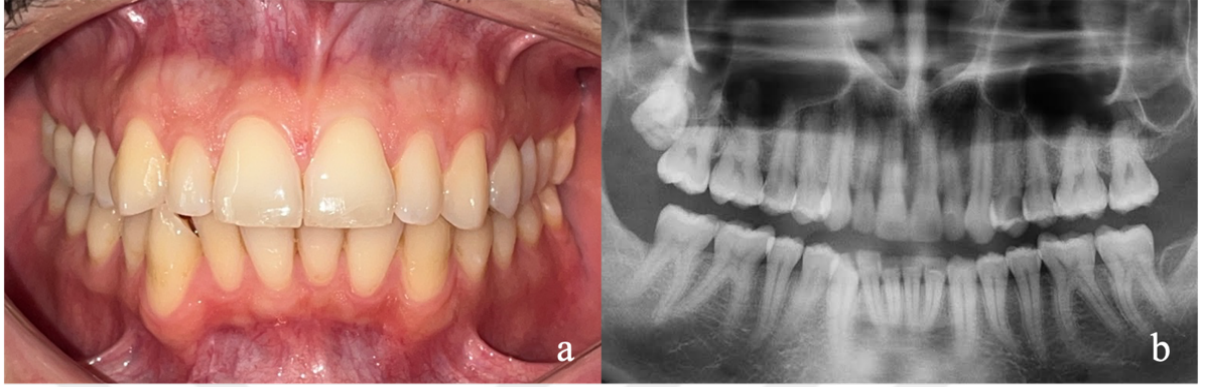
Tablo 4. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

Gruplar				
	PS N=28	E3-DB-P N=28	E3-DC-P N=28	p*
Yaş				
Ort±SS	39,89±6,99	42,73±6,92	41,14±6,49	0,305
Medyan	40,50	44,00	39,50	
(min-max)	(27-49)	(30-52)	(30-55)	
Cinsiyet n (%)				
Kadın	16 (57,1)	11 (39,3)	10 (35,7)	0,143
Erkek	12 (42,9)	17 (60,7)	18 (64,3)	
Toplam Diş Sayısı				
Ort±SS	27,35±1,52	25,66±2,39	25,64±1,66	0,000
Medyan	28	27	26	
(min-max)	(22-28)	(22-28)	(22-28)	

Ort.: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, PS: periodontal sağlıklı, E3-DB-P: evre III derece B periodontitis, E3-DC-P: evre III derece C periodontitis, *Kruskal Wallis veya Chi-square testi, $p < 0,05$.

6.2. Klinik Veriler

Çalışmada yer alan 3 gruba ait temsili birer hastanın CPT öncesi ve sonrası ağız içi klinik görüntüsü ile başlangıç radyografisi Şekil 16, 17 ve 18’de görülmektedir.



Şekil 15. Sağlıklı gruba ait bir hastanın a. ağız içi klinik görüntüsü, b. radyografik görüntüsü



Şekil 16. E3-DB-P grubu bir hastanın a. CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, b. CPT öncesi radyografik görüntüsü, c. CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, d. CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü



Şekil 17. E3-DC-P grubu bir hastanın a. CPT öncesi ağız içi klinik görüntüsü, b. CPT öncesi radyografik görüntüsü, c. CPT sonrası 1. ay ağız içi klinik görüntüsü, d. CPT sonrası 3. ay ağız içi klinik görüntüsü

Çalışmaya katılım gösteren bireylerin periodontal klinik parametrelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmektedir. Başlangıç Pİ, Gİ, SK yüzdesi, SD ve KAS değerlerinde yapılan gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda başlangıç PI değeri, PS grubunda E3-DB-P ve E3-DC-P grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken ($p=0,000$), periodontitis grupları arasında benzer bulundu ($p=0,087$). Pİ değerlerinin gruplar arası 1. ay karşılaştırılmasında E3-DB-P grubunun Pİ değeri E3-DC-P'dan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulunurken ($p=0,005$), 3. ay karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,289$). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında Pİ değerlerinin grup içi karşılaştırılmasında 1. ve 3. aylarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,0001$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki değişimin E3-DB-P grubunda E3-DC-P grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,019$).

Başlangıç Gİ ve SK yüzdesi PS grubunda, E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarından düşük olduğu saptandı ($p<0,0001$), E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arası karşılaştırmada Gİ ve SK yüzdesinin benzer olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,318$ ve $p=0,170$). Gİ ve SK yüzdesinin gruplar arası 1.ve 3. ay karşılaştırılmasında E3-DB-P ve E3-DC-P arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında Gİ ve SK yüzdesi başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azaldı ($p<0,0001$). E3-DB-P ve E3-DC-P

gruplarında başlangıç ve CPT sonrası 3. ay arasındaki Gİ ve SK yüzdesi değerlerindeki değişim benzerdi (sırasıyla, $p=0,493$ ve $p=0,709$).

Başlangıç SD ve KAS değerlerinin, PS grubunda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0,0001$). Başlangıç SD değeri E3-DC-P grubunda E3-DB-P grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunurken ($p=0,007$), KAS değerinin ise E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer olduğu görüldü ($p=0,034$). SD değerinin CPT sonrası 1. ve 3. aylarda E3-DC-P grubunda E3-DB-P başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,012$). KAS değeri CPT sonrası 1. ayda E3-DC-P grubunda E3-DB-P göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken ($p=0,003$), 3. ayda E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,105$). E3-DB-P ve E3-DC-P grupları SD ve KAS başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azaldı ($p<0,0001$). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında başlangıç ve CPT sonrası 3. ay arasındaki SD ve KAS değerlerindeki değişim benzerdi (sırasıyla $p=0,901$ ve $p=1,000$).

Tablo 6’da E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında SD 4-6 mm, SD> 6 mm ve SD $\geq$ 5 mm+SK olan bölgelerin yüzdesinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması gösterilmektedir. Başlangıç SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi E3-DB-P grubunda E3-DC-P grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,033$). SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi 1. ayda iki grup arasında benzer bulunurken ($p=0,190$), 3. ayda E3-DC-P grubunda E3-DB-P grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,021$). Her iki grupta da SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesinin CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü ($p<0,0001$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişim E3-DB-P grubunda E3-DC-P grubuna göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0,001$).

SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesinin başlangıç, 1 ve 3. aylarda E3-DC-P grubunda E3-DB-P grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Her iki grupta da SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesinin CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü ($p=0,000$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki SD>6mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişim E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında benzer bulundu ($p=0,143$).

SD $\geq$ 5 mm+SK olan bölgelerin yüzdesi başlangıçta E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer bulunurken ($p=0,071$), 1. ve 3. aylarda E3-DC-P grubunda daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,016$ ve $p=0,004$). SD $\geq$ 5 mm+SK olan bölgelerin yüzdesinde E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,0001$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki SD $\geq$ 5 mm+SK olan bölgelerin yüzdesindeki değişimin E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında benzer olduğu görüldü ($p=0,641$).

Tablo 5. Tüm çalışma gruplarının klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Zaman	PS (a) n=28 Ort±SS Medyan (min-max)	E3-DB-P (b) n= 28 Ort±SS Medyan (min-max)	E3-DC-P (c) n=28 Ort±SS Medyan (min-max)	(a-b-c) p*	(a-b) p**	(a-c) p**	(b-c) p**
Pİ	0. gün	0,10±0,06 0,11 (0,00-0,27)	2,34±0,26 2,28(2,02-2,93)	2,23±0,40 2,11 (1,54-3,00)	0,000	0,000	0,000	0,087
	1. ay		0,17±0,14 [‡] 0,16 (0,00-0,50)	0,27±0,26 [‡] 0,20 (0,00-0,83)				0,005
	3. ay		0,10±0,12 [‡] 0,06 (0,00-0,41)	0,19±0,16 [‡] 0,17 (0,00-0,68)				0,289
	p [†]	-	p<0,0001	p<0,0001				
	Δ0-3	-	2,44±0,28 2,19 (1,94-2,85)	2,04±0,42 1,98 (1,37-2,93)				0,019
Gİ	0. gün	0,06±0,03 0,07 (0,00-0,11)	1,80±0,27 1,75 (1,34-2,40)	1,84±0,22 1,89 (1,27-2,08)	0,000	0,000	0,000	0,318
	1. ay		0,16±0,12 [‡] 0,11 (0,03-0,54)	0,19±0,13 [‡] 0,18 (0,03-0,48)				0,400
	3. ay		0,08±0,08 [‡] 0,07 (0,00-0,33)	0,10±0,10 [‡] 0,08 (0,00-0,40)				0,434
	p [†]	-	p<0,0001	p<0,0001				
	Δ0-3	-	1,71±0,28 1,67 (1,21-2,39)	1,73±0,23 1,78(1,27-2,04)				0,493
SK (%)	0. gün	6,44±1,75 6,55 (1,92-9,26)	74,87±18,94 73,49 (47,02-100,00)	80,03±22,15 89,30 (26,67-100,00)	0,000	0,000	0,000	0,170
	1. ay		14,53±7,98 [‡] 12,96 (3,47-31,41)	21,87±14,26 [‡] 19,05 (2,67-48,72)				0,058
	3. ay		11,05±5,95 [‡] 10,49 (2,27-26,19)	14,93±9,49 [‡] 13,73(1,00-40,12)				0,071
	p [†]	-	p<0,0001	p<0,0001				
	Δ0-3	-	63,81±17,42 63,19 (38,69-87,68)	65,10±19,50 70,40 (21,34-90,38)				0,709
SD (mm)	0. gün	1,85±0,17 1,83 (1,51-2,32)	3,94±0,53 3,71 (3,37-4,94)	4,34±0,80 4,15 (2,81-5,79)	0,000	0,000	0,000	0,007
	1. ay		2,67±0,38 [‡] 2,77 (1,98-3,35)	3,20±0,77 [‡] 3,25 (1,94-4,42)				0,004
	3. ay		2,41±0,43 [‡] 2,48 (1,47-3,06)	2,77±0,68 [‡] 2,74 (1,24-3,76)				0,012
	p [†]	-	p<0,0001	p<0,0001				
	Δ0-3	-	1,52±0,57 1,52 (0,66-2,50)	1,57±0,71 1,40 (0,44-3,05)				0,901
KAS (mm)	0. gün	1,85±0,18 1,84 (1,52-2,32)	4,36±0,67 4,16 (3,60-5,85)	4,70±1,16 4,47 (1,69-6,66)	0,000	0,000	0,000	0,034
	1. ay		3,28±0,67 [‡] 3,19 (2,20-5,25)	3,96±1,05 [‡] 3,55 (2,04-5,86)				0,003
	3. ay		3,07±0,68 [‡] 2,97 (1,89-4,92)	3,35±1,46 ^{‡§} 3,31 (0,02-5,42)				0,105
	p [†]	-	p<0,0001	p<0,0001				
	Δ0-3	-	1,29±0,67 1,21 (0,29-2,50)	1,35±1,32 1,14 (1,26-4,14)				1,000

Ort: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, PS: periodontal sağlıklı, E3-DB-P: evre III derece B periodontitis, E3-DC-P: evre III derece C periodontitis, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, **Kruskal Wallis* testi, ** Bonferroni düzeltilmeli *Mann-Whitney-U* testi, [†]*Friedman* testi, [‡]başlangıca göre anlamlı fark, [§]1. aya göre anlamlı fark, p<0,05.

Tablo 6. E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının SD=4-6 mm, SD>6 mm ve SD≥5 mm+SK bölgelerin yüzdelerinin karşılaştırılması

	Zaman	E3-DB-P n= 28 Ort±SS Medyan (min-max)	E3-DC-P n=28 Ort±SS Medyan(min-max)	p [*]
SD=4-6 mm (%)	0. gün	42,00±11,68 42,00 (23,00-66,00)	34,64±10,17 36,50 (12,00-46,00)	0,033
	1. ay	24,53±21,85 [‡] 16,00 (5,00-80,00)	25,79±13,53 [‡] 28,00 (7,00-51,00)	0,190
	3. ay	9,93±8,12 ^{‡§} 10,00 (0,00-26,00)	17,14±12,13 ^{‡§} 15,00 (1,00-40,00)	0,021
	p [†]	0,000	0,000	
	Δ0-3	31,86± 15,30 35,00 (8,00-66,00)	17,50±13,95 14,50 (5,00-39,00)	0,001
SD>6 mm (%)	0. gün	11,00±6,87 12,00(1,00-21,00)	17,93±11,57 15,50 (2,00-40,00)	0,039
	1. ay	1,67±1,91 [‡] 1,00 (0,00-6,00)	8,79±10,79 [‡] 6,00 (0,00-40,00)	0,010
	3. ay	0,60±0,96 ^{‡§} 0,00 (0,00-3,00)	3,07±3,76 ^{‡§} 0,50 (0,00-10,00)	0,031
	p [†]	0,000	0,000	
	Δ0-3	10,67± 6,51 11,00 (1,00-20,00)	14,85±9,69 13,50 (2,00-30,00)	0,143
SD≥5 mm+SK (%)	0. gün	30,33±15,42 24,07 (17,00-63,00)	37,94±19,00 39,11 (5,00-70,00)	0,071
	1. ay	3,02±2,94 [‡] 2,39 (0,00-9,00)	7,99±7,01 [‡] 7,35 (0,00-19,00)	0,016
	3. ay	2,41±2,78 [‡] 1,78 (0,00-9,00)	5,79±4,87 [‡] 4,93 (0,00-14,00)	0,004
	p [†]	0,000	0,000	
	Δ0-3	27,92±14,23 20,83 (14,01-57,74)	32,15±18,52 35,12 (1,64-58,76)	0,641

Ort.: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, E3-DB-P: evre III derece B periodontitis, E3-DC-P: evre III derece C periodontitis, SD: sondalama derinliği, SK: sondlamada kanama, *Mann-Whitney-U testi, †Friedman testi, ‡başlangıca göre anlamlı fark, §1. aya göre anlamlı fark, p<0,05.

6.3. Biyokimyasal Veriler

Çalışma gruplarına ait tükürük ve serum IL-1β, TNF-α ve GİPP-A verileri Tablo 7’de gösterilmektedir. Başlangıç tükürük IL-1β seviyesi PS grubunda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarından daha düşük bulundu (p<0,05). Başlangıç, 1. ve 3. aylardaki tükürük IL-1β seviyesi E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer bulundu (sırasıyla p=0,720, p=0,575 ve p=0,373). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında başlangıç ile CPT sonrası 1. ve 3 aylarda tükürük IL-1β seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (sırasıyla p=0,000, p=0,004). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki tükürük IL-1β seviyesindeki değişim ise E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer tespit edildi (p=0,327).

Başlangıç tükürük TNF-α seviyesi tüm gruplar arasında benzer bulundu (p=0,365). Tükürük TNF-α seviyeleri CPT sonrası 1. ve 3. aylarda E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer

olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,106$ ve $p=0,125$). Tükürük TNF- α seviyelerinde başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. aylarda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi (sırasıyla $p=0,208$ ve $p=0,190$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki tükürük TNF- α seviyesindeki değişimin E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer olduğu görüldü ($p=0,234$).

Tükürük GİPP-A seviyesinin başlangıçta PS grubunda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0,000$). Başlangıç, 1. ve 3. aylardaki tükürük GİPP-A seviyeleri E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer bulundu (sırasıyla, $p=0,300$, $p=0,262$ ve $p=0,575$). Tükürük GİPP-A seviyesinde E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0,000$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay tükürük GİPP-A seviyesindeki değişimin ise E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer olduğu tespit edildi ($p=0,455$).

Serum IL-1 β seviyesinin başlangıçta PS grubunda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0,000$). Başlangıç serum IL-1 β seviyesinde E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,020$). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının IL-1 β seviyeleri CPT sonrası 1. ve 3. aylarda benzer bulundu (sırasıyla, $p=0,055$ ve $p=0,116$). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında serum IL-1 β seviyelerinde başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,131$ ve $p=0,065$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay serum IL-1 β seviyesindeki değişimin E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında benzer olduğu gözlemlendi ($p=0,084$).

Serum TNF- α seviyesinin başlangıçta PS grubunda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,003$). Başlangıç, CPT sonrası 1. ve 3. aylarda serum TNF- α seviyeleri E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer bulundu (sırasıyla, $p=0,349$, $p=0,662$ ve $p=0,706$). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında başlangıç ile CPT sonrası 1. ve 3 aylardaki serum TNF- α seviyelerinde grup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0,105$ ve $p=0,857$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay serum TNF- α seviyesindeki değişimin E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında benzer olduğu tespit edildi ($p=0,143$).

Başlangıç serum GİPP-A seviyesi PS grubunda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarından daha düşük bulundu ($p=0,000$). E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arası başlangıç, 1. ve 3. ay serum GİPP-A seviyeleri benzer bulundu (sırasıyla, $p=0,102$, $p=0,084$ ve $p=0,117$). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında başlangıç ile CPT sonrası 1. ve 3 aylarda serum GİPP-A seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ($p=0,0001$). Başlangıç ile CPT sonrası 3. ay arasındaki serum GİPP-A seviyesindeki değişim E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer bulundu ($p=0,401$).

Tablo 7. Tüm çalışma gruplarının tükürük ve serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

	Zaman	PS (a) n=28 Ort±SS Medyan (min-max)	E3-DB-P (b) n= 28 Ort±SS Medyan (min-max)	E3-DC-P (c) n=28 Ort±SS Medyan (min-max)	(a-b-c) p [*]	(a-b) p ^{**}	(a-c) p ^{**}	(b-c) p ^{**}
Tükürük IL-1β (pg/ml)	0. gün	31,38±29,70 17,54 (7,81-129,63)	88,20±71,29 51,47 (7,86-244,99)	75,79±89,51 52,45 (7,90-496,78)	0,000	0,000	0,001	0,720
	1. ay		27,16±10,89 [‡] 31,16 (7,88-43,52)	38,78±30,82 [‡] 29,47 (7,95-124,12)				0,575
	3. ay		21,89±17,59 [‡] 13,60 (7,81-59,37)	29,28±31,01 [‡] 20,22 (7,81-126,34)				0,373
	p [†]	-	0,000	0,004				
	Δ0-3	-	-66,29±70,35 -39,71(-230,04-21,56)	-46,50±98,48 -43,21 (-470,59-76,46)				0,327
Tükürük TNF-α (pg/ml)	0. gün	16,22±14,26 9,77 (7,81-76,18)	11,79±4,27 11,02 (7,83-42,03)	21,17±18,50 14,01 (7,86-82,00)	0,365	-	-	-
	1. ay		11,80 ±4,25 10,88 (7,86 -23,98)	21,19±18,47 14,51 (7,84-81,87)				0,106
	3. ay		11,78±4,26 10,72 (7,81-23,88)	21,14±18,51 14,01 (7,81-82,00)				0,125
	p [†]	-	0,208	0,190				
	Δ0-3	-	0,005±0,27 -0,02(-0,52-0,75)	-0,01±0,00 -0,01(-0,03-0,01)				0,234
Tükürük GİPP-A (ng/ml)	0. gün	15,81±8,91 12,89 (11,32-51,99)	21,79±4,29 22,45 (11,77-48,32)	22,43±8,59 21,84 (11,91-42,86)	0,000	0,000	0,000	0,300
	1. ay		16,33 ±3,59 [‡] 3,59 (12,00 -24,76)	16,01±3,97 [‡] 15,41 (11,32-26,73)				0,262
	3. ay		16,83±1,87 [‡] 17,18 (12,54-19,54)	17,84±6,09 [‡] 16,50 (11,56-38,12)				0,575
	p [†]	-	0,000	0,000				
	Δ0-3	-	-6,73±9,61 -5,01 (-32,58-7,43)	-4,59±8,53 -4,85 (-25,18-15,39)				0,455
Serum IL-1β (pg/ml)	0. gün	16,47±8,67 13,31 (7,81-39,56)	34,09±23,68 26,27 (7,98-90,67)	42,12±15,83 44,54 (11,74-79,74)	0,000	0,000	0,000	0,020
	1. ay		34,40±23,68 26,13 (7,93)-91,47)	40,84±16,11 42,68 (7,96-78,91)				0,055
	3. ay		33,50±23,37 26,51 (7,81-89,42)	38,65±15,61 [‡] 38,68 (7,81-67,81)				0,116
	p [†]	-	0,131	0,065				
	Δ0-3	-	-0,59±2,14 -0,02(-8,50-3,03)	-3,47±11,25 -2,83(-30,32-22,16)				0,084
Serum TNF-α (pg/ml)	0. gün	17,82±13,46 13,52 (7,81-75,18)	56,50±45,08 52,78 (8,03-136,59)	48,08±54,82 38,10 (7,89-227,61)	0,003	0,000	0,000	0,349
	1. ay		28,76±14,83 27,39 (8,11-61,66)	57,95±57,25 30,24 (7,98-157,93)				0,662
	3. ay		40,23±38,76 11,69 (7,81-125,12)	34,42±30,11 24,29 (7,81-123,72)				0,706
	p [†]	-	0,105	0,857				
	Δ0-3	-	-16,11±43,82 -4,48 (-83,35-76,01)	-13,51±57,83 -2,81 (-204,20-57,67)				0,143
Serum GİPP-A (ng/ml)	0. gün	17,13±3,68 17,31 (11,30-28,16)	21,45±5,74 21,95 (11,95-34,90)	21,64±6,39 21,53 (12,14-34,20)	0,000	0,000	0,000	0,102
	1. ay		17,61±3,49 [‡] 17,05 (12,68-24,42)	18,35±4,02 [‡] 17,79 (12,68-24,42)				0,084
	3. ay		17,93±3,44 ^{‡§} 17,45 (11,73-26,73)	18,78±4,26 ^{‡§} 18,11 (11,73-26,46)				0,117
	p [†]	-	0,0001	0,0001				
	Δ0-3	-	1,21±2,95 0,00 (-5,48-7,14)	1,87±3,21 0,14 (-1,55-9,78)				0,401

Ort.: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, PS:periodontal sağlıklı, E3-DB-P: evre III derece B periodontitis, E3-DC-P: evre III derece C periodontitis, IL-1β: interlökin-1 beta, TNF-α: tümör nekroz faktör alfa, GİPP-A: gebelikte ilişkili plazma protein-A, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre, **Kruskal Wallis* testi, **Bonferroni düzeltilmeli *Mann-Whitney-U* testi, †*Friedman* testi, ‡başlangıca göre anlamlı fark, §1. aya göre anlamlı fark, p<0,05.

6.4. Korelasyonlar

6.4.1. Tüm bireylerin başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Tüm çalışma gruplarının başlangıç klinik ve biyokimyasal parametrelerinin korelasyonları Tablo 8’de gösterilmektedir. Başlangıç tükürük IL-1 β ve GİPP-A seviyeleri ile Pİ, Gİ, SD ve KAS arasında pozitif korelasyonlar saptandı ($p<0,05$ veya $p<0,01$). Başlangıç tükürük TNF- α seviyesi ile klinik parametreler arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Başlangıç serum IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyeleri ile Pİ, Gİ, SK yüzdesi, SD ve KAS arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$ veya $p<0,01$). Başlangıç tükürük IL-1 β seviyesi ile tükürük TNF- α , tükürük GİPP-A, serum IL-1 β ve serum TNF- α seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı ($p<0,05$). Serum IL-1 β seviyesi ile tükürük GİPP-A seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 8. Tüm bireylerin başlangıç klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Başlangıç n=84	Tükürük IL-1 β (pg/ml) r	Tükürük TNF- α (pg/ml) r	Tükürük GİPP-A (ng/ml) r	Serum IL-1 β (pg/ml) r	Serum TNF- α (pg/ml) r	Serum GİPP-A (ng/ml) r
Pİ	,445**	,177	,411**	,369**	,417**	,425**
Gİ	,439**	,026	,376**	,461**	,272**	,296**
SK (%)	,452	,106	,385**	,409**	,392**	,423**
SD (mm)	,426**	,180	,383**	,580**	,325**	,226*
KAS (mm)	,383**	,157	,379**	,395**	,257*	,371**
Tükürük IL-1 β (pg/ml)		,220*	,256*	,268*	,274*	,210
Tükürük TNF- α (pg/ml)			-,044	,038	,175	,030
Tükürük GİPP-A (ng/ml)		-		,250*	,074	-,068
Serum IL-1 β (pg/ml)					-,007	,013
Serum TNF- α (pg/ml)						,204
Serum GİPP-A (ng/ml)						

r: korelasyon katsayısı, Pİ: plak indeksi, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, IL-1 β : interlökin-1 beta, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa, GİPP-A: gebelikle ilişkili plazma protein-A, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre, Spearman korelasyon testi, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

6.4.2. Tedavi gruplarının başlangıç ve 3. ay klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının başlangıç ve CPT sonrası 3. ay klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonları Tablo 9’da gösterilmektedir. CPT uygulanan periodontitis gruplarında başlangıç tükürük IL-1 β , tükürük GİPP-A, serum TNF- α ve serum GİPP-A seviyeleri ile tüm klinik parametreler arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Başlangıçta tükürük TNF- α seviyesi ile Pİ arasında pozitif korelasyon gözlenirken ($p<0,05$), CPT sonrası 3. ayda korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Başlangıçta serum IL-1 β seviyesi ile SD arasında pozitif korelasyon gözlenirken ($p<0,05$), CPT sonrası 3. ayda korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). CPT sonrası 3. ayda serum IL-1 β seviyesi ile SK yüzdesi ve KAS arasında negatif korelasyon tespit edilirken ($p<0,05$), başlangıçta anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). CPT sonrası 3. ayda serum GİPP-A seviyesi ile Gİ arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$).

Başlangıç tükürük IL-1 β seviyesi ile tükürük TNF- α seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p<0,01$), CPT sonrası 3. ayda tespit edilmedi ($p>0,05$). Tükürük GİPP-A seviyesi ile serum GİPP-A seviyesi arasında negatif korelasyon gözlenirken ($p<0,05$), CPT sonrası 3. ayda korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Başlangıç serum IL-1 β seviyesi ile serum TNF- α ve serum GİPP-A seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanırken ($p<0,05$), CPT sonrası 3. ayda korelasyon görülmedi ($p>0,05$).

6.5. Biyokimyasal Parametrelerin E3-DB-P ve E3-DC-P Hasta Grupları ile İlişkileri

Biyokimyasal parametrelerin çalışma grupları ile aralarındaki ilişkiler Tablo 10’da gösterilmektedir. Referans olarak sağlıklı grup seçilmiştir. Yaşa göre düzenlenmemiş ve düzenlenmiş verilerde E3-DB-P ile tükürük ve serum IL-1 β , tükürük ve serum GİPP-A ve serum TNF- α seviyelerinin ilişkili olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Yaşa göre düzenlenmemiş ve düzenlenmiş verilerde tükürük TNF- α seviyesi ile E3-DB-P arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Yaşa göre düzenlenmemiş ve düzenlenmiş verilerde E3-DC-P ile tükürük ve serum IL-1 β , tükürük ve serum GİPP-A ve serum TNF- α seviyelerinin ilişkili olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Yaşa göre düzenlenmemiş ve düzenlenmiş verilerde tükürük TNF- α seviyesi ile E3-DC-P arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının başlangıç ve CPT sonrası 3. aydaki klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Başlangıç (n=56)	Tükürük IL-1 β (pg/ml) r	Tükürük TNF- α (pg/ml) r	Tükürük GİPP-A (ng/ml) r	Serum IL-1 β (pg/ml) r	Serum TNF- α (pg/ml) r	Serum GİPP-A (ng/ml) r
Pİ	,211	,393**	,061	-,242	,252	,232
Gİ	,166	,046	-,033	,095	-,001	-,035
SK (%)	,167	,102	-,017	-,082	,170	,196
SD (mm)	,205	,195	-,021	,335*	-,006	-,188
KAS (mm)	,075	,136	-,066	-,028	-,114	,179
Tükürük IL-1 β (pg/ml)		,409**	,170	,100	,258	-,008
Tükürük TNF- α (pg/ml)			-,053	,012	,012	,005
Tükürük GİPP-A (pg/ml)				,065	,047	-,314*
Serum IL-1 β (pg/ml)					-,390**	-,460**
Serum TNF- α (pg/ml)						,075
Serum GİPP-A (pg/ml)						
Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ay (n=56)						
Pİ	-,067	,001	,033	-,202	,212	-,099
Gİ	,114	,049	,194	-,161	,112	-,324*
SK (%)	-,151	,204	,022	-,354**	,079	-,135
SD (mm)	,108	,323*	,251	,056	-,089	-,140
KAS (mm)	-,057	,128	-,144	-,128*	-,006	-,009
Tükürük IL-1 β (pg/ml)		,114	,146	,231	-,209	-,113
Tükürük TNF- α (pg/ml)			,181	,031	-,242	,212
Tükürük GİPP-A (pg/ml)				,010	-,113	-,048
Serum IL-1 β (pg/ml)					-,019	-,177
Serum TNF- α (pg/ml)						-,287*
Serum GİPP-A (pg/ml)						

r: korelasyon katsayısı, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SK: sondalamada kanama, SD: sondalama derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, IL-1 β : interlökin-1 beta, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa, GİPP-A: gebelikle ilişkili plazma protein-A, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre, Spearman korelasyon testi, *p<0,05, **p<0,01.

Tablo 10. Biyokimyasal parametrelerin, E3-DB-P ve E3-DC-P hastalıkları ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi

Biyokimyasal parametreler	E3-DB-P				E3-DC-P			
	Yaşa göre düzenlenmemiş Fark Oranı (%95 GA)	p	Yaşa göre düzenlenmiş Fark Oranı (%95 GA)	p	Yaşa göre düzenlenmemiş Fark Oranı (%95 GA)	p	Yaşa göre düzenlenmiş Fark Oranı (%95 GA)	p
Tükürük IL-1 β (pg/ml)	1,026 (1,008-1,044)	0,005	1,026 (1,009-1,043)	0,003	1,029 (1,009-1,049)	0,005	1,044 (1,009-1,139)	0,005
Tükürük TNF- α (pg/ml)	0,943 (0,872-1,020)	0,144	0,947 (0,877-1,022)	0,160	1,020 (0,985-1,056)	0,275	1,019 (0,984-1,056)	0,279
Tükürük GİPP-A (ng/ml)	1,124 (1,032-1,223)	0,007	1,127 (1,033-1,228)	0,007	1,114 (1,018-1,219)	0,019	1,115 (1,017-1,223)	0,020
Serum IL-1 β (pg/ml)	1,082 (1,025-1,142)	0,004	1,086 (1,026-1,148)	0,004	1,179 (1,087-1,280)	<0,0001	1,192 (1,091-1,302)	<0,0001
Serum TNF- α (pg/ml)	1,043 (1,015-1,072)	0,002	1,046 (1,017-1,076)	0,002	1,052 (1,015-1,091)	0,005	1,055 (1,016-1,095)	0,005
Serum GİPP-A (ng/ml)	1,207 (1,063-1,371)	0,004	1,214 (1,064-1,384)	0,004	1,196 (1,051-1,362)	0,007	1,207 (1,053-1,383)	0,007

GA: güven aralığı, IL-1 β : interlökin-1 beta, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa, GİPP-A: gebelikle ilişkili plazma protein-A, ng: nanogram, pg: pikogram, ml: mililitre, Multinomial lojistik regresyon analizi, referans grup: sağlıklı grup, p<0,05.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontal hastalıklar; dental biyofilm, konağın immün ve enflamatuvar yanıtı ile çeşitli risk faktörleri arasındaki etkileşimler sonucunda dişi destekleyen dokuların kaybına neden olan çok faktörlü hastalıklardır (Bartold & Van Dyke, 2013; Yu & Van Dyke, 2020). Periodontal hastalıkların etiyolojisi, biyofilmdeki patojen mikroorganizmalarla ilişkili olmasına rağmen doku yıkımı, mikrobiyal yüke karşı gelişen immün/ enflamatuvar cevapla da ilişkilidir (Han ve ark., 2007). Başlangıçta biyofilm ile konak yanıtı arasında bir denge bulunmaktadır. Ancak plak birikiminin artması ve patojen mikroorganizmaların konak savunmasını aşarak periodontal dokulara invazyonu sonucunda bu denge bozulur ve periodontal hastalıkların ilk aşaması olan gingivitis meydana gelir. Biyofilm tabakasının uzaklaştırılmaması ve gingival enflamasyonun devam etmesi durumunda ise periodontal dokularda hastalık ilerleyerek periodontitis halini alır (Lang ve ark., 2009; Page & Schroeder, 1976).

Periodontal enflamasyonun erken döneminde iltihabi yanıtının ilk basamağında yer alan PMNL salgıladıkları lizozomal enzimler ve proenflamatuvar moleküller ile periodontal doku yıkımına sebep olurlar. Periodontopatojenler ve/veya ürünleri konak dokusuna geçerek konağı, monosit-lenfosit ve sitokinler gibi enflamatuvar mediyatörlerin salınımı için uyarır (Oliver ve ark., 1993). IL-1 β , multifonksiyonel enflamatuvar bir mediyatördür. Adezyon moleküllerinin, vasküler endotel hücrelerine adezyonunu arttırarak, bağ dokusunda ve endotelde kemokin üretimini uyararak, diğer mediyatörlerin salımına yol açarak yumuşak ve sert dokuların yıkımında önemli rol oynar (Dinarello, 2009). IL-1 β 'nın, gingivitis ve periodontitiste vücut sıvılarında konsantrasyonlarının arttığı ve dokudaki seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Stashenko ve ark., 1991). Aynı zamanda IL-1 β , SD ve KAK gibi periodontal bölgeye spesifik klinik parametrelerle korelasyon göstermektedir (Engelbreton & Kocher, 2013). TNF- α diş eti fibroblastlarında apoptozu indükleyerek ve kolajenaz üretimini uyararak yumuşak dokuda, osteoklast gelişimini uyararak sert dokuda yıkıma neden olur. Buna ek olarak monositleri uyararak IL-1 β ve platelet aktive edici faktör üretimini stimüle eder (Sheikhi ve ark., 2000). Diş eti enflamasyonun ilerlemesiyle TNF- α 'nın seviyesi artmaktadır ve periodontitisli bireylerde yüksek seviyelerde tespit edilir (Heasman ve ark., 1993). Periodontitisli hastaların vücut sıvılarında IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlere yüksek miktarda rastlanması; bu sitokinlerin periodontal doku yıkımından sorumlu olabileceğini göstermektedir (Engelbreton & Kocher, 2013). GİPP-A, IGFBP-4 proteaz aktivitesi olan IGF-1 düzeyini arttırarak yara iyileşmesi, vasküler onarım ve kemik remodelinginde önemli rol alan bir mediatördür (İsmet Bulut ve ark., 2009). TNF- α ve IL-1 β insan dermis fibroblastlarından

GİPP-A gen ekspresyonunun ve protein salgılanmasını uyarır (Resch ve ark., 2004). Bilgimiz dahilinde, periodontitis hastalarında GİPP-A seviyesini değerlendiren bir çalışma olmamakla beraber yapılan çalışmalarda, stabil olmayan aterosklerotik plak bulunan akut koroner sendromlu (AKS) hastaların serum GİPP-A konsantrasyonlarının sistemik olarak sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (A. Bayes-Genis ve ark., 2001). Enflamasyon ve artmış ateroskleroz ile seyreden Diabetes mellitus, psoriasis, kronik böbrek hastalığı gibi birçok hastalıkta serum GİPP-A düzeylerinin aterosklerozun erken safhada saptanması için invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (A. Bayes-Genis ve ark., 2001; Li ve ark., 2017).

Sigara ve diyabet gibi risk faktörler periodontal hastalıklar ve durumların yeni sınıflamasına hastalığın ilerleme hızını değerlendirebilmek için dahil edilmesine rağmen oluşabilecek periodontal yıkımı, hastalığın aktivitesini ve ne zaman ortaya çıkacağını tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple, periodontal hastalıkların sınıflandırılmasına biyobelirteçlerin eklenmesi periodontal hastalığın aktif dönemlerinin, prognozunun tespiti ve periodontal tedavinin değerlendirilmesi açısından önemlidir (Tonetti ve ark., 2018). Çalışmamızda enflamasyona bağlı bağ dokusu kaybı ve alveolar kemik yıkımının olduğu periodontitis hastalarında, periodontal hastalıkların enflamatuvar sürecinin farklı aşamalarında rol alan, IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyeleri incelendi.

Yeni sınıflamada, KAK, RKK veya periodontal diş kaybı bakımından periodontitis şiddetine göre I, II, III, IV olmak üzere 4 evreye ayrılmıştır (Caton ve ark., 2018). Tedavinin etkinliğinin daha net ortaya koyulması amacıyla periodontitis şiddetinin ileri olduğu, en az 20 dişi olan, evre III hastaları çalışmaya dahil edildi. Evre IV periodontitis, evre III'den farklı olarak çiğneme disfonksiyonu olduğu için birden fazla disiplinin bir arada olduğu daha ileri tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır (Papapanou ve ark., 2018). Evre IV periodontitiste tedavi cevabını etkileyen diş mobiliteleri, dentisyonun kaybına neden olabilecek periodontal kaynaklı çoklu diş kayıpları ve okluzal boyutun azalması gibi periodontitisin tedavisini zorlaştıran faktörler nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi (Tonetti ve ark., 2018). Yeni sınıflamada periodontitis hastalığın ilerleme hızına göre A, B ve C olarak 3 dereceye ayrılmıştır (Caton ve ark., 2018). Çalışmamıza orta ve hızlı olarak ilerleme hızı farklı olan E3-DB-P ve E3-DC-P grupları dahil edilmiştir.

CPT, hastaya ağız hijyen eğitiminin verilmesi, el aletleri ve ultrasonik cihazlarla MDP ve diş taşı uzaklaştırılması amacıyla diş yüzey temizliği (DYT) ve kök yüzey düzleştirme (KYD) işlemlerinin yapılması ve gerektiği durumlarda antimikrobiyal ajanların uygulanmasını kapsamaktadır (Heitz-Mayfield ve ark., 2002). Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2020 yılında tedavi yöntemleri değerlendirilerek evre I, II, III periodontitis tedavisi için rehber

hazırlanmıştır (Sanz ve ark., 2020). DYT ve KYD işlemlerinin el aletleri veya sonik/ultrasonik aletler ile yapılmasını önermişlerdir. Subgingival lazer uygulamalarını, lokal veya sistemik non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımlarını önermediklerini, subgingival antiseptiklerin ve antibiyotiklerin kullanımının önerilmesi için yeterli kanıt olmadığı bildirmişleridir (Sanz ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda, periodontal hastalığı olan bireylerde CPT'nin proenflamatuvar sitokin seviyelerini azaltan, antienflamatuvar sitokin seviyelerini arttıran etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (Kinney ve ark., 2011; William M Sexton ve ark., 2011). Tüm bu bilgiler doğrultusunda periodontitise sahip hastalara ağız hijyen eğitimi, el aletleri ve ultrasonik cihazlarla DYT ve KYD işlemlerini içeren CPT uygulandı.

CPT'nin uygulanmasında farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bu yaklaşımlardan bir tanesi, 24 saat içinde CPT'nin tamamlandığı tüm ağız DYT ve KYD işlemidir. Tüm ağız DYT ve KYD uygulaması periodontal dokularda çok fazla hasar meydana getirerek aşırı proenflamatuvar mediyatör salgılanmasına ve bakteriyemiye sebep olabilir (Graziani ve ark., 2015). Quirynen ve ark. (M. Quirynen ve ark., 1995), tüm ağız DYT ve KYD işleminin dezavantajlarından dolayı bu uygulamaya ek olarak tüm ağız klorheksidinle dezenfeksiyonun yapıldığı diğer bir CPT uygulama yöntemi geliştirmişlerdir. Bu uygulamada da seans sayısı az ancak süreleri uzun ve mekanik işleme ilave olarak antimikrobiyal ajan kullanılmaktadır. CPT'de diğer uygulanan bir yöntem de DYT ve KYD'nin her hafta bir kadranda olacak şekilde 4 haftada yapılmasıdır (Badersten ve ark., 1984). Seans sayısının fazla olması, subgingival bakterilerin ağız içinde diğer bölgelerden rekolonize olması ve subgingival bölgelerde bakteri yükünün artması bu yöntemin dezavantajları arasında yer alır (Bollen ve ark., 1998; Cobb, 1996; Quirynen ve ark., 2006). Ancak, periodontal hastalıkla meydana gelen enflamasyona karşı gelişen konak cevabını arttırmaması, antimikrobiyal ajan kullanılmaması ve bakteriyemi riskinin düşük olmasından dolayı çalışmamızda bu CPT yöntemi tercih edildi.

Bilgimiz dahilinde, periodontal ve sistemik olarak sağlıklı bireyler, E3-DB-P ve E3-DC-P'e sahip hastalarda tükürük ve serum IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyelerini CPT öncesi ve sonrasını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, sağlıklı bireyler, E3-DB-P ve E3-DC-P hastalarda tükürük ve serum IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyelerini incelemek ve CPT'nin bu biyokimyasal moleküllerin seviyelerine etkisini değerlendirmek amaçlandı.

Çevresel, genetik ve kazanılmış risk faktörleri bireyin periodontopatojenlere verdiği immün yanıtta önemli rol oynamaktadır (Genco, 1992; Page & Kornman, 1997). Diyabet, obezite, metabolik sendrom, kanser, bazı solunum sistemi hastalıkları, osteoporöz, romatoid artrit, Alzheimer ve kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra kalsiyum ve D vitamini eksikliği gibi durumlar periodontal hastalıkları etkilemektedir (Genco & Borgnakke, 2013; Martínez-García

& Hernández-Lemus, 2021). Bu nedenle, bu çalışma popülasyonunu sistemik sağlıklı bireyler oluşturdu.

Sigara kullanımının çeşitli periodontopatojenlerin kolonizasyonunu arttırdığı, nötrofil fonksiyonlarında bozukluğa neden olarak sitokin salınımını etkilediği, periodonsiyumun kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olduğu ve doku tamirini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Genco & Borgnakke, 2013; Kinane, 2001).

Yapılan çalışmalar SD, KAS ve diş eti çekilmesi miktarının sigara içenlerde, daha önce sigara içen veya hiç içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (Calsina ve ark., 2002). Günlük içilen sigara sayısı ve sigara kullanım süresinin de periodontal ataşman kaybı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Haber & Kent, 1992; Martinez-Canut ve ark., 1995). Ayrıca sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde periodontal tedaviye verilen yanıtın daha zayıf olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Baumert Ah ve ark., 1994; Kinane, 2001). Sigara kullanımının kanda çeşitli akut faz proteinlerinin üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Tappia ve ark., 1995). Yeni periodontal hastalık sınıflamasında sigara kullanımı periodontitisin derecesini belirleyen bileşenlerden biri olarak sınıflamaya dahil edilmiştir (Tonetti ve ark., 2018). Bu bilgiler ışığında periodontitis hastalarının sınıflamasını değiştireceği ve konak yanıtını etkileyebileceğinden sigara içen bireyler çalışmamıza dahil edilmedi.

Sistemik antibiyotikler, kan yoluyla tüm oral dokulara ulaşarak diş eti bağ dokusuna invaze olan patojenlere etki ederler (Herrera ve ark., 2008; Teughels ve ark., 2020). Non-steroid anti-enflamatuvarlar periodontal dokularda prostaglandin E2 üretimini inhibe ederek konak yanıtını baskıladığından periodontal hastalık patogenezini etkileyen önemli bir ilaç grubu olarak öne çıkmıştır (Oduncuoglu ve ark., 2018; Offenbacher ve ark., 1992; Yen ve ark., 2008). Çeşitli immünsüpresif ve steroid ilaçların periodontal hastalıkta konak yanıtını etkilediği ve fenitoin, siklosporin, bazı kalsiyum kanal blokeri ilaçların ise diş eti büyümelerine neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (Seymour & Heasman, 1988). Sistemik ilaç kullanımının patojenlerin kolonizasyonu, periodonsiyum ve konak yanıtı üzerindeki olası etkileri nedeniyle çalışmamızda son 3 ay içerisinde herhangi bir sebeple antibiyotik tedavisi görmemiş, düzenli non-steroid anti-enflamatuvar, immünsüpresif, steroid veya diş eti büyümesine neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar dahil edildi.

Periodontal tedavi sonrası yapılan yeniden değerlendirme; DYT ve KYD işlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi, hastanın ağız hijyen seviyesinin kontrol edilmesi ve cerrahi periodontal tedavi ihtiyacının belirlenmesi amaçlarını taşımaktadır (Segelnick & Weinberg, 2006). Çalışmalar CPT sonrası bağlantı epiteli iyileşmesinin 2 haftada gerçekleştiğini ancak bağ dokusu tamirinin 8 haftaya kadar uzayabildiğini göstermiştir (Biagini ve ark., 1988; Waerhaug, 1978). Klinik ataşman kazancı ve SD azalmasına ilişkin en büyük değişikliklerin

tedaviyi takiben 4 hafta içinde meydana geldiği ancak dokuların olgunlaşma sürecinin 9 ila 12 aya kadar uzayabileceği bildirilmiştir (Biagini ve ark., 1988; Lowenguth & Greenstein, 1995; Waerhaug, 1978). Literatür göz önüne alınarak çalışmamızda başlangıçta tüm bireylerden ve CPT sonrası 3. ayda periodontitisli hastalardan klinik periodontal ölçümler yapıldı ve tükürük örnekleri toplandı.

Çalışmamızda periodontal hastalığın teşhis edilmesi ve CPT'nin etkinliğinin değerlendirilmesi için Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS'dan oluşan klinik periodontal parametreler kullanıldı. Bireylerin başlangıçta mevcut plak birikimini ölçmek ve CPT sonrası ağız hijyen seviyelerini değerlendirmek için Pİ kaydedildi (Silness & Loe, 1964). Diş eti enflamasyonunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametreler Gİ ve SK'dır. Loe ve Silness (Loe & Silness, 1963) tarafından geliştirilen Gİ diş etinin enflamasyon açısından görsel olarak değerlendirilerek 0-3 arasında skorlanmasıyla elde edilir. Periodontal sondun cep içerisine yerleştirilmesiyle ilgili bölgenin kanama “var” ya da “yok” şeklinde değerlendirildiği SK, Gİ'e kıyasla daha objektif bir parametredir (Ainamo & Bay, 1975). Serbest diş eti kenarı ile cep tabanı arası mesafe SD, cep tabanından mine-sement sınırına kadar olan mesafe ise KAS olarak tanımlanmaktadır (Ramfjord, 1959). SD mevcut hastalık aktivitesinin bir belirtici iken KAS hastalık öyküsü ve hastalık ilerlemesinin ölçütü olarak kabul edilir. Bu nedenle iki parametrenin periodontal yıkımın miktarını ölçmede birlikte kullanılması önerilmektedir (Page & Eke, 2007). Periodontal hastalığın şiddetini, aktivitesini ve tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek, tanı ve tedavi yöntemlerini geliştirmek için klinik parametrelere ek olarak farklı vücut sıvılarında analiz edilen biyobelirteçlerin kullanılması önerilmiştir (Korte & Kinney, 2016; Pussinen ve ark., 2007). Serum tüm doku ve organlar hakkında bilgi verebilen sistemik bir sıvıdır. Periodontitis kaynaklı oluşabilecek sistemik enflamatuvar yanıt hakkında bilgi verebilmektedir (D'Aiuto ve ark., 2005). Tükürük, bireylerden kolayca ve yeterli miktarda elde edilebilen, içeriğinde tükürük bezlerinin salgıları, DOS, nazal ve bronşiyal salgılar, serum, dökülmüş epitel artıkları, mikroorganizmalar ve besin artıkları içeren bir vücut sıvısıdır (Kaufman & Lamster, 2000; Korte & Kinney, 2016). Bu sayede periodontal hastalık aktivitesi ile ilgili olduğu düşünülen çeşitli biyobelirteçler tükürük örneklerinde tespit edilebilmektedir (Kaufman & Lamster, 2000). Tükürük; uyarılmış veya uyarılmamış olarak toplanabilmektedir. Uyarılmış tükürük örneklerinde DOS ve tükürük akışında meydana gelen artış tükürükteki çeşitli içeriklerin tespitinde hatalara neden olabilmektedir (Navazesh, 1993). Enflame diş eti oluşu veya periodontal cep epitelinden salınan DOS, çeşitli mikrobiyal ürünleri ve konak yanıtı bileşenlerini içeren enflamatuvar bir eksudadır. Periodontal hastalık patogenezinin incelenmesinde bölgeye spesifik ölçüm yapılmasını sağladığından çalışmalarda tercih edilmektedir. Ancak bu yöntem örnek toplanması sırasında kan, tükürük veya MDP

kontaminasyonu, hacim ölçümü ve filtre kağıdından ayrıştırılması sırasında oluşabilecek kayıp riski gibi dezavantajlara sahiptir; aynı zamanda DOS hacminin ölçülmesi için özel cihaz ve ekipmanlara ihtiyaç duyulmaktadır (Griffiths, 2003). Bu nedenle çalışmamızda herhangi bir özel ekipman gereksinimi olmadan kolayca toplanabilen ve periodontal dokularda üretilen lokal biyobelirteçleri de içeren uyarılmamış tükürük örnekleri toplanması tercih edildi. Serum ve plazma gibi kan ürünleri ise vücuttaki tüm organları ve dokuları dolaştığı için klinik testlerde en kabul görmüş ve tercih edilen biyolojik materyallerdir. Serum veya plazmadaki özel proteinlerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, hastalığın teşhis ve takibinde sıklıkla kullanılmasının (Gümüş ve ark., 2014) yanında periodontal hastalık kaynaklı oluşan sistemik enflamatuvar cevap hakkında da bilgi verebilen bir biyolojik materyaldir (D'Aiuto ve ark., 2005). Bu çalışmada biyobelirteçlerin analizi için hastalardan uyarılmamış tükürük ve serum örnekleri toplanarak lokal ve sistemik olarak periodontitisin olası sonuçları ve CPT'nin etkisi değerlendirildi.

ELISA serum, DOS veya tükürük gibi çeşitli vücut sıvıları içerisindeki herhangi bir molekülün kantitatif veya kalitatif analizi için kullanılan analitik biyokimyasal bir testidir. Bu teknik; tespit edilmek istenen molekülün yakalama antikoru tarafından yakalanması, bağlanma gerçekleşmeyen antikorların bloklanması ve inkübasyon sonrası oluşan sinyalin okunması aşamalarından oluşur (Konstantinou, 2017). Molekülün yakalanma ve tespit edilme yöntemine göre direkt, indirekt, *sandwich* ve yarışmalı ELISA metodları tanımlanmıştır. Bu metodlar içinde diğerlerine kıyasla daha hassas ölçüm yapabilen ve özgüllüğü en yüksek olan *sandwich* ELISA yöntemidir (Shah & Maghsoudlou, 2016). Araştırılan molekülün doğru ve hassas bir şekilde tespit edilebilmesi, elde edilen sonuçların tekrarlanabilir olması ve ulaşılabilir ticari kitler sayesinde kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle standart sitokin ölçüm yöntemi olarak kabul edilmiştir ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Leng ve ark., 2008). Bu nedenle çalışmamızda tükürük IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyelerinin belirlenmesi için *sandwich* ELISA yöntemi tercih edildi.

Çalışmamızda sağlıklı bireylerin yaş ortalaması, E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının yaş ortalamasıyla benzerlik gösterdi. Yaş ilerledikçe periodontitis insidansının ve periodontal yıkımın arttığı göz önünde bulundurularak gruplarda benzer yaş ortalamaları tercih edildi (Prakasam & Srinivasan, 2014). Çalışmamızdaki bireylerin yaş ortalaması sağlıklı grupta 39,89, E3-DB-P grubunda 42,73 ve E3-DC-P grubunda 41,14 olarak hesaplandı ve yaş ortalamalarının gruplar arasında benzer olduğu bulundu. Akpınar ve ark. (Akpınar ve ark., 2012) çalışmamıza benzer olarak kronik periodontitisli bireylerin yaş ortalamasını 42,1 ve agresif periodontitisli bireylerin yaş ortalamasını ise 31,8 olarak bildirmişlerdir.

Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımlarına bakıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Marya ve ark. (Marya ve ark., 2020) çalışmalarında periodontal durumun cinsiyetler arasında fark göstermediğini bildirmişlerdir. Eke ve ark. (Eke ve ark., 2015) ise periodontitisin erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir. Mamai-Homata ve ark. (Mamai-Homata ve ark., 2016) kadınların erkeklere kıyasla ağız hijyeni alışkanlıklarının daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır. Literatürdeki çelişkili sonuçlar değerlendirildiğinde periodontal hastalık görülme sıklığının cinsiyetten bağımsız bir şekilde ağız hijyen alışkanlıkları sebebiyle olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, başlangıçta sağlıklı grubun Pİ değeri periodontitisli gruplardan düşük tespit edildi. Periodontal hastalıklardaki primer etiyolojik faktör MDP olduğundan dolayı periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre yüksek Pİ değerlerinin bulunması tahmin edilebilir bir sonuçtur (Lertpimonchai ve ark., 2017; Listgarten, 1988). Geçmiş çalışmalar incelendiğinde Pİ değerlerinin bu gruplar arasında karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (Afacan ve ark., 2019; Görgülü & Doğan, 2022; Keles Yucel & Balli, 2021; Kurşunlu ve ark., 2015; Lira-Junior ve ark., 2017; Martinez ve ark., 2017; Önder ve ark., 2017; Özcan ve ark., 2016; Yılmaz Şaştım ve ark., 2021). Periodontitisli gruplarının Pİ değerlerinin grup içi karşılaştırmasında, başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda azalma görüldü. CPT uygulanarak MDP'nin eliminasyonu ve hastanın ağız hijyenini sağlaması Pİ değerindeki düşüşü açıklamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar diğer benzer çalışmalar ile uyumludur (Görgülü & Doğan, 2022; Önder ve ark., 2017; Shimada ve ark., 2010; Torumtay ve ark., 2016; Yashima ve ark., 2019).

Sağlıklı grup ile E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının başlangıç Gİ değeri ve SK yüzdesi değerlendirildiğinde, sağlıklı grupta her iki parametre de daha düşük saptandı. Diş eti enflamasyonunun tespitinde kullanılan Gİ ve SK'nın periodontitisli grupta yüksek görülmesi tahmin edilen bir durumdur (Lang ve ark., 1986; Loe & Silness, 1963). Elde ettiğimiz bulgular, sağlıklı ile periodontitis gruplarını karşılaştıran çalışmaların sonuçlarıyla da benzerlik göstermektedir (Afacan ve ark., 2020; Al-Taweel ve ark., 2021; Aljateeli ve ark., 2014; Ramseier ve ark., 2009). Gİ değeri ve SK yüzdesinin, periodontitis gruplarının grup içi karşılaştırılmasında başlangıca göre CPT sonrası 1. ve 3. ayda azalma olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar, CPT sonrası diş etindeki enflamasyonda meydana gelen azalma ile açıklanabilir. Bu sonuçlar geçmiş çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (Martinez ve ark., 2017; Önder ve ark., 2017; Özcan ve ark., 2016). E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının Gİ ve SK değerleri karşılaştırıldığında başlangıçta, CPT sonrası 1. ve 3. aylarda benzer bulundu. Literatürde, bu durumu destekleyen çalışmalar bulunmakla beraber (Görgülü & Doğan, 2022; Romano ve ark.,

2020), Tonetti ve ark. E3-DC-P’te enflamasyonun ve periodontal doku yıkımının E3-DB-P’e göre daha fazla olduğunu rapor etmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

SD ve KAS değerleri; sağlıklı grupta E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarına göre tahmin edildiği gibi başlangıçta daha düşük bulundu. Periodontitis’te alveol kemiği ve ataşman kaybı görülmesi bu durumu açıklamaktadır. Geçmişte yapılan birçok çalışma ile bulgularımız uyumluluk göstermektedir (Afacan ve ark., 2020; Keles Yucel & Balli, 2021; Önder ve ark., 2017; Reis ve ark., 2014). Çalışmamızda CPT sonrası 1. ve 3. ayda periodontitis gruplarında başlangıca göre SD ve KAS değerinde azalma meydana geldi. Periodontitis durumunda enflamatuvar hücre infiltrasyonu artışı kaynaklı ödemli bağ dokusu oluşur. CPT sonrasında, bağ dokuda kolajen fibrillerin yeniden organizasyonu sonucu bağlantı epitelinde tamir meydana gelir ve uzun bağlantı epiteli oluşur (Caffesse, 1998; Lindhe ve ark., 1984). Yapılan çalışmalar sonuçlarımızla uyumluluk göstermektedir (Afacan ve ark., 2020; Görgülü & Doğan, 2022; Kanmaz ve ark., 2020; Reis ve ark., 2014). CPT sonrası 1. ve 3. ayda SD değeri E3-DC-P grubunda E3-DB-P grubuna göre yüksek bulundu. Bu durum CPT sonrası E3-DB-P grubunda periodontal doku cevabının daha fazla olduğunu gösterebilir. Fakat yapılan çalışmalarda, bulgularımızdan farklı olarak, her iki grup arasında bir fark bulunmamıştır (Görgülü & Doğan, 2022; Romano ve ark., 2020).

Başlangıçta E3-DB-P grubunda E3-DC-P grubuna göre SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi daha fazlayken SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesi daha düşük bulundu. Bununla birlikte E3-DC-P grubunda E3-DB-P grubuna göre SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesi CPT sonrası takip dönemlerinde yüksek bulundu. E3-DC-P grubunda, CPT sonrası periodontal cerrahi tedavi ihtiyacının olduğu ortaya koyuldu. Çalışmamızdaki hastaların periodontal cerrahi tedavileri çalışma tamamlandıktan sonra gerçekleştirildi.

İki periodontitis grubunda da SD=4-6 mm, SD>6 mm ve SD≥5 mm+SK yüzdesi yüzdesinde başlangıca göre 1. ve 3. ayda literatürle benzer olarak azalma gözlemlendi (Kanzmaz ve ark., 2020; Kim ve ark., 2020; Petit ve ark., 2021). Citterio ve ark.’nın (Citterio ve ark., 2022) meta-analizinde CPT sonrası SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi ortalama %33,63, SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesi ise ortalama %7,33 oranında tespit edildiği bildirmiştir. Çalışmamızda 3. ayda SD=4-6 mm olan bölgelerin yüzdesi E3-DB-P grubunda %9,93, E3-DC-P grubunda %17,14 oranında bulundu. SD>6 mm olan bölgelerin yüzdesinin ortalaması 3. ayda E3-DB-P grubunda %0,60, E3-DC-P grubunda ise %3,07 olarak tespit edildi. Çalışmamızın sonuçları CPT’nin her iki periodontitis grubunda orta ve derin SD yüzdesinin azaltılmasında etkinliğini ortaya koymaktadır.

SD≥5 mm+SK yüzdesi E3-DB-P grubunda E3-DC-P grubuna göre başlangıçta ve CPT sonrası takip dönemlerinde düşük olduğu saptandı. CPT ile başlangıca göre 3. ayda iki periodontitis

grubunda da düşüş gözlemlendi; ancak E3-DB-P grubunda ortalama %2,41 E3-DC-P grubunda ise %5,79 rezidüel cep kaldığı tespit edildi. Citterio ve ark.'ın (Citterio ve ark., 2022) meta analizinde rezidüel ceplerin CPT sonrası %11,71 oranında kalabileceği rapor edilmiştir.

IL-1 β periodontal hastalıkların klinik görünümüne katkıda bulunan konak yanıtı, kolajen yıkımı ve kemik rezorpsiyonu sürecinde etkili bir mediyatördür (Delaleu & Bickel, 2004). Çalışmamızda başlangıç tükürük IL-1 β seviyesinin E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında sağlıklı gruptan daha yüksek olduğu tespit edildi. Literatürde çalışmamızla uyumlu sonuçlar bulunmakla beraber (Bolyarova-Konova ve ark., 2020; Gursoy ve ark., 2009; R. Kaushik ve ark., 2011; Kawamoto ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; Yavuz ve ark., 2019), sağlıklı ve periodontitis gruplarını benzer bulan çalışmalar da mevcuttur (Balaji ve ark., 2022; Moura ve ark., 2017; Rathnayake ve ark., 2013; Teles ve ark., 2009). Yeni periodontal sınıflamanın kullanıldığı çalışmalarda çalışmamıza paralel olarak; E3-DB-P ve E3-DC-P hastalarda tükürük IL-1 β konsantrasyonlarını sağlıklı gruptan yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Görgülü & Doğan, 2022; Kawamoto ve ark., 2020). Bu bulgumuza göre, tükürük IL-1 β seviyesinin periodontitisli bireyleri sağlıklı bireylerden ayırt etmede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda başlangıç tükürük IL-1 β seviyesi E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer tespit edildi. Sonuçlarımızla paralel olarak Guzman ve ark (Isaza-Guzmán ve ark., 2017) kronik periodontitis (KP) ve AgP gruplarında tükürük IL-1 β seviyelerini benzer bulmuşlardır. Yeni periodontal hastalık sınıflaması kullanarak tükürük IL-1 β seviyelerini değerlendiren Reddahi ve ark., (Reddahi ve ark., 2022) yaptığı çalışmada, çalışmamızın sonuçlarına uyumlu şekilde E3-DB-P ve E3-DC-P hastaların başlangıç tükürük IL-1 β seviyelerini benzer bulmuştur. Sonuç olarak tükürük IL-1 β seviyesinin periodontitisin ilerleme hızını değerlendirmede kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda CPT sonrası 1. ve 3. aylarda E3-DB-P ve E3-DC-P tükürük IL-1 β seviyelerinde düşüş görülmüştür. Daha önceden yapılmış iki çalışmada, orta ve şiddetli KP'li bireylerde başlangıça kıyasla CPT sonrasında tükürük IL-1 β seviyelerinde azalma tespit edildiği bildirilmişken (Rachna Kaushik ve ark., 2011; Kinney ve ark., 2011), yakın zamanda Medera ve ark. (Medara ve ark., 2020) KP'li hastalarda yaptığı çalışmada başlangıç ve CPT sonrası 3. ay tükürük IL-1 β seviyelerini benzer bulmuştur. Bu farklılığın metodolojik, örneklem büyüklüğü veya dahil edilme kriterleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. *Multiplex assay* yöntemiyle periodontitisli hastaların tükürük sitokin seviyelerini karşılaştıran çalışmalarda, tükürük IL-1 β seviyelerinin CPT'den 6 ay sonra azalma gösterdiği bildirilmiştir (Beiler ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020). Kanmaz ve ark.'larının (Kanzmaz ve ark., 2020) yeni sınıflamaya göre hasta dahil ettiği çalışmada, E3-DC-P ve evre E4-DC-P grupların tükürük IL-1 β

seviyelerinin kadran bazlı CPT sonrasında azaldığını gözlemlemiştir. Elde edilen bu bulgulara göre tükürük IL-1 β seviyesinin CPT'nin etkinliği ve iyileşmenin değerlendirmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda başlangıç tükürük IL-1 β ; Pİ, Gİ, SD ve KAS ile pozitif korelasyon gösterdi. Regresyon analizi ile E3-DB-P ve E3-DC-P hastalıklarıyla da ilişkili bulundu. Tüm sonuçlarımız IL-1 β 'nın; periodontitis patolojisinde yer aldığını, tükürük IL-1 β 'nın hastalığın teşhisi ve tedavinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabile potansiyeli olduğu göstermektedir.

Çalışmamızda başlangıç serum IL-1 β seviyesi sağlıklı grupta periodontitisli gruplara göre daha düşük tespit edildi. KP ve sağlıklı gruplarda serum IL-1 β seviyesini değerlendiren çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir (Bawankar ve ark., 2018; Bostanci ve ark., 2017; Górska ve ark., 2003; Medara ve ark., 2020; Satpathy ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2021). Bawankar ve ark. (Bawankar ve ark., 2018) KP ve sağlıklı gruplar arasında fark bulmazken; Satpathy ve ark. (Satpathy ve ark., 2015) çalışmamıza paralel şekilde sağlıklı grupta KP gruba göre daha düşük serum IL-1 β seviyesi tespit etmiştir. *Multiplex assay* yöntemiyle periodontitisli hastaların serum IL-1 β seviyelerinin incelendiği çalışmalarda ise Medara ve ark. (Medara ve ark., 2020) çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre daha düşük serum IL-1 β seviyesi tespit ederken, Miranda ve ark. (Miranda ve ark., 2019; Miranda ve ark., 2018) yaptığı 2 farklı çalışmada sağlıklı grupla periodontitisli grubun serum IL-1 β seviyesi benzer bulmuştur. Çalışmamızın bulgularından farklı olarak sağlıklı ve KP'li gruplar arasında serum IL-1 β seviyelerinin benzer bulunmasının, çalışmalarda örneklem sayısı ve periodontal hastalık gruplarına dahil edilme kriterlerindeki farklılıktan olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın sağlıklı ve periodontitisli bireylerdeki başlangıç serum IL-1 β seviyesine ait bulgu, periodontal sağlıklı bireyler ile periodontitisli hastaları ayırt etmek için sistemik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının başlangıç serum IL-1 β seviyelerinin ise benzer olduğu saptandı. Serum IL-1 β seviyesinin orta ve hızlı ilerleme hızına sahip periodontitisli bireyleri ayırt etmede biyobelirteç olarak kullanılamayacağını ortaya koydu.

Çalışmamızda CPT sonrası E3-DB-P grubunda serum IL-1 β seviyesinde değişim gözlenmezken, E3-DC-P grubunda başlangıç ile 3. ay arası serum IL-1 β seviyesinde azalma görüldü. Yapılan çalışmalarda, serum IL-1 β periodontal hastalıkların dışında akut koroner sendrom ve subklinik aterosklerozis ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gómez-Fernández ve ark., 2004; Libby, 2017). Çalışmamıza katılan E3-DB-P grubu oluşturan hastalar sistemik olarak sağlıklı olduklarını bildirmiş olsalar da ateroskleroziste subklinik veya semptomsuz

enflamasyon varlığı CPT sonrası serum IL-1 β seviyesini etkilememiş olabilir. Literatürde eski sınıflamaya göre hastaları değerlendiren çalışmalarda KP gruplarında CPT sonrası serum IL-1 β seviyesinde değişim gözlenmez iken (Bostanci ve ark., 2017; Yang ve ark., 2018), yapılan 2 çalışmada ise KP grubunda CPT sonrası 1. ve 3. aylarda serum IL-1 β seviyesinde azalma gözlenmiştir (Alhumaidan ve ark., 2022; Vijayakumar ve ark., 2020). Yeni periodontitis sınıflamasına göre hasta dahil edilen iki çalışmada, Escobar Arregoces ve ark. (Escobar Arregocés ve ark., 2021) çalışmamızdan farklı olarak E3-DB-P hastalarda CPT sonrası 1. ayda serum IL-1 β seviyesinde düşüş olduğunu bildirirken, Kanmaz ve ark.'ları (Kanzmaz ve ark., 2020) CPT sonrası 3. ayda serum IL-1 β seviyesinde azalma olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamız ve çalışmalar arasındaki bu farklılık CPT'de farklı teknik kullanılmış olması ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki bulgularımız, CPT'nin periodontitisin hızlı ilerlediği E3-DC-P grubunda sistemik olarak IL-1 β seviyesine etki edebildiğini düşündürmektedir. Serum IL-1 β üzerine CPT'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalardaki ve çalışmamızdaki sonuçların tartışılmalı olması nedeniyle bu konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda serum IL-1 β ; Pİ, Gİ, SD, SK ve KAS ile pozitif korelasyon gösterdi. Çalışmamıza paralel olarak serum IL-1 β ; Pİ, Gİ, SD, SK ve KAS ile pozitif korelasyon gösteren 2 çalışma mevcuttur (Górska ve ark., 2003; Satpathy ve ark., 2015). Serum IL-1 β , regresyon analizi ile E3-DB-P ve E3-DC-P hastalıklarıyla da ilişkili bulundu. Tüm bu sonuçlarımız serum IL-1 β 'nin, periodontitisin teşhisi, tedavinin değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

TNF- α , diş eti fibroblastlarını uyararak kolajenaz üretimi ile yumuşak doku yıkımına ve osteoklastları uyararak sert doku yıkıma neden olur (Baqui ve ark., 2000). Çalışmamızda başlangıç tükürük TNF- α seviyeleri sağlıklı bireyler ile periodontitisli hastalar arasında benzer, E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında da benzer bulundu. Literatürde çalışmamız ile benzer olarak periodontitisli bireylerin tükürük TNF- α seviyelerinde sağlıklı bireylere kıyasla fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Gümüş ve ark., 2014; Gursoy ve ark., 2009; Medara ve ark., 2020; Moura ve ark., 2017; Teles ve ark., 2009). Tükürük TNF- α seviyelerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Duzagac ve ark., 2016; Frodge ve ark., 2008; B. Kurtiş ve ark., 2005; Öngöz Dede ve ark., 2017; Singh ve ark., 2014). Çalışmamızda tükürük TNF- α seviyelerinin gruplar arasında benzer olması tükürük TNF- α E3-DB-P ve E3-DC-P hastalarda CPT etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada Afacan ve ark. (Afacan ve ark., 2019) DOS TNF- α konsantrasyonunun periodontitisli ve gingivitisli bireylerde benzer olduğunu ancak sağlıklı

bireylerde periodontal hastalığa sahip bireylere kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunduğunu tespit etmişlerdir. Öte yandan aynı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde tükürük TNF- α seviyelerinde gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Bu durum tükürüğün karmaşık yapısı nedeniyle DOS'ta tespit edilen TNF- α 'nın her zaman tükürüğe yansımadığının bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların gruplardaki periodontitisli bireylerin teşhis kriterlerindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamız E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının tükürük TNF- α seviyelerinde CPT sonrasında başlangıca kıyasla değişim görülmedi. Bu bulgu tükürük TNF- α 'nın periodontitis tedavisini değerlendirmede bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını göstermektedir. Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak CPT ile periodontitisli bireylerin tükürük TNF- α düzeylerinde değişim gözlenmeyen çalışmalar mevcut olduğu gibi (Beiler ve ark., 2020; Medara ve ark., 2020; W. M. Sexton ve ark., 2011), evre 3 ve 4 periodontitisli hastaların CPT sonrası tükürük TNF- α konsantrasyonlarını değerlendiren tek bir çalışmada çalışmamızdan farklı olarak CPT sonrası 1. ayda azaldığını ancak 3. ayda tekrar artış gösterdiğini belirtilmiştir (Kanmaz ve ark., 2020). Bu farklılığın, çalışmalarda farklı CPT yönteminin uygulanmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Bununla birlikte periodontitisli hastalarda CPT'nin tükürük TNF- α seviyelerine etkisinin ortaya koyulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın başlangıcında tükürük TNF- α seviyesi sadece Pİ ile pozitif korelasyon gösterdi. Singh ve ark. (Singh ve ark., 2014) çalışmamızdan farklı olarak tükürük TNF- α seviyesi ile Gİ arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Literatürde tükürük TNF- α seviyeleri ile Pİ, SD ve KAS parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Afacan ve ark., 2019; Kanmaz ve ark., 2020; Romano ve ark., 2020). Çalışmalar arasında gözlemlenen farklılığın metodolojik, istatistiksel, örneklem büyüklüğü veya dahil edilme kriterleri ile ilişkili olup olmadığını göz önünde bulunduran ileri araştırmalar gerektirmektedir. Regresyon analizi ile E3-DB-P ve E3-DC-P hastalıklarıyla tükürük TNF- α seviyesi arasında ilişkili bulunmadı. Elde ettiğimiz bulgulara göre tükürük TNF- α 'nın periodontitis teşhisi ve CPT'ye yanıtını değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda başlangıç serum TNF- α seviyesi sağlıklı grupta periodontitisli gruplara göre daha düşük tespit edildi. Literatür incelenmesi yapıldığında başlangıç serum TNF- α seviyelerini çalışmamızla uyumlu olarak periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek bulan çalışmalar (Górska ve ark., 2003; Gümüş ve ark., 2014; Jain ve ark., 2020; Keles Yucel & Ballı, 2021; Medara ve ark., 2020; Reddy ve ark., 2012), çalışmamızdan farklı olarak sağlık bireyler ve periodontitisli hastalar arasında benzer bulan çalışmalar (Bretz ve ark., 2005; Poliana Mendes Duarte ve ark., 2010; Furugen ve ark., 2008; Mendoza-Azpur ve ark., 2015; Yamazaki

ve ark., 2005) ve sağlıklı bireylerde periodontitisli hastalara göre yüksek bulan bir çalışma bulunmaktadır (Nakajima ve ark., 2010). Çalışmamızın bu verisi, periodontisteki enflamasyonun sistemik olarak serum TNF- α seviyesi artırabileceğini böylelikle periodontal sağlıklı bireyler ile periodontitisli hastaları ayırt etmek için sistemik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının başlangıç serum TNF- α seviyelerinin benzer olduğu bulundu. Duarte ve ark. (P. M. Duarte ve ark., 2010) yaptıkları çalışmada çalışmamızdan farklı olarak AgP'li hastaların serum TNF- α seviyesini KP'li hastalardan yüksek saptamışlardır. Bu farklılık eski sınıflamaya göre hasta dahil edilmesiyle açıklanabilir. Bu bulgu doğrultusunda serum TNF- α 'nın periodontal hastalığın ilerleme hızının değerlendirilmesi için uygun bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarının serum TNF- α seviyelerinde CPT sonrasında başlangıca kıyasla değişiklik görülmedi. Serum TNF- α seviyesinin periodontal hastalık dışında koroner arter hastalığı ve kontrolsüz Tip 2 DM gibi sistemik hastalıklarda da arttığı ortaya konmuştur (Zhou ve ark., 2013) (Ross, 1993) (Chacón ve ark., 2007). Zhou ve ark (Zhou ve ark., 2013), serum TNF- α seviyesinin stabil kardiyovasküler hastalık ve periodontitisi olan bireylerde CPT sonrası düştüğünü ve bu hastaların CPT ile sistemik enflamatuvar yükünün azaltılabileceğini göstermişlerdir. Iwamoto ve ark. (Iwamoto ve ark., 2001) yaptıkları çalışmada Tip 2 DM' li ve KP' li hastalarda KP'nin tedavisinin hem sistemik hem de lokal TNF- α seviyelerini düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Çalışmamıza katılan E3-DB-P ve E3-DB-P grubu oluşturan hastalar sistemik olarak sağlıklı olduklarını bildirmiş olsalar da semptomsuz ve teşhis edilmemiş kardiyovasküler hastalık veya Tip 2 DM varlığı CPT sonrası serum TNF- α seviyesini değişim olamamsını etkilemiş olabilir. Eski sınıflamanın kullanıldığı çalışmalarda KP grubunda çalışmamıza benzer şekilde CPT sonrası serum TNF- α seviyesinde değişim gözlenmemiştir (Poliana Mendes Duarte ve ark., 2010; Ikezawa-Suzuki ve ark., 2008; Medara ve ark., 2020; Teles ve ark., 2009). Arregoces ve ark. (Arregocés ve ark., 2021) *multiplex essay* yöntemiyle serum TNF- α seviyesini değerlendirdikleri çalışmada, evre 2 ve 3 periodontitis hastalarında başlangıç ve CPT sonrası 1. ay TNF- α seviyesini çalışmamızla paralel olarak benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Kanmaz ve ark. (Kanzmaz ve ark., 2020) yeni sınıflamaya göre hasta dahil ettiği çalışmada CPT sonrası 1 ve 3. aylarda E3-DC-P ve E4-DC-P hastalarda serum TNF- α seviyesinde çalışmamızdan farklı olarak azalma olduğu görülmüştür. Saraswathi ve ark. (Saraswathi ve ark., 2020) KP hastalarda CPT sonrası 1. ayda çalışmamızdan farklı olarak serum TNF- α seviyesinde azalma tespit etmişlerdir. Bu farklılık tek seansta uygulanan CPT yönteminin tercih edilmesi ve periodontitis grubundaki hastaların dahil edilme kriterlerindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Bulgularımız, CPT'nin serum TNF- α seviyesi

üzerinde sistemik bir etkisi olmadığını ve CPT'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını düşündürebilir.

Çalışmamızda serum TNF- α ; klinik parametrelerle korelasyon göstermez iken, serum IL-1 β ile negatif korelasyon gösterdi. Yapılan çalışmalar incelendiğinde serum TNF- α 'nın klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış iken, herhangi bir sitokin ile korelasyon gösterdiği bulunmamıştır (Górska ve ark., 2003; Jain ve ark., 2020; Reddy ve ark., 2012). Regresyon analizi sonucunda serum TNF- α ile E3-DB-P ve E3-DC-P hastalıklarıyla ilişkili olduğu görüldü. Bulgularımızdan yola çıkarak, serum TNF- α , periodontitisli bireylerle sağlıklı bireyleri ayırt etmek için kullanabilecek bir biyobelirteç olarak düşünülebilir, fakat hastalığın ilerleme hızı ve CPT'ye değerlendirilmesi ile ilgili bilgi vermemektedir.

GİPP-A, yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapıda, 1547 aminoasitten oluşan 200 kDa ağırlığında ve çinko bağlayıcı metalloproteinaz olan bir komplekstir (T.-M. Lin ve ark., 1974). GİPP-A, gebelikte plasenta tarafından sentezlenmekte, bunun haricinde endometrium, testisler, kolon, böbrek gibi organlarda, ayrıca osteoblastlarda ve vasküler düz kas hücrelerinde de sentezlenmektedir (Yoshimasa Aso ve ark., 2004). GİPP-A, IGF'yi inhibe eden IGFBP-4'ü proteolitik olarak parçalayarak IGF'nin açığa çıkmasını sağlamaktadır (Woelfle ve ark., 2011). IGF'nin yaşam boyu tüm organ ve dokularda büyümenin sağlanması ve devam ettirilmesinde ve rejenerasyonda çok önemli bir rolü olduğu göz önüne alındığında GİPP-A'nın önemi de ortaya çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda AKS'nin teşhis ve prognozunun değerlendirilmesinde GİPP-A'nın enflamatuvar bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Berk ve ark., 2013; Conover ve ark., 2006). TNF- α , IL-1 β koroner arter düz kas hücresinden GİPP-A üretimi artırarak aterosklerotik plakla ilişkili olan IL-6 uyarıldığı bildirilmiştir. Resch ve ark. (Resch ve ark., 2004) yaptığı bir çalışmada doku hasarı ve enflamatuvar hücresel yanıtta GİPP-A'nın rol oynadığını ve tamir sürecinde TNF- α , IL-1 β ve GİPP-A'nın ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde enflamasyon sürecinde GİPP-A'nın proenflamatuvar sitokin seviyesini artırması ve ekstraselüler matriks yıkımında etkili olması bu molekülün enflamasyonda daha çok doku yıkımı lehine çalıştığı düşündürmektedir (Antoni Bayes-Genis ve ark., 2001). GİPP-A'nın lokal olarak folliküler, peritonal ve pulmoner sıvılarda tespit edilebilmektedir (Espelund ve ark., 2017; Sinosich, 1988). Çalışmamızda başlangıç tükürük GİPP-A seviyesi sağlıklı grupta E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarına göre düşük bulundu. Bununla birlikte, E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında tükürük GİPP-A seviyesinin benzer olduğu görüldü. Bersinger ve ark. (Bersinger ve ark., 2006) yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer olarak lokal peritonal sıvıdaki GİPP-A seviyesinin sağlıklı bireylerde endometrioiz hastalarına göre düşük olduğunu ve hastalığın şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada

pulmoner hastalığa sahip hastaların plevral sıvısında GİPP-A seviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada, GİPP-A'nın lokal dokularda IGF'yi uyararak enflamasyonda rol oynadığı ortaya konmuştur (Espelund ve ark., 2017).

CPT sonrasında E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında 1. ve 3. aylarda azalma olduğu tespit edildi. Tükürük GİPP-A, tüm klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdi. Regresyon analizinde tükürük GİPP-A ile E3-DB-P ve E3-DC-P hastalıkları arasında ilişki olduğu tespit edildi. Bilgimiz dahilinde sistemik hastalıkların teşhisini lokal olarak GİPP-A seviyesi ile inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bulguları, tükürük GİPP-A seviyesinin periodontitisli hastaları sağlıklı bireylerden ayırt etmede ve CPT'nin etkinliğini değerlendirmede bir biyobelirteç kullanılabileceğini gösterdi. Literatürde periodontitisli bireylerin tükürük GİPP-A seviyesini değerlendiren başka bir çalışma olmadığı için tükürük GİPP-A seviyesinin periodontitis patogenezindeki rolünü, periodontitisli hastalardaki lokal etkisini ve CPT'nin tükürük GİPP-A seviyesi üzerine etkisini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda serum GİPP-A seviyesinin başlangıçta periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu, E3-DB-P ve E3-DC-P grupları arasında benzer olduğu gözlemlendi. Fialova ve ark.'nın (Fialová ve ark., 2004) çalışmasında sağlıklı grup ile böbrek fonksiyonu bozukluğuna diyalizi tedavisi alan, böbrek fonksiyon bozukluğuna göre diyaliz tedavisine ihtiyaç duymayan hastaların serum GİPP-A düzeyleri karşılaştırılmış, çalışmamızla paralel olarak diyaliz tedavisi alan hastaların serum GİPP-A seviyesinin sağlıklı gruptan yüksek olduğu görülmüştür. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı diyaliz tedavisi olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması sonucu enflamasyon ve oksidatif stresin artmasıyla serum GİPP-A seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda serum GİPP-A seviyesi ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Serum GİPP-A seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada stabil olmayan anjina pektorisli ve miyokardiyal enfarktüs geçirmiş hastaların serum GİPP-A seviyelerinin stabil anjina pektorisli hastalarda ve sistemik olarak sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu bulunmuştur (A. Bayes-Genis ve ark., 2001). Elesber ve ark. (Elesber ve ark., 2007) yaptığı çalışmada sırt ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuran hastalar AKS olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve serum GİPP-A seviyesi AKS'li grupta çalışmamızla benzer olarak yüksek bulunmuştur. Aso ve ark.'nın (Y. Aso ve ark., 2004) yaptığı bir çalışmada, tip 2 DM hastaları ve sistemik sağlıklı grupta serum GİPP-A düzeyleri değerlendirilmiştir. Tip 2 DM hastaların serum GİPP-A düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır. Heidari ve ark. (Heidari ve ark., 2015) 107 DM ve 101 sistemik sağlıklı birey ile yaptığı çalışmada benzer şekilde serum GİPP-A düzeylerinin DM'li grupta yüksek olduğunu saptamışlardır. Nosseir ve ark.'nın (Nosseir, 2011) yaptığı çalışmada da, 10 sistemik sağlıklı,

10 tip 2 DM’li ve nöropatisi olan, 10 tip 2 DM’li ve nöropatisi olmayan gruplar değerlendirilmiş ve tip 2 DM ‘li ve nöropatisi olan grupta diğer iki gruba göre serum GİPP-A düzeyi yüksek saptanmıştır. Stulc ve ark. (Stulc ve ark., 2003) aterosklerotik klinik bulgusu olmayan ve tedavi almayan hiperkolesterolemili hastada yaptıkları çalışmada serum GİPP-A seviyelerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Zakiyenov ve ark. (Zakiyanov ve ark., 2012) yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum GİPP-A düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Coşkun ve ark. (Coskun ve ark., 2007) ise çalışmalarında astım olan hastalarda serum GİPP-A düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu ve bunun hastalık şiddetiyle de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Benzer olarak Talay ve ark. (Talay ve ark., 2016) kronik obstrüktif akciğer hastalarında serum GİPP-A düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalar ile benzer olarak serum GİPP-A düzeyleri periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek saptandı.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde diş hekimliği alanında serum GİPP-A seviyesini değerlendiren tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada apikal periodontitisli hastalar hastalığın şiddetine göre sınıflandırılıp serum GİPP-A seviyesi değerlendirilmiş ve şiddetli apikal peridontitis hastalarında sağlıklı gruba göre yüksek serum GİPP-A seviyesi tespit edilmiştir (Sirin ve ark., 2021). Ayrıca apikal peridontitisin şiddetiyle GİPP-A arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bilgimiz dahilinde periodontitisli hastaların serum GİPP-A seviyesini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamakla beraber, bulgularımız periodontitisli hastalarda serum GİPP-A seviyesinin yüksek olmasının periodontitis patogenezinde rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. CPT sonrasında E3-DB-P ve E3-DC-P gruplarında serum GİPP-A seviyesinde 1. ve 3. aylarda düşüş tespit edildi. Ayrıca serum GİPP-A, klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdi. Regresyon analizine göre ise serum GİPP-A E3-DB-P ve E3-DC-P hastalarıyla ilişkili olduğu saptandı. Bulgularımızdan yola çıkarak, serum GİPP-A, periodontitisli bireylerle sağlıklı bireyleri ayırt etmek ve tedaviye olan yanıtı takip etmek için kullanabilecek bir biyobelirteç olarak düşünülebilir. Tüm bu sonuçlarımıza rağmen, GİPP-A’nın periodontisteki rolünün aydınlatılabilmesi için büyük örneklem sayısına sahip ve farklı periodontal durumları içeren fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın limitasyonu, dahil edilen hastalar sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen bireylerden oluştuğu için sonuçlarımız tüm popülasyonunu yansıtmamasıdır. Diğer bir limitasyonu periodontal hastalıklarda bölgeye spesifik değerlendirilme yapılmasına olanak sağlayan DOS örneği toplanmamasıdır. Periodontitis tüm evre ve derecelerinin dahil edildiği daha büyük örneklem sayısının olduğu, 6 ve/veya 12 ay takip dönemli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak;

- E3-DB-P ve E3-DC-P her iki grupta CPT ile tüm klinik parametrelerde iyileşme meydana geldiği, periodontitisin tedavisinde CPT'nin rolünün önemi görüldü.
- Tükürük ve serum IL-1 β seviyelerinin periodontitis varlığında arttığı, CPT ile seviyelerinin azaldığı, klinik periodontal parametreler ve periodontitis ile ilişkili olduğu ortaya kondu. Tükürük ve serum IL-1 β seviyelerinin periodontitisi sağlıklı bireylerden ayırt edebilmede, tedavinin etkinliğinin ve iyileşmenin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği görüldü.
- Tükürük TNF- α 'nın sağlıklı ve periodontitisli gruplarda benzer olduğu, CPT ile seviyesinin değişmediği, klinik parametreler ve periodontitisle ilişkili olmadığı görüldü. Bu sonuçlar tükürük TNF- α 'nın periodontitisin teşhisi ve CPT'ye yanıtını değerlendirmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılmayacağı gösterdi.
- Serum TNF- α seviyesinin periodontitis varlığında arttığı, CPT sonrasında değişmediği, klinik parametreler ve periodontitis ile ilişkili olduğu saptandı. Serum TNF- α seviyesinin periodontitis ile sağlıklı bireyleri ayırt etmede kullanılabileceği gösterildi.
- Tükürük ve serum GİPP-A seviyesinin periodontitis varlığında arttığı, CPT sonucu oluşan klinik iyileşme ile azaldığı, klinik parametreler ve periodontitisle ilişkili olduğu görüldü.
- Tükürük ve serum IL-1 β , TNF- α ve GİPP-A seviyelerinin E3-DB-P ve E3-DC-P'li hastalar arasında benzer olduğu saptandı.
- Tüm bu sonuçlar ışığında, IL-1 β ve GİPP-A'nın periodontitis patogenezinde proenflamatuvar sitokin olarak rol oynadığı, IL-1 β ve GİPP-A'nın periodontitisin ve CPT'nin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği fakat periodontitisin ilerleme hızının ayırımını yapmaya uygun olmadığı ortaya konuldu.
- Tükürük ve serum GİPP-A'nın periodontisteki rolünün aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5721-5732. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2014). Cellular and molecular immunology E-book. Elsevier Health Sciences.
- Adriaens, P. A., & Adriaens, L. M. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontology 2000*, 36, 121-145. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.03676.x>
- Afacan, B., Keleş Yücel, Z. P., Paşalı, Ç., Atmaca İlhan, H., Köse, T., & Emingil, G. (2020). Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in generalized aggressive periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, 91(11), 1495-1502. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0521>
- Afacan, B., Öztürk, V. Ö., Paşalı, Ç., Bozkurt, E., Köse, T., & Emingil, G. (2019). Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 90(7), 788-797. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0412>
- Ahmed, K. S., Khan, A. A., Ahmed, I., Tiwari, S. K., Habeeb, M. A., Ali, S., Ahi, J., Abid, Z., Alvi, A., & Hussain, M. (2006). Prevalence study to elucidate the transmission pathways of helicobacter pylori at oral and gastroduodenal sites of a south indian population. *Singapore Medical Journal*, 47(4):291-6.
- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25(4), 229-235.
- Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499-511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
- Akpınar, A., Toker, H., & Çalışır, M. (2012). Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda periodontal durum ve sistemik hastalıkların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*, 15(2), 93-100. <https://doi.org/10.7126/cdj.2012.928>
- Al-Taweel, F. B., Saliem, S. S., Abd, O. H., & Whawell, S. A. (2021). Assessment of serum interleukin-1 β and Interleukin-6 levels in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease. *European Journal of General Dentistry*, 10(02), 78-83. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732954>
- Alhumaidan, A. A., Al-Aali, K. A., Vohra, F., Javed, F., & Abduljabbar, T. (2022). Comparison of whole salivary cortisol and interleukin 1-beta levels in light cigarette-smokers and users of electronic nicotine delivery systems before and after non-surgical periodontal therapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(18), 11290. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811290>
- Aljateeli, M., Koticha, T., Bashutski, J., Sugai, J. V., Braun, T. M., Giannobile, W. V., & Wang, H. L. (2014). Surgical periodontal therapy with and without initial scaling and root

- planing in the management of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(7), 693-700. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12259>
- Amar, S., Van Dyke, T. E., Eugster, H. P., Schultze, N., Koebel, P., & Bluethmann, H. (1995). Tumor necrosis factor (TNF)-induced cutaneous necrosis is mediated by TNF receptor 1. *Journal of Inflammation*, 47(4), 180-189.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
- Arregocés, F. M. E., Rada, M. D. H., Martinez, M. J. S., Meza, F. J. H., Roa, N. S., Velosa-Porras, J., & Uriza, C. L. (2021). Systemic inflammatory response to non-surgical treatment in hypertensive patients with periodontal infection. *Medicine*, 100(13). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024951>
- Aso, Y., Okumura, K., Wakabayashi, S., Takebayashi, K., Taki, S., & Inukai, T. (2004). Elevated pregnancy-associated plasma protein-a in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(11), 5713-5717. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0787>
- Aso, Y., Okumura, K.-i., Wakabayashi, S., Takebayashi, K., Taki, S., & Inukai, T. (2004). Elevated pregnancy-associated plasma protein-A in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(11), 5713-5717. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0787>
- Ataoglu, H., Alptekin, N. O., Haliloglu, S., Gursel, M., Ataoglu, T., Serpek, B., & Durmus, E. (2002). Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid: Correlation with clinical parameters and effect of smoking. *Clinical Oral Implants Research*, 13(5), 470-476. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2002.130505.x>
- Badersten, A., Nilveus, R., & Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy: II. severely advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(1), 63-76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1984.tb01309.x>
- Balaji, S., Cholan, P. K., & Victor, D. J. (2022). Evaluation of "soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), interleukin-1 β , and matrix metalloproteinase-8" as a short panel of salivary biomarkers in patients with and without stage III/IV periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 12(1), 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.10.003>
- Baqui, A., Jabra-Rizk, M. A., Kelley, J. I., Zhang, M., Falkler, W. A., & Meiller, T. F. (2000). Enhanced interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor- α production by LPS stimulated human monocytes isolated from HIV+ patients. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 22(3), 401-421. <https://doi.org/10.3109/08923970009026002>
- Bartold, P. M., & Narayanan, A. S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000*, 40(1), 29-49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00140.x>

- Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology* 2000, 62(1), 203-217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>
- Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology* 2000, 24(1), 28-55. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240103.x>
- Baumert Ah, M. K., Johnson, G. K., Kaldahl, W. B., Patil, K. D., & Kalkwart, K. L. (1994). The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(2), 91-97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1994.tb00285.x>
- Bawankar, P. V., Kolte, A. P., & Kolte, R. A. (2018). Evaluation of stress, serum and salivary cortisol, and interleukin-1 β levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 89(9), 1061-1068. <https://doi.org/10.1002/jper.18-0028>
- Bayes-Genis, A., Conover, C. A., Overgaard, M. T., Bailey, K. R., Christiansen, M., Holmes, D. R., Jr., Virmani, R., Oxvig, C., & Schwartz, R. S. (2001). Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 345(14), 1022-1029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003147>
- Beiler, T., de Mello Neto, J. M., Alves, J. C., Hamlet, S., Ipe, D., & da Silva Figueredo, C. M. (2020). Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. *Odontology*, 108(4), 646-652. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00502-2>
- Berk, S., Dogan, O. T., Aydemir, E. I., Bingol, A., Ozsahin, S. L., & Akkurt, I. (2013). Diagnostic usefulness of pregnancy-associated plasma protein-A in suspected pulmonary embolism. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 8(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-8-49>
- Bersinger, N. A., von Roten, S., Wunder, D. M., Raio, L., Dreher, E., & Mueller, M. D. (2006). PAPP-A and osteoprotegerin, together with interleukin-8 and RANTES, are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(1), 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.12.010>
- Biagini, G., Checchi, L., Miccoli, M., Vasi, V., & Castaldini, C. (1988). Root curettage and gingival repair in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 59(2), 124-129. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.2.124>
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 64(5), 474-484. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.5s.474>
- Black, K. P., Merrill, K. W., Jackson, S., & Katz, J. (2000). Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity. *Oral Microbiology and Immunology*, 15(2), 74-81. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2000.150202.x>

- Bollen, C. M., Mongardini, C., Papaioannou, W., Van Steenberghe, D., & Quirynen, M. (1998). The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(1), 56-66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02364.x>
- Bolyarova-Konova, T., Petkova, S., Mihaylova, H., Velikova, T., Ivanova-Todorova, E., Tumangelova-Yuzeir, K., & Todorova, D. (2020). Concentrations of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and saliva - a potential diagnostic biomarker of periodontal diseases. *Folia Medica (Plovdiv)*, 62(4), 825-830. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e49872>
- Bostanci, V., Toker, H., Senel, S., Poyraz, O., Akpınar, A., Görgün, E. P., & Bakar, O. (2017). Evaluation of IL-1 β , IL-1 α , and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial mediterranean fever. *Clinical Oral Investigations*, 21(1), 469-475. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1816-1>
- Boyde, A., Oksche, A., & Vollrath, L. (1989). Handbook of microscopic anatomy. A. Oksche and L. Vollrath, Springer, (pp. 308-309).
- Bretz, W. A., Weyant, R. J., Corby, P. M., Ren, D., Weissfeld, L., Kritchevsky, S. B., Harris, T., Kurella, M., Satterfield, S., & Visser, M. (2005). Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(9), 1532-1537. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53468.x>
- Brizot, M. L., Hyett, J. A., McKie, A. T., Bersinger, N. A., Farzaneh, F., & Nicolaidis, K. H. (1996). Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in placenta from trisomic pregnancies. *Placenta*, 17(1), 33-36. [https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(05\)80641-1](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(05)80641-1)
- Buduneli, N., & Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 85-105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2010.01670.x>
- Bulut, I., Gulcan, E., Coskun, A., Ciftci, A., Cetinkaya, E., Altıay, G., & Caglar, T. (2009). Relationship between pregnancy-associated plasma protein-A and lung cancer. *The American Journal of the Medical Sciences*, 337(4), 241-244. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e31818967a3>
- Caffesse, R. G. (1998). Predictability Of Regeneration Procedures. *Journal of Japanese Society of Periodontology*, 40, 73-78.
- Calsina, G., Ramón, J. M., & Echeverría, J. J. (2002). Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(8), 771-776. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290815.x>
- Chacón, M., Vendrell, J., Miranda, M., Ceperuelo-Mallafre, V., Megía, A., Gutiérrez, C., Fernández-Real, J., Richart, C., & Garcia-Espana, A. (2007). Different TNF α expression elicited by glucose in monocytes from type 2 diabetes mellitus patients. *Atherosclerosis*, 194(2), e18-e25. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.011>

- Chauhan, A., Yadav, S. S., Dwivedi, P., Lal, N., Usman, K., & Khattri, S. (2016). Correlation of serum and salivary cytokines level with clinical parameters in metabolic syndrome with periodontitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 30(5), 649-655. <https://doi.org/10.1002/jcla.21917>
- Chen, B.-K., Leiferman, K. M., Pittelkow, M. R., Overgaard, M. T., Oxvig, C., & Conover, C. A. (2003). Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4465-4471. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030193>
- Citterio, F., Gualini, G., Chang, M., Piccoli, G. M., Giraudi, M., Manavella, V., Baima, G., Mariani, G. M., Romano, F., & Aimetti, M. (2022). Pocket closure and residual pockets after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(1), 2-14. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13547>
- Cobb, C. M. (1996). Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Annals of Periodontology*, 1(1), 443-490. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.443>
- Conover, C. A., Bale, L. K., Harrington, S. C., Resch, Z. T., Overgaard, M. T., & Oxvig, C. (2006). Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 290(1), C183-C188. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00199.2005>
- Conover, C. A., Harrington, S. C., & Bale, L. K. (2008). Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells. *Growth Hormone & IGF Research*, 18(3), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2007.09.001>
- Coskun, A., Balbay, O., Duran, S., Annakkaya, A. N., Bulut, I., Yavuz, O., & Kurt, E. (2007). Pregnancy-associated plasma protein-A and asthma. *Advances in Therapy*, 24, 362-367. <https://doi.org/10.1007/bf02849905>
- D'Aiuto, F., Ready, D., Parkar, M., & Tonetti, M. S. (2005). Relative contribution of patient-, tooth-, and site-associated variability on the clinical outcomes of subgingival debridement. *Journal of Periodontology*, 76(3), 398-405. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.3.398>
- Delaleu, N., & Bickel, M. (2004). Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000*, 35, 42-52. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6713.2004.003569.x>
- Delatola, C., Adonogianaki, E., & Ioannidou, E. (2014). Non-surgical and supportive periodontal therapy: predictors of compliance. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(8), 791-796. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12271>
- Dinarello, C. A. (1998). Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *International Reviews of Immunology*, 16(5-6), 457-499. <https://doi.org/10.3109/08830189809043005>

- Dinareello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 27, 519-550.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
- Drisko, C. H. (2001). Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology* 2000, 25, 77-88.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.22250106.x>
- Duarte, P. M., da Rocha, M., Sampaio, E., Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Bastos, M. F., & Faveri, M. (2010). Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 81(7), 1056-1063.
<https://doi.org/10.1902/jop.2010.090732>
- Duarte, P. M., da Rocha, M., Sampaio, E., Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Bastos, M. F., & Faveri, M. (2010). Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: A pilot study. *Journal of Periodontology*, 81(7), 1056-1063.
<https://doi.org/10.1902/jop.2010.090732>
- Duzagac, E., Cifcibasi, E., Erdem, M. G., Karabey, V., Kasali, K., Badur, S., & Cintan, S. (2016). Is obesity associated with healing after non-surgical periodontal therapy? A local vs. systemic evaluation. *Journal of Periodontal Research*, 51(5), 604-612.
<https://doi.org/10.1111/jre.12340>
- Ebersole, J. L., Dawson III, D. R., Morford, L. A., Peyyala, R., Miller, C. S., & González, O. A. (2013). Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology* 2000, 62(1), 163-202. <https://doi.org/10.1111/prd.12005>
- Ebersole, J. L., Nagarajan, R., Akers, D., & Miller, C. S. (2015). Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 5, 62. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00062>
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Slade, G. D., Thornton-Evans, G. O., Borgnakke, W. S., Taylor, G. W., Page, R. C., Beck, J. D., & Genco, R. J. (2015). Update on prevalence of periodontitis in adults in the united states: nhanes 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*, 86(5), 611-622. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140520>
- Elesber, A. A., Lerman, A., Denktas, A. E., Resch, Z. T., Jared Bunch, T., Schwartz, R. S., & Conover, C. A. (2007). Pregnancy associated plasma protein-A and risk stratification of patients presenting with chest pain in the emergency department. *International Journal of Cardiology*, 117(3), 365-369 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.05.021>
- Engelbreton, S., & Kocher, T. (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(14), 153-163. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12084>
- Erdemir, E. O., Duran, I., & Haliloglu, S. (2004). Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(2), 99-104.
<https://doi.org/10.1111/j.0303-6979.2004.00454.x>

- Escobar Arregocés, F. M., Del Hierro Rada, M., Sáenz Martínez, M. J., Hernández Meza, F. J., Roa, N. S., Velosa-Porras, J., & Latorre Uriza, C. (2021). Systemic inflammatory response to non-surgical treatment in hypertensive patients with periodontal infection. *Medicine*, 100(13), 99-101. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024951>
- Espelund, U. S., Bjerre, M., Hjortebjerg, R., Rasmussen, T. R., Lundby, A., Hoeflich, A., Folkersen, B. H., Oxvig, C., & Frystyk, J. (2017, Sep 1). Insulin-like growth factor bioactivity, stanniocalcin-2, pregnancy-associated plasma protein-a, and igf-binding protein-4 in pleural fluid and serum from patients with pulmonary disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(9), 3526-3534. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00033>
- Fialová, L., Kalousová, M., Soukupová, J., Sulková, S., Merta, M., Jelínková, E., Horejsí, M., Srámek, P., Malbohan, I., Mikulíková, L., Tesar, V., & Zima, T. (2004). Relationship of pregnancy-associated plasma protein-a to renal function and dialysis modalities. *Kidney and Blood Pressure Research*, 27(2), 88-95. <https://doi.org/10.1159/000076390>
- Fine, D. H., Markowitz, K., Furgang, D., Fairlie, K., Ferrandiz, J., Nasri, C., McKiernan, M., Donnelly, R., & Gunsolley, J. (2009). Macrophage inflammatory protein-1alpha: a salivary biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? *Journal of Periodontology*, 80(1), 106-113. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080296>
- Folkersen, J., Grudzinskas, J. G., Hindersson, P., Teisner, B., & Westergaard, J. G. (1981). Pregnancy-associated plasma protein a: circulating levels during normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 139(8), 910-914. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90957-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90957-1)
- Frodge, B. D., Ebersole, J. L., Kryscio, R. J., Thomas, M. V., & Miller, C. S. (2008). Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. *Journal of Periodontology*, 79(10), 1913-1919. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080070>
- Furugen, R., Hayashida, H., Yamaguchi, N., Yoshihara, A., Ogawa, H., Miyazaki, H., & Saito, T. (2008). The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *Journal of Periodontal Research*, 43(5), 556-562. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01085.x>
- Gemmell, E., & Seymour, G. J. (2004). Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 35(1), 21-41. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6713.2004.003557.x>
- Genco, R. J. (1992). Host responses in periodontal diseases: current concepts. *Journal of Periodontology*, 63, 338-355. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.4s.338>
- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59-94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>
- Gómez-Fernández, P., Eady Alonso, M., Ruiz, A., Conde Lozano, M. R., Sánchez-Margalet, V., & Almaraz Jiménez, M. (2004). Biomarkers of vascular inflammation and subclinical atherosclerosis in the metabolic syndrome. *Medicina Clinica*, 123(10), 361-363. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(04\)74519-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(04)74519-4)

- Görgülü, N. G., & Doğan, B. (2022). Effect of non-surgical periodontal treatment on salivary and serum biomarkers in Stage III Grade B and C periodontitis. *Journal of Periodontology*, 93(8), 1191-1205. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0536>
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., & Madaliński, K. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(12), 1046-1052. <https://doi.org/10.1046/j.0303-6979.2003.00425.x>
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 74(3), 391-401. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.391>
- Graziani, F., Cei, S., Orlandi, M., Gennai, S., Gabriele, M., Filice, N., Nisi, M., & D'Aiuto, F. (2015). Acute-phase response following full-mouth versus quadrant non-surgical periodontal treatment: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(9), 843-852. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12451>
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 32-42. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03103.x>
- Gröschl, M. (2009). The physiological role of hormones in saliva. *Bioessays*, 31(8), 843-852. <https://doi.org/10.1002/bies.200900013>
- Güçlü, E., Coskun, A., Tokmak, A., Duran, S., Öztürk, Ö., Akkan, N., & Egeli, E. (2008). Does pregnancy-associated plasma protein A have a role in allergic rhinitis? *American Journal of Rhinology*, 22(3), 219-222. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3179>
- Gümüş, P., Nizam, N., Nalbantsoy, A., Özçaka, Ö., & Buduneli, N. (2014). Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1 β in generalized aggressive or chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 85(3), e40-46. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130281>
- Gursoy, U. K., Könönen, E., Uitto, V. J., Pussinen, P. J., Hyvärinen, K., Suominen-Taipale, L., & Knuuttila, M. (2009). Salivary interleukin-1 β concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(11), 922-927. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01480.x>
- Haber, J., & Kent, R. L. (1992). Cigarette smoking in a periodontal practice. *Journal of Periodontology*, 63(2), 100-106. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.2.100>
- Haffajee, A., Cugini, M., Dibart, S., Smith, C., Kent Jr, R., & Socransky, S. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(5), 324-334. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00765.x>
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S., & Goodson, J. M. (1983, May). Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *Journal of Clinical Periodontology*, 10(3), 257-265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1983.tb01274.x>

- Han, X., Kawai, T., & Taubman, M. A. (2007). Interference with immune-cell-mediated bone resorption in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 45(1), 76-94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2007.00215.x>
- Hassell, T. (1993). Tissues and cells of the periodontium. *Periodontology 2000*, 3(1), 9-38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1993.tb00230.x>
- Haytaç, M., & Özçelik, O. (2014). Tükürük, kan ve ürünleri, dişeti oluşu sıvısı ve periimplant oluşu sıvısı: Teşhis ve tedavideki önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 5(1), 9-12.
- Hazuda, D. J., Lee, J. C., & Young, P. R. (1988). The kinetics of interleukin 1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta. *Journal of Biological Chemistry*, 263(17), 8473-8479. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)68502-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68502-3)
- Heasman, P. A., Collins, J. G., & Offenbacher, S. (1993). Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *Journal of Periodontal Research*, 28(4), 241-247. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1993.tb02090.x>
- Heeschen, C., Dimmeler, S., Hamm, C. W., Fichtlscherer, S., Simoons, M. L., Zeiher, A. M., & Investigators, C. S. (2005). Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(2), 229-237. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.060>
- Heidari, B., Fotouhi, A., Sharifi, F., Mohammad, K., Pajouhi, M., Paydary, K., & Fakhrzadeh, H. (2015). Elevated serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in type 2 diabetics compared to healthy controls: associations with subclinical atherosclerosis parameters. *Acta Medica Iranica*, 53(7), 395-402.
- Heitz-Mayfield, L., Trombelli, L., Heitz, F., Needleman, I., & Moles, D. (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 92-102. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.29.s3.5.x>
- Herrera, D., Alonso, B., León, R., Roldán, S., & Sanz, M. (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 45-66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2008.01260.x>
- Hupp, J. R., & Ferneini, E. M. (2015). Head, neck, and orofacial infections: An interdisciplinary approach. Elsevier Health Sciences.
- İbrahim, K., Gülerman, H. C., Moraloğlu, Ö., Gürlek, B., Yenicesu, O., Sarıkaya, E., & Ergöçen, S. (2012). İlk trimester düşük PAPP-A düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 22(1), 25-35.
- Ikezawa-Suzuki, I., Shimada, Y., Tai, H., Komatsu, Y., Tanaka, A., & Yoshie, H. (2008). Effects of treatment on soluble tumour necrosis factor receptor type 1 and 2 in chronic

- periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(11), 961-968. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01317.x>
- Isaza-Guzmán, D. M., Medina-Piedrahíta, V. M., Gutiérrez-Henao, C., & Tobón-Arroyave, S. I. (2017). Salivary levels of NLRP3 inflammasome-related proteins as potential biomarkers of periodontal clinical status. *Journal of Periodontology*, 88(12), 1329-1338. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170244>
- Iwamoto, Y., Nishimura, F., Nakagawa, M., Sugimoto, H., Shikata, K., Makino, H., Fukuda, T., Tsuji, T., Iwamoto, M., & Murayama, Y. (2001). The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *Journal of Periodontology*, 72(6), 774-778. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.6.774>
- Jain, P., Ved, A., Dubey, R., Singh, N., Parihar, A. S., & Maytrejee, R. (2020). Comparative evaluation of serum tumor necrosis factor α in health and chronic periodontitis: A case-control study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 11(4), 342. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_97_18
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Dyer, J. K., & Bates, R. E., Jr. (1988). Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *Journal of Periodontology*, 59(12), 783-793. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.12.783>
- Kanmaz, B., Lappin, D. F., Nile, C. J., & Buduneli, N. (2020). Effects of smoking on non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis stage III or IV, and grade C. *Journal of Periodontology*, 91(4), 442-453. <https://doi.org/10.1002/jper.19-0141>
- Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis: a review. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(7), 453-465. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027007453.x>
- Kaushik, R., Yeltiwar, R. K., & Pushpanshu, K. (2011). Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *Journal of Periodontology*, 82(9), 1353-1359. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100472>
- Kaushik, R., Yeltiwar, R. K., & Pushpanshu, K. (2011). Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: A case-control study. *Journal of Periodontology*, 82(9), 1353-1359. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100472>
- Kawamoto, D., Amado, P. P. L., Albuquerque-Souza, E., Bueno, M. R., Vale, G. C., Saraiva, L., & Mayer, M. P. A. (2020). Chemokines and cytokines profile in whole saliva of patients with periodontitis. *Cytokine*, 135, 155197. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155197>
- Keles Yucel, Z. P., & Balli, U. (2021). Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG): A novel acute phase protein expressed in Stage 3 Grade C periodontitis before and after periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 92(1), 104-112. <https://doi.org/10.1002/jper.20-0358>

- Kim, H. D., Kim, S., Jeon, S., Kim, S. J., Cho, H. J., & Choi, Y. N. (2020). Diagnostic and Prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(10), 1191-1200. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13349>
- Kim, J.-Y., & Kim, H.-N. (2021). Changes in inflammatory cytokines in saliva after non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), 194. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010194>
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25(1), 8-20. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Authors' reply: Predictive diagnostic tests in periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.70>
- Kinney, J., Morelli, T., Braun, T., Ramseier, C. A., Herr, A., Sugai, J., Shelburne, C., Rayburn, L., Singh, A., & Giannobile, W. (2011). Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *Journal of Dental Research*, 90(6), 752-758. <https://doi.org/10.1177/0022034511399908>
- Konstantinou, G. N. (2017). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Methods in Molecular Biology*, 1592, 79-94. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6925-8_7
- Korte, D. L., & Kinney, J. (2016). Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 26-37. <https://doi.org/10.1111/prd.12103>
- Kühn, S., & Rieger, U. M. (2017). Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely absence of disease or infirmity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(5), 887. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.01.046>
- Kurşunlu, S. F., Öztürk, V. Ö., Han, B., Atmaca, H., & Emingil, G. (2015). Gingival crevicular fluid interleukin-36 β (-1F8), interleukin-36 γ (-1F9) and interleukin-33 (-1F11) levels in different periodontal disease. *Archives of Oral Biology*, 60(1), 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.08.021>
- Kurtiş, B., Tüter, G., Serdar, M., Akdemir, P., Uygur, C., Firatli, E., & Bal, B. (2005, Nov). Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76(11), 1849-1855. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.1849>
- Kurtiş, B., Tüter, G., Serdar, M., Akdemir, P., Uygur, C., Firatli, E., & Bal, B. (2005). Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76(11), 1849-1855. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.1849>
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89, S9-S16. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>

- Lang, N. P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F. A., & Siegrist, B. E. (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*, 13(6), 590-596. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb00852.x>
- Lang, N. P., Schätzle, M. A., & Löe, H. (2009). Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 3-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2009.01415.x>
- Lawrence, J. B., Oxvig, C., Overgaard, M. T., Sottrup-Jensen, L., Gleich, G. J., Hays, L. G., Yates, J. R., 3rd, & Conover, C. A. (1999, Mar 16). The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(6), 3149-3153. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3149>
- Leigh, J. E., Steele, C., Wormley, F., & Fidel, P. L., Jr. (2002, Oct). Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with Candida-associated denture stomatitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(5), 311-314. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170508.x>
- Leigh, J. E., Steele, C., Wormley, F. L., Jr., Luo, W., Clark, R. A., Gallaher, W., & Fidel, P. L., Jr. (1998, Dec 1). Th1/Th2 cytokine expression in saliva of HIV-positive and HIV-negative individuals: a pilot study in HIV-positive individuals with oropharyngeal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 19(4), 373-380. <https://doi.org/10.1097/00042560-199812010-00008>
- Leng, S. X., McElhaney, J. E., Walston, J. D., Xie, D., Fedarko, N. S., & Kuchel, G. A. (2008, Aug). ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63(8), 879-884. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.8.879>
- Lertpimonchai, A., Rattanasiri, S., Vallibhakara, S. A.-O., Attia, J., & Thakkestian, A. (2017). The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *International Dental Journal*, 67(6), 332-343. <https://doi.org/10.1111/idj.12317>
- Li, W. P., Neradilek, M. B., Gu, F. S., Isquith, D. A., Sun, Z. J., Wu, X., Li, H. W., & Zhao, X. Q. (2017, Apr 5). Pregnancy-associated plasma protein-A is a stronger predictor for adverse cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0526-6>
- Libby, P. (2017, Oct 31). Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(18), 2278-2289. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.028>
- Lin, T.-M., Halbert, S. P., Kiefer, D., Spellacy, W. N., & Gall, S. (1974). Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 118(2), 223-236. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90553-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90553-5)
- Lin, T. M., Galbert, S. P., Kiefer, D., Spellacy, W. N., & Gall, S. (1974, Jan 15). Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American*

Journal of Obstetrics and Gynecology, 118(2), 223-236. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90553-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90553-5)

- Lindhe, J., Westfelt, E., Nyman, S., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1984). Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(7), 448-458. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1984.tb01344.x>
- Lira-Junior, R., Öztürk, V. Ö., Emingil, G., Bostanci, N., & Boström, E. A. (2017). Salivary and serum markers related to innate immunity in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 88(12), 1339-1347. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170287>
- Listgarten, M. (1988). The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(8), 485-487. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1988.tb01019.x>
- Liu, Y.-C. G., Lerner, U. H., & Teng, Y.-T. A. (2010). Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontology 2000*, 52, 163-206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00321.x>
- Loe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal Disease In Pregnancy. I. Prevalence And Severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533-551. <https://doi.org/10.3109/00016356309011240>
- Lowenguth, R. A., & Greenstein, G. (1995). Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 9(1), 14-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1995.tb00052.x>
- Madianos, P. N., Bobetsis, Y. A., & Kinane, D. F. (2005). Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, 32 Suppl 6, 57-71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00821.x>
- Mahanonda, R., & Pichyangkul, S. (2007). Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*, 43(1), 41-55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00179.x>
- Mamai-Homata, E., Koletsi-Kounari, H., & Margaritis, V. (2016, Jan-Feb). Gender differences in oral health status and behavior of Greek dental students: A meta-analysis of 1981, 2000, and 2010 data. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(1), 60-68. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.175411>
- Mariotti, A. (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology*, 4(1), 7-17. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.7>
- Marsh, P. D. (2006). Dental plaque as a biofilm and a microbial community—implications for health and disease. *BMC Oral Health*. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-6-s1-s14>
- Martinez, G., Majster, M., Bjurshammar, N., Johannsen, A., Figueredo, C., & Boström, E. (2017). Salivary colony stimulating factor-1 and interleukin-34 in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 88(8), 140-149. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170081>

- Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2021). Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Frontiers in Physiology*, 12(1), 34-39. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>
- Martínez-Canut, P., Lorca, A., & Magán, R. (1995). Smoking and periodontal disease severity. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(10), 743-749. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1995.tb00256.x>
- Marya, C. M., Grover, H. S., Tandon, S., Taneja, P., Gupta, A., & Marya, V. (2020). Gender-wise comparison of oral health-related quality of life and its relationship with periodontal status among the Indian elderly. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(1), 72-79. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_156_19
- Medara, N., Lenzo, J. C., Walsh, K. A., Darby, I. B., O'Brien-Simpson, N. M., & Reynolds, E. C. (2020). T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva during management of periodontitis. *Cytokine*, 134, 155186. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155186>
- Mendoza-Azpur, G., Castro, C., Peña, L., Guerrero, M.-E., De La Rosa, M., Mendes, C., & Chambrone, L. (2015). Adiponectin, leptin and TNF- α serum levels in obese and normal weight Peruvian adults with and without chronic periodontitis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 7(3), e380. <https://doi.org/10.4317/jced.52350>
- Miranda, T. S., Heluy, S. L., Cruz, D. F., da Silva, H. D. P., Feres, M., Figueiredo, L. C., & Duarte, P. M. (2019). The ratios of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines in the serum of chronic periodontitis patients with and without type 2 diabetes and/or smoking habit. *Clinical Oral Investigations*, 23(2), 641-650. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2471-5>
- Miranda, T. S., Napimoga, M. H., Feres, M., Marins, L. M., da Cruz, D. F., da Silva, H. D. P., & Duarte, P. M. (2018). Antagonists of Wnt/ β -catenin signalling in the periodontitis associated with type 2 diabetes and smoking. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(3), 293-302. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12854>
- Morelli, T., Moss, K. L., Preisser, J. S., Beck, J. D., Divaris, K., Wu, D., & Offenbacher, S. (2018). Periodontal profile classes predict periodontal disease progression and tooth loss. *Journal of Periodontology*, 89(2), 148-156. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0427>
- Morikawa, M., Chiba, T., Tomii, N., Sato, S., Takahashi, Y., Konishi, K., Numabe, Y., Iwata, K., & Imai, K. (2008). Comparative analysis of putative periodontopathic bacteria by multiplex polymerase chain reaction. *Journal of Periodontal Research*, 43(3), 268-274. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01025.x>
- Moura, M. F., Navarro, T. P., Silva, T. A., Cota, L. O. M., Soares Dutra Oliveira, A. M., & Costa, F. O. (2017). Periodontitis and endothelial dysfunction: periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 complex, and nitric oxide. *Journal of Periodontology*, 88(8), 778-787. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170023>
- Muñoz-Carrillo, J. L., Contreras-Cordero, J. F., Gutiérrez-Coronado, O., Villalobos-Gutiérrez, P. T., Ramos-Gracia, L. G., & Hernández-Reyes, V. E. (2018). Cytokine profiling plays a crucial role in activating immune system to clear infectious pathogens. In *Immune*

- response activation and immunomodulation. 9(21), 2548-2556.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.80843>
- Munro, C. L., Grap, M. J., Jablonski, R., & Boyle, A. (2006). Oral health measurement in nursing research: state of the science. *Biological Research for Nursing*, 8(1), 35-42.
<https://doi.org/10.1177/1099800406289343>
- Nakajima, T., Honda, T., Domon, H., Okui, T., Kajita, K., Ito, H., Takahashi, N., Maekawa, T., Tabeta, K., & Yamazaki, K. (2010). Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *Journal of Periodontal Research*, 45(1), 116-122. <https://doi.org/10.1177/1099800406289343>
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40(1), 11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x>
- Navazesh, M. (1993). Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694, 72-77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x>
- Nichols, T. C., Fischer, T. H., Deliargyris, E. N., & Baldwin Jr, A. S. (2001). Role of nuclear factor-kappa B (NF-κB) in inflammation, periodontitis, and atherogenesis. *Annals of Periodontology*, 6(1), 20-29. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.20>
- Nisengard, R. (1996). Host response: Basic concepts In 'Clinical Periodontology' (Eds.), by Carranza FA and Newman MG.(pp. 111-120). Saunders Company.
- Nosseir, N. (2011). Pregnancy Associated Plasma Protein-A in Type 2 Diabetic Patient with Peripheral Neuropathy. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 4(2A), 409-420. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.10.001>
- Oduncuoglu, B., Kayar, N., Haliloglu, S., Serpek, B., Ataoglu, T., & Alptekin, N. (2018). Effects of a Cyclic NSAID Regimen on Levels of Gingival Crevicular Fluid Prostaglandin E2 and Interleukin-1β: A 6-month Randomized Controlled Clinical Trial. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(5), 658-666.
https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_221_17
- Offenbacher, S., Williams, R., Jeffcoat, M., Howell, T., Odle, B., Smith, M., Hall, C., Johnson, H., & Goldhaber, P. (1992). Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *Journal of Periodontal Research*, 27(3), 207-213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1992.tb01670.x>
- Ohlrich, E. J., Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. (2009). The immunopathogenesis of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 54 Suppl 1, S2-10.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01139.x>
- Oliver, R. C., Tervonen, T., Flynn, D. G., & Keenan, K. M. (1993). Enzyme activity in crevicular fluid in relation to metabolic control of diabetes and other periodontal risk factors. *Journal of Periodontology*, 64(5), 358-362.
<https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.5.358>
- Önder, C., Kurgan, Ş., Altıngöz, S. M., Bağış, N., Uyanık, M., Serdar, M. A., Kantarcı, A., & Günhan, M. (2017). Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum

- levels of markers of oxidative stress. *Clinical Oral Investigations*, 21, 1961-1969. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1984-z>
- Öngöz Dede, F., Balli, U., Bozkurt Doğan, Ş., & Güven, B. (2017). Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 397-407. <https://doi.org/10.1111/jre.12404>
- Oxvig, C. (2015). The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 9, 177-187. <https://doi.org/10.1007/s12079-015-0259-9>
- Özcan, E., Işıl Saygun, N., Serdar, M. A., Umut Bengi, V., & Kantarcı, A. (2016). Non-surgical periodontal therapy reduces saliva adipokine and matrix metalloproteinase levels in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 87(8), 934-943. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160046>
- Page, R. C., & Eke, P. I. (2007). Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*, 78, 1387-1399. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060264>
- Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9-11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x>
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*, 34(3), 235-249.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G. J., Teles, R., & Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45 Suppl 20, 162-170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Petit, C., Anadon-Rosinach, V., Rettig, L., Schmidt-Mutter, C., Tuzin, N., Davideau, J. L., & Huck, O. (2021). Influence of psychological stress on non-surgical periodontal treatment outcomes in patients with severe chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 92(2), 186-195. <https://doi.org/10.1002/jper.20-0105>
- Prakasam, S., & Srinivasan, M. (2014). Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Diseases*, 20(2), 171-177. <https://doi.org/10.1111/odi.12085>
- Pussinen, P. J., Paju, S., Mantyla, P., & Sorsa, T. (2007). Serum microbial-and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Current Medicinal Chemistry*, 14(22), 2402-2412. <https://doi.org/10.2174/092986707781745604>

- Quirynen, M., Bollen, C., Vandekerckhove, B., Dekeyser, C., Papaioannou, W., & Eyssen, H. (1995). Full-vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *Journal of Dental Research*, 74(8), 1459-1467. <https://doi.org/10.1177/00220345950740080501>
- Quirynen, M., Bollen, C. M., Vandekerckhove, B. N., Dekeyser, C., Papaioannou, W., & Eyssen, H. (1995). Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *Journal of Dental Research*, 74(8), 1459-1467. <https://doi.org/10.1177/00220345950740080501>
- Quirynen, M., Mongardini, C., De Soete, M., Pauwels, M., Coucke, W., Van Eldere, J., & Van Steenberghe, D. (2000). The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis: Long-term clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(8), 578-589. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027008578.x>
- Quirynen, M., Teughels, W., & van Steenberghe, D. (2006). Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(1), 49-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00868.x>
- Ramfjord, S. P. (1959). Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 30(1), 51-59. <https://doi.org/10.1902/jop.1959.30.1.51>
- Ramseier, C. A., Kinney, J. S., Herr, A. E., Braun, T., Sugai, J. V., Shelburne, C. A., Rayburn, L. A., Tran, H. M., Singh, A. K., & Giannobile, W. V. (2009). Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 80(3), 436-446. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080480>
- Rangbulla, V., Nirola, A., Gupta, M., Batra, P., & Gupta, M. (2017). Salivary IgA, interleukin-1 β and MMP-8 a salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chinese Journal of Dental Research*, 20(1), 43-51. <https://doi.org/10.3290/j.cjdr.a37741>
- Rathnayake, N., Akerman, S., Klinge, B., Lundegren, N., Jansson, H., Tryselius, Y., Sorsa, T., & Gustafsson, A. (2013). Salivary biomarkers of oral health: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(2), 140-147. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12038>
- Reddahi, S., Bouziane, A., Rida, S., Tligui, H., & Ennibi, O. (2022). Salivary biomarkers in periodontitis patients: A pilot study. *International Journal of Dentistry*, 2022, 366-376. <https://doi.org/10.1155/2022/3664516>
- Reddy, N. R., Babu, D. M., Reddy, V., Sarath, N., Reddy, C. V. S., & Kumar, A. K. (2012). Estimation of tumor necrosis factor- α in chronic periodontitis and its co-relation with preterm gestation: A clinico biochemical study. *Journal of Orofacial Sciences*, 6(2), 123-137 4(2), 108. <https://doi.org/10.4103/0975-8844.106201>
- Reis, C., Da Costa, A. V., Guimarães, J. T., Tuna, D., Braga, A. C., Pacheco, J. J., Arosa, F. A., Salazar, F., & Cardoso, E. M. (2014). Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Experimental and therapeutic medicine*, 8(1), 323-327. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1724>

- Resch, Z. T., Chen, B.-K., Bale, L. K., Oxvig, C., Overgaard, M. T., & Conover, C. A. (2004). Pregnancy-associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. *Endocrinology*, 145(3), 1124-1129. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1313>
- Rietschel, E. T., & Brade, H. (1992). Bacterial endotoxins. *Scientific American*, 267(2), 54-61. https://doi.org/10.1093/clinids/5.supplement_4.s733
- Romano, F., Del Buono, W., Bianco, L., Arena, M., Mariani, G. M., Di Scipio, F., Berta, G. N., & Aimetti, M. (2020). Gingival crevicular fluid cytokines in moderate and deep sites of stage iii periodontitis patients in different rates of clinical progression. *Biomedicines*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110515>
- Ross, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362(6423), 801-809. <https://doi.org/10.1038/362801a0>
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., Participants, E. W., Consultants, M., & Merete Aass, A. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47, 4-60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Sanz-Sánchez, I., Montero, E., Citterio, F., Romano, F., Molina, A., & Aimetti, M. (2020). Efficacy of access flap procedures compared to subgingival debridement in the treatment of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47 Suppl 22, 282-302. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13259>
- Saraswathi, I. R., Sadasivan, A., Koshi, E., Vijayakumar, S., Vallabhan, C. G., & Vrinda, S. M. (2020). Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum level of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in chronic periodontitis patients with and without hypothyroidism. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 21(4), 410-415.
- Satpathy, A., Ravindra, S., Thakur, S., Kulkarni, S., Porwal, A., & Panda, S. (2015). Serum interleukin-1 β in subjects with abdominal obesity and periodontitis. *Obesity Research & Clinical Practice*, 9(5), 513-521. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.01.005>
- Schei, O., Waerhaug, J., Lovdal, A., & Arno, A. (1959). Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *The Journal of Periodontology*, 30(1), 7-16. <https://doi.org/10.1902/jop.1959.30.1.7>
- Sculean, A., Gruber, R., & Bosshardt, D. D. (2014). Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *Journal of Clinical Periodontology*, 41 Suppl 15, S6-22. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12206>
- Segelnick, S. L., & Weinberg, M. A. (2006). Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? *Journal of Periodontology*, 77(9), 1598-1601. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050358>
- Sexton, W. M., Lin, Y., Kryscio, R. J., Dawson, D. R., Ebersole, J. L., & Miller, C. S. (2011). Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(5), 434-441. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x>

- Seymour, R., & Heasman, P. (1988). Drugs and the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1988.tb01549.x>
- Shah, K., & Maghsoudlou, P. (2016). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *British Journal of Hospital Medicine*, 77(7), C98-101. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.7.C98>
- Sheikhi, M., Gustafsson, A., & Jarstrand, C. (2000). Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(10), 758-762. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027010758.x>
- Shimada, Y., Komatsu, Y., Ikezawa-Suzuki, I., Tai, H., Sugita, N., & Yoshie, H. (2010). The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Journal of Periodontology*, 81(8), 1118-1123. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090741>
- Sicher, H. (1962). Anatomy and oral pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 15(10), 1264-1269. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.02.002>
- Silness, J., & Løe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121-135. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968>
- Singh, P., Gupta, N. D., Bey, A., & Khan, S. (2014). Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(3), 306-310. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.134566>
- Sinosich, M. (1988). Pregnancy-associated plasma protein-A: fact, fiction and future. *Implantation: Biological and Clinical Aspects*, 45-81.
- Sirin, D. A., Ozcelik, F., Ersahan, S., & Pence, H. H. (2021). The importance of inflammatory biomarkers, IL-6 and PAPP-A, in the evaluation of asymptomatic apical periodontitis. *Odontology*, 109(1), 250-258. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00534-8>
- Smalley, J. (1994). Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Advances in Dental Research*, 8(2), 320-328. <https://doi.org/10.1177/08959374940080022801>
- Smith, E. M., Ritchie, J. M., Summersgill, K. F., Klusmann, J. P., Lee, J. H., Wang, D., Haugen, T. H., & Turek, L. P. (2004). Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *International Journal of Cancer*, 108(5), 766-772. <https://doi.org/10.1002/ijc.11633>
- Stashenko, P., Jandinski, J. J., Fujiyoshi, P., Rynar, J., & Socransky, S. S. (1991). Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 62(8), 504-509. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.8.504>
- Stathopoulou, P. G., Buduneli, N., & Kinane, D. F. (2015). Systemic biomarkers for periodontitis. *Current Oral Health Reports*, 2, 218-226. <https://doi.org/10.1002/jper.18-0006>
- Stulc, T., Malbohan, I., Malík, J., Fialová, L., Soukupová, J., & Ceska, R. (2003). Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia:

the effect of atorvastatin treatment. *American Heart Journal*, (6), 14.
[https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(03\)00446-0](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(03)00446-0)

- Talay, F., Tosun, M., Yaşar, Z. A., Kar Kurt, Ö., Karği, A., Öztürk, S., Özlü, M. F., & Alçelik, A. (2016). Evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associations with disease severity. *Inflammation*, 39(3), 1130-1133. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0345-z>
- Talonpoika, J. T., & Hämäläinen, M. M. (1992). Collagen III aminoterminal propeptide in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 100(2), 107-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1992.tb01721.x>
- Tappia, P. S., Troughton, K. L., Langley-Evans, S. C., & Grimble, R. F. (1995). Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clinical Science*, 88(4), 485-489. <https://doi.org/10.1042/cs0880485>
- Teles, R. P., Likhari, V., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2009). Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*, 44(3), 411-417. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01119.x>
- Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P., & Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47, 257-281. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13264>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89, 159-172. <https://doi.org/10.1002/jper.18-0006>
- Tonetti, M. S., & Sanz, M. (2019). Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(4), 398-405. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13104>
- Toraman, A., Sağlam, E., Savran, L., Sağlam, M., & Köseoğlu, S. (2022). Salivary levels of NLRP4 inflammasome in different periodontal clinical status. *Oral Diseases*, Advance online publication <https://doi.org/10.1111/odi.14424>
- Torumtay, G., Kırzioğlu, F., Öztürk Tonguç, M., Kale, B., Calapoğlu, M., & Orhan, H. (2016). Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Periodontal Research*, 51(4), 489-498. <https://doi.org/10.1111/jre.12328>
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 44-67. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>
- Turvey, S. E., & Broide, D. H. (2010). Innate immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>

- Van Dyke, T., & Serhan, C. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Dental Research*, 82(2), 82-90. <https://doi.org/10.1177/154405910308200202>
- Vidal, F., Figueredo, C. M. S., Cordovil, I., & Fischer, R. G. (2009). Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *Journal of Periodontology*, 80(5), 786-791. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080471>
- Vijayakumar, S., Koshi, E., Sadasivan, A., Indhuja, R., & Vallabhan, C. G. (2020). Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum levels of interleukin-1 β and interleukin-8 in smokers and nonsmokers with chronic periodontitis. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12(Suppl 1), S313. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_93_20
- Waerhaug, J. (1978). Healing of the dentoepithelial junction following subgingival plaque control: I. As observed in human biopsy material. *Journal of Periodontology*, 49(1), 1-8. <https://doi.org/10.1902/jop.1978.49.1.1>
- Wald, N. J., Watt, H. C., & Hackshaw, A. K. (1999). Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *The New England Journal of Medicine*, 341(7), 461-467. <https://doi.org/10.1056/nejm199908123410701>
- Williams, R. C. (2008). Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future. *Journal of Periodontology*, 79, 1552-1559. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080182>
- Woelfle, J., Roth, C. L., Wunsch, R., & Reinehr, T. (2011). Pregnancy-associated plasma protein A in obese children: relationship to markers and risk factors of atherosclerosis and members of the IGF system. *European Journal of Endocrinology*, 165(4), 613-622. <https://doi.org/10.1530/eje-11-0423>
- Yamazaki, K., Honda, T., Oda, T., Ueki-Maruyama, K., Nakajima, T., Yoshie, H., & Seymour, G. J. (2005). Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 40(1), 53-58. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2004.00772.x>
- Yang, N.-Y., Wang, C.-Y., Chyuan, I.-T., Wu, K.-J., Tu, Y.-K., Chang, C.-W., Hsu, P.-N., Kuo, M. Y.-P., & Chen, Y.-W. (2018). Significant association of rheumatoid arthritis-related inflammatory markers with non-surgical periodontal therapy. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(11), 1003-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.11.006>
- Yashima, A., Morozumi, T., Yoshie, H., Hokari, T., Izumi, Y., Akizuki, T., Mizutani, K., Takamatsu, H., Minabe, M., & Miyauchi, S. (2019). Biological responses following one-stage full-mouth scaling and root planing with and without azithromycin: Multicenter randomized trial. *Journal of Periodontal Research*, 54(6), 709-719. <https://doi.org/10.1111/jre.12680>
- Yavuz, M. C., Pekbağrıyanik, T., Sağlam, M., & Köseoğlu, S. (2019). Evaluation of milk fat globule-epidermal growth factor-factor VIII and IL-1 β levels in gingival crevicular fluid and saliva in periodontal disease and health. *Odontology*, 107(4), 449-456. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00419-5>

- Yen, C. A., Damoulis, P. D., Stark, P. C., Hibberd, P. L., Singh, M., & Papas, A. S. (2008). The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 79(1), 104-113. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070271>
- Yılmaz Şaştım, Ç., Gürsoy, M., Könönen, E., Kasurinen, A., Norvio, S., Gürsoy, U. K., & Doğan, B. (2021). Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clinical Oral Investigations*, 25, 1117-1126. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03411-4>
- Yu, N., & Van Dyke, T. E. (2020). Periodontitis: a Host-Mediated Disruption of Microbial Homeostasis. *Current Oral Health Reports*, 7, 3-11. <https://doi.org/10.1007/s40496-020-00256-4>
- Zadeh, H. H., Nichols, F. C., & Miyasaki, K. T. (1999). The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontology* 2000, 20(1), 239-288. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1999.tb00163.x>
- Zakiyanov, O., Kalousova, M., Kratochvilová, M., Kříha, V., Zima, T., & Tesar, V. (2012). Determinants of circulating matrix metalloproteinase-2 and pregnancy-associated plasma protein-A in patients with chronic kidney disease. *Clinical Laboratory*, 58(5-6), 471-480.
- Zhang, Y., Kang, N., Xue, F., Qiao, J., Duan, J., Chen, F., & Cai, Y. (2021). Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*, 21(1), 266. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01600-5>
- Zhou, S. Y., Duan, X. Q., Hu, R., & Ouyang, X. Y. (2013). Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF-a, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chinese Journal of Dental Research*, 16(2), 145-151.

9. EKLER

EK-1

M.Ü. DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ A.D. HASTA KARTI

SEANS BAŞLANGIÇLARI:

Tarih : Tarih : Tarih :
Box imzası : Box imzası : Box imzası :
Tarih : Tarih : İşlendi imzası :
Box imzası : Box imzası : (Sekreter)

HASTA BİLGİLERİ:

Adı, Soyadı : Meslek :
Yaş, Cinsiyet : Protokol no :
Tel (Cep) : Gönderen :
Adres :

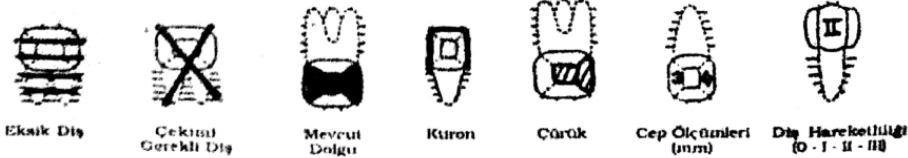
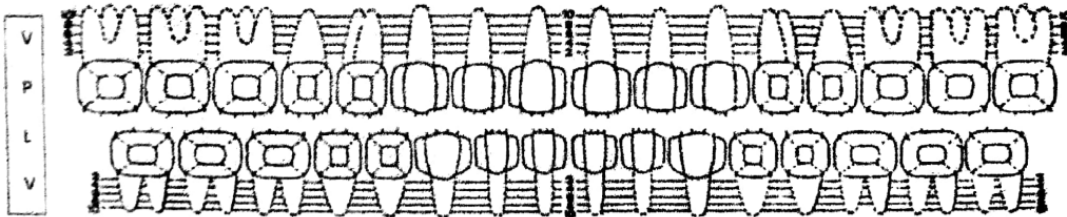
TEDAVİ EDEN HEKİM: Adı, Soyadı : Sınıfı :

DENTAL ANAMNEZ:

Ağrı : Tek taraflı çiğneme (sağ/sol) :
Kanama : Tırnak yeme :
Dişetinde ödem/hiperplazi : Sigara kullanımı / günde :
Dişeti çekilmesi : Daha önce diştaşı temizliği yapıldı mı? :
Ağız kokusu : (ne zaman, nerede)
Dişlerde yer değiştirme / sallantı : Daha önce dişeti tedavisi yapıldı mı? :
Diş sıkma / gıcırdatma : (ne zaman, nerede)
Ağızdan solunum : Diş fırçalama sıklığı / şekli :

SİSTEMİK ANAMNEZ:

Hastanede yattınız mı, neden? : Kalp-damar hastalıkları :
Sarılık : Sindirim sist. hastalıkları :
Tüberküloz / AIDS : Karaciğer hastalığı :
Ateşli romatizma : Böbrek hastalığı :
Diabet : Solunum sist. hastalığı :
Hipertansiyon : Kan hastalığı, anemi :
Hormonal hastalıklar : Kanama zamanı :
Sürekli kullanılan ilaç : Pıhtılaşma zamanı :
Ailedeki genel hastalıklar : Alerji sorunu var mı? :
Ailedeki dişeti hastalıkları : (gıda, penisilin, anestezik madde, ağrı kesici)



HASTANIN ŞİKAYETİ:

TEŞHİS:



VERSİYON 1

Olgu Rapor Formu

Başvuru Tarihi:

Hasta Adı Soyadı:

Yaşı:

Hasta Kodu:

Periodontal Durum:

Tükürük Örnek Kodu:

Tarih:

Plak İndeks:

[illegible]

Gingival Indeks:

[illegible]

Klinik Ataşman Seviyesi:

[illegible]

Sondalama Derinliği:

[illegible]

Sondalamada Kanama:

[illegible]