



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL HASTALIĞA SAHİP BİREYLERDE
BAŞLANGIÇ PERİODONTAL TEDAVİNİN TÜKÜRÜK IL-6,
IL-10 VE IL-17 SEVİYELERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

BAHADIR KIRALI

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. LEYLA KURU

İSTANBUL – 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş 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 olmadığı beyan ederim.



Bahadır Kıralli

TEŞEKKÜR

Hem lisans hem de doktora eğitimim boyunca engin akademik bilgi ve klinik deneyimini benimle cömertçe paylaşan, güler yüzü ve sabrıyla en zor anların üstesinden gelmemi ve çalışma azmimin perçinlenmesini sağlayan, çalışmam boyunca farklı bakış açısıyla bana yön veren ve bir ömür boyu öğrencisi olmaktan onur duyacağım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Leyla KURU'ya,

Doktora eğitimim süresince desteğini esirgemeyen ve yardımlarını her ihtiyacımda hissettiğim sayın Prof. Dr. Başak DOĞAN'a,

Doktora eğitimimin hem teorik hem de pratik çalışmalarına katkıda bulunan ve yol göstermekten hiç usanmadan periodontolojiyi bu kadar sevmemde emeği olan değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Birkan AĞRALI, Dr. Öğr. Üyesi Kemal Naci KÖSE, Dr. Öğr. Üyesi Hatice Selin YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Hafize ÖZTÜRK ÖZENER'e,

Akademik serüvenime eşlik eden yol arkadaşlarım Nadin GEMREKOĞLU, Ayşe SAATMAN, Gül GÖRGÜLÜ, Kübra KUNDAK, Volkan ARIKAN, Ece TAŞKIN, Ece YETİŞ, Mümin ÇALIK ve Onur EROĞLU'na,

Tüm eğitim sürecimi keyifli ve huzurlu bir ortamda geçirmemi sağlayan eski ve yeni tüm çalışma arkadaşlarıma ve Periodontoloji Anabilim Dalı personeline,

Çocukları olmaktan her zaman gurur duyduğum, hayatın zorluklarıyla nasıl başa çıkıldığını bana öğreten ve koşulsuz sevgisiyle varlığından hep güç aldığım annem Füsun KIRALI, babam Seyfettin KIRALI ve ailemin bana en güzel hediyesi olan kardeşim Ozan KIRALI'ye

Hayatıma anlam katan, her zaman desteğini arkamda hissettiğim, ömrümün geri kalanında hep yanımda olacağını bildiğim ruh eşim Hande KIRALI'ye ve sevgisiyle kalbimi ısıtan, sarıldığında dünyanın tüm sıkıntılarını unutturan biricik güzel kızım, prensesim Lara KIRALI'ye teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Periodontal Hastalıklar.....	6
4.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	6
4.2.1. Periodontal sağlık, dişeti hastalıkları ve durumları.....	7
4.2.2. Periodontitis.....	9
4.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi.....	13
4.4. Periodontal Hastalıkların Tedavisi	15
4.4.1. Başlangıç periodontal tedavi	16
4.4.2. Cerrahi tedavi.....	17
4.4.3. İdame tedavi.....	18
4.5. Tükürük.....	18
4.6. Sitokinler.....	19
4.7. İnterlökin-6.....	20
4.8. İnterlökin-10.....	24
4.9. İnterlökin-17.....	27
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
5.1. Çalışmanın Gücünün Hesaplanması.....	31
5.2. Hasta Seçimi.....	31
5.3. Çalışma Grupları.....	32

5.4. Çalışma Planı.....	33
5.5. Klinik İndeks ve Ölçümler.....	34
5.5.1. Plak indeks.....	34
5.5.2. Gingival indeks.....	35
5.5.3. Sondalama derinliği.....	35
5.5.4. Sondalamada kanama.....	35
5.5.5. Klinik ataşman seviyesi.....	35
5.6. Klinik İşlemler.....	35
5.6.1. Başlangıç periodontal tedavi.....	35
5.7. Biyokimyasal İşlemler.....	36
5.7.1. Tükürük İnterlökin-6 seviyelerinin analizi	36
5.7.2. Tükürük İnterlökin-10 seviyelerinin analizi	37
5.7.3. Tükürük İnterlökin-17 seviyelerinin analizi	38
5.8. İstatistiksel Analiz.....	39
6. BULGULAR.....	40
6.1. Demografik Veriler.....	40
6.2. Klinik Veriler.....	41
6.2.1. Klinik verilerin grup içi karşılaştırılması	42
6.2.2. Klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması.....	43
6.3. Biyokimyasal Veriler.....	45
6.3.1. Biyokimyasal verilerin grup içi karşılaştırılması.....	45
6.3.2. Biyokimyasal verilerin gruplar arası karşılaştırılması.....	46
6.4. Korelasyonlar.....	48
7. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	50
8. KAYNAKLAR.....	61
9. EKLER.....	92
10. ÖZGEÇMİŞ.....	96

KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

% : Yüzde

°C : Santigrat derece

α : Alfa

β : Beta

AHE: Ağız hijyen eğitimi

APA: Amerikan Periodontoloji Akademisi

BPT: Başlangıç periodontal tedavi

CCL: C-C kemokin ligandı

CSF-1: *Colony-stimulating factor-1*

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

EFP: Avrupa Periodontoloji Federasyonu

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EMD: Mine matriks türevleri

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

Gİ: Gingival indeks

HbA1c: Hemogloblin A1c

HRP: *Horseradish peroxidase*

IL: İnterlökin

KAK: Klinik ataşman kaybı

KAS: Klinik ataşman seviyesi

LPS: Lipopolisakkarit

MDP: Mikrobiyal dental plak

μ l: Mikrolitre

ml : Mililitre

mm : Milimetre

MMP: Matriks metalloproteinaz

NF- κ B: Nüklear faktör κ B

ng: Nanogram

Ort: Aritmetik ortalama

P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis

P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis

pg: Pikogram

PG: Prostaglandin

Pİ: Plak indeks

PMNL: Polimorf nüveli lökosit

RANKL: Nükleer faktör κ B'nin reseptör aktivator ligandı

rhPDGF-BB: Rekombinant trombosit kaynaklı büyüme faktörü BB

rpm: Round per minute

SD: Sondalama derinliği

SK: Sondalamada kanama

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

SS: Standart sapma

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

Th: Yardımcı T

TMB: Tetrametil benzidin

TNF: Tümör nekrotizan faktör

Treg: Düzenleyici T

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Periodontal hastalıkların sınıflaması (Caton ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır)	7
Tablo 2. Periodontitisin evreleri (Papapanou ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır).	11
Tablo 3. Periodontitisin dereceleri (Papapanou ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır).	13
Tablo 4. Tükürük IL-6 ile ilgili çalışmalar	23
Tablo 5. Tükürük IL-10 ile ilgili çalışmalar	26
Tablo 6. Tükürük IL-17 ile ilgili çalışmalar	30
Tablo 7. Çalışma planı.....	33
Tablo 8. Çalışma gruplarına ait demografik veriler	40
Tablo 9. Çalışma gruplarının klinik parametrelerinin grup içi karşılaştırılması	43
Tablo 10. Çalışma gruplarının başlangıç klinik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	44
Tablo 11. Çalışma gruplarının tedavi sonrası klinik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	45
Tablo 12. Periodontitis gruplarının biyokimyasal parametrelerinin grup içi karşılaştırılması.....	46
Tablo 13. Çalışma gruplarının başlangıç biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması..	47
Tablo 14. Periodontitis gruplarının tedavi sonrası biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 15. Tüm bireylerin yaş ve klinik parametrelerinin başlangıç biyokimyasal parametreler ile korelasyonu	48
Tablo 16. Tedavi gruplarının BPT sonrası biyokimyasal parametrelerinin klinik parametreler ile korelasyonu.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1.** Periodontitis patogeneğinde sitokin ağı (Pan ve ark., 2019'dan değiştirilerek kullanılmıştır).....20
- Şekil 2.** IL-17'nin fonksiyonları ve periodontitiste rolü (Zenobia ve Hajishengallis, 2015'den değiştirilerek kullanılmıştır).....29



RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

- Resim 1.** S grubuna ait bir bireyin **a.** Ağız içi klinik görüntüsü, **b.** Radyografik görüntüsü.....41
- Resim 2.** P3B grubuna ait bir hastanın **a.** Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, **b.** BPT'den 3 ay sonra ağız içi klinik görüntüsü, **c.** Radyografik görüntüsü.....41
- Resim 3.** P3C grubuna ait bir hastanın **a.** Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, **b.** BPT'den 3 ay sonra ağız içi klinik görüntüsü, **c.** Radyografik görüntüsü.....42



1. ÖZET

Periodontal Hastalığa Sahip Bireylerde Başlangıç Periodontal Tedavinin Tükürük IL-6, IL-10 ve IL-17 Seviyelerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı, Soyadı : Bahadır KIRALI

Danışmanın Adı, Soyadı : Prof. Dr. Leyla KURU

Programın Adı : Periodontoloji

Amaç: Bu çalışmada periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavinin (BPT) tükürük interlökin (IL)-6, IL-10 ve IL-17 seviyelerine etkisini belirlemek ve bu sitokinlerle klinik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18 periodontal sağlıklı birey (S), 17 Evre 3 Derece B (P3B) ve 17 Evre 3 Derece C (P3C) periodontitis teşhisi konmuş hasta dahil edildi. Klinik parametreler tedaviden önce ve 3 ay sonra kaydedildi. Periodontitis gruplarına 4 seans BPT uygulandı. Tükürük örnekleri periodontitisli hastalardan tedavi öncesi ve sonrası 3. ayda olmak üzere 2 kez, S grubundan ise 1 kez alındı. Bu örneklerdeki IL-6, IL-10 ve IL-17 seviyeleri ELISA yöntemi ile tespit edildi.

Bulgular: Başlangıç klinik parametreler periodontitis gruplarında S grubuna göre daha yüksekti ($p<0,001$). Periodontitis gruplarında BPT sonrası klinik parametrelerde anlamlı iyileşme tespit edildi ($p<0,001$). Başlangıç tükürük IL-6 ve IL-17 seviyelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırmasında anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$). Başlangıç tükürük IL-6 seviyesi S grubunda P3B ve P3C gruplarından daha düşük tespit edilirken ($p<0,01$); tükürük IL-10 seviyesi gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Periodontitis gruplarında tedavi sonrası tükürük IL-6 ve IL-17 seviyelerinde anlamlı azalma görülürken ($p<0,05$); IL-10 seviyesinde fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek tükürük seviyesine sahip olan IL-6 ve IL-17'nin BPT'nin olumlu etkisiyle klinik parametrelerdeki azalmayla paralellik göstererek azalması, bu pro-enflamatuvar sitokinlerin periodontal hastalık belirtici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: IL-6, IL-10, IL-17, periodontitis, tükürük

2. SUMMARY

The Effect of Initial Periodontal Treatment on Salivary IL-6, IL-10 and IL-17 Levels in Patients with Periodontal Disease

Student Name, Surname: Bahadır KIRALI

Supervisor Name: Prof. Dr. Leyla KURU

Program Name: Periodontology

Objective: The aim of this study is to establish the effect of initial periodontal treatment (IPT) on salivary interleukin (IL)-6, IL-10 and IL-17 levels in periodontitis patients and to investigate the relation between clinical parameters and these cytokines.

Material and Methods: The study population consisted of 18 periodontally healthy (H), 17 Stage 3 Grade B (P3B) and 17 Stage 3 Grade C (P3C) periodontitis patients. All clinical parameters were recorded before and 3 months after IPT. Four sessions of IPT was performed to periodontitis patients. Saliva samples were collected before and 3 months after treatment from periodontitis patients and once from healthy group. Salivary IL-6, IL-10, IL-17 levels were determined by ELISA.

Results: At baseline, all clinical parameters of the periodontitis groups were higher than the H group ($p < 0,001$). Clinical parameters improved significantly in periodontitis groups after IPT ($p < 0,001$). There were significant differences in salivary IL-6, IL-17 levels among the groups at baseline (respectively $p < 0,01$, $p < 0,05$). Although the salivary IL-6 level was lower in the H group than the P3B and P3C groups at baseline ($p < 0,01$), salivary IL-10 levels were similar among the groups ($p > 0,05$). While salivary IL-6, IL-17 levels decreased in periodontitis groups after IPT ($p < 0,05$); no difference was detected in salivary IL-10 level ($p > 0,05$).

Conclusion: The levels of salivary IL-6, IL-17 which are higher in periodontitis group than healthy individuals decrease parallel to clinical improvements by IPT. This finding suggests that IL-6 and IL-17 may be used as markers for periodontal disease.

Keywords: IL-6, IL-10, IL-17, periodontitis, saliva

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontitis, etiyolojisinde periodontopatojenlerin olduğu dişeti enflamasyonu, alveol kemiği rezorpsiyonu ve ataşman kaybıyla karakterize kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (Armitage, 1999). Dünya genelinde sıklıkla görülen periodontitis önemli bir halk sağlığı sorunudur (Papapanou ve ark., 2018). Birincil etiyolojik nedeni mikrobiyal dental plak (MDP) olmasına rağmen hastalığın ilerlemesi ve şiddeti plak bakterileriyle konak cevabı arasındaki etkileşimlere dayanmaktadır (Becerik ve ark., 2012). Bakteriler veya toksinleri nedeniyle oluşan konak cevabı periodontitiste kemik kaybı oluşmasında önemli rol oynar (Gümüş ve ark., 2014). Enflamatuvar bir süreç olan periodontal hastalık patogenezi kazanılmış ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından yönetilir. Konak cevabı yıkıcı enzimlerin üretilmesi, salınımı ve osteoklastogenezisin uyarılmasıyla oluşur ve periodontal dokularda yıkıma yol açar. Periodontal dokularda kolonize olabilmek, konağın savunma mekanizmalarını aşabilme ve doku yıkımına yol açabilme özelliklerine sahip olan periodontopatojenler konak cevabının oluşumuna neden olur (Graves, 2008). Diş ve bağlantı epiteli arasındaki ataşmanı bozan MDP, içerisinde bulunan gram negatif bakterilerin ürünü olan lipopolisakkaritler (LPS) ile dişetindeki mikrosirkülasyonu artırır. İnterlökin (IL)-6, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) ve IL-1 β gibi sitokinler LPS'ler tarafından uyarılan endotel hücrelerinden salınır. Nötrofiller, lenfositler ve monositler sitokinlerin salınımı sonucu kan damarlarından çıkarak dokulara infiltre olurlar. Bağ dokusu ekstrasellüler matriksi ve kolajen yıkımına yol açan matriks metalloproteinaz (MMP) enzimleri periodontal cep oluşumuna neden olur. Periodontal hastalık ilerledikçe doku yıkımına sebep olan sitokinler epitel ve endotel hücreleriyle birlikte fibroblastlar tarafından da salgılanmaya başlar. Fibroblast ve makrofajların aktivasyonu sonucu kemik yıkımına yol açan IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler salınır (Page, 1998).

Sitokinler ana görevi hücreler arası sinyal iletişimi olan, konak cevabını kontrol ederek hücrelerin farklılaşmasını sağlayan enflamatuvar hastalıklarda önemli role sahip proteinlerdir (Dinarello, 2007). Bazı sitokinler enflamasyonu tetiklemektedir ve proenflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırlar; diğer sitokinler ise proenflamatuvar sitokinlerin aktivitesini baskı altına alır ve antienflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırlar (Dinarello, 2000). Periodontitis teşhisinde kullanılan klinik parametreler

ve radyografiler hastalığın mevcut durumu hakkında bilgi verdiği için hastalığın erken teşhisi ve ilerleme hızını belirlemek amacıyla sitokin seviyeleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Jaedicke ve ark., 2016).

Periodontal dokulara lenfosit infiltrasyonu sonucu, periodontal hastalığa sahip bireylerde IL-6 üretimi fazla olmaktadır (Guillot ve ark., 1995). Yapılan çalışmalarda periodontal hastalığa sahip bireylerin sağlıklı bireylere göre tükürük IL-6 seviyeleri yüksek bulunurken (Gümüş ve ark., 2014; Batool ve ark., 2018); başlangıç periodontal tedavi (BPT) sonrası tükürük IL-6 seviyesinin azaldığı görülmüştür (Torumtay ve ark., 2016; Al-Hamoudi ve ark., 2018). Toker ve ark.'nın (Toker ve ark., 2018) yaptığı bir çalışmada kronik periodontitis ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum ve dişeti oluğu sıvısında IL-6 seviyelerine bakılmıştır. Tedavi sonrası dişeti oluğu sıvısında IL-6 miktarı azalırken, serumda herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Periodontal hastalıkların yeni sınıflaması kullanılarak BPT'nin tükürük IL-6 seviyesi üzerine etkisini gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu bilgiler periodontitis patogenezinde önemli yer tutan IL-6'nın başlangıç periodontal tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

IL-10 kazanılmış ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan, proenflamatuvar cevabı düzenleyip inhibe eden ve enflamasyonun çözünmesini destekleyen en önemli antienflamatuvar sitokindir (Chabaud ve ark., 2001). IL-10 tükürük seviyesini periodontal hastalıkta inceleyen oldukça kısıtlı sayıda çalışma vardır ve sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı grubun tükürük IL-10 seviyesi, kronik periodontitis ve agresif periodontitis hastalarına göre daha yüksek bulunurken (Gümüş ve ark., 2014), periodontitis hastalarıyla sağlıklı bireylerin tükürük IL-10 seviyeleri arasında fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (Ramseier ve ark., 2009; Chauhan ve ark., 2016). Bununla birlikte Torumtay ve ark. (Torumtay ve ark., 2016) yaptığı çalışmada tedavi sonrası kronik periodontitis hastalarının tükürük IL-10 miktarında azalma saptamıştır.

IL-17'nin periodontal hastalıktaki en önemli fonksiyonu RANKL'ın sentezlenmesini arttırarak kemik yıkımına yol açmasıdır (Chabaud ve ark., 2001). Yapılan bazı çalışmalar kronik periodontitis hastalarının tükürük IL-17 seviyesini sağlıklı bireylere göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Liukkonen ve ark., 2016; Apatzidou ve ark.,

2018; Batool ve ark., 2018). Correa ve ark.'nın (Corrêa ve ark., 2012) çalışmasında kronik periodontitis hastaları ve sağlıklı bireyler arasındaki tükürük IL-17 seviyelerinde bir farklılık gözlemlenmezken; Marques ve ark.'nın (Marques ve ark., 2016) yaptığı çalışmada aynı gruplar arasında tükürük IL-17 seviyesine bakıldığında kronik periodontitis grubunda daha yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada tedavi sonrası tükürük IL-17 seviyesinde azalma gözlemlenirken (Yang ve ark., 2016); herhangi bir değişiklik saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (Fine ve ark., 2009; Prakasam ve Srinivasan, 2014). Günümüze kadar yapılmış olan periodontitisli ve sağlıklı bireylerde IL-17 seviyelerini karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bilgimiz dahilinde periodontal hastalıkların yeni sınıflaması kullanılarak BPT'nin tükürük IL-17 seviyesi üzerine etkisini gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda sistemik açıdan sağlıklı, periodontal sağlıklı bireyler ile Evre 3 Derece B ve Derece C periodontitisli hastalar arasında; tükürük IL-6, IL-10 ve IL-17 seviyelerini belirlemek, klinik parametrelerle IL-6, IL-10 ve IL-17 düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak ve BPT öncesi ve sonrası tükürük IL-6, IL-10 ve IL-17 seviyelerini belirlemek amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Hastalıklar

Dişeti ile dişleri çevreleyen destek dokuların kazanılmış ve genetik hastalıklarına periodontal hastalıklar adı verilmektedir. Günümüzde periodontal hastalıklar yaygın olarak gingivitis ve periodontitis çerçevesinde incelenmekte; oral florada bulunan bakteriler tarafından oluşturulan MDP ile başlayan ve periodontal enflamasyon ve yıkıma neden olan yaygın görülen bir hastalık olarak tarif edilmektedir (Pihlstrom ve ark., 2005). Bu hastalığın bakteriyel etiyolojiye sahip olduğu 1960'lı yılların ortalarında yapılan çalışmalarda gösterilmiş (Loe ve ark., 1965; Theilade ve ark., 1966) ve daha sonra bakteriyel etkenlerin yanında konak cevabının da hastalığın gelişiminde katkısı olduğu görüşü kabul edilmiştir (Lang ve ark., 2009). Periodontal hastalığın klinik belirtileri dişeti enflamasyonu, sondalamada kanamanın (SK) artması, ataşman kaybı, sondalama derinliğinin (SD) artması, alveol kemiği kaybı, mobilite ve patolojik migrasyondur (Brunsvold, 2005; Page ve Eke, 2007; Papapanou ve ark., 2018). Gingivitis klinik ataşman kaybı (KAK) olmaksızın görülen dişetinin enflamasyonudur ve en sık görülen dişeti hastalığıdır (Aldred ve Bartold, 1998). Periodontitis ise çiğneme fonksiyonu, estetik, özgüven ve hayat kalitesini olumsuz etkileyecek seviyede diş kaybına neden olan ana unsurdur (Tonetti ve ark., 2017; Reynolds ve Duane, 2018).

Periodontitis daha çok yetişkinlerde görülmekle birlikte çocuklar ve adolesanlarda da ortaya çıkmaktadır (Kinane ve ark., 2017). Dünya popülasyonunda periodontal hastalık prevalansının %20-%50 aralığında olduğu rapor edilmiştir (Nazir ve ark., 2020) ve görülme sıklığının gelecek yıllarda artan yaşlı nüfusla birlikte artacağı öngörülmektedir (Tonetti ve ark., 2017).

4.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Amerikan Periodontoloji Akademisi (APA) tarafından 1999 yılında yapılmış olan sınıflamada, periodontal hastalıklar kronik periodontitis, agresif periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olarak ortaya çıkan periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar ve periodontal abseler olarak 5 kategoriye ayrılmıştır (Armitage, 1999). Bu sınıflama, takip eden 17 yıl boyunca periodontoloji alanındaki hem klinik

uygulamalarda hem de bilimsel çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak hastalıkların patobiyolojilerinin birbirleriyle çakışması, net olmayan ayrımlar, kesin olmayan tanı ve uygulama zorlukları nedenleriyle (Papapanou ve ark., 2018) APA ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından 2017 yılında Dünya Periodontoloji Çalıştay yapılarak yeni bir sınıflama tanımlanmıştır (Caton ve ark., 2018) (Tablo 1).

Tablo 1. Periodontal hastalıkların sınıflaması (Caton ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır)

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE DURUMLAR		
Periodontal Sağlık, Dişeti Hastalıkları ve Durumları	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal sağlık ve dişeti sağlığı	Nekrotizan periodontal hastalıklar	Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar veya durumlar
Plağa bağlı gingivitis	Periodontitis	Periodontal abse ve endo-perio lezyonlar
		Mukogingival deformiteler ve durumlar
Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları	Sistemik hastalık bulgusu olarak periodontitis	Travmatik okluzal kuvvetler
		Diş ve protez ile ilişkili faktörler

4.2.1. Periodontal sağlık, dişeti hastalıkları ve durumları

Yapılan yeni sınıflamada, bir önceki sınıflamada bahsedilmeyen bir veya daha fazla bölgedeki dişeti enflamasyonu ile gingivitis arasındaki farklar ortaya konmuştur. Çalıştay ayrıca azalmış periodonsiyumda periodontal sağlık ve dişeti enflamasyonunun açıklanmıştır. Eski sınıflamada yer almayan periodontal sağlık sınıflamaya dahil edilmiştir. 2017’de yapılan çalıştay periodontal sağlık, dişeti hastalıkları ve durumlarını; periodontal sağlık ve dişeti sağlığı, plağa bağlı gingivitis ve plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları olmak üzere 3 ana başlıkta sınıflandırmıştır (Caton ve ark., 2018).

Dünya Sağlık Örgütü’nün “Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlık olmaması hali değil kişinin fiziksel, mental ve sosyal olarak da iyi olma halidir.” tanımına göre bireyin geçmiş periodontal hastalık nedeniyle fiziksel veya mental olarak problem yaşamadığı, normal olarak fonksiyon gösterebildiği durum periodontal sağlık olarak tanımlanır (<https://www.who.int/about/governance/constitution>, Erişim tarihi: 20

Eylül 2022). Ancak bu tanım periodontal hastalığın teşhisinin ve tedavi planlamasının tam olarak yapılabilmesi için limitli bir tanımlamadır. Bu nedenle periodontal hastalık olmayan durum, periodontal sağlık için daha pratik bir tanımlama olabilir. Bu da klinik olarak gingivitis veya periodontitis kaynaklı enflamasyon bulunmaması anlamına gelmektedir (Lang ve Bartold, 2018). Günümüzde periodontal hastalıklar, sadece bakteriyel enfeksiyonlar olarak değil subgingival mikrobiyota, konak bağışıklığı, enflamatuvar cevap ve modifiye edici çevresel faktörler tarafından oluşturulan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (Bartold ve Van Dyke, 2013). Bu nedenle periodontal sağlık sadece MDP birikimini ortadan kaldırmak ve bakteri sayısındaki artışın önüne geçmek olarak tanımlanmamakta, sağlık durumunun sağlanması ve korunmasıyla birlikte hastalığa yol açabilecek tüm faktörlerin değerlendirilmesini kapsamaktadır (Zaura ve ten Cate, 2015). Periodontal sağlığın belirteçleri 3 ana kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar mikrobiyolojik, konağa bağlı ve çevresel olarak adlandırılır. Mikrobiyolojik belirteçler supragingival ve subgingival MDP kompozisyonu iken konağa bağlı belirteçler lokal predispozan faktörler ve sistemik modifiye edici faktörler; çevresel belirteçler ise sigara ve ilaç kullanımı, stres ve beslenmedir (Lang ve Bartold, 2018). Periodontal sağlık $SD \leq 3$ mm ve tüm ağız $SK < \%10$ olarak tanımlanmaktadır (Trombelli ve ark., 2018).

Plağa bağlı gingivitis dişler üzerinde biriken MDP tarafından başlatılan sadece dişetinde lokalize olacak şekilde enflamasyonun belirtilerini sergileyen hastalıktır. MDP miktarı çok az olduğunda bile fizyolojik konak cevabı olarak dişetinde enflamatuvar infiltrasyonun klinik belirtileri gözlenebilmektedir (Lang ve Bartold, 2018). Ancak gingivitisin oluşumu günler hatta haftalar boyunca MDP birikimi sonrası, biyofilm ve konak enflamatuvar cevabı arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Farklı sistemik faktörler, hematolojik durumlar, diyet ve ilaçlar konak immün cevabını modifiye edebilir (Kinane, 1999; Zmora ve ark., 2017).

Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları genellikle sistemik durumların belirtileri olarak ortaya çıkmaktadır. Lezyonların etiyolojisi göz önüne alınarak bir kategorizasyon ortaya konmuştur. Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları; genetik hastalıklar, travmatik lezyonlar, metabolik ve endokrin hastalıklar, reaktif oluşumlar, spesifik

enfeksiyonlar, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, neoplazmlar ve dişeti pigmentasyonu olarak kategorize edilir (Holmstrup ve ark., 2018).

Plağa bağlı ve bağlı olmayan gingivitisin ortak özellikleri; mukogingival sınırın ilerisine geçmeyen sadece serbest ve yapışık dişetinde sınırlanan enflamasyonun klinik belirtileri, biyofilm ortadan kaldırıldığında enflamasyonun çözülebilir olması, bakteriyel yükün artmasıyla lezyonun şiddetinin artması ve ataşman seviyesinde değişiklik olmaması olarak tanımlanmaktadır. Dişeti enflamasyonu periodontitisin oluşumu ve ataşman kaybı için bir ön koşuldur (Kinane ve Attström, 2005). Bu nedenle gingivitisin tedavi edilmesi periodontitis oluşumunu engellemek için temel stratejidir (Loe ve ark., 1965; Mariotti, 1999).

4.2.2. Periodontitis

Periodontal hastalıkların yeni sınıflamasında periodontitis; hastalığın şiddeti, karmaşıklığı ve tutulum ve dağılımı temel alınarak 4 evreye ayrılmıştır. Hastalığın şiddeti eksik diş sayısı, interdental bölgede ölçülen KAK ile radyografik kemik kaybının miktarı baz alınarak belirlenirken, karmaşıklığı ise kemik kaybı şekli, sondalabilir en yüksek cep derinliği ve furkasyon tutulumu varlığına göre belirlenir (Tonetti ve ark., 2018) (Tablo 2).

Evre 1: Başlangıç periodontitis olarak adlandırılır. İnterdental bölgede en fazla görülen KAK 1-2 mm arasında ve $SD \leq 4$ mm'dir. Radyografik kemik kaybı koronal üçlüdedir ($<15\%$) ve genellikle horizontal olarak izlenir. Periodontitise bağlı diş kaybı yoktur.

Evre 2: Orta şiddette periodontitis olarak adlandırılır. İnterdental bölgede en fazla görülen KAK 3-4 mm arasında ve $SD \leq 5$ mm'dir. Radyografik kemik kaybı koronal üçlüdedir ($15\%-33\%$) ve genellikle horizontal olarak izlenir. Periodontitise bağlı diş kaybı yoktur.

Evre 3: Şiddetli periodontitis olarak adlandırılır. Diş kaybı görülme potansiyeli vardır. İnterdental bölgede gözlenen KAK ≥ 5 mm ve $SD \geq 6$ mm'dir. Radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır ve vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm'dir. Sınıf 2 veya 3 furkasyon tutulumu ile birlikte orta derecede kret defekti mevcuttur. Periodontitise bağlı 4 veya daha az sayıda diş kaybı görülmektedir.

Evre 4: İleri derecede periodontitis olarak tanımlanır ve tüm dentisyonun kaybına yol açabilecek şekilde yaygın diş kaybıyla birlikte görülebilir. İnterdental bölgede gözlemlenen KAK ≥ 5 mm'dir. Radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır. Periodontitise bağlı 5 veya daha fazla sayıda diş kaybı görülür. Evre 3'te görülen klinik ve radyografik bulgulara ek olarak çiğneme fonksiyonunda bozukluk, sekonder oklüzal travma ve şiddetli kret defektleri bulunur.



Tablo 2. Periodontitisin evreleri (Papapanou ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır). KAK: Klinik ataşman kaybı, SD: Sondalama derinliği

Periodontitis Evresi		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Şiddet	En fazla kemik kaybı olan bölgede interdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlüde (<%15)	Koronal üçlüde (%15-%33)	Kökün apikal veya orta üçlüsünde	Kökün apikal veya orta üçlüsünde
	Diş Kaybı	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok		Periodontitis nedeniyle diş kaybı ≤4	Periodontitis nedeniyle diş kaybı ≥5
Karmaşıklık	Lokal	Maksimum SD≤4 mm Kemik yıkımı çoğunlukla horizontal	Maksimum SD≤5 mm Kemik yıkımı çoğunlukla horizontal	Evre 2'ye ek olarak; SD≥6 mm Vertikal Kemik kaybı ≥3 mm Orta seviye alveol kemik kaybı Sınıf 2 veya 3 furkasyon tutulumu	Evre 3'e ek olarak; Şiddetli alveol kemik kaybı, Sekonder okluzal travma (mobilité≥2), Çiğneme disfonksiyonu, Dişlerde yer değiştirmeler, Okluzal boyutun çökmesi, Kalan diş sayısının 20'den az olması (karşılıklı 10 çift) Bu durumlar nedeniyle karmaşık bir tedavi ihtiyacı vardır.
Tutulum ve dağılım	Evreye ek tanımlar	Her evre için, tutulum lokalize (<%30 diş etkilenmiş), generalize veya kesici/molar paterni			

Bu 4 evre, hastalığın ilerleme hızı göz önüne alınarak kendi içerisinde A, B ve C olarak alt derecelere ayrılmıştır. Bu ayırmada ise kemik kaybının hastanın yaşına olan oranı, son 5 yıl içerisinde radyografide gözlenen değişim, mevcut MDP miktarı ve hastalığın prognozunu etkileme potansiyeli olan diyabet, sigara gibi faktörler değerlendirmeye alınır (Tablo 3).

Derece A: Yavaş ilerleme hızı olarak tanımlanır. Son 5 yıl içerisinde KAK veya radyografik kemik kaybı gözlenmez. Kemik kaybının yüzdesinin hastanın yaşına oranı 0,25'ten daha küçüktür. Fazla miktarda MDP olmasına rağmen düşük seviyede yıkım gözlenir. Bu gruba dahil edilen hastalar sigara kullanmamaktadır ve glisemik indeks seviyeleri normaldir.

Derece B: Orta derecede ilerleme hızı olarak tanımlanır. Son 5 yıl içerisinde KAK veya radyografik kemik kaybı 2 mm'den daha azdır. Kemik kaybının yüzdesinin hastanın yaşına oranı 0,25 ile 1,0 arasındadır. Mevcut MDP ile yıkım şiddeti paralellik gösterir. Bu gruba dahil edilen hastalar günde 10'dan daha az sayıda sigara tüketmekte veya diyabet teşhisi konulmuş olup hemogloblin A1c (HbA1c) değerleri 7,0'dan düşük seviyededir.

Derece C: Hızlı ilerleme olarak tanımlanır. Son 5 yıl içerisinde KAK veya radyografik kemik kaybı 2 mm veya daha fazladır. Kemik kaybının yüzdesinin hastanın yaşına oranı 1,0'dan daha fazladır. Mevcut MDP'den beklenenden daha şiddetli bir yıkım gözlemlenir. Bu gruba dahil edilen hastalar günde 10 veya daha fazla sayıda sigara tüketmekte veya diyabet teşhisi konulmuş olup HbA1c değerleri 7.0 veya daha yüksek seviyededir (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 3. Periodontitisin dereceleri (Papapanou ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır).

			Periodontitis		
			Derece A: Yavaş ilerleme oranı	Derece B: Orta ilerleme oranı	Derece C: Hızlı ilerleme oranı
Primer Kriterler	İlerlemenin direkt göstergeleri	Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı ve KAK)	Geçen 5 yılda kemik kaybı olmaması	Geçen 5 yılda <2mm kayıp	Geçen 5 yılda ≥2mm kayıp
	İlerlemenin indirekt göstergeleri	% kemik kaybı / yaş	<0,25	0,25- 1,0	>1,0
		Vaka fenotipi	Fazla biyofilm birikimiyle beraber düşük seviyede yıkım	Biyofilm birikimi ile orantılı yıkım	Biyofilm birikimine göre fazla yıkım; hızlı ilerleme periyodunu ve/ veya erken başlayan hastalığı işaret eden spesifik klinik durumlar
Modifiye eden faktörler	Risk faktörleri	Sigara kullanımı	Sigara içmeyen	Günde <10 sigara içen	Günde ≥10 sigara içen
		Diyabet	Normoglisemik / diyabet teşhisi yok	Diyabet hastası olup HbA1c <%7.0	Diyabet hastası olup HbA1c ≥%7.0

Periodontitisin klinik teşhisi alveol kemiğin kaybının ölçülmesiyle ve SK ile birlikte belirlenebiliyor olsa da periodontitisin ilerlemesini tam anlamıyla gösteren teşhis metodu yoktur. Bu nedenle son yıllarda biyobelirteçler üzerine çalışmalar artmıştır. Bazı biyobelirteçler klinik verilerle birlikte hastalıkla ilgili daha çok bilgi elde edilmesini sağlayabilmektedir. Biyobelirteçlerin periodontitisin erken dönemde teşhis ve derecelendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Lahdentausta ve ark., 2018).

4.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

MDP ile gingivitis gelişimi arasında ilişki olduğu gösteren ilk çalışma Løe ve ark. (Løe ve ark., 1965) tarafından yapılmıştır. Yeni çalışmalarla birlikte MDP'nin ana etiyolojik

faktör olduğu bilindiği halde her bireyin hastalığa farklı yanıtlar verdiği görülmüştür (Trombelli ve ark., 2004; Trombelli ve ark., 2008). Page ve Schroeder (Page ve Schroeder, 1976) 1976 yılında gingivitis ve periodontitisin gelişimini, “başlangıç”, “erken”, “yerleşmiş” ve “ilerlemiş” lezyonlar olarak detaylandırmıştır.

“Başlangıç” lezyonu MDP birikiminin 2-4 gün sonrası ortaya çıkmaktadır ve sadece histolojik olarak gözlemlenmektedir. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) artışı, polimorf nüveli lökosit (PMNL) migrasyonu ve bağ dokusu kaybı ile karakterizedir. İçerdiği serum proteinleri nedeniyle DOS artışı ve erken kolonize olan mikroorganizmaların hücre duvarı bileşeni olan lipoteikoik asit ve peptidoglikanlar kompleman aktivasyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda mast hücreleri aktive olmakta ve nötrofillerin endotele yapışmasına ve göçüne neden olan tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) da dahil olmak üzere birçok sitokin salgılamaktadır (Page ve Schroeder, 1976).

“Erken” lezyon MDP birikiminin başlamasından 4-7 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Bu aşamada PMNL yerini lenfosit ve makrofajlara bırakmaktadır. DOS akışında, oluk ve birleşim epiteli geçirgenliğinde, bakteriyel ürünlerin dişeti dokusuna girişinde ve enflamatuvar cevapta artış gözlenmektedir. Yirmi birinci günde birleşim epitelinde PMNL artışı gözlenmiş olsa da asıl çoğunluk lenfositlerdedir (Lindhe ve Rylander, 1975). Gingivitis iyi kontrol edilmiş immün yanıt olarak düşünülmektedir (Poulter ve ark., 1982). Ancak bazı bireylerde genetik yatkınlık veya çevresel faktörlere bağlı olarak kemik yıkımı, epitelin apikale göçü ve periodontitis gelişimi gözlenmektedir. Periodontitisin gelişiminin sadece kırmızı kompleks bakterileri ve konağın savunma mekanizmaları arasındaki ilişkiden kaynaklandığı düşünüldüğü halde birçok insanın hastalık belirtisi göstermeden bu mikroorganizmaları taşıdığı görülmektedir (Cullinan ve ark., 2003). Bu da MDP ile konak arasındaki dengeyi göstermektedir. Periodontitis çevresel etkiler nedeniyle bu mikroorganizmaların artışı veya konak savunmasının bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır (Cullinan ve ark., 2001; Seymour ve Taylor, 2004).

“Yerleşmiş” lezyonda bağ dokusu içerisinde lenfosit ve plazma hücresi bulunmaktadır ve lenfositlerin çoğunluğu B hücreleridir (Mackler ve ark., 1977). Subgingival MDP içerisinde özellikle kırmızı kompleks olarak adlandırılan bir grup Gram (-) anaerob bakteri tarafından oluşturulan mikrobiyal enfeksiyon kronik enflamasyonla

sonuçlanmaktadır (Socransky ve ark., 1998; Socransky ve Haffajee, 2005). Periodontitisli hastaların derin periodontal ceplerinde baskın olarak bulunan kırmızı kompleks bakterileri *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, ve *Treponema denticola* türlerini içermektedir (Haffajee ve Socransky, 1994; Mysak ve ark., 2014; Mohanty ve ark., 2019). Periodontal patojenler tarafından salgılanan lipopolisakkaritler (LPS) diğer virülans faktörleriyle birlikte konak makrofajlarını stimüle etmektedir, bu da TNF- α , interleukin (IL)-1 β ve prostaglandin E2 gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açmaktadır (Page ve ark., 1997).

“İlerlemiş” lezyonda bu proenflamatuvar sitokinlerin ve virülans faktörlerinin ortaya çıkması makrofajlar, fibroblastlar, bağlantı epiteli hücreleri ve nötrofiller tarafından matriks metalloproteinaz (MMP) üretimine yol açmaktadır (Birkedal-Hansen, 1993). MMP’nin açığa çıkması özellikle periodontal ligament fibrilleri olmak üzere periodontal dokulardaki kolajen fibrilleri yıkıma uğratmaktadır (Page ve ark., 1997). Bununla birlikte pro-enflamatuvar sitokinler osteoblastlar ve T yardımcı hücreler üzerindeki nükleer faktör κ B’nin (NF- κ B) reseptör aktivatör ligandını (RANKL) uyarmaktadır. Bunun sonucunda öncü osteoklast hücreleri üzerindeki nükleer faktör κ B’nin reseptör aktivatörü aktive olmaktadır ve osteoklastların oluşumu ve olgunlaşması sağlanmaktadır. Olgun osteoklastlar alveol kemiği yıkımına neden olmaktadır (Taubman ve ark., 2005). Periodontitisin oluşumu ve ilerlemesi en önemlileri lokal mikrobiyota ve konak cevabı olmak üzere birçok etiyolojik ve risk faktörüne bağlıdır (Hajishengallis ve ark., 2011). Periodontitisin ilerlemesiyle birlikte sitokinlerin rolü büyük önem kazanmaktadır (Pan ve ark., 2019).

4.4. Periodontal Hastalıkların Tedavisi

Periodontal tedavinin temel amacı enflamasyonu kontrol altına almak, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve periodontal dokuların rejenerasyonunu sağlamak ve böylece hastaya optimal sağlık ve fonksiyonu kazandırmaktır. Gingivitis MDP ve kök yüzeyi eklentilerinin ortadan kaldırılması, risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla ve hastanın yeterli düzeyde ağız hijyenini sağlayabilmesine yönelik bilgilendirilmesiyle tedavi edilirken, periodontitis tedavisinde bunlara ek olarak cerrahi tedavi gerekebilir (Kinane ve ark., 2017).

4.4.1. Başlangıç periodontal tedavi

Periodontitis MDP ve diş taşı ile yakından ilişkili olduğu için BPT'nin temel amacı kök yüzeyindeki diş taşı ve mikrobiyal etkenleri ortadan kaldırarak sağlıklı ağız ortamının elde edilmesini sağlamaktır. BPT ağız hijyen eğitimi (AHE) verilmesi, hem supragingival hem de subgingival plağın ve diş taşının profesyonel olarak ortadan kaldırılması, kök yüzeyi düzleştirilmesi, lokal faktörlerin ortadan kaldırılması, prognozu umutsuz dişlerin çekilmesi, okluzal düzenleme yapılması ve aktif çürük lezyonların tedavisini kapsamaktadır (Apatzidou ve Kinane, 2010). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri ultrasonik aletler, el aletleri veya bunların kombine kullanılmasıyla yapılmaktadır. Küretler hem supragingival hem de subgingival diştışı, MDP ve lekeleri uzaklaştırmak için kullanılan tek tarafı keskin aletlerdir. Ultrasonik aletler ise belirli bir ultrasonik aralıkta (saniyede yaklaşık 25000-30000 devir) titreşim yaparak dişlerin yüzeyindeki artıkları uzaklaştırmada kullanılmaktadır. El aletleri de ultrasonik aletler de subgingival diş taşının uzaklaştırılmasında ve klinik parametrelerin iyileştirilmesinde etkin aletlerdir (Breiningen ve ark., 1987; Axelsson ve ark., 1991). Ultrasonik aletler zaman kazancı ve yumuşak dokuda daha az travma oluşturmaya rağmen kök yüzeyinde hasar oluşturabilmektedir (Tunkel ve ark., 2002).

Geleneksel BPT birbirini takip eden seanslarda çenelerin dörde bölünmesiyle gerçekleştirilen diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinden oluşur (Badersten ve ark., 1984). Quirynen ve ark. (Quirynen ve ark., 1995) diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzeltirme yapılmamış alanlardan, tedavisi yapılmış alanlara re-enfeksiyonu önlemek amacıyla geleneksel BPT'ye alternatif olarak 24 saat içinde tüm ağız enstrümantasyonunu kapsayan bir tedavi protokolü geliştirmişlerdir. Ayrıca dil ve tonsillalar gibi ağız içi diğer bölgelerden gelişebilecek enfeksiyonu göz önüne alarak dil temizliği ve klorheksidin kullanımını da protokole eklemişlerdir.

BPT'nin etkinliğini gösteren birçok sistematik derleme yayınlanmıştır (Van der Weijden ve Timmerman, 2002; Hallmon ve Rees, 2003; Suvan, 2005; Lang ve ark., 2008; Eberhard ve ark., 2015). Bu derlemelerin sonuçlarına göre yeterli MDP kontrolü ve kök enstrümantasyonu ile birlikte SD, SK'da azalma tespit edilirken, klinik ataşman seviyesinde (KAS) kazanç sağlanmaktadır.

Yeniden değerlendirme için BPT tamamlandıktan sonra bağ dokusunun optimum iyileşme göstereceği 4-6 haftalık bir süre gerekmektedir. Yeniden değerlendirme seansında klinik ölçümler tekrarlanmakta ve BPT'nin başarısı değerlendirilmektedir. BPT sonrası ölçümlerde SD $\geq$ 5 mm ve SK pozitif cep olarak tanımlanan rezidüel cep ve enflamasyon saptanmazsa hasta idame tedavisine alınmaktadır (Kinane ve ark., 2017). Rezidüel cep tespit edilirse, bu bölgeler için cerrahi tedavi planlanmaktadır (Kwon ve ark., 2019).

4.4.2. Cerrahi tedavi

Periodontal tedavinin 2. aşaması olan cerrahi tedavi BPT sonrası 5 mm veya daha derin cep varlığında plak ve diş taşı eliminasyonu, kemik defektlerinin yeniden şekillendirilmesi veya kaybedilmiş periodontal dokuların restore edilmesi amacıyla uygulanır (Wang ve Greenwell, 2001). Periodontal cerrahi tedavi rezektif, rejeneratif ve mukogingival olmak üzere 3 ana başlıkta tanımlanabilir (Kwon ve ark., 2021). BPT sonrası rezidüel ceplerin bulunduğu bölgelerde genellikle kemik içi veya vertikal defektler vardır (Steffensen ve Webert, 1989; Papapanou ve Wennström, 1991). Rezektif cerrahide kemik içi veya vertikal kemik defektleri osteotomi veya osteoplasti yardımıyla ortadan kaldırılmaktadır ve dişeti daha apikale pozisyonlandırılmaktadır. Bu işlem derin ceplerin elimine edilmesini sağlamaktadır (Schluger, 1949).

Periodontal rejeneratif cerrahide ise hastalık nedeniyle kayba uğramış dokuları fonksiyon görebilecek şekilde yeniden oluşturmak amaçlanmaktadır (Chavda ve Levin, 2018). Kemik içi ve vertikal defektlerin tedavisinde diğer bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilmektedir. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu çeşitli kemik grefti materyalleri ile birlikte veya tek başına bariyer membranlardan yararlanmaktadır (Cortellini ve ark., 1993). Rejenerasyon kapasitesini arttırabilmek için bariyer membranlar ve kemik greftlerine ek olarak rekombinant trombosit kaynaklı büyüme faktörü BB (rhPDGF-BB) ve mine matriks türevleri (EMD) gibi materyaller kullanılmaktadır (Nevins ve ark., 2003; Miron ve ark., 2016). Yara iyileşmesinde etkili bir büyüme faktörü olan rhPDGF-BB, proliferasyonun uyarılmasından ve periodontal ligament hücrelerinin göçünden sorumludur (Nevins ve ark., 2003). EMD'nin periodontal rejeneratif tedavide kullanılmasının amacı ise hem osteoblastların hem de periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu başlatmasıdır (Miron ve ark.,

2016). Rejeneratif tedavi planlanırken kemik defektinin morfolojisi ve defektin açısı göz önünde bulundurulur (Steffensen ve Webert, 1989). Daha fazla duvar sayısı ve açısı $<45^\circ$ olan defektlerin rejenerasyon kapasitesi daha yüksektir (Cortellini ve ark., 1993).

BPT tamamlandıktan sonra mukogingival deformite dikkatli bir şekilde değerlendirilip tedavi edilmektedir. Bu değerlendirme sırasında dişeti çekilmesinin şiddeti, keratinize dokunun genişliği, frenulum, vestibül derinlik, dişeti kenarında enflamasyon varlığı, dişlerde hassasiyet varlığı ve estetik kaygılar dikkate alınmaktadır (Clark ve Levin, 2016).

4.4.3. İdame tedavi

Aktif periodontal tedavisi biten hastalar son aşama olarak idame tedavisine alınmakla birlikte, periodontal tedavinin uzun dönem başarısı idame tedavisine bağlıdır (Goldman ve ark., 1986). İdame tedavisi periodonsiyumu, okluzyonu ve estetiği uzun dönem sağlıklı bir şekilde idame ettirmeyi amaçlar (Kinane ve ark., 2017). Periodontal idame tedavi supragingival ve subgingival MDP'nin ortadan kaldırılması ve AHE'nin tekrarlanmasını içermektedir. Periodontal hastalık geçmişi olan bireylere periodontal idame tedavisi 2-6 ay aralığında düzenli olarak sağlanır. Ancak idame tedavinin seansları aktif periodontal tedavi bittikten ve bireyin periodontitise yatkınlığına yol açabilecek risk faktörlerini değerlendirdikten sonra kararlaştırılır. Bu faktörler arasında bireyin medikal geçmişi, sigara alışkanlığı, rezidüel cep varlığı ve ağız hijyenine verdiği önem yer alır (Cohen, 2003).

4.5. Tükürük

Tükürük, majör ve minör tükürük bezlerinin salgılarından oluşan kompleks ve dinamik bir biyolojik sıvıdır (Buzalaf ve ark., 2012). Savunma, dokuyu kayganlaştırma, çiğneme, yutma, tat alma ve sindirim gibi çeşitli biyolojik süreçlerde yer alan tükürük, dişleri demineralizasyona karşı koruyan en önemli faktördür (Tabak, 2006; Buzalaf ve ark., 2012).

Fizikokimyasal özellikleri sayesinde tükürük sadece ağız sağlığında değil sistemik sağlıkta da önemli bir yer tutmaktadır. Tükürüğün içeriği ve biyolojik özellikleri yaş, cinsiyet, akış hızı, diyet, hidrasyon derecesi ve sirkadiyan ritim gibi değişik

faktörlerden etkilenir (Inoue ve ark., 2006; Hemadi ve ark., 2017). Tükürük içerisinde glikoprotein, immüoglobulin, laktoferrin, peroksidaz ve aglütinin gibi proteinlerin yanında (Ruhl, 2012) enzimler, sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri, antikorlar, oksidatif stres belirteçleri, metabolitler ve genetik materyaller gibi farklı moleküller bulunmaktadır (Podzimek ve ark., 2016).

Biyokimyasal özellikleri nedeniyle tükürüğün, periodontitis ve çürük gibi ağız hastalıklarının ve kanser, otoimmün, vasküler ve nörolojik hastalıklar gibi sistemik patolojilerin teşhisinde kullanılabilecek önemli bir biyolojik sıvı olabileceği düşünülmektedir (Kaczor-Urbanowicz ve ark., 2017). DOS gibi tükürüğün analizinin ağızdaki lokal patolojik değişiklikler hakkında seruma kıyasla daha iyi bilgi sağladığı gösterilmiştir (Jaedicke ve ark., 2016).

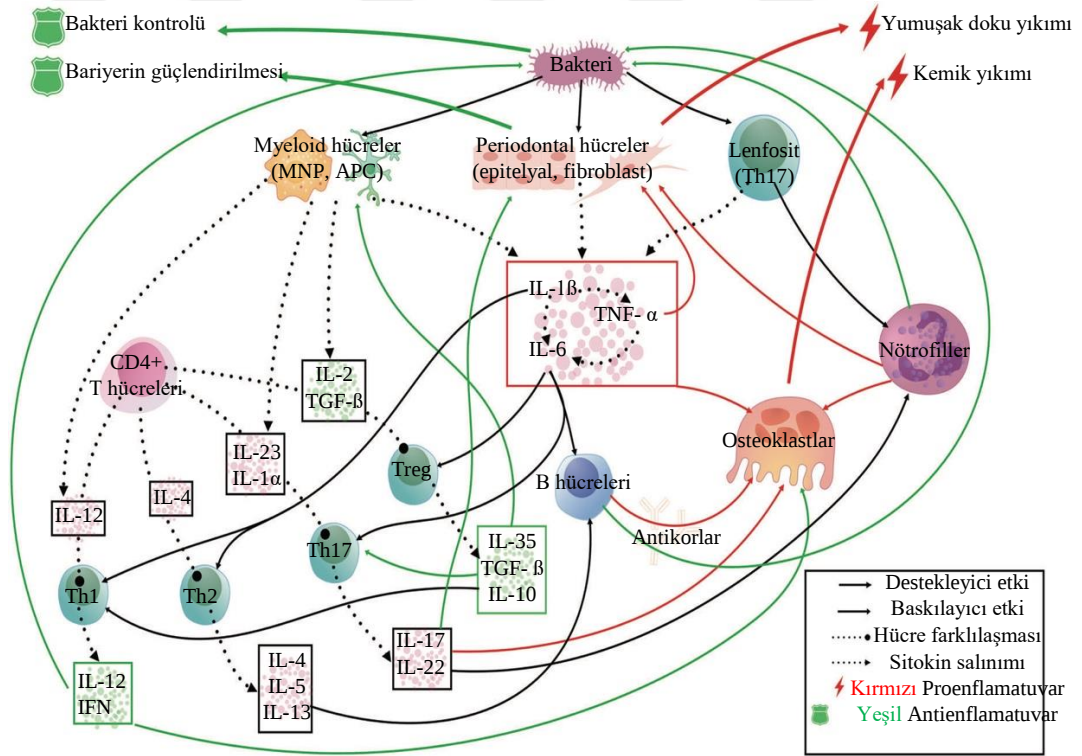
4.6. Sitokinler

Sitokinler, 8 ile 40,000 d arasında değişen moleküler ağırlığa sahip küçük proteinlerdir ve hastalığa veya enfeksiyona karşı verilen konak yanıtında yer almaktadırlar. Yapısal özelliklerinde farklılık bulunmayan sitokinler görevleri baz alınarak sınıflandırılmıştır. Proenflamatuvar sitokinler enflamasyonu tetiklerken; antienflamatuvar sitokinler ise proenflamatuvar sitokinlerin aktivitesini baskı altına alır (Dinarello, 2000).

Sitokinler hemostazın ve enflamatuvar süreçlerin ana düzenleyicisidir. Patojenlere karşı ilk cevabın oluşumunda ağız ve bağırsak gibi bariyer bölgelerde görev alırlar (Graves, 2008). Sitokinler sadece lenfositler, monositler, makrofajlar ve granülositler gibi immün hücreler tarafından değil aynı zamanda epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da üretilirler. Konak immün cevabın oluşumunda sitokinlerin etkisi hücreler arası etkileşim düzeyinde Şekil 1’de gösterilmiştir. Fırsatçı patojenler tarafından uyarılan konak periodontal ve bağışıklık hücreleri spesifik hücrelerin aktivasyonuna ve toplanmasına ve direkt doku hasarına neden olan tümör nekrotizan faktör (TNF), IL-6 ve IL-1 ailelerine ait proenflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar. Olgunlaşmamış T hücreleri ve B hücreleri spesifik sitokinler nedeniyle olgunlaşmış T hücreleri ve plazma hücrelerine farklılaşır; bu da osteoklastlar ve nötrofiller gibi hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Hücrelerin aktivasyonu sonucu bu hücrelerden sitokin salınarak proenflamatuvar ve antienflamatuvar etkiler ortaya çıkar. Bu hücreler arasında yardımcı T (Th)1 ve

düzenleyici T (Treg) hücreleri koruyucu olarak görev alırken; Th2/B ve Th17 hücreleri ise doku hasarına yol açacak etkiler ortaya çıkarırlar (Şekil 1).

IL-1, TNF, IL-6 ve IL-8 proenflamatuvar sitokinler iken; interlökin-1 reseptör antagonisti, transforme edici büyüme faktörü- beta (TGF- β), IL-11, IL-10 ve IL-4 antienflamatuvar sitokinler arasında sayılmaktadır (Seitz ve ark., 1995; Arend, 2001; Morita ve ark., 2001). Yakın zamanda tanımlanan ve çeşitli enflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan Th17 alt grubu ise IL-17, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üretir. Ayrıca Th1 hücrelerine benzer şekilde Th17 lenfositlerinin osteoklastogenezde uyarıcı rol oynadığı bilinmektedir (Yago ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda sitokinlerde oluşabilecek polimorfizmlerde periodontitis riskinin ve şiddetinin arttığı gösterilmiştir (Ding ve ark., 2014; Boukourt ve ark., 2015).



Şekil 1. Periodontitis patogenezinde sitokin ağı (Pan ve ark., 2019'dan değiştirilerek kullanılmıştır)

4.7. İnterlökin-6

IL-6'nın yaklaşık olarak 30 yıl önce ilk tanımlanmasından (Sehgal ve ark., 1989) günümüze kadar yapılan çalışmalar IL-6 ailesinin farklı üyelerini ortaya çıkarmıştır (Hasegawa ve ark., 2016). IL-6 ailesinin ortak kullandıkları reseptör olan gp130 baz

alınarak bu ailenin 10 üyesi olduğu bildirilmiştir (Murakami ve ark., 2019). IL-6, farklı hücre tiplerinde birçok çeşitli biyolojik aktivitelerde ortaya çıkan önemli bir proenflamatuvar sitokindir (Tanaka ve ark., 2014). IL-6 Th hücreleri, makrofaj ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücreleri tarafından salgılanmakla birlikte osteoblastlar ve dişeti fibroblastları tarafından da salgılanmaktadır (Wolf ve ark., 2014). IL-6 seviyelerinin birçok enflamatuvar hastalıkta arttığı görülmekle birlikte, IL-6'nın myeloid hücre farklılaşmasında (Jones ve ark., 2010), plazma hücrelerinin gelişiminde (Lin ve ark., 2015), Th17 hücrelerinin farklılaşmasının aktivasyonunda (Heink ve ark., 2017) ve Treg hücrelerinin farklılaşmasının engellenmesinde görev aldığı bilinmektedir (Duhon ve ark., 2009). IL-6'nın reseptör sistemi, ligand bağlayıcı reseptörden (IL-6R) ve hücre yüzeyinde bulunan sinyal dönüştürücü gp130'dan oluşmaktadır. IL-6R olmasa bile gp130 sinyalleri hücre içine yönlendirmektedir (Takashiba ve ark., 2003).

Periodontal hastalığa sahip bireylerde, dokulara lenfosit infiltrasyonunun sonucu olarak IL-6 üretimi fazla olmaktadır (Guillot ve ark., 1995). İnfiltrate olan lenfositlerin yüzeyinde görülen membran bağlı IL-6R, enflame dişeti dokularında bulunan fazla miktardaki çözünebilen formdaki IL-6R'nin (sIL-6R) kaynağı olabilmektedir (Naruishi ve ark., 1999). sIL-6R varlığı, IL-6'nın dişeti fibroblastına bağlanmasını kolaylaştırmakta ve fibroblastları aktive etmektedir (Klouché ve ark., 1999). Dişeti fibroblastlarındaki IL-6 sinyal yolu aktivasyonu sonrası lizozomal enzim olan katepsinin aktivasyonu artmaktadır (Naruishi ve ark., 2001). IL-6 transkripsiyonu aktivatör protein-1 ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. LPS, IL-1, IL-17 ve TNF- α tarafından aktive edilen NF- κ B, IL-6 transkripsiyonunu başlatır (Wolf ve ark., 2014).

Periodontitis hastalarında tükürük IL-6 seviyesini sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulan çalışmaların yanında (Costa ve ark., 2010; Sharma ve ark., 2011; Ebersole ve ark., 2013; Gümüş ve ark., 2014; Javed ve ark., 2014; Ebersole ve ark., 2015; Tamaki ve ark., 2015; Jiang ve ark., 2016; Marques ve ark., 2016; Nanakaly, 2016; Balaji ve ark., 2017; Batool ve ark., 2018; Machado ve ark., 2018; Balmasova ve ark., 2019; Kaczyński ve ark., 2019); sağlıklı grupta daha yüksek bulan bir çalışma da mevcuttur (Khalaf ve ark., 2014). Bunun yanında bazı çalışmalar iki grup arasında farklılık olmadığını rapor etmişlerdir (Gursoy ve ark., 2009; Ramseier ve ark., 2009;

Teles ve ark., 2009; Rathnayake ve ark., 2013; Lisa Cheng ve ark., 2014; Corrêa ve ark., 2017; Apatzidou ve ark., 2018; Wu ve ark., 2018; Mendonça ve ark., 2019).

Tedavi sonrası tükürük IL-6 seviyesinde artış görülen bir çalışma bulunurken (Lee ve ark., 2018); tedavi sonrası azalma görülen çalışmalarla birlikte (Yue ve ark., 2013; Torumtay ve ark., 2016; Al-Hamoudi ve ark., 2018), değişiklik bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Fine ve ark., 2009; Kinney ve ark., 2011; Prakasam ve Srinivasan, 2014; Bajaj ve ark., 2018; Nobre Á ve ark., 2019). Periodontitis hastalarının serum IL-6 seviyesini sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulan çalışmalarla birlikte (Han ve ark., 2012; Gümüş ve ark., 2014; Acharya ve ark., 2016; Bagavad Gita ve ark., 2019; Leira ve ark., 2019; Leira ve ark., 2019; Shinjo ve ark., 2019); daha düşük bulan çalışmalar (Sert ve ark., 2011; Miranda ve ark., 2019) ve fark bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Mengel ve ark., 2002; de Queiroz ve ark., 2008; Furugen ve ark., 2008; Fentoğlu ve ark., 2011; Figueredo ve ark., 2011; Miyazawa ve ark., 2012; Zimmermann ve ark., 2013; Jiang ve ark., 2016; Kobayashi ve ark., 2016; Corrêa ve ark., 2017; Cheng ve ark., 2018; Tabeta ve ark., 2018; Temelli ve ark., 2018). Tedavi sonrası serum IL-6 seviyesinde artış bulan bir çalışmayla birlikte (Tonetti ve ark., 2007); tedavi sonrası azalma görülen çalışmalar (D'Aiuto ve ark., 2004; D'Aiuto ve ark., 2005; Higashi ve ark., 2009; Nakajima ve ark., 2010; Fiorini ve ark., 2013; George ve Janam, 2013; Kobayashi ve ark., 2014; Nile ve ark., 2016; Lobão ve ark., 2019) ve tedavi sonrası değişiklik gözlenmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Yamazaki ve ark., 2005; Offenbacher ve ark., 2006; Talbert ve ark., 2006; Behle ve ark., 2009; Geisinger ve ark., 2016; Bajaj ve ark., 2018; Morozumi ve ark., 2018; Tasdemir ve ark., 2018; Yashima ve ark., 2019) (Tablo 4).

Tablo 4. Tükürük IL-6 ile ilgili çalışmalar

Çalışma dizaynı	Sonuçlar	Yayınlar
Cross Sectional Çalışmalar	Sağlıklı < Periodontitis	Costa P.P. ve ark. (2010), Sharma M. ve ark. (2011), Ebersole J.I. ve ark. (2013), Gümüş P. ve ark. (2014), Javed F. ve ark. (2014), Ebersole J.I. ve ark. (2015), Tamaki N. ve ark. (2015), Marques C.P.C. ve ark. (2016), Nanakaly H.T. ve ark. (2016), Jiang H. ve ark. (2016), Balaji A. ve ark. (2017), Batool H. ve ark. (2018), Machado V. ve ark. (2018), Kaczynski T. ve ark. (2019), Balsamova I.P. ve ark. (2019)
	Periodontitis < Sağlıklı	Khalaf H. ve ark. (2014)
	Sağlıklı = Periodontitis	Ramseier C.A. ve ark. (2009), Teles R.P. ve ark. (2009), Gürsoy U.K. ve ark. (2009), Rathnayake N. ve ark. (2013), Cheng Y.S.I. ve ark. (2014), Correa J.D. ve ark. (2017), Apatzidou D.A. ve ark. (2018), Wu Y.C. ve ark. (2018), Mendonca S.M.S. ve ark. (2018)
	Tedavi sonrası artış	Lee C.H. ve ark. (2018)
Longitudinal Çalışmalar	Tedavi sonrası azalma	Yue Y. ve ark. (2013), Torumtay G. ve ark. (2016), Al-Hamoudi N. ve ark. (2018)
	Tedavi sonrası değişiklik yok	Fine D.H. ve ark. (2009), Kinney J.S. ve ark. (2011), Prakasam S. ve ark. (2014), Bajaj J.S. ve ark. (2018), Nobre A.V.V. ve ark. (2019)

4.8. İnterlökin-10

IL-10, Fiorentino ve ark. (Fiorentino ve ark., 1989) tarafından ilk olarak 1989 yılında sitokin ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmıştır. IL-10, 160 aminoasit içerir ve kovalent bağı olmayan homodimerler oluşturur (Ho ve ark., 1993; Liu ve ark., 1994). IL-10 periodontitis patogeneğinde önemli görevi olan, doğal ve kazanılmış bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan, proenflamatuvar cevabı düzenleyip inhibe eden ve enflamasyonun çözünmesini destekleyen en önemli antienflamatuvar sitokindir (Ouyang ve ark., 2011). Farklı hücreler tarafından salgılanan IL-10'un en önemli kaynağı lökositlerdir. IL-10 etkisini göstermek için hücre membranında bulunan IL-10RA ve IL-10RB adı verilen heterodimerik reseptörüne bağlanır (Kotenko ve ark., 1997). Antijen sunan hücreler (de Waal Malefyt ve ark., 1991), Th2 hücreleri (Coomes ve ark., 2017) ve Th17 hücreleri (Chaudhry ve ark., 2011) üzerinde baskılayıcı etki gösteren IL-10; aynı zamanda proenflamatuvar sitokinlerin üretiminde ve Treg hücrelerinin uyarılmasında görev alır (Fiorentino ve ark., 1991). IL-10, proenflamatuvar sitokinler, kemokinler, TNF- α , nitrik oksit, jelatinaz ve kolajenazın üretimini azaltarak kemik hemostazında önemli rol alır (Zhang ve ark., 2014). Olgun osteoklastlar, *colony-stimulating factor-1* (CSF-1) ve RANKL varlığında kemik matriksini rezorbe ederler (Takayanagi, 2007). IL-10 ise osteoklast prekürsörleri üzerinde doğrudan etkisini gösterir; osteoprotegerin ekspresyonunu arttırırken RANKL ve CSF-1'in ekspresyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu engeller (Mohamed ve ark., 2007).

Tablo 5'te gösterildiği gibi, periodontitis hastalarının tükürük IL-10 seviyesini sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulan çalışmalarla birlikte (Marques ve ark., 2016; Balmasova ve ark., 2019); periodontitisli hastalarda daha düşük bulan çalışmalar (Gümüş ve ark., 2014; Lundmark ve ark., 2019) ve iki grup arasında farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Ramseier ve ark., 2009; Teles ve ark., 2009; Tamaki ve ark., 2015; Chauhan ve ark., 2016; Mendonça ve ark., 2019). Tedavi sonrası tükürük IL-10 seviyesinde artış görülen çalışmalar bulunurken (Prakasam ve Srinivasan, 2014; Öngöz Dede ve ark., 2017); azalma görülen bir çalışmayla birlikte (Torumtay ve ark., 2016), değişiklik bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Fine ve ark., 2009; Kinney ve ark., 2011). IL-10 tükürük seviyesini periodontal hastalıkta inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve sonuçları çelişkilidir. Periodontitis hastalarının serum IL-10

seviyesini sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulan çalışmalarla birlikte (Andrukhov ve ark., 2011; Bagavad Gita ve ark., 2019), sağlıklı grupta daha yüksek bulan alışmalar (Passoja ve ark., 2010; Gümüş ve ark., 2014; Leira ve ark., 2019; Miranda ve ark., 2019) ve gruplar arası fark bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Grska ve ark., 2003; de Queiroz ve ark., 2008; Figueredo ve ark., 2011; Sert ve ark., 2011; Cetinkaya ve ark., 2013; Chauhan ve ark., 2016; Cheng ve ark., 2018; Temelli ve ark., 2018). Tedavi sonrası serum IL-10 seviyesinde artış görülen çalışmalar bulunurken (Acharya ve ark., 2015; Torumtay ve ark., 2016); fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (Al-Mubarak ve ark., 2002; Lalla ve ark., 2007; O'Connell ve ark., 2008; Behle ve ark., 2009; Fiorini ve ark., 2013; Geisinger ve ark., 2016; Bostanci ve ark., 2017; Pirim Gorgun ve ark., 2017; Toker ve ark., 2018; Martins ve ark., 2019). Literatürde tedavi sonrası tükürük IL-10 seviyesinde azalma gözlenen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tablo 5. Tükürük IL-10 ile ilgili çalışmalar

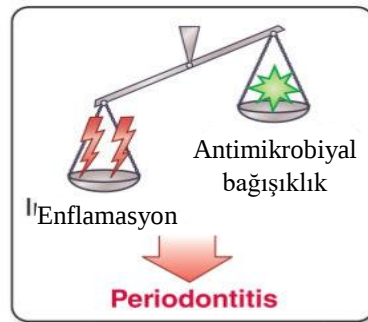
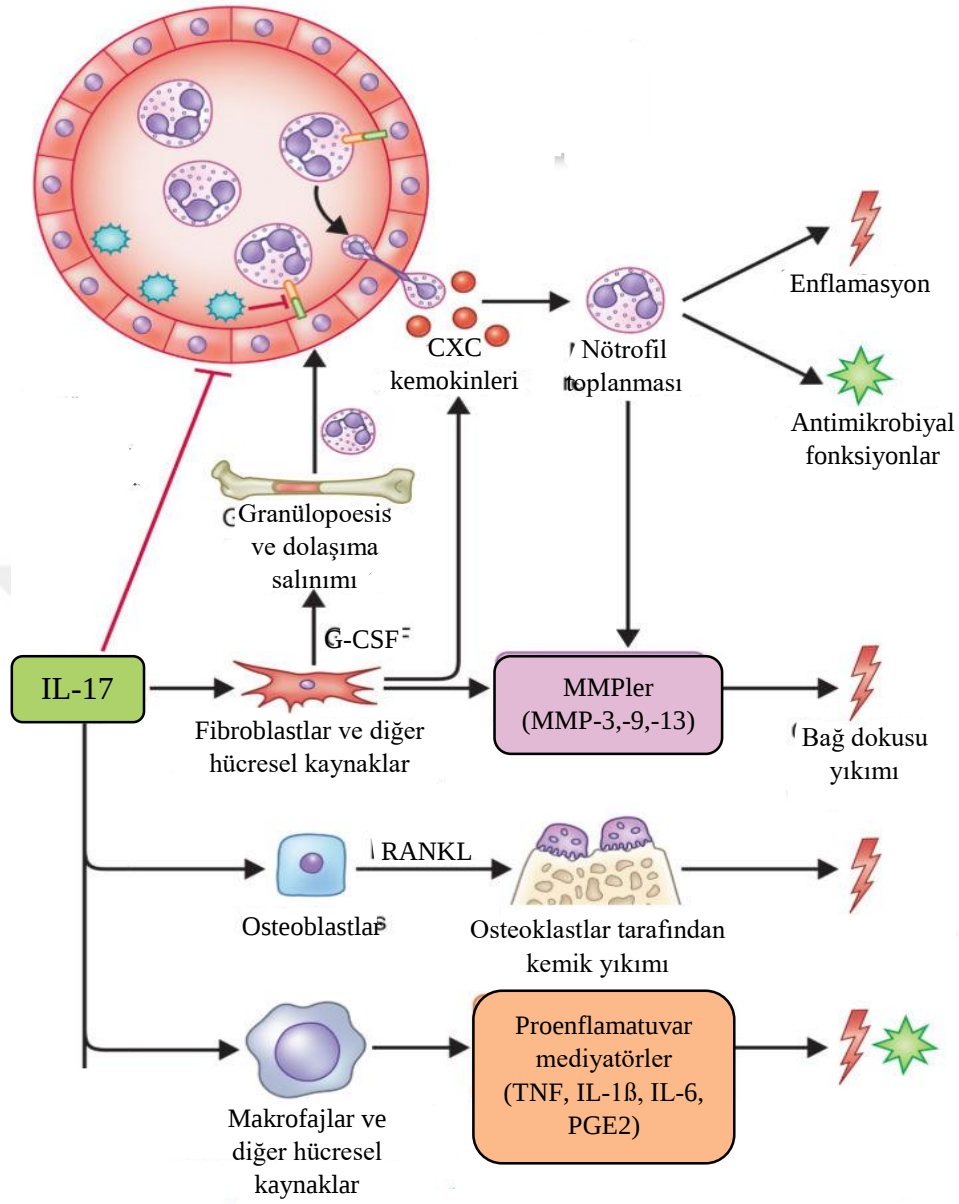
Çalışma dizaynı	Sonuçlar	Yayınlar
Cross Sectional Çalışmalar	Sağlıklı < Periodontitis	Marques C.P.C. ve ark. (2016), Balsamova I.P. ve ark. (2019)
	Periodontitis < Sağlıklı	Gümüş P. ve ark. (2014), Lundmark A. ve ark. (2019)
	Sağlıklı = Periodontitis	Ramseier C.A. ve ark. (2009), Teles R.P. ve ark. (2009), Tamaki N. ve ark. (2015), Chauhan A. ve ark. (2016), Mendonça S.M.S. ve ark. (2018)
Longitudinal Çalışmalar	Tedavi sonrası artış	Prakasam S. ve ark. (2014), Ongoz Dede F. ve ark. (2017))
	Tedavi sonrası azalma	Toruntay G. ve ark. (2016)
	Tedavi sonrası değişiklik yok	Fine D.H. ve ark. (2009), Kinney J.S. ve ark. (2011)

4.9. İnterlökin-17

Enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda yüksek düzeyde bulunan IL-17 ve bağlandığı reseptörü IL-17RA (Kotake ve ark., 1999) 1990'ların ortalarında bulunmuştur (Yao ve ark., 1995; Yao ve ark., 2011). IL-17, Th17 tarafından üretilen proenflamatuvar sitokindir (Gaffen ve ark., 2014). IL-17 hücre membranında bulunan heterodimerik yapıdaki IL-17RA ve IL-17RC reseptör kompleksine bağlanarak etki etmektedir (Toy ve ark., 2006). Sinoviyal hücreler, epitel, endotel hücreleri, fibroblast, kondrosit ile osteoblastlar üzerinde etki gösteren IL-17, enflamatuvar yanıtı başlatma kapasitesine sahiptir (Lubberts, 2008). Enflamatuvar yanıtın akut faz evresinde mezenkimal hücrelerden IL-6 salgılatarak enflamasyonu tetiklemenin yanında, IL-8'in salgılanmasına neden olarak nötrofillerin ilgili bölgede toplanmasını sağlamaktadır (Fossiez ve ark., 1996). IL-7'nin fonksiyonları ve periodontitis patogenezinde aldığı rol Şekil 4'te gösterilmiştir. IL-17 kemik iliği öncü hücrelerinden nötrofil salınımı ve farklılaşmasını uyarırken, bu özelliğini granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) sentezlenmesini indükleyerek gösterir (Schwarzenberger ve ark., 2000). IL-17 CXC-kemokinlerinin sentezlenmesini nötrofiller üzerinden sağlar. (Mantovani ve ark., 2011). IL-17'nin bakteriler ve mantarların etkili olduğu enflamasyonda görev almasını bu özellikleri sağlamaktadır (McAleer ve Kolls, 2011). Th17 miktarının artmasına CCL2 ve CCL20 kemokinlerini üreten nötrofiller neden olmaktadır (Pelletier ve ark., 2010). IL-17 ile nötrofiller arasındaki bu denge, IL-17 lehine sonuçlanırsa yıkıcı enflamatuvar yanıt periodontitise dönüşecektir, nötrofillerin egemen olduğu tarafa kayarsa periodontal bakterilerin kontrolü sağlanarak sağlıklı doku elde etmek mümkün olacaktır. (Zenobia ve Hajishengallis, 2015).

Kronik enflamatuvar yanıt safhasında IL-17 osteoblast ve kondrositlerde matriks üretimini önleyerek dokuların tamir olmasında bozukluklara neden olurken; MMP'nin fonksiyon göstermesini ve üretilmesini sağlayarak bağ dokusu yıkımını yönetir (Van Dyke ve Serhan, 2003). IL-17 kemik yıkımının gerçekleşmesini sağlayan RANKL'ın osteoblastlardan sentezlenmesini artırır. Bu da osteoklastlarda RANK aktivasyonuna ve sonuç olarak kemik yıkımının gerçekleşmesine neden olmaktadır (Chabaud ve ark., 2001). Ayrıca B hücrelerinin sentezini artırır ve B hücreleri ile plazma hücreleri kronik periodontitiste RANKL'ın ana kaynağıdır (Kawai ve ark., 2006) (Şekil 2).

Periodontitisli hastalarda tükürük IL-17 seviyesini sağlıklı gruba göre daha yüksek bulan çalışmaların yanında (Awang ve ark., 2014; Liukkonen ve ark., 2016; Marques ve ark., 2016; Apatzidou ve ark., 2018; Batool ve ark., 2018; Balmasova ve ark., 2019; Kaczyński ve ark., 2019); sağlıklı grubun tükürük IL-17 seviyesini daha yüksek bulan bir çalışma (Ozçaka ve ark., 2011) ve her iki grup arasında farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Isaza-Guzmán ve ark., 2015; Corrêa ve ark., 2017; Mendonça ve ark., 2019). Tedavi sonrası tükürük IL-17 seviyesinde azalma görülen bir çalışma bulunurken (Yang ve ark., 2016); değişiklik bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Fine ve ark., 2009; Prakasam ve Srinivasan, 2014). Literatürde tedavi sonrası tükürük IL-17 seviyesinde artış gözlenen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Periodontitisli grubun serum IL-17 seviyesini sağlıklı gruba göre daha yüksek bulan çalışmalarla birlikte (Schenkein ve ark., 2010; Corrêa ve ark., 2012; Qi ve ark., 2013; Wang ve ark., 2013; Awang ve ark., 2014); daha düşük bulan bir çalışma mevcuttur (Miranda ve ark., 2019). Tedavi sonrası serum IL-17 seviyesinde artış gözlenen çalışmalarla birlikte (Nile ve ark., 2016; Martins ve ark., 2019); azalma gözlenen çalışmalar (Duarte ve ark., 2010; Shirmohammadi ve ark., 2013) ve değişiklik gözlenmeyen çalışmalar da mevcuttur (Lalla ve ark., 2007; Cifcibasi ve ark., 2015). Günümüze kadar yapılmış olan periodontitisli ve sağlıklı bireylerde IL-17 seviyelerini karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (Tablo 6).



Şekil 2. IL-17'nin fonksiyonları ve periodontitiste rolü (Zenobia ve Hajishengallis, 2015'den değiştirilerek kullanılmıştır)

Tablo 6. Tükürük IL-17 ile ilgili çalışmalar

Çalışma dizaynı	Sonuçlar	Yayınlar
Cross Sectional Çalışmalar	Sağlıklı < Periodontitis	Awang R.A. ve ark. (2014), Marques C.P.C. ve ark. (2016), Luikkonen J. Ve ark. (2016), Batool H. ve ark. (2018), Apatzidou D.A. ve ark (2018), Kaczynski T. ve ark. (2019), Balsamova I.P. ve ark. (2019)
	Periodontitis < Sağlıklı	Ozcaka O. ve ark. (2011)
	Sağlıklı = Periodontitis	Isaza-Guzman D.M. ve ark. (2015), Correa J.D. ve ark. (2017), Mendonca S.M.S. ve ark. (2018)
Longitudinal Çalışmalar	Tedavi sonrası artış	-
	Tedavi sonrası azalma	Yang X. ve ark. (2015)
	Tedavi sonrası değişiklik yok	Fine D.H. ve ark. (2009), Prakasam S. ve ark. (2014)

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Gücünün Hesaplanması

Çalışmanın örneklem sayısı G Power 3.1.9.2 isimli program ile hesaplandı. Örneklem sayısının belirlenmesinde benzer çalışma dizaynına sahip Batool ve ark.'nın (Batool ve ark., 2018) yaptığı çalışma referans alınarak, periodontal sağlıklı grup ile periodontitisli grup arasındaki tükürük IL-6 seviyesi farkı 56,16, standart sapma 9,34 ve α 0,05 alınarak yapılan güç analizinde %95'lik güçte, her bir grupta bulunması gereken hasta sayısı 15 olarak belirlendi.

5.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmada yer alan bireyler, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve radyografik bulgulara göre Evre 3 Derece B periodontitis (P3B) ve Evre 3 Derece C periodontitis (P3C) teşhisi (Papapanou ve ark., 2018) konulan hastalar ile periodontal olarak sağlıklı gönüllüler arasından seçildi. Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerde;

- Araştırmaya katılmak için gönüllü olması,
- Sistemik olarak sağlıklı olması,
- Sigara kullanmaması,
- Son 3 ayda antibiyotik kullanmamış olması,
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmemiş olması,
- Hamilelik ve laktasyon döneminde olmaması,
- Ağızda en az 20 doğal dişinin olması (3. molar dişler hariç),
- Kalsiyum kanal blokeri, fenitoin veya siklosporin gibi dişeti büyümesine neden olabilecek ilaçları kullanmaması,
- Düzenli steroid, immunosupresif veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanmaması şartları arandı.

Buna ek olarak sağlıklı bireylerde dahil edilme kriteri $SD \leq 3$ mm ve tüm ağız $SK < \%10$ olarak belirlendi (Trombelli ve ark., 2018).

P3B'li bireyler için ek dahil edilme kriterleri:

- $KAK \geq 5$ mm olması,

- Radyografik kemik kaybının kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanmış olması,
- Periodontitise bağlı diş kaybı <4 olması,
- % kemik kaybı/yaş oranı 0.25-1 arasında olması,
- Plak birikimi ile orantılı kemik kaybı bulunması.

P3C'li bireyler için ek dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir.

- KAK ≥ 5 mm olması,
- Radyografik kemik kaybının kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanmış olması,
- Periodontitise bağlı diş kaybı <4 olması,
- % kemik kaybı/yaş oranı >1 olması
- Plak birikimiyle orantısız düzeyde fazla kemik kaybı bulunması (Tonetti ve ark., 2018).

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.11.2020 tarih ve 09.2020.1178 protokol numarası ile onaylandı (Ek 1).

5.3. Çalışma Grupları

Çalışmaya 18 sağlıklı birey, Evre 3 Derece B periodontitis tanısı konmuş 17 hasta ve Evre 3 Derece C periodontitis tanısı konmuş 17 hasta dahil edildi. Çalışma grupları aşağıda belirtildiği gibi oluşturuldu.

- Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireyler (S grubu)
- Evre 3 Derece B periodontitis teşhisi konmuş hastalar (P3B grubu)
- Evre 3 Derece C periodontitis teşhisi konmuş hastalar (P3C grubu)

5.4. Çalışma Planı

Bu çalışma klinik ve kontrollü olarak planlandı. Çalışma planı Tablo 7'de gösterilmektedir. Dahil edilme kriterlerine göre seçilen hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadan önce periodontal hastalık durumları ve tedavileri hakkında sözlü ve yazılı bir şekilde detaylı bilgi verilerek çalışma planı anlatıldı. Çalışmanın herhangi

bir aşamasında neden belirtmeden ayrılacakları ve bunun periodontal tedavilerini etkilemeyeceği bildirildi. Aydınlatılmış onam formları okutularak hastaların yazılı olurları alındı. Sistemik ve dental anamnezlerinin alınmasını takiben (Ek 2) ağız içi fotoğrafları çekildi ve Pİ, Gİ, SK, SD, KAS parametreleri ölçülerek kaydedildi (Ek 3).

Tablo 7. Çalışma planı.

Zaman	İşlemler		
-7. Gün	Dahil edilme kriterlerine göre hasta seçimi		
-1. Gün	Ağız içi fotoğrafların alınması Klinik ölçümlerin yapılması (Pİ, Gİ, SD, SK, KAS)		
0. Gün	S grubu Ağız hijyeni eğitimi verilmesi Tükürük örneklerinin toplanması	P3B grubu Ağız hijyeni eğitimi verilmesi Tükürük örneklerinin toplanması 4 seans şeklinde diş ve kök yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzeltmesi yapılması	P3C grubu Ağız hijyeni eğitimi verilmesi Tükürük örneklerinin toplanması 4 seans şeklinde diş ve kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi yapılması
3. Ay	-	Ağız içi fotoğrafların alınması Tükürük örneklerinin toplanması Klinik ölçümlerin yapılması (Pİ, Gİ, SD, SK, KAS)	

Çalışmanın 0. gününde tüm bireylerden tükürük örnekleri sabah aç karnına toplandı. Ağız hijyen eğitimi verildi.

P3B ve P3C grubu hastalara 4 seans BPT uygulandı. Tedaviden sonra 3. ayda ağız içi fotoğraflar alındı, tükürük örnekleri toplandı ve klinik ölçümler tekrarlandı.

5.5. Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmaya dahil edilen bireylerin klinik ölçümleri ve periodontal tedavileri standardizasyonu sağlamak için daha önce kendi içinde kalibre edilen tek bir hekim tarafından yapıldı. Araştırmacının kalibrasyonu için 5 hastadan 2 gün arayla SD ölçümleri yapıldı ve ölçüm tekrarlanabilirliği %95 olarak tespit edildi.

Klinik parametrelerin belirlenmesi için 15 mm uzunluğunda periodontal sond* kullanıldı. Çalışma için özel hazırlanmış olan veri formlarına çalışma planı dahilinde belirlenmiş günlerde periodontal parametreler hastaların üst ve alt çenesindeki 8 no'lu dişler haricinde tüm dişler için kaydedildi.

5.5.1. Plak indeks

Hastaların supragingival plak birikimini değerlendirmek için Silness ve Loe (Silness ve Loe, 1964) tarafından bildirilen plak indeks (Pİ) kullanıldı. Dişler pamuk tamponlarla izole edilip, hava ile kurutulduktan sonra dişlerin meziodukkal, midbukkal, distobukkal, meziodukkal/palatinal, midlingual/palatinal ve distolingual/palatinal olmak üzere 6 yüzeyindeki plak boyanmadan gözle ve periodontal sond ile incelendi. Bu inceleme sonucunda plak miktarına göre 0-3 arasında Pİ değerleri verildi.

0: Gözle bakıldığında ve periodontal sond ile incelemede dişeti kenarında plak yoktur.

1: Dişeti kenarındaki plak gözle görülemezken muayene sondu ile incelendiğinde sondun ucunda birikim gözlenir.

2: Dişeti kenarında gözle görülebilen ince ve orta kalınlıkta plak mevcuttur, interdental alanda plak göz ile görülemez.

3: Dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilen kalın bir plak tabakası vardır, interdental bölgede yoğun plak vardır.

*University of North Carolina UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD

5.5.2. Gingival indeks

Dişetin kırım, renk, ödem ve periodontal sondun dişeti kenarında gezdirilmesi ile oluşabilecek kanama göz önüne alınarak tüm dişlere Löe ve Silness (Loe ve Silness, 1963) tarafından geliştirilen 0-3 arasında gingival indeks (Gİ) skorları verildi.

0: Sağlıklı dişeti

1: Dişetinde hafif iltihap, hafif kızarıklık ve hafif ödem vardır. SK yoktur.

2: Dişetinde orta derecede iltihap, kızarıklık, ödem ve parlaklık vardır. SK vardır.

3: Dişetinde şiddetli iltihap, belirgin kızarıklık ve ödem görülür. SK mevcuttur ve spontan kanamaya eğilim vardır.

5.5.3. Sondalama derinliği

Tüm dişlerin meziyobukkal, midbukkal, distobukkal, meziyolingual/palatinal, midlingual/palatinal ve distolingual/palatinal olmak üzere 6 yüzeyinde periodontal sond dişin uzun aksına paralel olacak şekilde cep/oluk içerisine yerleştirildi, cep/oluk tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçülerek mm olarak SD belirlendi.

5.5.4. Sondalamada kanama

Tüm dişlerin 6 yüzeyinden SD ölçümünü takiben ilk 30 saniye içerisinde oluşan kanama izlenerek (+) veya (-) SK değerleri verildi. Pozitif olarak belirlenen bölgelerin sayısı ağızda değerlendirilen tüm bölgelerin sayısına oranlanarak SK yüzdesi hesaplandı.

5.5.5. Klinik ataşman seviyesi

Periodontal sond yardımıyla cep tabanı ile mine-sement sınırı arasındaki mesafe ölçülerek klinik ataşman seviyesi belirlendi.

5.6 Klinik İşlemler

5.6.1. Başlangıç periodontal tedavi

Araştırmaya dahil edilen hastalara herhangi bir tedavi işlemi uygulanmadan önce periodontal hastalık ve hastalığa neden olan MDP'yi uzaklaştırma yöntemleri

hakkında bilgi verildi. BPT başlamadan önce hastaya modifiye Bass tekniği ile diş fırçalama tekniği model üzerinde gösterildi, sonra ara yüz fırçası ve diş ipi kullanımı anlatıldı.

Tüm hastaların BPT'si 4 seans ultrasonik cihaz¹ ve Gracey küretlerle² gerçekleştirildi. İlk seansta tüm ağız supragingival diş yüzeyi temizliğini takiben seçilen kadranda lokal anestezi altında subgingival diş ve kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemi yapıldı. Takip eden 3 haftada her hafta bir kadranda olmak üzere diğer kadrarlarda da aynı tedavi işlemleri uygulandı ve gerekli görüldüğü durumda her seans AHE tekrarlandı.

Hastaların tedavileri tamamlandıktan sonra aylık olarak ağız hijyeni kontrolleri yapıldı. Tedavi sonrası 3. ayda ağız içi fotoğrafları çekildi, tükürük örnekleri alındı ve klinik parametrelerin ölçümleri yapıldı. İhtiyaç duyulması halinde hastalara tekrar supragingival diş yüzeyi temizliği ve polisaj işlemleri uygulandı; yapılan periodontal değerlendirmede gerekli görülen bölgelere periodontal cerrahi tedavi planlandı.

5.7 Biyokimyasal işlemler

Tükürük örneklerindeki IL-6, IL-10 ve IL-17 seviyeleri *sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile tespit edildi. Bu yöntemde spesifik 2 antikor kullanılarak antijen *sandwich* şeklinde arada tutulur. Primer antikor mikroluka üzerine üretim safhasında üretici tarafından yerleştirilmiştir, örnek kuyucuk içerisine eklenerek ilgili antijenin primer antikora bağlanması ve plaka üzerinde hareketsiz kalması sağlanır. Yıkama işleminden sonra antijene özel poliklonal antikor eklenir. Tekrar eden yıkama işlemini takiben substrat eklenir ve antijenin miktarına bağlı olarak kuyucuklarda renk değişimi gerçekleşir. Takiben spektrofotometre cihazında renklerin yoğunlukları okunur.

5.7.1. Tükürük İnterlökin-6 seviyelerinin analizi

Tükürük örneklerindeki IL-6 konsantrasyonlarının ölçülmesi için spesifik IL-6 *sandwich* ELISA kiti³ kullanıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda kit ve tükürük örnekleri oda sıcaklığına getirildi.

¹ WOODPECKER® UDS-A Cavitron, Guilin Woodpecker Medical Ins. Co., Çin

² Gracey, SAS 5/6, SAS 7/8, SAS 11/12, SAS 13/14, Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD

³ IL-6 Human ELISA Kit BMS213-2 invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Viyana, Avusturya

IL-6 standart solüsyonu içerisine distile su eklenerek 200 pg/ml stok çözelti elde edildi. Hazırlanan 7 adet *Eppendorf* tüpünün içerisine 225 µl deney dilüenti eklendi. İlk tüpün içerisine 225 µl stok çözeltisi eklenerek karıştırıldı. Sonrasında bu çözeltiden 225 µl pipet yardımıyla alınarak ikinci tüpe aktarıldı ve işlemler tekrarlanarak diğer tüplere de sırasıyla aynısı uygulandı. En son tüpten 225 µl çözelti alınarak dışarı aktarıldı ve tüplerde sırasıyla 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olan standart çözeltiler hazırlandı.

Standart çözeltilerden 100 µl alınarak kuyucuklara yerleştirildi. Örneklerin değerlendirileceği kuyucuklara önce 50 µl deney dilüenti yerleştirildi ve üzerine 50 µl tükürük örnekleri eklendi. Biotin konjugatı hazırlanarak tüm kuyucuklara 50 µl olacak şekilde pipet yardımıyla konuldu. Mikroplaka yapışkan bant yardımıyla kapatılarak oda sıcaklığında, 400 rpm'de karıştırıcıda 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar 4 kere yıkandıktan sonra her kuyucuğa 100 µl *Streptavidin-horseradish peroxidase* (HRP) eklendi. Tekrar yapışkan bant ile kapatılarak oda sıcaklığında, karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübe edildi. Daha sonra kuyucuklar 4 kere daha yıkandı, kuyucuklara tetrametil benzidin (TMB) substrat solüsyonundan 100 µl eklendi ve karanlık ortamda oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucukların optik yoğunluğu, her kuyucuğa 100 µl durdurucu çözelti eklendikten hemen sonra 620 nm dalga boyunda spektrofotometre¹ yardımıyla belirlendi.

5.7.2. Tükürük İnterlökin-10 seviyelerinin analizi

Tükürük IL-10 seviyelerinin ölçülmesi için IL-10 *sandwich* ELISA kiti² kullanıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda örnekler ve kit oda sıcaklığına getirildi. Standart solüsyonun içerisine distile su eklenerek 400 pg/ml konsantrasyonundaki stok çözeltisi elde edildi. Hazırlanan 7 adet *Eppendorf* tüpünün içerisine 225 µl deney dilüenti koyuldu ve ilk tüpün içerisine 225 µl stok çözelti eklendi. İyiye karıştırıldıktan sonra bu tüpten alınan 225 µl çözelti sıradaki diğer tüpe aktarıldı ve bu işlem sırasıyla diğer tüplere de uygulandı. En son tüpten 225 µl çözelti dışarı aktarıldı. Tüplerde sırasıyla 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25 ve 3,1 pg/ml konsantrasyonlarında olan standart çözeltiler hazırlandı.

¹ ELx800, BioTek Instruments Inc., Vermont, ABD

² IL-10 Human ELISA Kit BMS215-2 invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Viyana, Avusturya

İlk sıradaki kuyucuklara 100 µl standart çözelti koyuldu. Boş kalan son kuyucuğa da standart çözelti içermeyen deney dilüenti yerleştirildi. Örneklerin yerleştirileceği kuyucuklara önce 50 µl deney dilüenti koyuldu ve üzerine 50 µl tükürük örneği eklendi. Biotin konjugatı tüm kuyucuklara pipet yardımıyla koyuldu. Yapışkan bant yardımıyla mikropłaka kapatılarak oda sıcaklığında, 400 rpm’de karıştırıcıda 2 saat inkübe edildi. İnkübasyonun bitiminde kuyucuklar 3 kere yıkandıktan sonra her birine 100 µl *Streptavidin*-HRP eklendi ve yapışkan bant ile kapatılarak 1 saat inkübe edildi. Üç kere yıkandıktan sonra, kuyucuklara 100 µl TMB solüsyonu eklendi ve karanlık ortamda 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklara 100 µl durdurucu çözelti eklendikten hemen sonra 620 nm dalga boyunda spektrofotometre yardımıyla kuyucukların optik yoğunluğu belirlendi.

5.7.3. Tükürük İnterlökın-17 seviyelerinin analizi

Tükürük IL-17 seviyelerinin ölçülmesi için yüksek hassasiyetli IL-17 *sandwich* ELISA kiti* kullanıldı. Üretici firmanın önerileri takip edilerek kit ve tükürük örnekleri oda sıcaklığına getirildi. İlk olarak IL-17 standart solüsyonu içerisine distile su eklenerek 20 000 pg/ml konsantrasyonunda stok çözelti elde edildi. Daha sonra hazırlanan 7 adet *Eppendorf* tüpünün içerisine pipet yardımıyla ilkinde 900 µl diğerlerine 500 µl olmak üzere kalibratör dilüenti yerleştirildi. İlk tüpe 100 µl stok çözeltisi eklendi, karıştırıldı ve bu çözeltiden 500 µl diğer tüpe aktararak 2 000 pg/ml konsantrasyonunda ilk standart çözelti elde edildi. Daha sonra her bir tüpten bir sonrakine 500 µl çözelti aktararak sırasıyla 1 000, 500, 250, 125, 62,5 ve 31,3 pg/ml konsantrasyonlarındaki standart çözeltiler hazırlandı. Her kuyucuğa 100 µl deney dilüenti koyuldu, daha sonra kuyucuklara standart çözelti ve tükürük örneklerinden 100 µl eklendi. Mikropłakanın üzeri yapışkan bant ile kapanıp oda sıcaklığında 3 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda her bir kuyucuk aspire edilerek, daha önceden hazırlanmış olan yıkama tamponu ile toplamda 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 200 µl IL-17 konjugatı eklendikten sonra tekrar yapışkan bant ile kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı. Yıkama işlemi tekrarlandıktan sonra, kuyucuklara 200 µl substrat solüsyonu eklenerek 30 dakika inkübe edildi.

* Human IL-17 Quantikine ELISA kit D1700, R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD

En sonunda kuyucuklara 50 µl durdurucu solüsyon eklendikten sonra 30 dakika içinde mikrolaka ELISA okuyucuya konularak kuyucukların optik yoğunluğu 540 nm’de okundu.

5.8. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için *Statistical Package for Social Sciences** programı kullanıldı. Klinik ve laboratuvar verilerinin sunulmasında ve değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Verilerin dağılımı *Shapiro-Wilk* testi ile değerlendirildi. Dağılım normal olmadığı için parametrik olmayan istatistiksel testler tercih edildi. Anlamlılık tespit edilen parametrelerin dönemler arası ikili karşılaştırmasında *Wilcoxon* testi uygulandı. Üç grubun gruplar arası karşılaştırmasında *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı, anlamlılık tespit edilen parametrelerin ikili karşılaştırılmasında *Bonferroni* düzeltmeli *Mann-Whitney U* testi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal veriler arasındaki korelasyonlara *Spearman* testi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

* SPSS for Windows, Release 24.0, IBM Inc, ABD

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 25'i kadın, 27'si erkek yaşları 23 ile 48 arasında değişen toplam 52 birey dahil edildi. Tablo 8'de çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri gösterilmektedir.

Bireylerin yaş ortalaması S grubunda $32,05 \pm 7,58$, P3B grubunda $39,70 \pm 5,80$ ve P3C grubunda $33,76 \pm 3,11$ olarak hesaplandı. Bireylerin yaşlarının gruplar arası çoklu karşılaştırmasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). P3B grubunun yaş ortalaması S ve P3C gruplarından anlamlı yüksek bulunurken (sırasıyla $p < 0,01$, $p < 0,001$); S grubu ve P3C grupları arasında fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). S grubunun %50,0'sinin kadın, %50,0'sinin erkek; P3B grubunun %47,1'inin kadın, %52,9'unun erkek; P3C grubunun %47,1'inin kadın, %52,9'unun erkek bireylerden oluştuğu görüldü. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$).

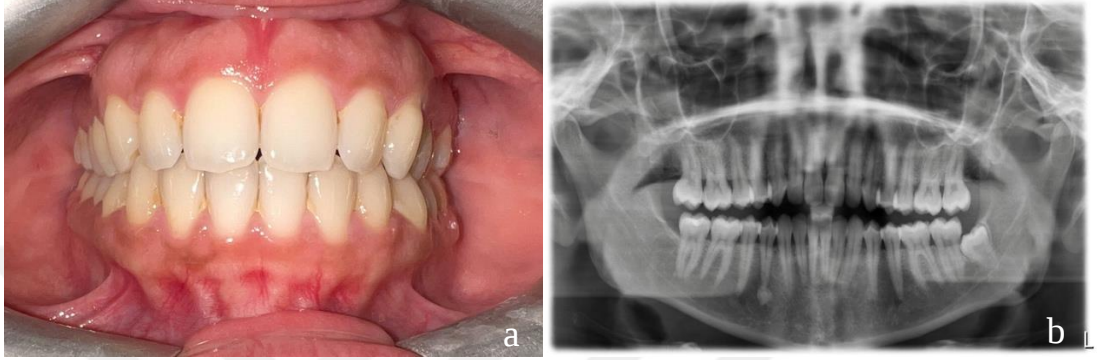
Tablo 8. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

	S Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=18	P3B Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	P3C Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	p	p[§] (S- P3B)	p[§] (S- P3C)	p[§] (P3B- P3C)
Yaş (yıl)	$32,05 \pm 7,58$ 23,00-47,00 29,50	$39,70 \pm 5,80$ 30,00-51,00 38,00	$33,76 \pm 3,11$ 28,00-38,00 34,00	0,000*	0,002	0,059	0,000
Cinsiyet N (%)							
Kadın	9 (50,0)	8 (47,1)	8 (47,1)	0,980 [#]	-	-	-
Erkek	9 (50,0)	9 (52,9)	9 (52,9)				

*Kruskal-Wallis testi, $p < 0,05$, §Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, #Ki-kare testi, $p < 0,05$
Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, S: Sağlıklı, P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis, P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis

6.2. Klinik Veriler

S grubuna ait bir bireyin ağız içi klinik görüntüsü ve radyografisi Resim 1’de görülmektedir; P3B ve P3C gruplarına ait temsili birer hastanın BPT öncesi ve sonrası ağız içi klinik görüntüleri ile başlangıç radyografileri sırasıyla Resim 2 ve 3’te izlenmektedir.



Resim 1. S grubuna ait bir bireyin **a.** Ağız içi klinik görüntüsü, **b.** Radyografik görüntüsü



Resim 2. P3B grubuna ait bir hastanın **a.** Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, **b.** BPT’den 3 ay sonra ağız içi klinik görüntüsü, **c.** Radyografik görüntüsü



Resim 3. P3C grubuna ait bir hastanın **a.** Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, **b.** BPT’den 3 ay sonra ağız içi klinik görüntüsü, **c.** Radyografik görüntüsü

6.2.1. Klinik verilerin grup içi karşılaştırılması

Klinik verilerin grup içi karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmektedir. Pİ değeri P3B grubunda ve P3C grubunda BPT sonrası anlamlı olarak azaldı ($p<0,001$). P3B grubunun başlangıç ve tedavi sonrası Gİ, SD, SK ve KAS değerleri karşılaştırıldığında bu klinik parametrelerde tedavi sonrası azalma tespit edildi ($p<0,001$). Benzer şekilde P3C grubunda da tedavi sonrası Gİ, SD, SK ve KAS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma görüldü ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma gruplarının klinik parametrelerinin grup içi karşılaştırılması

	P3B Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17		p*	P3C Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17		p*
	Başlangıç	3. ay		Başlangıç	3. ay	
Pİ	1,89±0,39 1,29-2,57 1,76	0,16±0,16 0,02-0,68 0,17	0,000	1,91±0,48 1,30- 2,84 1,88	0,23±0,14 0,01-0,47 0,24	0,000
Gİ	1,79±0,26 1,34-2,41 1,80	0,21±0,10 0,09-0,49 0,21	0,000	1,98±0,12 1,76-2,22 1,97	0,38±0,32 0,07-1,54 0,29	0,000
SD (mm)	3,52± 0,49 2,99-4,84 3,36	2,57±0,34 1,89-3,24 2,57	0,000	4,51±0,52 3,72-5,89 4,37	2,97±0,34 2,54-3,76 2,88	0,000
SK (%)	80,35±17,83 44,05- 100,00 88,89	14,40±5,93 4,94-28,57 13,58	0,000	90,75±6,86 75,90- 100,00 95,10	16,47±6,37 7,10-28,51 17,32	0,000
KAS (mm)	3,91±0,76 3,20-6,31 3,72	3,11±0,50 2,50-4,39 3,13	0,000	4,95±0,69 4,05-6,87 4,93	3,87±0,61 3,02-5,31 3,85	0,000

*Wilcoxon Sign testi, p<0,05, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis, P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataşman seviyesi

6.2.2. Klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 10’da görüldüğü gibi, başlangıç Pİ, Gİ, SK, KAS ve SD değerlerinin gruplar arası çoklu karşılaştırmasında anlamlı fark bulundu (p<0,001). İkili karşılaştırmalarda ise S grubunda tüm başlangıç klinik parametrelerin P3B ve P3C gruplarına göre düşük olduğu saptandı (p<0,001). Bunun yanında, P3C grubunda başlangıç Gİ, SD, SK ve KAS değerleri P3B grubuna göre istatistiksel anlamlı daha yüksek tespit edilirken (p<0,05), Pİ değerinde anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 10. Çalışma gruplarının başlangıç klinik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması

	S Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=18	P3B Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	P3C Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	p*	p[¶] (S- P3B)	p[¶] (S- P3C)	p[¶] (P3B- P3C)
Pİ	0,12±0,07 0,01-0,27 0,12	1,89±0,39 1,29-2,57 1,76	1,91±0,48 1,30- 2,84 1,88	0,000	0,000	0,000	0,809
Gİ	0,13±0,06 0,03-0,26 0,12	1,79±0,26 1,34-2,41 1,80	1,98±0,12 1,76-2,22 1,97	0,000	0,000	0,000	0,013
SD (mm)	1,92±0,20 1,51-2,33 1,93	3,52± 0,49 2,99-4,84 3,36	4,51±0,52 3,72-5,89 4,37	0,000	0,000	0,000	0,000
SK (%)	6,62±2,42 1,28-9,72 6,25	80,35±17,83 44,05- 100,00 88,89	90,75±6,86 75,90- 100,00 95,10	0,000	0,000	0,000	0,040
KAS (mm)	1,94±0,21 1,51-2,33 1,93	3,91±0,76 3,20-6,31 3,72	4,95±0,69 4,05-6,87 4,93	0,000	0,000	0,000	0,000

*Kruskal-Wallis testi, $p < 0,05$, [¶] Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, S: Sağlıklı, P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis, P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataşman seviyesi.

Tablo 11’de çalışma gruplarının tedavi sonrası klinik parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Tedavi sonrası Gİ, SD ve KAS değerleri P3C grubunda P3B grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0,05$) ve Pİ, SK değerlerinde fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 11. Çalışma gruplarının tedavi sonrası klinik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	P3B Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	P3C Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	p[¶]
Pİ	0,16±0,16 0,02-0,68 0,17	0,23±0,14 0,01-0,47 0,24	0,060
Gİ	0,21±0,10 0,09-0,49 0,21	0,38±0,32 0,07-1,54 0,29	0,004
SD (mm)	2,57±0,34 1,89-3,24 2,57	2,97±0,34 2,54-3,76 2,88	0,001
SK (%)	14,40±5,93 4,94-28,57 13,58	16,47±6,37 7,10-28,51 17,32	0,343
KAS (mm)	3,11±0,50 2,50-4,39 3,13	3,87±0,61 3,02-5,31 3,85	0,001

[¶] Mann-Whitney U testi, p<0,05, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis, P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataşman seviyesi

6.3. Biyokimyasal Veriler

6.3.1. Biyokimyasal verilerin grup içi karşılaştırılması

Biyokimyasal verilerin grup içi karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmektedir. Hem P3B hem de P3C gruplarında tedavi sonrası tükürük IL-6 ve IL-17 seviyelerinde istatistiksel anlamlı azalma görülürken (p<0,05); IL-10 seviyesinde ise herhangi bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 12. Periodontitis gruplarının biyokimyasal parametrelerinin grup içi karşılaştırılması

	P3B Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17		<i>p</i> *	P3C Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17		<i>p</i> *
	Başlangıç	3. ay		Başlangıç	3. ay	
IL-6 (pg/ml)	6,73±4,35 1,29-17,59 6,69	3,28±2,27 0,60-8,60 3,42	0,001	6,33±3,53 1,50-14,44 6,12	2,17±1,05 0,84-4,40 2,24	0,000
IL-10 (pg/ml)	3,21±0,69 2,00-4,54 3,16	3,28±0,62 2,12-4,25 3,34	0,705	3,74±2,34 2,22-12,58 3,16	3,87±1,35 2,70-8,59 3,65	0,301
IL-17 (pg/ml)	22,49±6,99 9,06-35,12 23,20	16,39±7,86 7,49-34,54 14,40	0,047	19,87±6,75 8,01-32,82 19,87	14,15±6,43 6,45-32,25 13,86	0,015

*Wilcoxon Sign testi, $p < 0,05$, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis, P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis, IL: İnterlökin

6.3.2. Biyokimyasal verilerin gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 13'te çalışma gruplarının başlangıç biyokimyasal verileri gösterilmektedir. Başlangıç tükürük IL-6 ve IL-17 seviyelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırmasında anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $p < 0,01$, $p < 0,05$). S grubunun başlangıç tükürük IL-6 seviyesi P3B ve P3C gruplarından daha düşük tespit edilirken ($p < 0,01$), P3B ile P3C gruplarının başlangıç IL-6 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). S grubunun tükürük IL-17 seviyesi P3B grubundan daha düşük bulundu ($p < 0,05$).

Grupların tedavi sonrası biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmektedir. Tedavi sonrası tükürük IL-6, IL-10 ve IL-17 seviyeleri P3B ve P3C gruplarında benzer bulundu ($p > 0,05$).

Tablo 13. Çalışma gruplarının başlangıç biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	S Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=18	P3B Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	P3C Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	p*	p[¶] (S- P3B)	p[¶] (S- P3C)	p[¶] (P3B- P3C)
IL-6 (pg/ml)	3,40±1,94 1,62-8,87 2,68	6,73±4,35 1,29-17,59 6,69	6,33±3,53 1,50-14,44 6,12	0,008	0,017	0,003	0,904
IL-10 (pg/ml)	4,61±3,20 2,90-16,43 3,42	3,21±0,69 2,00-4,54 3,16	3,74±2,34 2,22-12,58 3,16	0,162	-	-	-
IL-17 (pg/ml)	17,04±6,02 5,93-24,32 18,76	22,49±6,99 9,06-35,12 23,20	19,87±6,75 8,01-32,82 19,87	0,040	0,016	0,346	0,084

*Kruskal-Wallis testi, $p < 0,05$, [¶] Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, S: Sağlıklı, P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis, P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis, IL: İnterlökin

Tablo 14. Periodontitis gruplarının tedavi sonrası biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	P3B Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	P3C Grubu Ort±SS Min-Maks Medyan N=17	p[¶]
IL-6 (pg/ml)	3,28±2,27 0,60-8,60 3,42	2,17±1,05 0,84-4,40 2,24	0,185
IL-10 (pg/ml)	3,28±0,62 2,12-4,25 3,34	3,87±1,35 2,70-8,59 3,65	0,185
IL-17 (pg/ml)	16,39±7,86 7,49-34,54 14,40	14,15±6,43 6,45-32,25 13,86	0,469

[¶] Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, P3B: Evre 3 Derece B Periodontitis, P3C: Evre 3 Derece C Periodontitis, IL: İnterlökin

6.4. Korelasyonlar

Tüm grupların başlangıç klinik parametreler ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu Tablo 15’te gösterilmektedir.

Başlangıç tükürük IL-6 düzeyi ile tüm klinik parametreler arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). Başlangıç tükürük IL-10 seviyesi ile yaş, SD, SK ve KAS arasında negatif korelasyon saptanırken ($p<0,05$); başlangıç tükürük IL-17 seviyesi ile Pİ arasında pozitif korelasyon görüldü ($p<0,05$).

Tablo 15. Tüm bireylerin yaş ve klinik parametrelerinin başlangıç biyokimyasal parametreler ile korelasyonu.

n=52		IL-6	IL-10	IL-17
Yaş	r	,236	-,307	,120
	p	,092	,027	,398
Pİ	r	,343	-,193	,279
	p	,013	,170	,046
Gİ	r	,470	-,213	,135
	p	,000	,130	,341
SD (mm)	r	,427	-,308	,130
	p	,002	,026	,358
SK (%)	r	,376	-,332	,105
	p	,006	,016	,460
KAS (mm)	r	,440	-,282	,185
	p	,001	,043	,189
IL-6 (pg/ml)	r	-	,146	,267
	p		,301	,056
IL-10 (pg/ml)	r		-	,197
	p			,162
IL-17 (pg/ml)	r			-

Spearman korelasyon testi, $p<0,05$. Kalın yazı tipi ile istatistiksel anlamlılık belirtildi. r: korelasyon katsayısı, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataşman seviyesi, , IL: İnterlökin

Tedavi gruplarının BPT sonrası biyokimyasal parametrelerinin klinik parametreler ile korelasyonu Tablo 16’da gösterilmektedir.

Tedavi sonrası 3. ay tükürük IL-6 seviyesi ile Gİ skorları arasındaki negatif korelasyon hariç ($p<0,05$); hiçbir biyokimyasal belirteç ile klinik parametre arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 16. Tedavi gruplarının BPT sonrası biyokimyasal parametrelerinin klinik parametreler ile korelasyonu.

n=34		IL-6	IL-10	IL-17
Pİ	r	-,106	-,101	-,034
	p	,549	,569	,849
Gİ	r	-,395	-,070	-,247
	p	,021	,695	,159
SD (mm)	r	-,324	-,054	-,141
	p	,062	,760	,428
SK (%)	r	-,221	-,264	-,221
	p	,210	,131	,210
KAS (mm)	r	-,170	,022	-,116
	p	,337	,904	,512
IL-6 (pg/ml)	r	-	,187	-,016
	p		,290	,930
IL-10 (pg/ml)	r		-	-,227
	p			,196
IL-17 (pg/ml)	r			-
	p			

Spearman korelasyon testi, $*p<0,05$, Kalın yazı tipi ile istatistiksel anlamlılık belirtildi. r: korelasyon katsayısı, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataşman seviyesi, , IL: İnterlökün

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontitis diş destekleyen dokuları etkileyen kronik polimikrobiyal enflamatuvar bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde estetik ve fonksiyon kaybına yol açabilecek diş kayıpları görülür ve hayat kalitesini düşürür (Ferreira ve ark., 2017). 20. yüzyılda yapılan çalışmalarda periodontitisin nedeninin spesifik mikroorganizmalar olduğu düşünülürken (Holt ve ark., 1988; Socransky ve ark., 1998); günümüzde konak cevabının da periodontitis patogeneğinde önemli rol oynadığı açıklığa kavuşmuştur (Darveau, 2010). Sitokinler patojenlere karşı ilk cevabın oluşmasında rol oynayan hem homeostaz hem de enflamatuvar süreçlerin modülatörleridir (Graves, 2008). Periodontitiste doku yıkımından sorumlu en önemli faktör pro-enflamatuvar sitokinler tarafından kontrol edilen kronik enflamatuvar cevaptır (Marchesan ve ark., 2020). Konak cevabı sırasında oluşan doku hasarının lökositler, fagositler ve dendritik hücreler tarafından salgılanan IL-1, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin salınımı sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir (Ebberts ve ark., 2018).

Periodontitisteki esas rolü alveol kemiği rezorpsiyonu ve osteoklastların olgunlaşmasını uyarmak olan IL-6 (Ishimi ve ark., 1990), monositlerin osteoklastlara (Okada ve Murakami, 1998); periodontal ligament hücrelerinin de osteoblastlara farklılaşmasını sağlar (Iwasaki ve ark., 2008). Th17 hücrelerinin gelişimini destekleyen IL-6 aynı zamanda Treg hücrelerinin farklılaşmasını baskılar (Bettelli ve ark., 2006; Acosta-Rodriguez ve ark., 2007). Treg hücrelerinden salınan IL-10, *P. gingivalis* tarafından uyarılmış olan fibroblastlardan IL-6 salınımını (Wang ve ark., 1999) ve makrofajların antijen sunma kapasitelerini azaltarak T hücrelerinin gelişimini baskılar (Fiorentino ve ark., 1989) ve bu nedenle periodontitiste antienflamatuvar rol oynar (Zhang ve ark., 2014). Sağlıklı periodonsiyumda IL-17 epitelyal bariyer bütünlüğünü koruyarak, antimikrobiyal faktörlerin üretimini uyararak ve nötrofil toplanmasını düzenleyerek homeostazın sürekliliğini sağlar (Abusleme ve Moutsopoulos, 2017). IL-17 enflamasyon oluşumunda tek başına zayıf bir uyarıcıyken; diğer sitokinlerle sinerjik etki göstererek güçlü enflamatuvar etkileri ortaya çıkar (Sun ve ark., 2020). IL-17 makrofajlardan ve periodontal ligament hücrelerinden IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 ve TNF- α 'nın salınımını arttırır (Jovanovic ve ark., 1998; Konermann ve ark., 2012).

Klinik parametreler periodontal tedavinin iyileştirici etkilerini gösterebilen ve birçok hastada sağlık ve hastalık durumlarını belirlemek için kullanılabilen efektif araçlardır. Ancak hastalığın mevcut durumunu ve ilerlemesini belirlemede yetersiz kaldıkları için klinik parametrelerden edinilen bilgileri desteklemek amacıyla biyobelirteçlerin kullanımı önem kazanmıştır. Biyobelirteçler ilerleyen dönemlerde periodontitisin erken teşhisine, daha belirgin olarak evrenmesi ve derecelendirilmesine katkı sağlayabilir (Tonetti ve ark., 2018). Çalışmamızda alveol kemiği yıkımı görülen periodontitis hastalarında, periodontitis patogeneğinde rol alan IL-6, IL-10 ve IL-17'nin tükürük seviyeleri incelendi.

Yeni sınıflamaya göre periodontitis evreleri KAK, kemik kaybının yüzdesi ve miktarı, SD, furkasyon defekti, mobilite ve diş kaybı gibi faktörlerin değerlendirilmesiyle hastalığın şiddetinin ve tedavinin karmaşıklığının belirlenmesi sonucu 4 kategoriye ayrılır (Tonetti ve ark., 2018). Mevcut çalışmaya BPT'nin etkinliğini gösterebilmek amacıyla Evre 3 periodontitis hastaları dahil edilirken; Evre 4 periodontitis hastalarının tedavileri multidisipliner ve karmaşık olduğu için dahil edilmedi (Papapanou ve ark., 2018). Periodontitis dereceleri ise hastalığın ilerlemesiyle ilişkili faktörlere ek olarak hastanın genel sağlık durumunu, sigara kullanımını ve diyabetin metabolik kontrolünü dikkate alarak 3'e ayrılmıştır (Caton ve ark., 2018). Mevcut çalışmaya Evre 3 Derece B ve Evre 3 Derece C periodontitis hastaları dahil edilmiştir.

BPT, supra ve subgingival MDP ve diş taşıyla birlikte lokal faktörlerin de profesyonel olarak ortadan kaldırılmasının yanında hastaya AHE'nin verilmesini kapsamaktadır (Sanz ve ark., 2020). EFP 2020 yılında Evre 1, 2 ve 3 periodontitis hastalarının tedavisinde klinik uygulamalar için bir kılavuz bildirmiştir (Sanz ve ark., 2020). Periodontitis tedavisinde subgingival enstrümantasyonun el aletleri veya sonik/ultrasonik aletler veya kombinasyonlarıyla yapılmasını önerirken; subgingival enstrümantasyonu desteklemek için lazer, probiyotikler, lokal veya sistemik antibiyotikler ve non-steroid antienflamatuvar ilaçların kullanımını önermemişlerdir (Sanz ve ark., 2020). BPT'nin periodontitisli hastaların tükürüğünde proenflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığını ve antienflamatuvar sitokin seviyelerini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Yang ve ark., 2016; Öngöz Dede ve ark., 2017; Al-Hamoudi ve ark., 2018). Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda periodontitisli hastalara

AHE ve MDP'yi uzaklaştırmak için el aletleri ve ultrasonik cihazların birlikte kullanımını içeren BPT uygulandı.

Periodontal sağlıklı bireylerle, Evre 3 Derece B ve Evre 3 Derece C periodontitis hastalarında tükürük IL-6, IL-10, IL-17 seviyelerini inceleyen ve BPT öncesi ile sonrasını karşılaştıran bir çalışma bilginiz dahilinde yoktur. Mevcut çalışmada sağlıklı bireylerle periodontitisli hastalar arasında tükürük IL-6, IL-10, IL-17 seviyelerini karşılaştırmak ve BPT'nin bu sitokin seviyelerine etkisini belirlemek amaçlandı.

Sigara kullanımı ve diyabet, periodontitis etiyopatogenezinde yer alan risk faktörleridir (Papapanou ve ark., 2018). Sigara kullanımı subgingival biyofilmdeki periodontal patojenlerin sayısını artırarak (Shchipkova ve ark., 2010) ve periodontal dokularda nötrofil migrasyonunu geciktirerek periodontitisin görülme sıklığını ve şiddetini artırırken; konak cevabının da değişmesine neden olur (Leite ve ark., 2018). Bununla birlikte sigara içen kişilerde BPT sonrası iyileşme sigara içmeyenlere göre daha kötüdür (Labriola ve ark., 2005). Bu nedenle sigara içen hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Periodontitis kardiyovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, kanser, lupus, romatoid artrit, diyabet ve kronik böbrek hastalıkları gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkilidir (Fischer ve ark., 2020). Bu nedenle çalışmamıza sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören, son 3 ayda antienflamatuvar ilaç kullanan, hamile veya emziren, antibiyotik kullanan hastalar konak yanıtı değişebileceği için çalışmaya dahil edilmedi (Teughels ve ark., 2020).

BPT'nin etkinliğini değerlendirmek ek tedavi gereksinimini ve uzun dönem prognozu belirlemek açısından kritiktir. Badersten ve ark. (Badersten ve ark., 1984) tedavi sonrası iyileşmenin 9 ay sürebildiğini ancak iyileşmenin büyük bölümünün 3 ayda tamamlandığını bildirmektedir. Bu nedenle Claffey ve ark. (Claffey ve ark., 2004) başlangıç ve 3. ay ölçümlerin tedavinin etkinliğini değerlendirmek için yeterli olabileceğini bildirmiştir. Bu bilgiler ışığında mevcut çalışmada BPT'nin periodontitisli hastalarda klinik parametreler ve tükürük sitokin seviyelerine etkisini

değerlendirmek amacıyla başlangıç ile BPT sonrası 3. ayda klinik ölçümler yapıldı ve biyokimyasal değerlendirme için tükürük örnekleri alındı.

MDP'nin uzaklaştırılması ve iyi bir ağız hijyeninin hastalar tarafından sağlanması, BPT'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar (Lowenguth ve Greenstein, 1995). Bu nedenle mevcut çalışmada MDP birikimini değerlendirmek amacıyla Pİ kullanıldı. Enflamasyonun derecesini belirlemek için kullanılan Gİ, dişetin rengi, kıvamı ve kanama durumu temel alınarak kaydedilir (Loe ve Silness, 1963). Periodontitis teşhisi genellikle SD, SK ve KAS ölçümleriyle dişeti enflamasyonunun varlığı ve yayılımı tespit edilerek yapılır (Burmeister ve ark., 1984; Robertson ve ark., 1987; Jenkins ve ark., 1988). SD diş eti kenarıyla cep tabanı arasındaki mesafenin periodontal sond yardımıyla ölçülmesiyle bulunurken; KAS mine-sement sınırıyla cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesiyle tespit edilir ve her ikisi de periodontal hastalık varlığı hakkında bilgi vermektedir. SK ise dişeti enflamasyonunun varlığını ve yayılımını belirlemek için Gİ'ye göre daha objektif bir ölçüm olmakla birlikte yüzde olarak ifade edilir (Page ve Eke, 2007). Bu nedenlerle çalışmamızda bireylerin periodontal durumunu ve BPT'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla Pİ, Gİ, SD, SK ve KAS parametreleri kaydedildi.

Kronik enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli gelişmeler bildirilmiş olsa da periodontitis hala bağ dokusu ve kemik yıkımı sonrası teşhis edilebilmektedir (Jaedicke ve ark., 2016). Klinik parametreler hastalığın şiddetini ve BPT'ye yanıtını gösterebilmesine rağmen; biyobelirteçlerin klinik parametrelerle tespit edilemeyen periodontal hastalığın erken teşhisini ve hastalığın aktivitesini belirlemede önemli rol oynayacağı düşünülmektedir (Kinney ve ark., 2007; Tonetti ve ark., 2018).

Tükürük kolay ve invaziv olmayan toplama yöntemi nedeniyle periodontitisin erken teşhisi ve hastalığın aktivitesini belirleyebilmek için kullanılabilecek önemli bir vücut sıvısıdır (Kinney ve ark., 2007). Periodontitiste sitokin seviyeleri üzerine yapılmış olan erken dönem çalışmalarda genellikle serum ve DOS örnekleri kullanılıyorken, günümüzde yapılan çalışmalarda tükürük de ön plana çıkmıştır (Buduneli ve Kinane, 2011; Taylor, 2014). Tükürük hem daha kolay hem de daha yüksek miktarda toplanabildiği için DOS'a karşı avantajları vardır (Jaedicke ve ark., 2016). Mevcut

çalışmada hastalardan uyarılmamış tükürük örnekleri toplanarak sitokin seviyelerinin periodontal hastalık durumunda ve BPT sonrası değişimleri incelendi.

İlk olarak Engvall ve Perlmann (Engvall ve Perlmann, 1971) tarafından geliştirilen ELISA testi, antijen kullanarak enzimle işaretli antikorun belirlenmesi ve miktarının ölçülmesinde kullanılan serolojik testtir (Chiswick ve ark., 2012). *Sandwich* ELISA yöntemi ise diğer tüm ELISA testlerinden 2-5 kat daha hassastır (Aydin, 2015). Bu nedenle çalışmamızda tükürük IL-6, IL-10 ve IL-17 seviyeleri *sandwich* ELISA testiyle analiz edildi.

Çalışmamızda bireylerin yaş ortalaması S grubunda $32,05 \pm 7,58$, P3B grubunda $39,70 \pm 5,80$ ve P3C grubunda $33,76 \pm 3,11$ olarak hesaplandı. P3B grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek bulunurken ($p < 0,001$), S grubu ve P3C grupları arasında fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). 1999 yılında yapılmış olan sınıflamada (Armitage, 1999) agresif periodontitis olarak adlandırılan periodontal hastalık, 2018 yılında yapılan yeni sınıflamada kronik periodontitis ile arasındaki patofizyolojik fark tam olarak açıklanamadığı için sınıflamadan çıkarılmıştır (Tonetti ve ark., 2018). Ancak günümüzde yeni sınıflamaya göre periodontitis derece C hastalarında yapılan bazı çalışmalar hastalığın ilerleme hızını ve hastaların yaşını dikkate alarak agresif periodontitise atıfta bulunmaktadır (Cosgarea ve ark., 2022; Karrabi ve Baghani, 2022). Gümüş ve ark. (Gümüş ve ark., 2014) yaptıkları çalışmada kronik periodontitis hastalarının yaş ortalamasını, agresif periodontitis hastaları ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulurken, agresif periodontitis hastaları ile sağlıklı bireyler arasında fark tespit etmemişlerdir. Görgülü ve Doğan (Görgülü ve Doğan, 2022) yaptıkları çalışmada, çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak Evre 3 Derece B periodontitis hastalarının yaş ortalamasını Evre 3 Derece C periodontitis hastalarından daha yüksek bulmuştur.

Mevcut çalışmada periodontitisli grupların Pİ değeri S grubuna göre daha yüksek tespit edildi ($p < 0,001$). MDP periodontal hastalık oluşumunda primer etiyolojik faktör olduğu için (Listgarten, 1988) S grubunda periodontitis gruplarına göre daha düşük Pİ değeri bulunması beklenen sonuçtur. İlgili çalışmalarda, bulgularımıza paralel şekilde periodontitisli gruplarda Pİ değeri S grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Ozçaka ve ark., 2011; Gümüş ve ark., 2014; Prakasam ve Srinivasan, 2014; Cifcibasi ve ark.,

2015; Inönü ve ark., 2020; Keles Yucel ve ark., 2020; Vahabi ve ark., 2020; Görgülü ve Doğan, 2022).

Çalışmamızda BPT sonrası 3. ayda periodontitis gruplarında Pİ değerinin başlangıca göre anlamlı azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,001$). BPT ile MDP'nin uzaklaştırılmasıyla Pİ değerinde azalma beklenen bir sonuçtur. Diğer çalışmaların bulguları mevcut çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir (Prakasam ve Srinivasan, 2014; Cifcibasi ve ark., 2015; Keles Yucel ve ark., 2020; Görgülü ve Doğan, 2022).

Mevcut çalışmada başlangıç Gİ ve SK periodontitisli gruplarda S grubuna göre daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Dişetin enflamasyon durumunu belirlemede kullanılan Gİ'nin (Loe ve Silness, 1963) ve dişeti enflamasyonunun varlığını ve yayılımını değerlendirerek periodontitis teşhisinde kullanılan daha objektif bir parametre olan SK'nın (Page ve Eke, 2007) periodontitisli hastalarda yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızın bulguları literatürdeki benzer çalışmalarla aynı sonucu göstermektedir (Cifcibasi ve ark., 2015; Inönü ve ark., 2020; Keles Yucel ve ark., 2020; Vahabi ve ark., 2020). P3B grubunda başlangıç Gİ ve SK değerleri P3C grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Derece C periodontitiste mevcut MDP'den beklenenden daha şiddetli ve hızlı bir yıkım gözlemlenir (Tonetti ve ark., 2018). Bu nedenle P3B ve P3C gruplarının başlangıç Pİ değerleri benzer bulunduğu için P3C grubunda zaten daha şiddetli ilerleyecek olan hastalığa MDP yükü eklenmesiyle Gİ ve SK değerlerinin daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda P3B ve P3C gruplarında Gİ ve SK değerleri BPT etkisiyle anlamlı azaldı ($p<0,001$). BPT sonrası enflamasyonun çözülmesi ve kanamanın azalmasıyla Gİ ve SK değerlerindeki azalma beklenen bir sonuçtur. Mevcut çalışmanın bulguları literatürdeki çalışmalarla benzerdir (Kinney ve ark., 2011; Cifcibasi ve ark., 2015; Torumtay ve ark., 2016; Öngöz Dede ve ark., 2017; Keles Yucel ve ark., 2020; Görgülü ve Doğan, 2022).

Periodontitisli gruplarda başlangıç SD ve KAS değerleri S grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$). SD ve KAS değerlerinin periodontitisin yıkıcı etkilerinin görülmediği S grubunda periodontitis gruplarına göre daha düşük olması beklenen bir sonuçtur. Bulgularımız literatürdeki çalışmalarla paralel sonuçlar göstermektedir (Ramseier ve ark., 2009; Kinney ve ark., 2011; Prakasam ve

Srinivasan, 2014; Cifcibasi ve ark., 2015; Öngöz Dede ve ark., 2017; Keles Yucel ve ark., 2020).

Mevcut çalışmada periodontitis gruplarında BPT sonrası 3. ayda SD ve KAS değerlerinde iyileşme görüldü ($p<0,001$). Periodontitiste dişetinde görülen ödemin BPT sonrası çözülmesi nedeniyle ortaya çıkan dişeti çekilmesi ve ataşman kazancıyla birlikte SD'de azalma görülebilmektedir (Badersten ve ark., 1984). Literatürdeki çalışmaların sonuçları da bulgularımızla benzerdir (Kinney ve ark., 2011; Prakasam ve Srinivasan, 2014; Cifcibasi ve ark., 2015; Öngöz Dede ve ark., 2017; Keles Yucel ve ark., 2020).

IL-6 periodontal hastalık varlığında fibroblastlar, makrofajlar ve bağ dokusundan salgınır (Kinney ve ark., 2011). IL-6 kemik rezorpsiyonunu arttırdığı için kemik remodelasyonunda en önemli faktör olarak yer almaktadır (Czuszak ve ark., 1996). Çalışmamızda başlangıç tükürük IL-6 seviyesinin S grubunda P3B ve P3C gruplarına göre daha düşük olduğu saptandı ($p<0,01$). Periodontitiste artmış olan tükürük IL-6 seviyesinin, periodontal dokularda lokal osteoklast farklılaşmasının uyarılması sonucu ortaya çıkan kemik rezorpsiyonuyla ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (Batool ve ark., 2018). Periodontal hastalıkların yeni sınıflaması baz alınarak yapılan iki çalışmanın tükürük IL-6 ile ilgili sonuçları çalışmamızın bulgularıyla paraleldir (Kurgan ve ark., 2022; Şengül ve ark., 2022). Eski sınıflamaya göre yapılan çalışmalarda, çalışmamıza benzer sonuç bulan çalışmalarla birlikte (Balaji ve ark., 2017; Batool ve ark., 2018; Machado ve ark., 2018; Balmasova ve ark., 2019), periodontitis grubu ile sağlıklı grup arasında fark bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur (Corrêa ve ark., 2017; Apatzidou ve ark., 2018; Wu ve ark., 2018; Mendonça ve ark., 2019).

Çalışmamızda P3B ile P3C gruplarının tükürük IL-6 seviyesi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Gümüş ve ark.'nın (Gümüş ve ark., 2014) agresif periodontitis ile kronik periodontitis hastalarının tükürük IL-6 seviyesini karşılaştıran çalışmasının bulguları çalışmamızla paraleldir.

Mevcut çalışmada her iki periodontitis grubunda da BPT sonrası tükürük IL-6 seviyesinde anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$). Literatürde periodontal hastalıkların yeni sınıflamasına göre tedavi öncesi ve sonrası tükürük IL-6 seviyelerini karşılaştıran

bir çalışma bulunmadığı için çalışmamız bu konuda ilktir. Eski sınıflamaya göre yapılan çalışmalarda, çalışmamızın bulgularına benzerlik gösteren çalışmalar bulunurken (Yue ve ark., 2013; Torumtay ve ark., 2016; Al-Hamoudi ve ark., 2018; Beiler ve ark., 2020; Keles Yucel ve ark., 2020); tedavi sonrası tükürük IL-6 seviyesinde değişiklik bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Fine ve ark., 2009; Kinney ve ark., 2011; Prakasam ve Srinivasan, 2014; Bajaj ve ark., 2018; Nobre Á ve ark., 2019). BPT sonrası tükürük IL-6 seviyesinde değişim göstermeyen çalışmalar genellikle periodontitise ek olarak sistemik hastalığı olan bireylerde yapıldığı için bulgularımızın farklı olduğunu düşünmekteyiz. De Lima ve ark. (de Lima ve ark., 2016) yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde tükürük IL-6 seviyesinin periodontitis teşhisinde kabul edilebilir bir biyobelirteç olduğunu öne sürerken; Cafiero ve ark. (Cafiero ve ark., 2021) yaptıkları derlemede IL-6'nın gelecekte periodontitisin erken teşhisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda tükürük IL-6 seviyesi ile tüm klinik parametreler arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Bu sonuçlar tükürük IL-6'nın periodontitis patogenezinde önemli rol oynadığını ve ileriki dönemlerde yapılacak daha fazla çalışmalarla birlikte periodontitis teşhisinde kullanabilecek potansiyelde bir biyobelirteç olduğunu kanıtlamıştır.

Treg hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salınarak osteoklastların olgunlaşmasını engelleyen ve bu nedenle alveol kemiğin yıkımını önleyen IL-10, periodontitiste antienflamatuvar rol oynar (Lappin ve ark., 2001; Saraiva ve O'Garra, 2010; Zhang ve ark., 2014). Mevcut çalışmada başlangıç tükürük IL-10 seviyesinde gruplar arası fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Literatürde birçok çalışmanın sonuçları çalışmamızın bulgularıyla paralellik gösterirken (Ramseier ve ark., 2009; Teles ve ark., 2009; Tamaki ve ark., 2015; Chauhan ve ark., 2016; Mendonça ve ark., 2019); Marques ve ark. (Marques ve ark., 2016) ile Balsamova ve ark.'nın (Balsamova ve ark., 2019) yaptıkları çalışmalar tükürük IL-10 seviyesinin periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna karşın periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre daha düşük tükürük IL-10 seviyesi tespit eden 2 çalışma mevcuttur (Gümüş ve ark., 2014; Lundmark ve ark., 2019). Periodontitis patogenezindeki en önemli antienflamatuvar sitokin olan IL-10 üzerine yapılmış olan

sınırlı sayıdaki çalışmalardaki çelişkili sonuçlar nedeniyle ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da BPT sonrası tükürük IL-10 seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmamızın bulgularıyla paralellik gösteren çalışmalar mevcutken (Fine ve ark., 2009; Kinney ve ark., 2011); Torumtay ve ark. (Torumtay ve ark., 2016) tedavi sonrası tükürük IL-10 seviyesinin azaldığını bildirmiştir. Öngöz Dede ve ark. (Öngöz Dede ve ark., 2017) ile Prakasam ve Srinivasan'ın (Prakasam ve Srinivasan, 2014) yaptığı çalışmalarda ise tükürük IL-10 seviyesinin BPT sonrası arttığı tespit edilmiştir. Çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçların farklı hasta gruplarının tedavi sonrası farklı dönemlerde değerlendirilmesi nedeniyle oluştuğunu düşünülmektedir.

Başlangıç SD, SK ve KAS değerleri ile tükürük IL-10 seviyesi arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Bu korelasyon periodontal hastalığın şiddeti arttıkça antienflamatuvar sitokin olan tükürük IL-10 seviyesinin azalabileceğini gösterirken, S grubu ile periodontitisli grupların başlangıç seviyeleri arasında fark bulunmaması nedeniyle IL-10'un periodontitis patogenezindeki rolünün aydınlatılabilmesi için daha yüksek örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Th 17 hücreleri tarafından salınan ve diğer sitokinlerle birlikte sinerjik etki gösteren IL-17, en güçlü proenflamatuvar sitokinlerdendir (Zenobia ve Hajishengallis, 2015). Proenflamatuvar sitokinlerin salınımını arttıran IL-17, osteoblastlar üzerindeki RANKL'ı uyarak osteoklastogeneze neden olur (Sato ve ark., 2006). Çalışmamızda başlangıç tükürük IL-17 seviyesi S grubunda P3B grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Mevcut çalışma P3B ve S gruplarının tükürük IL-17 seviyesini karşılaştıran ilk çalışmadır. Eski sınıflamaya göre yapılan çalışmaların sonuçları bulgularımızla benzerlik göstermekle beraber (Awang ve ark., 2014; Marques ve ark., 2016; Apatzidou ve ark., 2018; Batool ve ark., 2018); Özçaka ve ark.'nın (Özçaka ve ark., 2011) yaptığı çalışma periodontitis grubunda tükürük IL-17 seviyesini sağlıklı gruba göre daha düşük bulmuştur. Periodontitis grupları ile sağlıklı grup arasında fark bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Isaza-Guzmán ve ark., 2015; Corrêa ve ark., 2017; Mendonça ve ark., 2019). Tükürük IL-17 seviyeleri üzerine yapılan çalışmaların

sonuçlarının farklı olmasının nedenlerinden birinin çalışmalarda yer alan bireylerin periodontitis haricinde farklı sistemik hastalıklara sahip olmalarından kaynaklanabilir.

Mevcut çalışmada S grubu ile P3C grubu arasında tükürük IL-17 düzeylerinde fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Bilgimiz dahilinde, çalışmamız periodontal hastalıkların yeni sınıflamasına göre bu iki grubun tükürük IL-17 seviyelerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Eski sınıflamaya göre yapılan çalışmalar agresif periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre tükürük IL-17 seviyelerini daha yüksek bulmuştur (Cifcibasi ve ark., 2015; Liukkonen ve ark., 2016). Çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar periodontitis sınıflamasındaki farklılık ve çalışma popülasyonlarının etnik kökeni farklı bireylerden oluşması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Çalışmamızda P3B ve P3C gruplarında BPT sonrası IL-17 seviyelerinde anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,05$). Literatürde çalışmamızın bulgularına paralel sonuçlar gösteren çalışmalar bulunurken (Cifcibasi ve ark., 2015; Yang ve ark., 2016); Fine ve ark. (Fine ve ark., 2009) ile Prakasam ve Srinivasan'ın (Prakasam ve Srinivasan, 2014) yaptıkları çalışmalarda BPT sonrası tükürük IL-17 seviyelerinde değişim bulunmamıştır. Tedavi sonrası periodontal dokularda enflamasyonun çözülmesi sonucu proenflamatuvar sitokin olan IL-17 seviyesinin azalması beklenen bir sonuçtur. Ancak yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar IL-17'nin periodontal hastalık patogenezindeki rolünü tam olarak aydınlatamamaktadır.

Periodontal hastalık patogenezinde sitokinlerin rolünü daha iyi açıklayabilmek için tükürük, DOS ve serum gibi vücut sıvılarının birlikte değerlendirildiği, daha büyük örneklem sayısının olduğu ve periodontitisin tüm evre ve derecelerinin dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışmada;

- Klinik parametrelerdeki iyileşme göz önüne alınarak BPT'nin periodontitis tedavisindeki önemli rolü bir kez daha ortaya kondu.
- Tükürük IL-6 seviyesinin periodontal klinik parametrelerle ilişkili olduğu ve BPT'nin etkisiyle azaldığı görüldü.
- Tükürük IL-10 seviyesinin periodontal durumdan bağımsız ve BPT'den etkilenmediği sonucuna varıldı.
- Tükürük IL-17 seviyesinin periodontal hastalık varlığında arttığı ve BPT sonrası klinik iyileşmeyle birlikte azaldığı tespit edildi.
- Tüm bu bulgular ışığında IL-6 ve IL-17'nin periodontitis teşhisinde ve tedavisinin değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünüldü.

8. KAYNAKLAR

Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis.* 2017;23:854-65.

Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Effect of scaling and root planing on serum interleukin-10 levels and glycemic control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19:188-93.

Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Evaluation of serum interleukin-10 levels as a predictor of glycemic alteration in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19:388-92.

Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and -6 in the serum of health, chronic periodontitis, and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20:509-13.

Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1 β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol.* 2007;8:942-9.

Al-Hamoudi N, Abduljabbar T, Mirza S, Al-Sowaygh ZH, Vohra F, Javed F, Akram Z. Non-surgical periodontal therapy reduces salivary adipocytokines in chronic periodontitis patients with and without obesity. *J Investig Clin Dent.* 2018;9:e12314.

Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002;29:295-300.

Aldred MJ, Bartold PM. Genetic disorders of the gingivae and periodontium. *Periodontol 2000.* 1998;18:7-20.

Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *J Periodontol.* 2011;82:885-92.

Apatzidou DA, Iskas A, Konstantinidis A, Alghamdi AM, Tumelty M, Lappin DF, Nile CJ. Clinical associations between acetylcholine levels and cholinesterase activity in saliva and gingival crevicular fluid and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2018;45:1173-83.

Apatzidou DA, Kinane DF. Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. *Dent Clin North Am*. 2010;54:1-12.

Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45:101-6.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-6.

Awang RA, Lappin DF, MacPherson A, Riggio M, Robertson D, Hodge P, Ramage G, Culshaw S, Preshaw PM, Taylor J, Nile C. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm Res*. 2014;63:1001-12.

Axelsson P, Lindhe J, Nyström B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol*. 1991;18:182-9.

Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015;72:4-15.

Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1984;11:63-76.

Bagavad Gita J, George AV, Pavithra N, Chandrasekaran SC, Latchumanadhas K, Gnanamani A. Dysregulation of miR-146a by periodontal pathogens: A risk for acute coronary syndrome. *J Periodontol*. 2019;90:756-65.

Bajaj JS, Matin P, White MB, Fagan A, Deeb JG, Acharya C, Dalmet SS, Sikaroodi M, Gillevet PM, Sahingur SE. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315:G824-g37.

Balaji A, Chandrasekaran SC, Subramaniam D, Fernz AB. Salivary Interleukin-6 - A pioneering marker for correlating diabetes and chronic periodontitis: A comparative study. *Indian J Dent Res.* 2017;28:133-37.

Balmasova IP, Lomakin YA, Babaev EA, Tsarev VN, Gabibov AG, Smirnov IV, Knorre VD, Ovchinnikova LA, Gnuchev NV, Khurs EN, Deev MS, Kostin NN, Arutyunov SD. "Shielding" of cytokine induction by the periodontal microbiome in patients with periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. *Acta Naturae.* 2019;11:79-87.

Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol 2000.* 2013;62:203-17.

Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8531961.

Becerik S, Öztürk V, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol.* 2012;83:1304-13.

Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kebschull M, Belusko PB, Herrera-Abreu M, Lalla E, Papapanou PN. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2009;36:287-94.

Beiler T, de Mello Neto JM, Alves JC, Hamlet S, Ipe D, da Silva Figueredo CM. Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. *Odontology.* 2020;108:646-52.

Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006;441:235-8.

Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol.* 1993;64(5 Suppl):474-84.

Bostanci V, Toker H, Senel S, Poyraz O, Akpınar A, Görgün EP, Bakar O. Evaluation of IL-1 β , IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial Mediterranean fever. *Clin Oral Investig*. 2017;21:469-75.

Boukourt KN, Saidi-Ouahrani N, Boukerzaza B, Ouhaibi-Djellouli H, Hachmaoui K, Benaissa FZ, Taleb L, Drabla-Ouahrani H, Deba T, Ouledhamou SA, Mehtar N, Boudjema A. Association analysis of the IL-1 gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population. *Arch Oral Biol*. 2015;60:1463-70.

Breining DR, O'Leary TJ, Blumenshine RV. Comparative effectiveness of ultrasonic and hand scaling for the removal of subgingival plaque and calculus. *J Periodontol*. 1987;58:9-18.

Brunsvold MA. Pathologic tooth migration. *J Periodontol*. 2005;76:859-66.

Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38 (Suppl 11):85-105.

Burmeister JA, Best AM, Palcanis KG, Caine FA, Ranney RR. Localized juvenile periodontitis and generalized severe periodontitis: clinical findings. *J Clin Periodontol*. 1984;11:181-92.

Buzalaf MA, Hannas AR, Kato MT. Saliva and dental erosion. *J Appl Oral Sci*. 2012;20:493-502.

Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive periodontitis: The most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89 (Suppl) 1:S1-s8.

Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013;84:84-93.

Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, van Den Berg W, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2001;3:168-77.

Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P, Liang Y, Pils MC, Heinrich JM, Jack RS, Wunderlich FT, Brüning JC, Müller W, Rudensky AY. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity.* 2011;34:566-78.

Chauhan A, Yadav SS, Dwivedi P, Lal N, Usman K, Khattri S. Correlation of serum and salivary cytokines level with clinical parameters in metabolic syndrome with periodontitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30:649-55.

Chavda S, Levin L. Human studies of vertical and horizontal alveolar ridge augmentation comparing different types of bone graft materials: A systematic review. *J Oral Implantol.* 2018;44:74-84.

Cheng WC, Saleh F, Abuaisha Karim B, Hughes FJ, Taams LS. Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls. *Clin Exp Immunol.* 2018;194:380-90.

Chiswick EL, Duffy E, Japp B, Remick D. Detection and quantification of cytokines and other biomarkers. *Methods Mol Biol.* 2012;844:15-30.

Cifcibasi E, Koyuncuoglu C, Ciblak M, Badur S, Kasali K, Firatli E, Cintan S. Evaluation of local and systemic levels of interleukin-17, interleukin-23, and myeloperoxidase in response to periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis. *Inflammation.* 2015;38:1959-68.

Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000.* 2004;36:35-44.

Clark D, Levin L. Non-surgical management of tooth hypersensitivity. *Int Dent J*. 2016;66:249-56.

Cohen RE. Position paper: periodontal maintenance. *J Periodontol*. 2003;74:1395-401.

Coomes SM, Kannan Y, Pelly VS, Entwistle LJ, Guidi R, Perez-Lloret J, Nikolov N, Müller W, Wilson MS. CD4(+) Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation. *Mucosal Immunol*. 2017;10:150-61.

Corrêa JD, Calderaro DC, Ferreira GA, Mendonça SM, Fernandes GR, Xiao E, Teixeira AL, Leys EJ, Graves DT, Silva TA. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. *Microbiome*. 2017;5:34.

Corrêa JD, Madeira MF, Resende RG, Correia-Silva Jde F, Gomez RS, de Souza Dda G, Teixeira MM, Queiroz-Junior CM, da Silva TA. Association between polymorphisms in interleukin-17A and -17F genes and chronic periodontal disease. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:846052.

Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol*. 1993;64:261-8.

Cosgarea R, Jepsen S, Heumann C, Batori-Andronescu I, Rosu A, Bora R, Arweiler NB, Eick S, Sculean A. Clinical, microbiological, and immunological effects of 3- or 7-day systemic antibiotics adjunctive to subgingival instrumentation in patients with aggressive (Stage III/IV Grade C) periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2022;49:1106-20.

Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, Novaes AB, Jr., Taba M, Jr. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2010;81:384-91.

Cullinan MP, Hamlet SM, Westerman B, Palmer JE, Faddy MJ, Seymour GJ. Acquisition and loss of *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* over a 5-year period: effect of a triclosan/copolymer dentifrice. *J Clin Periodontol*. 2003;30:532-41.

Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, Seymour GJ. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol.* 2001;28:1137-44.

Czuszak CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH. Prostaglandin E2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 1996;23:635-40.

D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 2005;84:269-73.

D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004;83:156-60.

Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:481-90.

de Lima CL, Acevedo AC, Grisi DC, Taba M, Jr., Guerra E, De Luca Canto G. Host-derived salivary biomarkers in diagnosing periodontal disease: systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43:492-502.

de Queiroz AC, Taba M, Jr., O'Connell PA, da Nóbrega PB, Costa PP, Kawata VK, Trevisan GL, Novaes AB, Jr., de Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Inflammation markers in healthy and periodontitis patients: a preliminary data screening. *Braz Dent J.* 2008;19:3-8.

de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991;174:1209-20.

Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest.* 2000;118:503-8.

Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007;37 (Suppl 1):S34-45.

Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol*. 2014;41:748-59.

Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Bastos MF, Faveri M. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol*. 2010;81:1056-63.

Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*. 2009;10:857-63.

Ebbers M, Lübcke PM, Volzke J, Kriebel K, Hieke C, Engelmann R, Lang H, Kreikemeyer B, Müller-Hilke B. Interplay between *P. gingivalis*, *F. nucleatum* and *A. actinomycetemcomitans* in murine alveolar bone loss, arthritis onset and progression. *Sci Rep*. 2018;8:15129.

Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Strom PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:Cd004622.

Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:62.

Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, Thomas MV, Miller CS. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*. 2013;33:271-9.

Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. 1971;8:871-4.

Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, Tamer MN, Orhan H, Ay ZY, Öztürk Tonguç M, Kırzioğlu FY. Pro-inflammatory cytokine levels in

association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol.* 2011;38:8-16.

Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodontal Res.* 2017;52:651-65.

Figueredo CM, Brito F, Barros FC, Menegat JS, Pedreira RR, Fischer RG, Gustafsson A. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011;46:141-6.

Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M, Donnelly R, Gunsolley J. Macrophage inflammatory protein-1alpha: a salivary biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? *J Periodontol.* 2009;80:106-13.

Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989;170:2081-95.

Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol.* 1991;146:3444-51.

Fiorini T, Susin C, da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CH, Bogo Chies JA, Rösing CK, Oppermann RV. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodontal Res.* 2013;48:126-33.

Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, Feres M. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res.* 2020;34(Supp1 1):e026.

Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, Pin JJ, Garrone P, Garcia E, Saeland S, Blanchard D, Gaillard C, Das Mahapatra B, Rouvier

E, Golstein P, Banchereau J, Lebecque S. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183:2593-603.

Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H, Saito T. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontal Res*. 2008;43:556-62.

Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:585-600.

Geisinger ML, Michalowicz BS, Hou W, Schoenfeld E, Gelato M, Engebretson SP, Reddy MS, Hyman L. Systemic inflammatory biomarkers and their association with periodontal and diabetes-related factors in the diabetes and periodontal therapy trial, a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2016;87:900-13.

George AK, Janam P. The short-term effects of non-surgical periodontal therapy on the circulating levels of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17:36-41.

Goldman MJ, Ross IF, Goteiner D. Effect of periodontal therapy on patients maintained for 15 years or longer. A retrospective study. *J Periodontol*. 1986;57:347-53.

Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2003;30:1046-52.

Görgülü NG, Doğan B. Effect of non-surgical periodontal treatment on salivary and serum biomarkers in Stage III Grade B and C periodontitis. *J Periodontol*. 2022;93:1191-205.

Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008;79(Suppl 8):1585-91.

Guillot JL, Pollock SM, Johnson RB. Gingival interleukin-6 concentration following phase I therapy. *J Periodontol*. 1995;66:667-72.

Gursoy UK, Könönen E, Uitto VJ, Pussinen PJ, Hyvärinen K, Suominen-Taipale L, Knuuttila M. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36:922-7.

Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85:270-80.

Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994;5:78-111.

Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, McIntosh ML, Alsam A, Kirkwood KL, Lambris JD, Darveau RP, Curtis MA. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10:497-506.

Hallmon WW, Rees TD. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8:99-114.

Han DH, Shin HS, Kim MS, Paek D, Kim HD. Group of serum inflammatory markers and periodontitis-metabolic syndrome coexistence in Koreans. *J Periodontol*. 2012;83:612-20.

Hasegawa H, Mizoguchi I, Chiba Y, Ohashi M, Xu M, Yoshimoto T. Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family. *Front Immunol*. 2016;7:479.

Heink S, Yogev N, Garbers C, Herwerth M, Aly L, Gasperi C, Husterer V, Croxford AL, Möller-Hackbarth K, Bartsch HS, Sotlar K, Krebs S, Regen T, Blum H, Hemmer B, Misgeld T, Wunderlich TF, Hidalgo J, Oukka M, Rose-John S, Schmidt-Supprian M, Waisman A, Korn T. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic T(H)17 cells. *Nat Immunol*. 2017;18:74-85.

Hemadi AS, Huang R, Zhou Y, Zou J. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int J Oral Sci.* 2017;9:e1.

Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, Hata T, Idei N, Fujimura N, Chayama K, Kihara Y, Taguchi A. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2009;206:604-10.

Ho AS, Liu Y, Khan TA, Hsu DH, Bazan JF, Moore KW. A receptor for interleukin 10 is related to interferon receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:11267-71.

Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S28-s45.

Holt SC, Ebersole J, Felton J, Brunsvold M, Kornman KS. Implantation of *Bacteroides gingivalis* in nonhuman primates initiates progression of periodontitis. *Science.* 1988;239:55-7.

Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M, Inenaga K. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol.* 2006;51:1055-60.

Inönü E, Kayis SA, Eskin MA, Hakki SS. Salivary Del-1, IL-17, and LFA-1 levels in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2020;55:511-18.

Isaza-Guzmán DM, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa DE, Martínez-Pabón MC, Castaño-Granada MC, Tobón-Aroyave SI. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2015;60:91-9.

Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki S, Matsuda T, Hirano T, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol.* 1990;145:3297-303.

Iwasaki K, Komaki M, Mimori K, Leon E, Izumi Y, Ishikawa I. IL-6 induces osteoblastic differentiation of periodontal ligament cells. *J Dent Res.* 2008;87:937-42.

Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70:164-83.

Javed F, Ahmed HB, Saeed A, Mehmood A, Bain C. Whole salivary interleukin-6 and matrix metalloproteinase-8 levels in patients with chronic periodontitis with and without prediabetes. *J Periodontol*. 2014;85:e130-5.

Jenkins WM, MacFarlane TW, Gilmour WH. Longitudinal study of untreated periodontitis (I). Clinical findings. *J Clin Periodontol*. 1988;15:324-30.

Jiang H, Zhang Y, Xiong X, Harville EW, O K, Qian X. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. *BMC Oral Health*. 2016;16:131.

Jones GW, McLoughlin RM, Hammond VJ, Parker CR, Williams JD, Malhotra R, Scheller J, Williams AS, Rose-John S, Topley N, Jones SA. Loss of CD4⁺ T cell IL-6R expression during inflammation underlines a role for IL-6 trans signaling in the local maintenance of Th17 cells. *J Immunol*. 2010;184:2130-9.

Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, Mineau F, Pelletier JP. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol*. 1998;160:3513-21.

Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics - Current views and directions. *Exp Biol Med*. 2017;242:459-72.

Kaczyński T, Wroński J, Głuszko P, Kryczka T, Miskiewicz A, Górski B, Radkowski M, Strzemecki D, Grieb P, Górski R. Salivary interleukin 6, interleukin 8, interleukin 17A, and tumour necrosis factor α levels in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44:269-76.

Karrabi M, Baghani Z. Amoxicillin/metronidazole dose impact as an adjunctive therapy for Stage II - III Grade C periodontitis (aggressive periodontitis) at 3- and 6-

month follow-ups: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Res.* 2022;13:e2.

Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li YP, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Taubman MA. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol.* 2006;169:987-98.

Keles Yucel ZP, Keles GC, Avci B, Cetinkaya BO. Nonsurgical periodontal therapy reduces salivary and gingival crevicular fluid YKL-40 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *Oral Health Prev Dent.* 2020;18:815-22.

Khalaf H, Lönn J, Bengtsson T. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- β 1 as a marker for disease progression. *Cytokine.* 2014;67:29-35.

Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol.* 1999;4:54-64.

Kinane DF, Attström R. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:130-1.

Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038.

Kinney JS, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr AE, Sugai JV, Shelburne CE, Rayburn LA, Singh AK, Giannobile WV. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res.* 2011;90:752-8.

Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:230-51.

Klouche M, Bhakdi S, Hemmes M, Rose-John S. Novel path to activation of vascular smooth muscle cells: up-regulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor. *J Immunol.* 1999;163:4583-9.

Kobayashi T, Ishida K, Yoshie H. Increased expression of interleukin-6 (IL-6) gene transcript in relation to IL-6 promoter hypomethylation in gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2016;69:89-94.

Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85:57-67.

Konermann A, Beyer M, Deschner J, Allam JP, Novak N, Winter J, Jepsen S, Jäger A. Human periodontal ligament cells facilitate leukocyte recruitment and are influenced in their immunomodulatory function by Th17 cytokine release. *Cell Immunol.* 2012;272:137-43.

Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;103:1345-52.

Kotenko SV, Krause CD, Izotova LS, Pollack BP, Wu W, Pestka S. Identification and functional characterization of a second chain of the interleukin-10 receptor complex. *Embo j.* 1997;16:5894-903.

Kurgan Ş, Önder C, Balcı N, Akdoğan N, Altıngöz SM, Serdar MA, Günhan M. Influence of periodontal inflammation on tryptophan-kynurenine metabolism: a cross-sectional study. *Clin Oral Investig.* 2022;26:5721-32.

Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J.* 2021;71:462-76.

Kwon T, Salem DM, Levin L. Nonsurgical periodontal therapy based on the principles of cause-related therapy: rationale and case series. *Quintessence Int.* 2019;50:370-76.

Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2005;37:124-37.

Lahdentausta LSJ, Paju S, Mäntylä P, Buhlin K, Tervahartiala T, Pietiäinen M, Alftan H, Nieminen MS, Sinisalo J, Sorsa T, Pussinen PJ. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol.* 2018;45:1045-55.

Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res.* 2007;42:274-82.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S9-s16.

Lang NP, Schätzle MA, Löe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36 Suppl 10:3-8.

Lang NP, Tan WC, Krähenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35:8-21.

Lappin DF, MacLeod CP, Kerr A, Mitchell T, Kinane DF. Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clin Exp Immunol.* 2001;123:294-300.

Lee CH, Chen YW, Tu YK, Wu YC, Chang PC. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J Periodontal Res.* 2018;53:545-54.

Leira Y, Ameijeira P, Domínguez C, López-Arias E, Ávila-Gómez P, Pérez-Mato M, Sobrino T, Campos F, D'Aiuto F, Leira R, Blanco J. Periodontal inflammation is related to increased serum calcitonin gene-related peptide levels in patients with chronic migraine. *J Periodontol.* 2019;90:1088-95.

Leira Y, Rodríguez-Yáñez M, Arias S, López-Dequidt I, Campos F, Sobrino T, D'Aiuto F, Castillo J, Blanco J. Periodontitis as a risk indicator and predictor of poor outcome for lacunar infarct. *J Clin Periodontol.* 2019;46:20-30.

Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of smoking on periodontitis: A systematic review and meta-regression. *Am J Prev Med.* 2018;54:831-41.

Lin WW, Yi Z, Stunz LL, Maine CJ, Sherman LA, Bishop GA. The adaptor protein TRAF3 inhibits interleukin-6 receptor signaling in B cells to limit plasma cell development. *Sci Signal.* 2015;8:88.

Lindhe J, Rylander H. Experimental gingivitis in young dogs. *Scand J Dent Res.* 1975;83:314-26.

Lisa Cheng YS, Jordan L, Gorugantula LM, Schneiderman E, Chen HS, Rees T. Salivary interleukin-6 and -8 in patients with oral cancer and patients with chronic oral inflammatory diseases. *J Periodontol.* 2014;85:956-65.

Listgarten MA. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1988;15:485-7.

Liu Y, Wei SH, Ho AS, de Waal Malefyt R, Moore KW. Expression cloning and characterization of a human IL-10 receptor. *J Immunol.* 1994;152:1821-9.

Liukkonen J, Gürsoy UK, Pussinen PJ, Suominen AL, Könönen E. Salivary concentrations of interleukin (IL)-1 β , IL-17A, and IL-23 vary in relation to periodontal status. *J Periodontol.* 2016;87:1484-91.

Lobão WJM, Carvalho RCC, Leite SAM, Rodrigues VP, Batista JE, Gomes-Filho IS, Pereira ALA. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91:e20170652.

Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-51.

Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* (1930). 1965;36:177-87.

Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 1995;9:14-22.

Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine*. 2008;41:84-91.

Lundmark A, Hu YOO, Huss M, Johannsen G, Andersson AF, Yucel-Lindberg T. Identification of salivary microbiota and its association with host inflammatory mediators in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:216.

Machado V, Mesquita MF, Bernardo MA, Casal E, Proença L, Mendes JJ. IL-6 and TNF- α salivary levels according to the periodontal status in Portuguese pregnant women. *PeerJ*. 2018;6:e4710.

Mackler BF, Frostad KB, Robertson PB, Levy BM. Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1977;12:37-45.

Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:519-31.

Marchesan JT, Girnary MS, Moss K, Monaghan ET, Egnatz GJ, Jiao Y, Zhang S, Beck J, Swanson KV. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontol 2000*. 2020;82:93-114.

Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*. 1999;4:7-19.

Marques CP, Victor EC, Franco MM, Fernandes JM, Maor Y, de Andrade MS, Rodrigues VP, Benatti BB. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. *Cytokine*. 2016;85:165-70.

Martins ES, César-Neto JB, Albuquerque-Souza E, Rebeis ES, Holzhausen M, Pannuti CM, Mayer MPA, Saraiva L. One-year follow-up of the immune profile in serum and selected sites of generalized and localized aggressive periodontitis. *Cytokine*. 2019;116:27-37.

McAleer JP, Kolls JK. Mechanisms controlling Th17 cytokine expression and host defense. *J Leukoc Biol.* 2011;90:263-70.

Mendonça SMS, Corrêa JD, Souza AF, Travassos DV, Calderaro DC, Rocha NP, Vieira É LM, Teixeira AL, Ferreira GA, Silva TA. Immunological signatures in saliva of systemic lupus erythematosus patients: influence of periodontal condition. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:208-14.

Mengel R, Bacher M, Flores-De-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1beta, interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontol.* 2002;29:1012-22.

Miranda TS, Heluy SL, Cruz DF, da Silva HDP, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM. 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. *Clin Oral Investig.* 2019;23:641-50.

Miron RJ, Chandad F, Buser D, Sculean A, Cochran DL, Zhang Y. Effect of enamel matrix derivative liquid on osteoblast and periodontal ligament cell proliferation and differentiation. *J Periodontol.* 2016;87:91-9.

Miyazawa H, Honda T, Miyauchi S, Domon H, Okui T, Nakajima T, Tabeta K, Yamazaki K. Increased serum PCSK9 concentrations are associated with periodontal infection but do not correlate with LDL cholesterol concentration. *Clin Chim Acta.* 2012;413:154-9.

Mohamed SG, Sugiyama E, Shinoda K, Taki H, Hounoki H, Abdel-Aziz HO, Maruyama M, Kobayashi M, Ogawa H, Miyahara T. Interleukin-10 inhibits RANKL-mediated expression of NFATc1 in part via suppression of c-Fos and c-Jun in RAW264.7 cells and mouse bone marrow cells. *Bone.* 2007;41:592-602.

Mohanty R, Asopa SJ, Joseph MD, Singh B, Rajguru JP, Saidath K, Sharma U. Red complex: Polymicrobial conglomerate in oral flora: A review. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(3):3480-86.

Morita Y, Yamamura M, Kawashima M, Aita T, Harada S, Okamoto H, Inoue H, Makino H. Differential in vitro effects of IL-4, IL-10, and IL-13 on proinflammatory cytokine production and fibroblast proliferation in rheumatoid synovium. *Rheumatol Int.* 2001;20:49-54.

Morozumi T, Yashima A, Gomi K, Ujiie Y, Izumi Y, Akizuki T, Mizutani K, Takamatsu H, Minabe M, Miyauchi S, Yoshino T, Tanaka M, Tanaka Y, Hokari T, Yoshie H. Increased systemic levels of inflammatory mediators following one-stage full-mouth scaling and root planing. *J Periodontal Res.* 2018;53:536-44.

Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: Insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity.* 2019;50:812-31.

Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S17-s27.

Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, Prochazkova J, Duskova J. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.* 2014;2014:476068.

Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, Takahashi N, Maekawa T, Tabeta K, Yamazaki K. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodontal Res.* 2010;45:116-22.

Nanakaly HT. Interleukine-6 level in saliva of patients with chronic periodontitis: A case-control study. *Journal of baghdad college of dentistry.* 2016;325:1-6.

Naruishi K, Takashiba S, Chou HH, Arai H, Nishimura F, Murayama Y. Role of soluble interleukin-6 receptor in inflamed gingiva for binding of interleukin-6 to gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 1999;34:296-300.

Naruishi K, Takashiba S, Nishimura F, Chou HH, Arai H, Yamada H, Murayama Y. Impairment of gingival fibroblast adherence by IL-6/sIL-6R. *J Dent Res.* 2001;80:1421-4.

Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *ScientificWorldJournal*. 2020;2020:2146160.

Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol*. 2003;74:1282-92.

Nile CJ, Apatzidou DA, Awang RA, Riggio MP, Kinane DF, Lappin DF. The effect of periodontal scaling and root polishing on serum IL-17E concentrations and the IL-17A:IL-17E ratio. *Clin Oral Investig*. 2016;20:2529-37.

Nobre Á VV, Pólvera TLS, Silva LRM, Teles VO, Villafuerte KV, da Motta RJG, Fortes JHP, Silva GA, Ranieri ALP, de Macedo LD, Morejon KML, da Fonseca BAL, Tirapelli C, Saraiva MCP, Taba M, Jr., Lourenço AG, Motta ACF. Effects of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological profile and oral colonization of *Candida* spp in HIV-infected patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2019;90:167-76.

O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol*. 2008;79:774-83.

Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol*. 2006;77:2011-24.

Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9:248-66.

Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109.

Ozçaka O, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011;46:592-8.

Öngöz Dede F, Balli U, Bozkurt Doğan Ş, Güven B. Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment. *J Periodontal Res.* 2017;52:397-407.

Page RC. Periodontal diseases: a new paradigm. *J Dent Educ.* 1998;62:812-21.

Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(Suppl 7):1387-99.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997;14:216-48.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976;34:235-49.

Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019;11:30.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol.* 2018;89 (Suppl 1):S173-s82.

Papapanou PN, Wennström JL. The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *J Clin Periodontol.* 1991;18:317-22.

Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37:881-7.

Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C, Cosmi L, Lunardi C, Annunziato F, Romagnani S, Cassatella MA. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood*. 2010;115:335-43.

Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366:1809-20.

Pirim Gorgun E, Toker H, Korkmaz EM, Poyraz O. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters. *Braz Oral Res*. 2017;31:e12.

Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J, Janatova T, Broukal Z. Salivary markers for periodontal and general diseases. *Dis Markers*. 2016;2016:9179632.

Poulter LW, Seymour GJ, Duke O, Janossy G, Panayi G. Immunohistological analysis of delayed-type hypersensitivity in man. *Cell Immunol*. 1982;74:358-69.

Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2014;20:171-7.

Qi Y, Feng W, Song A, Song H, Yan S, Sun Q, Yang P. Role of serum IL-23/IL-17 axis in the relationship between periodontitis and coronary heart disease. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2013;33:185-91.

Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*. 1995;74:1459-67.

Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, Rayburn LA, Tran HM, Singh AK, Giannobile WV. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol*. 2009;80:436-46.

Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, Sorsa T, Gustafsson A. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2013;40:140-7.

Reynolds I, Duane B. Periodontal disease has an impact on patients' quality of life. *Evid Based Dent*. 2018;19:14-15.

Robertson PB, Buchanan SA, Armitage GC, Newbrun E, Taggart EJ, Hoover CI. Evaluation of clinical and microbiological measures to predict treatment response in severe periodontitis. *J Periodontal Res*. 1987;22:230-2.

Ruhl S. The scientific exploration of saliva in the post-proteomic era: from database back to basic function. *Expert Rev Proteomics*. 2012;9:85-96.

Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.

Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:170-81.

Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203:2673-82.

Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall DE, Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89:943-7.

Schluger S. Osseous resection; a basic principle in periodontal surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1949;2:316-25.

Schwarzenberger P, Huang W, Ye P, Oliver P, Manuel M, Zhang Z, Bagby G, Nelson S, Kolls JK. Requirement of endogenous stem cell factor and granulocyte-colony-stimulating factor for IL-17-mediated granulopoiesis. *J Immunol*. 2000;164:4783-9.

Sehgal PB, Grieninger G, Tosato G. Regulation of the acute phase and immune responses: interleukin-6. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557:1-583.

Seitz M, Loetscher P, Dewald B, Towbin H, Gallati H, Baggiolini M. Interleukin-10 differentially regulates cytokine inhibitor and chemokine release from blood mononuclear cells and fibroblasts. *Eur J Immunol.* 1995;25:1129-32.

Sert T, Kırzioğlu FY, Fentoğlu O, Aylak F, Mungan T. Serum placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2 levels in periodontal disease, and adverse pregnancy outcomes. *J Periodontol.* 2011;82:1735-48.

Seymour GJ, Taylor JJ. Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2004;35:9-13.

Sharma M, Bairy I, Pai K, Satyamoorthy K, Prasad S, Berkovitz B, Radhakrishnan R. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2011;15:705-14.

Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89:1247-53.

Shinjo T, Ishikado A, Hasturk H, Pober DM, Paniagua SM, Shah H, Wu IH, Tinsley LJ, Matsumoto M, Keenan HA, Van Dyke TE, Genco RJ, King GL. Characterization of periodontitis in people with type 1 diabetes of 50 years or longer duration. *J Periodontol.* 2019;90:565-75.

Shirmohammadi A, Babaloo Z, Eskandari A, Purabbas R, Babaloo A. The effects of one-stage full-mouth disinfection and qua-drant-wise scaling and root planing on serum levels of IL-17 and IL-1 β and clinical parameters (a randomized controlled trial study). *J Dent.* 2013;10:248-55.

Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.

Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134-44.

Steffensen B, Weibert HP. Relationship between the radiographic periodontal defect angle and healing after treatment. *J Periodontol*. 1989;60:248-54.

Sun L, Girnary M, Wang L, Jiao Y, Zeng E, Mercer K, Zhang J, Marchesan JT, Yu N, Moss K, Lei YL, Offenbacher S, Zhang S. IL-10 dampens an IL-17-mediated periodontitis-associated inflammatory network. *J Immunol*. 2020;204:2177-91.

Suvan JE. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol* 2000. 2005;37:48-71.

Şengül V, Güney Z, Kurgan Ş, Önder C, Serdar MA, Günhan M. Evaluation of salivary and serum methylated arginine metabolites and nitric oxide synthase in advanced periodontitis patients. *Clin Oral Investig*. 2022;26:5061-70.

Tabak LA. In defense of the oral cavity: the protective role of the salivary secretions. *Pediatr Dent*. 2006;28:110-7.

Tabeta K, Hosojima M, Nakajima M, Miyauchi S, Miyazawa H, Takahashi N, Matsuda Y, Sugita N, Komatsu Y, Sato K, Ishikawa T, Akiishi K, Yamazaki K, Kato K, Saito A, Yoshie H. Increased serum PCSK9, a potential biomarker to screen for periodontitis, and decreased total bilirubin associated with probing depth in a Japanese community survey. *J Periodontal Res*. 2018;53:446-56.

Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol*. 2003;74:103-10.

Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:292-304.

Talbert J, Elter J, Jared HL, Offenbacher S, Southerland J, Wilder RS. The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. *J Dent Hyg.* 2006;80:7.

Tamaki N, Yoshino F, Fukui M, Hayashida H, Yoshida A, Kitamura M, Iwasaki T, Furugen R, Kawasaki K, Nakazato M, Maeda T, Koheguchi S, Yamamoto T, Lee MC, Ito HO, Saito T. Relationship among salivary antioxidant activity, cytokines, and periodontitis: the Nagasaki Island study. *J Clin Periodontol.* 2015;42:711-18.

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6:a016295.

Tasdemir Z, Özseri Tasdemir F, Gürkan C, Eroglu E, Gunturk I, Kocyigit I. The effect of periodontal disease treatment in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50:1519-28.

Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2033-41.

Taylor JJ. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. *ISRN Inflamm.* 2014;2014:593151.

Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2009;44:411-7.

Temelli B, Yetkin Ay Z, Savaş HB, Aksoy F, Kumbul Doğuç D, Uskun E, Varol E. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170322.

Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47 (Suppl 22):257-81.

Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Loe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res.* 1966;1:1-13.

Toker H, Gorgun EP, Korkmaz EM, Yuce HB, Poyraz O. The effects of IL-10 gene polymorphism on serum, and gingival crevicular fluid levels of IL-6 and IL-10 in chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170232.

Tonetti MS, Bottenberg P, Conrads G, Eickholz P, Heasman P, Huysmans MC, López R, Madianos P, Müller F, Needleman I, Nyvad B, Preshaw PM, Pretty I, Renvert S, Schwendicke F, Trombelli L, van der Putten GJ, Vanobbergen J, West N, Young A, Paris S. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017;44 (Suppl 18):S135-s44.

Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356:911-20.

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 (Suppl 1):S159-s72.

Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44:456-62.

Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontal Res.* 2016;51:489-98.

Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, Tocker J, Peschon J. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol.* 2006;177:36-9.

Trombelli L, Farina R, Minenna L, Carrieri A, Scapoli C, Tatakis DN. Experimental gingivitis: reproducibility of plaque accumulation and gingival inflammation parameters in selected populations during a repeat trial. *J Clin Periodontol*. 2008;35:955-60.

Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89 (Suppl 1):S46-s73.

Trombelli L, Tatakis DN, Scapoli C, Bottega S, Orlandini E, Tosi M. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *J Clin Periodontol*. 2004;31:239-52.

Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 (Suppl 3):72-81.

Vahabi S, Yadegari Z, Pournaghi S. The comparison of the salivary concentration of interleukin-17 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis and healthy individuals. *Dent Res J (Isfahan)*. 2020;17:280-6.

Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:55-71.

Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*. 2003;82:82-90.

Wang H, Luo Z, Lei L, Sun Z, Zhou M, Dan H, Zeng X, Chen Q. Interaction between oral lichen planus and chronic periodontitis with Th17-associated cytokines in serum. *Inflammation*. 2013;36:696-704.

Wang HL, Greenwell H. Surgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2001;25:89-99.

Wang PL, Shirasu S, Shinohar M, Azuma Y, Daito M, Yasuda H, Ohura K. IL-10 inhibits *Porphyromonas gingivalis* LPS-stimulated human gingival fibroblasts production of IL-6. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;263:372-7.

Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014;70:11-20.

Wu YC, Ning L, Tu YK, Huang CP, Huang NT, Chen YF, Chang PC. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. *J Formos Med Assoc*. 2018;117:841-48.

Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, Kobashigawa T, Mogi M, Kamatani N, Kotake S. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem*. 2009;108:947-55.

Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res*. 2005;40:53-8.

Yang X, Li C, Pan Y. The influences of periodontal status and periodontal pathogen quantity on salivary 8-hydroxydeoxyguanosine and interleukin-17 levels. *J Periodontol*. 2016;87:591-600.

Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, Cohen JI, Spriggs MK. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *J Immunol*. 2011;187(9):4392-402.

Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, Armitage RJ. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol*. 1995;155:5483-6.

Yashima A, Morozumi T, Yoshie H, Hokari T, Izumi Y, Akizuki T, Mizutani K, Takamatsu H, Minabe M, Miyauchi S, Yoshino T, Tanaka M, Tanaka Y, Gomi K. Biological responses following one-stage full-mouth scaling and root planing with and without azithromycin: Multicenter randomized trial. *J Periodontal Res*. 2019;54:709-19.

Yue Y, Liu Q, Xu C, Loo WT, Wang M, Wen G, Cheung MN, Bai LJ, Dou YD, Chow LW, Hao L, Tian Y, Li JL, Yip AY, Ng EL. Comparative evaluation of cytokines in gingival crevicular fluid and saliva of patients with aggressive periodontitis. *Int J Biol Markers*. 2013;28:108-12.

Zaura E, ten Cate JM. Towards understanding oral health. *Caries Res*. 2015;49 (Suppl 1):55-61.

Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000*. 2015;69:142-59.

Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, Yang W. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:284836.

Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84:624-33.

Zmora N, Bashirades S, Levy M, Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metab*. 2017;25:506-21.

9. EKLER

EK-2

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

SEANS BAŞLANGIÇLARI:

Tarih : Tarih : Tarih :
Box İmzası : Box İmzası : Box İmzası :

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

HASTA BİLGİLERİ:

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

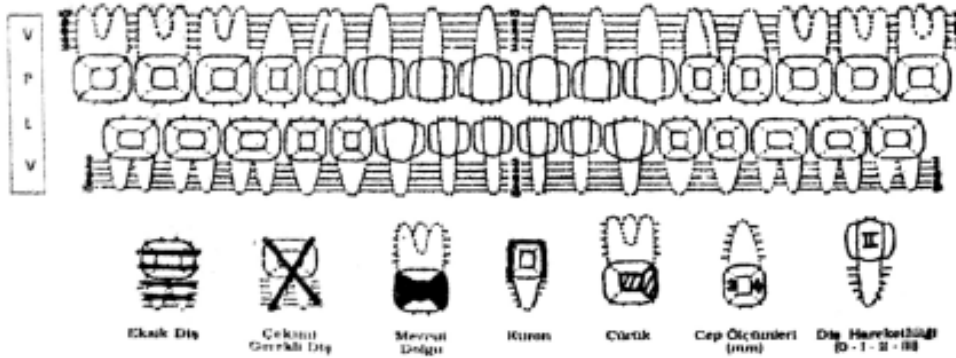
TEDAVİ EDEN HEKİM: Adı, Soyadı : Sınıfı :

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 :
Şarlık : 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, anestetik madde, ağrı kesici)



HASTANIN ŞİKAYETİ:

TESHİS:

No:

M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D. Doktora Araştırma Formu

Doktora Öğrencisi: T

Danışman: Prof.Dr. Leyla Kuru

Hasta Adı Soyadı:

Yaşı:

Hasta Kodu:

T.C. No:

Periodontal Durum:

Ölçüm Tarihi:

Tükürük Örnek Kodu:

Tarih:

Plak İndeks:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

Gingival İndeks:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

Sondalama Derinliği:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

Dışeti Kenarı Konum Değişikliği:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

Sondalamada Kanama:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

Klinik Atışın Seviyesi:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														