

T.C
ORDU ÜNİVERSİTESİ



**KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE
CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL
TEDAVİNİN ENDOJEN ANTI-İNFLAMATUAR
LİPİD MEDIATÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

EMRAH TÜRKMEN

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ceren GÖKMENOĞLU**

ORDU-2019

T.C
ORDU ÜNİVERSİTESİ

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ
OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN ENDOJEN ANTI-
İNFLAMATUAR LİPİD MEDIATÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

EMRAH TÜRKMEN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ceren GÖKMENOĞLU

**Bu uzmanlık tezi Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından B-1814 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ORDU-2019

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİNİN ENDOJEN ANTI-İNFLAMATUAR LİPİD
MEDIATÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. EMRAH TÜRKMEN

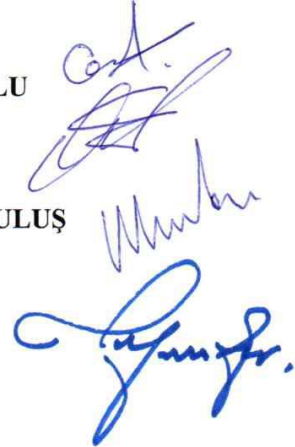
Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 26.04.2019

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Ceren GÖKMENOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

Dekan V. : Prof. Dr. Tarık YARILGAÇ



ORDU-2019

TEZ BİLDİRİMİ

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

Emrah TÜRKMEN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince olduğu gibi ve tezimin her aşamasında da ilgi ve desteğini esirgmeden yanımda olan tez danışmanım ve değerli hocam **Dr. Öğr. Üyesi Ceren GÖKMENOĞLU**'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca, derin bilgi ve tecrübesini her daim paylaşarak bana yol gösteren değerli hocam **Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI**'ya,

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri üzerimde büyük emeği olan ve hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen değerli hocam **Prof. Dr. Mehmet Cankat KARA**'ya,

Klinik ve akademik birikimleri ile uzmanlık eğitimime yön veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocam **Doç. Dr. Figen Öngöz DEDE**'ye,

Tezimin laboratuvar incelemelerinde bana yardımcı olan **Uzm. Dr. HURİYE ERBAK YILMAZ**'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatımda olduğu gibi tezimin hazırlanması süresince de desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

Tez çalışmam süresince sabırla hep yanımda olan ve desteğiyle bu süreçte beni yalnız bırakmayan nişanlıma sonsuz teşekkürler...

Bu uzmanlık tezi **Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi** tarafından **B-1814** proje numarası ile desteklenmiştir. Tüm destekleri için Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN ENDOJEN ANTİ-İNFLAMATUAR LİPİD MEDIATÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde DOS ve tükürük lipoksin A₄ (LXA₄), prostaglandin E₂ (PGE₂) ve lökotrien B₄ (LTB₄) seviyelerini tespit etmek ve bu seviyelerin klinik parametreler ile ilişkisini karşılaştırmaktır. Ayrıca, kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası bu mediatörlerin seviyelerini yeniden değerlendirerek, periodontal tedavinin LXA₄ seviyeleri üzerindeki etkisini PGE₂ ve LTB₄ seviyeleri ve klinik parametreler ile karşılaştırarak belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 10 kronik periodontitisli (KP) ve 10 periodontal sağlıklı olmak üzere toplam 20 birey dahil edildi. Tüm bireyler için plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondlama derinliği (SD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) indekslerini içeren klinik parametreler kaydedildi. Tüm bireylerden çalışma başlangıcında dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürük örnekleri alındı. Kronik periodontitisli (KP) bireylerden cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 1. ayda DOS ve tükürük örnekleri alımı ile birlikte klinik indeks ölçümleri tekrarlandı. Bireylerin DOS ve tükürükteki PGE₂, LTB₄ ve LXA₄ seviyeleri ELISA ile yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: KP grubunda tedavi sonrası tüm klinik parametrelerde iyileşme gözlemlendi (p<0.001). KP grubunda tükürük örneklerinde PGE₂ ve LXA₄ seviyeleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<0.05), periodontal tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05). Tükürük LTB₄ seviyelerinde hem sağlıklı grup ile KP grup arasında, hem de tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). DOS PGE₂, LTB₄ ve LXA₄ konsantrasyon değerleri KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı yükselme gösterirken (p<0.001), hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değerleri sağlıklı gruba göre düşük bulundu (p<0.001). DOS total PGE₂ ve LTB₄ seviyeleri KP grubunda sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunurken, cerrahi olmayan

periodontal tedavi sonrasında azalma gösterdi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). DOS total LXA₄ KP grubunda sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu, periodontal tedavi sonrasında ise değerleri azalma gösterdi, ancak bu farklıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak periodontal tedavi sonrası azalan DOS total LXA₄ değerleri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca KP grubunda SD ile DOS total LXA₄ arasında negatif korelasyon ($r = -0.717$, $p = 0.030$) ve sağlıklı grupta tükürük PGE₂ ile tükürük LXA₄ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r = 0.717$, $p = 0.030$).

Sonuç: Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde, LXA₄ seviyelerinin sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde farklılık gösteriyor olması, ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası seviyelerinde değişimler gözlenmesi, bu mediatörün hem kronik periodontitisin patogeneğinde hem de tedavi sonrası gerçekleşen iyileşme sürecinde yer aldığı sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik periodontitis, cerrahi olmayan periodontal tedavi, LXA₄, dişeti oluğu sıvısı, tükürük.

ABSTRACT

EFFECT OF NON-SURGICAL PERIODONTAL TREATMENT ON ENDOGENOUS ANTI-INFLAMMATORY LIPID MEDIATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

Aim: The aim of this study was to evaluate the levels of lipoxin A₄ (LXA₄), prostaglandin E₂ (PGE₂) and leukotriene B₄ (LTB₄) in gingival crevicular fluid (GCF) and saliva and to compare the relationship of these levels with clinical parameters in individuals with periodontal healthy and chronic periodontitis. In addition, we evaluated the levels of these mediators after non-surgical periodontal treatment in patients with chronic periodontitis, and compared the effect of periodontal treatment on LXA₄, PGE₂ and LTB₄ levels.

Materials and Methods: A total of 20 subjects, 10 patients with chronic periodontitis (CP) and 10 periodontally healthy individuals were included in the study. Clinical parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD) and clinical attachment levels (CAL) were recorded for all subjects. GCF and saliva samples were obtained at the beginning of the study from all individuals. GCF and saliva samples were re-collected from patients with CP at 1 month after non surgical periodontal therapy and clinical index measurements were repeated. PGE₂, LTB₄ and LXA₄ levels of GCF and saliva samples were investigated by ELISA.

Results: All clinical parameters were improved in the CP group after treatment ($p < 0.001$). Salivary PGE₂ and LXA₄ levels were significantly higher in CP group compared to healthy subjects ($p < 0.05$), but no statistically significant difference was observed after periodontal treatment ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between salivary LTB₄ levels in healthy and CP group and also before and after treatment in CP group ($p < 0.05$). GCF concentration levels of PGE₂, LTB₄ and LXA₄ showed a significant increase after treatment in CP group ($p < 0.001$), and also both the pre-treatment and post-treatment levels were lower than the healthy group ($p < 0.001$). GCF total levels of PGE₂ and LTB₄ were higher in CP group compared to healthy subjects, and decreased after non-surgical periodontal treatment and these results were statistically significant ($p < 0.05$). GCF total levels of LXA₄ found to be

lower in CP group compared to healthy subjects, and decreased after periodontal treatment, but these differences were not statistically significant ($p > 0.05$). However, post-treatment GCF levels of total LXA₄ were found significantly lower in CP group than healthy group ($p < 0.05$). In addition, there was a negative correlation between PD and GCF total levels of LXA₄ in the CP group ($r = -0.717$, $p = 0.030$) and a positive correlation between salivary PGE₂ and LXA₄ levels in the healthy group ($r = 0.717$, $p = 0.030$).

Conclusion: Within the limitations of this study, the differences on LXA₄ levels between periodontally healthy and chronic periodontitis patients, as well as the changes on their levels after non-surgical periodontal treatment might be concluded that this mediator is involved in both the pathogenesis of chronic periodontitis and healing process after periodontal treatment.

Keywords: Chronic periodontitis, non-surgical periodontal treatment, LXA₄, gingival crevicular fluid, saliva.

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA NO
ONAY SAYFASI	
TEZ BİLDİRİMİ	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Periodontitis.....	5
2.2. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi ve Histopatolojisi	6
2.3. Periodontal Hastalıklarda Doku Yıkım Mekanizması	9
2.3.1. Direkt Etkiler	9
2.3.2. İndirekt Etkiler	9
2.4. Kronik Periodontitisin Tedavisi.....	11
2.5. İnflamasyon Süreci	12
2.6. İnflamasyondaki Lipid Kaynaklı Mediatörler	15
2.6.1. Proinflamatuvar Lipid Mediatörleri	16
2.6.1.1. Prostaglandin E2	20
2.6.1.2. Lökotrien B4	22
2.6.2. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediatörleri (Pro-resolving)	24
2.6.2.1. Lipoksinler	25
2.7. Dişeti Oluğu Sıvısı.....	29
2.8. Tükürük.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması	36
3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması	37

3.7. Biyokimyasal İşlemler	37
3.7.1. DOS ve tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması	38
3.7.2. LXA ₄ analizi	38
3.7.3. PGE ₂ analizi	38
3.7.4. LTB ₄ analizi	39
3.7.5. DOS Sonuçlarının Değerlendirilmesi	39
3.8. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1. Klinik Bulgular	41
4.2. Biyokimyasal bulgular	43
4.3. Korelasyonlar	50
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	79
EKLER	101
EK 1. Etik Kurul Onayı	101
EK 2. Gönüllü Hasta Olur Onay Formu	102
ÖZGEÇMİŞ	103

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 2.1. İnflamasyon sürecinde karar yolları.....	14
Şekil 2.2. PUFA kökenli yeni lipid mediatör aileleri ve akut inflamasyonun ilerlemesindeki rolleri.....	15
Şekil 2.3. İnflamasyondaki lipid kaynaklı mediatörler.....	16
Şekil 2.4. Siklooksijenaz yolu.....	18
Şekil 2.5. Lipooksijenaz yolu.....	19
Şekil 2.6. İleri basamak çözücü (pro-resolving) lipid mediatörleri.....	24
Şekil 2.7. Lipoksin ve aspirinle tetiklenen lipoksin (ATL,15-epi-LX) biyosentezindeki üç ana yolun gösterimi.....	26
Şekil 4.1. DOS hacimlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.2. Tükürük PGE ₂ ve LTB ₄ konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.3. Tükürük LXA ₄ konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.4. PGE ₂ ve LTB ₄ 'ün DOS'taki konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	47
Şekil 4.5. LXA ₄ 'ün DOS'taki konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	47
Şekil 4.6. DOS total PGE ₂ ve LTB ₄ seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	49
Şekil 4.7. DOS total LXA ₄ seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	49

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo 4.1: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında yer alan bireylerin demografik özellikleri.....	41
Tablo 4.2: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında klinik ölçümlerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	42
Tablo 4.3: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında tükürük parametrelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.4 : Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında biyokimyasal parametrelerin DOS'taki konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.5: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında biyokimyasal parametrelerin DOS total miktarlarının grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.6: : Sağlıklı grupta klinik ölçümler ve DOS ve tükürükteki biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	51
Tablo 4.7: Kronik periodontitisli bireylerde başlangıçta klinik ölçümler ve DOS ve tükürükteki biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	53
Tablo 4.8: Kronik periodontitisli bireylerde tedavi sonrası klinik ölçümler ve DOS ve tükürükteki biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	55

SİMGE VE KISALTMALAR

AA: Araşidonik Asit

ALXR: Lipoksin A₄ Reseptörü

ATL, 15-epi-LX : Aspirinle Tetiklenen Lipoksin

cAMP: Adenosin-3,5-Monofosfat

COX: Siklooksijenaz

DHA: Dokosaheksaenoik Asit

DOS: Diş Eti Oluşu Sıvısı

ELISA: Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay

EPA: Eikosapentaenoik Asit

FLAP : 5-Lipoksijenaz Aktive Edici Protein

Gİ: Gingival İndeks

H₂SO₄: Sülfirik Asit

HETE: Hidroksieikozatetraenoik Asit

HPETE: Hidroperoksieikozatetraenoik Asit

HRP: Horseradish Peroksidaz

IL: İnterlökin

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

KP: Kronik Periodontitis

LOX: Lipooksijenaz

LT: Lökotrien

LX: Lipoksin

ml: Mililitre

MMP: Matriks Metalloproteinaz

ng: Nanogram

nm: Nanometre

PBS-T: Fosfatla Tamponlanmış Salin ve Tween

pg: Pikogram

PG: Prostaglandin

Pİ: Plak İndeksi

PMN: Polimorfonükleer Lökosit

PPAR: Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Edilmiş Reseptör

PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

pü: Periotron Ünite birimi

RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B ligandı

sn: Saniye

SD: Sondalama Derinliği

TLR: Tool Benzeri Reseptörler

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TX: Tromboksan

µl: Mikrolitre

1. GİRİŞ

Periodontitis, subgingival dental biyofilmde yer alan bakterilere karşı gelişen inflamatuvar cevap sonucunda bağ dokusu yıkımı, periodontal ataşman kaybı ve alveoler kemiğin rezorpsiyonu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (Carranza ve ark., 2015). Hastalığın tedavi edilmediği durumlar şiddetli kemik yıkımı ve sonrasında diş kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Dental biyofilmdeki periodontopatojen bakteriler, konak savunma sistemi hücreleriyle karşılaştığında bir taraftan koruyucu mekanizmalar aktive olurken diğer taraftan da yıkıcı mekanizmalar aktive olmaktadır. Konağın verdiği bu immün yanıtın şekli, hastalığın ilerlemesinde ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır (Page, 1992; Kornman, 2008).

Konak-bakteri etkileşimiyle oluşan immün-inflamatuvar yanıtlar, kimyasal mediatörlerin salınımına yol açarak hem periodontal patojenlerin elimine edilmesini sağlamakta, hem de periodontal dokuların yıkımına sebep olmaktadır. İnflamatuvar yanıtın erken döneminde bakteriyel patojenler dokuya yerleşik makrofajlar tarafından eksprese edilen Toll-benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınır. Bu TLR'lerin bağlanması, inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve prostaglandinler, lökotrienler gibi proinflamatuvar lipid mediatörlerin üretimini indükler. Bu inflamatuvar mediatörler, etkili bir inflamatuvar yanıtın oluşturulmasında ve bakterilerin temizlenmesinde önemli rol oynarlar. Özellikle prostaglandin E₂ (PGE₂) ve lökotrien B₄ (LTB₄) bu inflamatuvar yanıtta görev alan en önemli lipid mediatörlerindedir (Bennett ve Gilroy, 2016).

PGE₂, araşidonik asitten (AA) siklooksijenaz enzim yolu vasıtasıyla oluşan bir proinflamatuvar lipid mediatörüdür. PGE₂, inflamatuvar mediatörlerin, matriks metalloproteinazların (MMP) ve aynı zamanda reseptör aktivatör nükleer kappa b ligandı (RANKL) yoluyla da osteoklast oluşumunun uyarılmasını sağlayarak kemik rezorpsiyonunu artırır (Raisz, 1990). Aynı zamanda hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezisi artırır ve konak cevabını baskılar (Wu, 2006). LTB₄ ise AA'dan lipooksijenaz enzimatik yolu vasıtasıyla oluşan bir proinflamatuvar lipid mediatörüdür. Nötrofiller üzerindeki etkileri ile benzersiz bir fonksiyonel rol oynamaktadır. Nötrofil adezyonu ve kemotaksisini sağlar. Nötrofillerin aktivasyonu ile birlikte lizozomal enzim salınımını ve süperoksit oluşumunu uyarır

(Samuelsson ve ark., 1987). İnflamasyon sırasında çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ve mediatörlerin salınımını artırarak immün reaksiyonlarında önemli bir görev alır (Claesson ve ark., 1992).

İnflamasyon süreci kontrol altına alınamazsa, daha uzun dönemler boyunca süren ve daha fazla doku hasarına yol açan kronik inflamasyon durumu gelişir. Bu durum ise periodontitisin patogenezinin karakteristiğidir (Van Dyke ve Serhan, 2003). İnflame dokuda proinflamatuvar lipid mediatörler akut inflamasyona yol açarken kronik inflamasyon patolojisine sahip hastalıkların gelişmesini önlemek için sistemik ve lokal olarak proinflamatuvar olayları dengeleyen endojen anti-inflamatuvar lipid mediatörleri de üretilmektedir. Bu nedenle inflamasyonu kontrol altına almak için, endojen durdurma sinyallerinin ve inflamasyonun çözülmesinin indüklenmesi gerekmektedir. Bu durum proinflamatuvar lipid mediatörlerin sentezinden, anti-inflamatuvar lipid mediatörlerin sentezine geçilmesi ile gerçekleşmektedir (Levy ve ark., 2001). İnflamasyonun çözülümü olayı; aşırı doku hasarına karşı koruyan ve dokunun yapı ve fonksiyonunu yeniden kazanmasını sağlayan endojen anti-inflamatuvar mekanizmalarını kapsamaktadır (Serhan, 2006). Kronik inflamatuvar periodontal hastalığın patogenezinde, homeostazın sağlanması için gerekli olan inflamasyonun çözülme yollarında bozukluk bulunmaktadır. Bu durum periodontal inflamasyonda pro-resolving (ileri basamak çözücü) lipid mediatörlerinin rolü üzerine araştırmalar yapılmasına yol açmıştır (Kantarcı ve Van Dyke, 2005a).

Son zamanlarda bu endojen anti-inflamatuvar ve ileri basamak çözücü lipid mediatörlerinden biri olan lipoksin A₄' ün periodontitisin patogenezinde oynadığı rol üzerinde durulmaktadır (Kantarcı ve Van Dyke, 2005b).

Lipoksinler, AA metabolitlerinin lipooksijenaz yolu ile aktivasyonu sonucu üretilen anti-inflamatuvar ve ileri basamak çözücü özelliklere sahip endojen lipid mediatörlerdir. Özellikle Lipoksin A₄ (LXA₄); inflamasyonda polimorfonükleer lökositlerin (PMN) yanıtlarını, kemotaksisini ve endotel boyunca transmigrasyonunu azaltarak ve PMN'lerin apoptosisini destekleyerek anti-inflamatuvar süreçte rol almaktadır (Serhan, 2006). Monositlerin laminine adezyonunu ve kemotaksisini artırarak monositlerin inflamatuvar olmayan infiltrasyonunu ve inflamasyonun çözülmesini desteklemektedir (Maddox ve Serhan, 1996). Lipoksinlerin birçok

kronik inflamatuvar hastalıkla ilişkili olduğu ve metabolik olarak kararlı analoglarının bu inflamasyonu azalttığını, anti-inflamatuvar ve ileri basamak çözücü özelliklerinden dolayı periodontitis üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Pouliot ve ark., 2000; Serhan, 2004; Kantarcı ve Van Dyke, 2005b; Kantarcı ve ark., 2006).

Kronik periodontitisin cerrahi olmayan tedavisi sonrasında inflamatuvar hastalık süreci baskılanmaktadır. Periodontal tedavinin etkinliği klinik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilebilmektedir. Tedavi sonrasında ise, dişeti oluşu sıvısı (DOS) ve tükürükteki belirli biyokimyasal mediatörlerin seviyelerinde değişimler meydana gelmektedir.

Bugüne kadar, LXA₄ üzerine yapılan periodontal hastalık ile ilişkili çalışmalar daha çok invitro ve hayvan çalışmaları şeklinde yapılmıştır (Pouliot ve ark., 2000; Serhan ve ark., 2003; Li ve ark., 2009; Borgeson ve ark., 2011; Van Dyke, 2011; Van Dyke ve ark., 2015; Cianci ve ark., 2016). Klinik çalışmalarında ise daha çok agresif periodontitisli bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır (Pouliot ve ark., 2000; Fredman ve ark., 2011; Elabdeen ve ark., 2013; Lütfoğlu ve ark., 2016). Kronik periodontitis ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalar ise daha az sayıda bulunmaktadır (Lütfoğlu ve ark., 2016; Tarannum ve Faizuddin, 2017a; 2017b).

Mevcut klinik çalışmalarda LXA₄ daha çok DOS ve serumda incelenmiş olup, tükürükte ise yalnızca agresif periodontitis hastalarında değerlendirilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası LXA₄ seviyelerinde meydana gelen değişimleri değerlendiren herhangi bir çalışmaya ise rastlanmadı.

Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasının amacı; periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde DOS ve tükürük LXA₄, PGE₂ ve LTB₄ seviyelerini tespit etmek ve bu seviyelerin klinik parametreler ile ilişkisini karşılaştırmaktır. Ayrıca, kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası bu mediatörlerin seviyelerini yeniden değerlendirerek, periodontal tedavinin LXA₄ seviyeleri üzerindeki etkisini PGE₂ ve LTB₄ seviyeleri ve klinik parametreler ile karşılaştırarak belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalıklar; dental biyofilmdeki periodontal patojenik bakterilere karşı konağın verdiği immün-inflamatuar yanıt sonucunda gelişen, dişi çevreleyen ve destekleyen dokuları etkileyerek diş kaybına kadar ilerleyen durumlara yol açabilen inflamatuvar hastalıklardır (AAP, 1999). Periodontal hastalıklar dişetin iltihabi durumu olan gingivitis ile başlamaktadır. Gingivitis ilerleyerek doku kaybıyla karakterize yıkıcı bir hastalık olan periodontitise sonuçlanabilmektedir. Ancak tüm periodontitis hastalarında, hastalığın bir döneminde gingivitis görülmesine rağmen, tüm gingivitis hastaları periodontitise ilerlememektedir. Hangi gingivitis durumlarının periodontitise ilerleyeceğinin tanımlanmasında güçlükler bulunmaktadır. Bu durumun nedeninin tam olarak anlaşılabilmesi için ise hastalığın etyopatogenezindeki mekanizmaların aydınlatılması gerekmektedir (Kinane, 2001). Gingivitis; mikroorganizmaların ürünleri ve konak cevabı arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkan, sadece gingival dokular ile sınırlanmış olan inflamatuvar bir hastalıktır. Gingivitisin oluşumunda ve ilerlemesindeki başlıca etkenin mikrobiyal dental plak olduğu kabul edilmektedir (Løe ve ark, 1965). Gingivitis sonucunda oluşan klinik tablo dişetlerinde ödem, renk ve kontur değişiklikleri, sondlamada veya spontan kanama, dişeti oluşu sıvısının (DOS) miktarında ve ısısında artış şeklinde izlenmektedir. Birleşim epitelinin diş üzerindeki seviyesi değişmemekte ve kemik kaybı oluşmamaktadır (AAP, 2000; Tatakis ve Trombelli, 2004). Uygun oral hijyen yöntemlerinin uygulanması sonucunda plağa bağlı oluşan bu gingivitis tablosu geri dönüşümlüdür. (Løe ve ark, 1965).

Dental biyofilmdeki bakteriler ve konak arasında dengenin konak aleyhinde bozulması sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar süreç periodontal doku yıkımına sebep olabilir (Lindhe ve ark, 2008). Gingivitis olarak başlayan hastalık uygun oral hijyen yöntemleriyle tedavi edilemediğinde, enfeksiyon ilerlemekte ve periodontal cep oluşumu meydana gelerek, destekleyici bağ dokusunun, periodontal ataşmanın ve alveolar kemiğin kaybı ile karakterize olan periodontitis durumu gelişmektedir. Periodontitis sonucu oluşan değişimler geri dönüşümsüzdür ve bu yüzden periodontal hastalıkların ciddi bir formu olarak değerlendirilmektedir (Chapple, 1996).

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında periodontal hastalıkların bir sınıflandırılması yapılmıştır. (AAP, 1999). Bu sınıflandırmaya göre periodontal hastalıklar;

- 1- Dişeti hastalıkları (gingivitis)
- 2- Kronik periodontitis
- 3- Agresif periodontitis
- 4- Sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis
- 5- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- 6- Periodonsiyum apseleri
- 7- Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
- 8- Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar şeklinde tanımlanmıştır

2.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis; gingivitis ile başlayan ve tedavi edilmediğinde bu hastalığın ilerlemesiyle periodontal ataşman ve kemik kaybı meydana gelen, ilerleyen dönemlerde ise diş kaybıyla sonuçlanabilen inflamatuvar bir hastalıktır (Grennstein, 2000; Carranza ve ark., 2015). Hastalık genellikle yavaş seyirlidir, fakat hızlı yıkım dönemleri de izlenebilmektedir. Çocuklarda ve adolesanlarda da görülebmesine rağmen yaygınlığı ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Periodontitisin en sık görülen formudur (Flemming, 1999). Klinik olarak dişetinde ödem, renk ve kontur değişiklikleri, sondalamada veya spontan kanama gibi dişetindeki inflamasyon bulgularına ek olarak; periodontal cep oluşumu, klinik ataşman kaybı ve alveoler kemik kaybı görülmektedir. Ayrıca süpürasyon, diş mobilitesinde ve diş kayıplarında artış da gözlenebilmektedir. Bu klinik bulgular aynı zamanda kemik kaybının varlığı ile orantılı bir şekilde radyografik olarak da tespit edilebilmektedir. Kemik kayıpları hem yatay hem de dikey yönde gözlenebilmektedir (Flemming, 1999; Carranza ve ark., 2015). Kronik periodontitis, etkilediği bölgenin genişliğine göre lokalize ve generalize olarak iki grupta tanımlanmaktadır. Etkilenmiş dişlerin sayısının, tüm dişlere oranı \leq %30 ise lokalize, $>$ %30 ise generalize'dir. Lokalize ve generalize periodontitis ise kendi içerisinde hastalığın şiddetine göre üç alt gruba ayrılmaktadır. Klinik ataşman kaybı 1-2 mm

arasında ise hafif, 3-4 mm arasında ise orta, 5 mm veya daha fazla ise şiddetli şeklinde sınıflandırılmaktadır (AAP, 1999).

Kronik periodontitisin yaygınlığı ve şiddeti hastalığın klinik seyrinin değerlendirilmesinde önemli bir belirteçtir. Periodontal yıkım miktarı; oral hijyen ve mevcut plak miktarı gibi lokal predizpozan faktörler ile ve sigara kullanımı, stres, diabet gibi konak cevabını olumsuz yönde etkileyen sistemik ve çevresel risk faktörleri ile ilişkilidir. Hastalarda subgingival diştaşı varlığı yaygın bir bulgudur. Primer etyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır, ancak konak cevabı hastalığın patogenezini ve seyrini etkiler (Lindhe ve ark., 2008).

2.2. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi ve Histopatolojisi

Periodontal hastalık oluşumundaki primer etyolojik faktörün mikrobiyal dental plak ve ürünleri olduğu bilinmektedir (Monteiro da Silva ve ark., 1996; Greenstein, 2000). Patojen bakteriler olarak adlandırılan hastalık yapan bakteriler, sahip oldukları virulans faktörler ile konak dokularda yıkıma yol açmaktadır (Henderson ve ark., 1996). Dental biyofilmdeki periodontopatojenler hastalığı başlatan esas etken olsa da, bu mikroorganizmalara karşı oluşan konak cevabı hastalığın ilerlemesinde ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır. Mikrobiyal dental plak kompozisyonu supragingival ve subgingival alanlarda farklı olup, hastalığın ilerlemesi ile gram negatif anaerob ve spiroket bakterilerin sayılarında artış olmaktadır. Kronik periodontitiste periodontal yıkıma neden olan bakteriler mikrobiyolojik açıdan incelendiğinde; *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a*), *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Treponema* ve *Eubacterium* türleri yüksek oranda kültüre edilmiştir (Lindhe ve ark., 2008). Bu bakterilerin, bağ dokusu yıkımı, periodontal ataşman kaybı, alveoler kemik rezorbsiyonuna neden olduğu ve periodontitisin patogenezinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Bu periodontopatojen bakteriler direkt olarak periodontal dokuda yıkıma yol açabildikleri gibi, çeşitli immün sistem mekanizmalarını tetikleyerek indirekt olarak da dokularda yıkıma neden olabilmektedir (Schenkein ve ark., 1993). Periodontitisin patogenezinde bakterilerin yanı sıra konak cevabı, çevresel faktörler (sigara gibi) ve

sistemik nedenler (diyabet gibi) de önemli bir rol oynamakta ve hastalığın şiddetini ve seyrini etkileyebilmektedir (Monteiro da Silva ve ark., 1995). Aynı zamanda genetik faktörlerin de hastalığa yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir. (Genco, 1992). Periodontitisin etiyolojisi ve patogenezinin anlaşılması hastalığın tedavi planlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Hastalığın oluşması ve ilerlemesini, bireyin kendine özgü patojenik mikrobiyotaya karşı oluşan doku yıkımı ile birlikte, bakteri, konağın savunma sistemi ve çevresel faktörler arasındaki ilişki belirlemektedir (Seymour ve Taylor, 2004). Dental biyofilmin dişeti ve diş yüzeyinde birikmesiyle immün sistem mekanizmaları harekete geçerek dişeti dokusunda iltihabi yanıt başlamaktadır. Konak doku ile biyofilm arasındaki dengenin bozulmadığı durumlarda inflamasyonun etkilediği bölge dişeti ile sınırlı kalmaktadır. Bu dengenin dental biyofilm lehine bozulması sonucunda ise periodontitis tablosu gelişmektedir. Page ve Schroeder (1976) gingival ve periodontal inflamasyonun gelişimini histopatolojik ve klinik olarak 4 faza ayırarak değerlendirmiştir (Page ve Schroeder, 1976).

- a) Başlangıç Lezyonu
- b) Erken Lezyon
- c) Yerleşmiş Lezyon
- d) İlerlemiş Lezyon

Bu fazlara göre başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken aşamalarını, yerleşik lezyon da kronik gingivitisini ifade etmektedir. İlerlemiş lezyon ise gingivitisin periodontitise ilerlediğini göstermektedir (Lindhe ve ark., 2008).

a) Başlangıç Lezyonu: Dental plak birikiminin başlangıcından sonraki 2-4 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Lezyon subklinik, sadece histolojik olarak görülmektedir. Plak birikimiyle birlikte birleşim epiteline komşu damar duvarlarında belirgin değişimler oluşur (Löe ve ark., 1965). Vasküler dilatasyon meydana gelir ve hidrostatik basınç artar. Mikroorganizmalar birleşim epitelinin geçirgenliği artırarak bakteri ürünlerinin içeri girişini ve aynı zamanda dişeti oluşu sıvısının (DOS) dışarı çıkışını sağlar (Lindhe ve ark., 2008). Çeşitli adezyon molekülleriyle endotele bağlanan polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) hücre içi migrasyonu artarak gingival sulkusa ve birleşim epiteline göçü izlenir. Nötrofillerin infiltrasyonu

sonucunda konakta akut inflamatuvar bir cevap başlamış olur (Dixon ve ark., 2004). Bu inflame alan, bağ dokusunda %5-10 oranında yer kaplamaktadır ve bu alanda kollajen yıkımı da görülür. Bu başlangıç değişimleri AA yolları, kinin ve kompleman sistemi gibi konak savunma sistemlerinin aktivasyonu sonucu oluşmaktadır (Attström ve Egelberg, 1970).

b) Erken Lezyon: Plak birikimini takiben 4-7 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Artan inflamasyon sonucunda kapiller proliferasyon ve buna bağlı eritem oluşur. Bu aşamada sondalamada kanama ortaya çıkar ve klinik olarak gingivitis tablosu meydana gelir. Lezyonun doğası birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda primer olarak PMNL içeriğinden, lenfosit ve makrofaj artışına doğru değişir. Bu lenfositlerin de %75 ini T hücreleri oluşturur. Birleşim epitelinde retepeg oluşumu gözlenir ve koronal kısımlarında kayıplar görülür. Fibroblastlarda dejenerasyon gözlenir ve infiltre olmuş bölgedeki kollajen % 60-70 oranında yıkıma uğrar. (Lindhe ve ark., 2008)

c) Yerleşmiş Lezyon: Plak birikiminin başlangıcından sonraki 14-21. günler civarında ortaya çıkmaktadır. Bu lezyon kronik gingivitis olarak ifade edilmektedir. Bu aşamada venöz dolaşım bozulur. Eritrositlerin bağ dokusuna geçişi ve hemoglobin yıkımına bağlı olarak dişetinde renk değişikliği meydana gelir. Periodontal bağ dokusu içinde primer olarak plazma hücrelerinin baskın olduğu, lenfosit ve plazma hücreleri ağırlıklı bir lezyondur. Bağ dokusunun yıkımı ile birlikte dişe tutunan bağ dokusu ataşmanında kayıp meydana gelir ve birleşim epiteli apikale göç ederek periodontal cep oluşur. Birleşim epitelinde meydana gelen retepegler çevredeki bağ dokusu içine doğru gelişir. Cep epiteli yer yer ülsere olup, birleşim epiteli ile karşılaştırıldığında daha geçirgen durumdadır. Böylece mikrobiyal ürünlerin girişine daha da izin vererek inflamatuvar sitokinlerin devamlı olarak üretimine yol açar. Bu durum inflamasyonun devam ederek yıkımın şiddetlenmesine neden olur (Reynold ve Meikle, 1997). Ancak yerleşmiş lezyonda kolajen yıkımı devam etmesine rağmen kemik yıkımı gözlenmez (Tatakis ve Kumar, 2005).

d) İlerlemiş Lezyon: Yerleşmiş lezyonla aynı hücresel yapılanma ve özelliklere sahip olmasına rağmen esas fark, ataşman ve kemik kaybı oluşmasıdır. Yerleşmiş lezyon kendiliğinden kaybolabilir veya ilerlemeden stabil kalabilir. Ancak

lezyon ilerlemeye devam ederse ilerlemiş lezyon olarak adlandırılan periodontitise dönüşebilmektedir (AAP, 1999). Gingivitisten periodontitise geçiş olarak tanımlanan bu lezyonda T hücreleri yerini B hücrelerine bırakır (Kinane, 2001). Dental plaktaki bakterilerin gingivitis ve periodontitise sebep olduğu bilinmesine rağmen tüm gingivitis lezyonları periodontitise doğru ilerlememektedir. Gingivitisin oluşumu iyi bir immün yanıt olarak kabul edilebilir, ancak lezyonun periodontitise ilerlemesinde bakterilerin konak üzerindeki etkileri, konağın bağışıklık sistemi, genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (Borges ve ark., 2007). Gingival inflamasyonun devam etmesi sonucu dişe tutunan bağ dokusu ataşmanında meydana gelen kayıp periodontitisi gingivitisten ayıran önemli bir özelliktir. Periodontal ligament ve alveoler kemikteki kayıplar sonucunda epitelyal ataşman, periodontal cep oluşturacak şekilde kök yüzeyi boyunca apikale doğru göç etmektedir. İnflamatuar süreç devam ettikçe ve periodontal cep derinleştikçe konak cevabı da daha yıkıcı bir hal almaktadır (Kinane, 2001).

2.3. Periodontal Hastalıklarda Doku Yıkım Mekanizması

Periodontitis biyofilm ile konak doku arasındaki immün-inflamatuar yanıtın etkileşimi sonucu, birkaç mekanizmanın tek başına veya birlikte rol oynamasıyla periodontal dokuda yıkıma yol açarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Doku yıkımı direkt veya indirekt mekanizmalar aracılığı ile meydana gelmektedir.

2.3.1. Direkt Etkiler

Periodontopatojen bakterilerin kendisi ya da ürünleri direkt doku yıkımına neden olurlar. Bu doku yıkımını toksinler ve enzimler gibi çeşitli virulans faktörler aracılığıyla gerçekleştirirler. Bağ dokusunda yıkıma, periodontal ataşman kaybına ve kemik rezorbsiyonuna neden olabilirler. Endotoksin, ekzotoksin, lipoteikoik asit, kollajenaz, fibronektin yıkıcı enzim, fosfolipaz A gibi ürünler periodontal dokuda yıkıma neden olan virulans faktörler arasında gösterilebilir (Amano, 2010).

2.3.2. İndirekt Etkiler

İndirekt doku yıkımı, periodontopatojen bakteri ve ürünlerine karşı konak dokuda meydana gelen immün ve inflamatuvar cevapların sonucunda oluşmaktadır (Lamster ve Novak, 1992). Subgingival biyofilmde yer alan bakterilere karşı oluşan

konak savunma mekanizması periodontal hastalıkların ilerleyişindeki başlangıç olayıdır (Tatakis ve Kumar, 2005). Bu konak cevabı bir taraftan periodontal dokuları patojen mikroorganizmaların saldırılarına karşı savunurken, diğer taraftan doku içerisinde elastaz ve matriks metalloproteinazları gibi konak dokuya ait proteinazların salgılanmasını uyararak çevresindeki hücelere ve ekstrasellüler matrikse zarar vererek periodontal dokularda yıkıma neden olmaktadır (Genco, 1996). Konak savunma mekanizması; periodontitisin erken safhalarında oluşan, inflamasyona karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal immüniteden ve sonrasında daha yavaş katılan ancak inflamasyona karşı daha özgül bir savunma sağlayan adaptif (edinsel) immüniteden oluşmaktadır. Doğal immün sistem ilk savunma hattını oluştururken, inflamatuvar yanıtın başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sistem inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve fagositik hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler) ortama salınması ile kendini gösterir (Azuma, 2006). Adaptif immünite ise, belirli mikroorganizmalara ve toksinlere karşı özgül antikorları ve lenfositleri hazırlayan bir sistemdir. Bu sistemde antijene özgül T ve B lenfositler primer rol oynar. T lenfositler zaman zaman farklılaşarak antijen sunan, yardımcı ve sitotoksik T lenfosit olarak görev yaparlar. B lenfositler ise hücre dışı mikroorganizmaları yok edebilmek için immünglobulinleri salgırlar. Bu olaylarla birlikte konağın kontrolü altında doku yıkımı süreci başlamış olur. (Çekici ve ark., 2014.)

İnflamasyon bölgesine ilk yerleşen lökositler nötrofillerdir ve birleşim epiteli ve dişeti oluşu içerisinde her zaman baskın olan hücre tipleridir. Nötrofiller; fagositoz, opsonizasyon, kemotaksi, transepitelyal ve transendotelyal migrasyon gibi fonksiyonlarıyla bakteriyel infeksiyonlara karşı etkin bir koruma sağlamaktadır (Segal, 2005). Epitel hücreleri, bakterilerin ürettiği bir dizi enzim ve metabolik ürünlerle uyarılarak yerleşik lökositlerden ve diğer hücrelerden inflamasyonun kimyasal mediatörlerini üretmektedir. Bu kimyasal mediatörler, inflamatuvar bir hastalık olan kronik periodontitisin doku yıkımı mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır.

2.4. Kronik Periodontitisin Tedavisi

Periodontal tedavi ile periodontal dokulardaki inflamasyonun giderilip doku yıkımının ve hastalığın ilerlemesinin durdurularak dentisyonun sağlıklı duruma geri döndürülmesi amaçlanmaktadır (Ramfjord ve ark., 1973). Periodontal tedavi geleneksel olarak cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi şeklinde ikiye ayrılırken, cerrahi olmayan debridman sonrasında yapılan yeniden değerlendirme sonucunda daha ileri bir tedavi gereksinimi varsa cerrahi periodontal tedaviye geçilmektedir (Claffey ve ark., 2004). Kronik periodontitiste tedavinin temelini oluşturan başlangıç tedavisi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesini içeren cerrahi olmayan periodontal tedaviden oluşmaktadır (Lindhe ve ark., 2008).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi faz 1 tedavi olarak adlandırılırken, inflamasyona neden olan tüm lokal faktörlerin uzaklaştırılmasını ve hastanın ağız hijyenini sağlaması için eğitilmesi ve motive edilmesini içermektedir. Periodontal hastalıkların primer etiyolojik nedeni olan mikrobiyal dental plaktaki patojen mikroorganizmaların mekanik tedavi ile uzaklaştırılması ve ağız hijyenin sağlanması periodontal tedavinin başarısını etkilemektedir (Slots ve Ting, 1999). Bu başlangıç tedavisinin uzun süreli başarısının, periodontal sağlığın yaşam boyu sürdürülebilmesi açısından önemli olduğu gösterilmiştir (Wilson, 1996). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahisiz periodontal tedavi sonucunda supragingival ve subgingival bölgelerdeki bakteri yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir (Bodinka ve ark., 1994). Bu tedavi sonrasında biyofilmdeki mikroorganizmaların sayıca azalmasıyla biyofilmin ekolojisi de değişmektedir. Konak dokuları ile periodontopatojenler arasındaki dengenin konak lehine doğru kaymasıyla inflamasyonun dişetindeki klinik belirtilerinde ve sondlanabilir cep derinliklerinde azalmalar gözlenmektedir (Claffey ve ark., 2004). Cerrahi olmayan tedavide uygulanan diş yüzeyi temizliği, bütün kalsifiye veya kalsifiye olmayan supragingival ve subgingival eklenti ve birikintilerin uzaklaştırılması işlemlerinden oluşmaktadır. Kök yüzeyi düzleştirilmesi ise, subgingival bölgenin biyofilm ve diştaşlarından temizlenip kontamine olmuş sementin kazınarak uzaklaştırılması işlemlerini içermektedir. Önceden bakteriyel endotoksinlerin sementin içerisine penetre oldukları düşüncesine dayanarak kök yüzeylerinin agresif olarak düzleştirilmesi gerektiği görüşü hakimdi (Aleo ve ark.,1974). Ancak son zamanlarda

yapılan deneysel çalışmalarda endotoksinlerin sement içerisine penetre olmayıp sadece yüzeyde gevşek olarak tutunduğunun gösterilmesiyle; kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri, biyofilmin ve diştaşlarının etkin bir şekilde uzaklaştırıldığı en az seviyede sement dokusunun kaldırılmasını amaçlamaktadır (Hughes ve Smales, 1986; Moore ve ark., 1986; Lindhe ve ark., 2008).

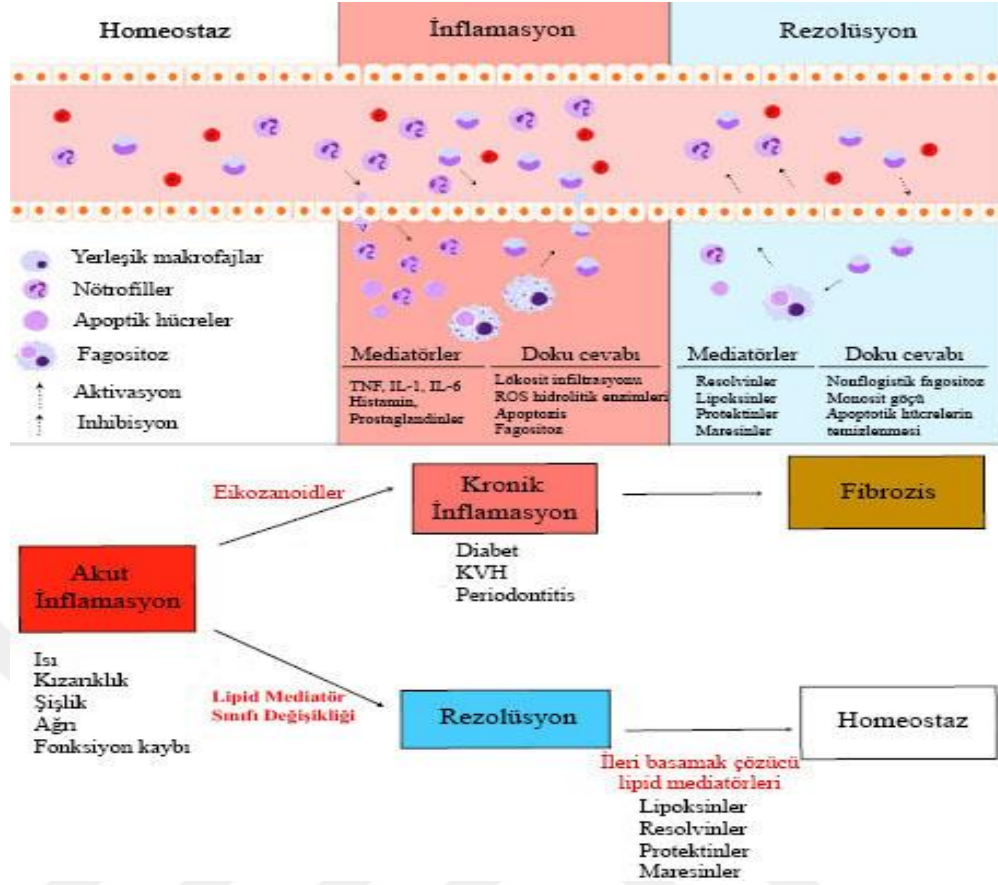
Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında; sondlamada kanamanın azaldığı, subgingival bölgede inflamasyonun çözüldüğü, sondlanabilir cep derinliğinin gingival çekilme ve klinik ataşman kazancı sonucunda azaldığı ve hastalık ilerlemesinin durduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Badersten ve ark., 1985; Greenstein, 1992, Lowenguth ve Greenstein, 1995; Cobb, 2002).

2.5. İnflamasyon Süreci

İnflamasyon, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar veya fiziksel yaralanma sonucunda başlatılan koruyucu bir yanıttır ve insan sağlığı ve hastalığında önemli bir mekanizmadır. İnflamasyon; hem sistemik hem de lokal yanıtları aktive ederek anormal faktörleri ortadan kaldırmak, yara iyileşmesini desteklemek ve konağın gelecekteki tekrar karşılaşmada daha hızlı ve spesifik bir tepki vermesini sağlayan bir hafıza oluşturmak için gerekli olan önemli bir biyolojik süreçtir (Duvall ve ark., 1985; Savill ve ark., 1989). Enfeksiyon veya istenmeyen doku hasarı sonucu oluşan akut inflamasyon; ödem, lökositlerin birikimi ve ardından monositlerin ve makrofajların birikmesi ile birlikte, inflamasyonun çözülmesinde (rezolüsyon) etkili olan daha fazla lökosit (PMN/eozonofil) trafiğini engelleyen faktörlerin salınması ile karakterizedir. İnflamatuar yanıtın esas amacı, homeostazı engelleyen faktörleri tespit etmek ve ortadan kaldırmaktır. Aktive olan inflammatuar yanıtın tipi ve derecesi inflammatuar tetikleyicinin (bakteriyel, viral veya parazitik) doğasına ve kalıcılığına bağlıdır (Medzhitov, 2010). İnflamatuar yanıtın erken döneminde bakteriyel patojenler dokuya yerleşik makrofajlar tarafından eksprese edilen TLR gibi reseptörler tarafından tanınırlar. (Darveau, 2010). Bu TLR'lerin bağlanması, inflammatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve prostaglandinler, lökotrienler gibi proinflammatuar lipid mediatörlerin üretimini indükler. Bu inflammatuar mediatörler, etkili bir inflammatuar yanıtın oluşturulmasında ve bakterilerin temizlenmesinde önemli rol oynarlar. Akut inflamasyon, konağı savunmak ve homeostazı sağlamak

için vaskülarize dokularda oluşan fizyolojik bir yanıt olarak kabul edilmektedir. İlk olarak protein eksüdasyonu artar, PMN'ler inflame dokuda birikir ve inflamasyonun kardinal bulguları (ısı, kızarıklık, şişlik, ağrı, fonksiyon kaybı) ortaya çıkar (Cotran ve ark., 1999). Bu süreç vasküler dilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, kan akımı ve lökosit birikiminde artış ile karakterizedir. Bölgeye toplanan lökositler, tipik olarak nötrofiller, esas olarak fagositoz işlevini görür ve aktif anti-inflamatuvar ve pro-rezolüsyon (ileri basamak çözülme) süreçlerinin eşlik ettiği farklı hücre içi öldürme mekanizmaları yoluyla yabancı mikroorganizmaları ortadan kaldırır.

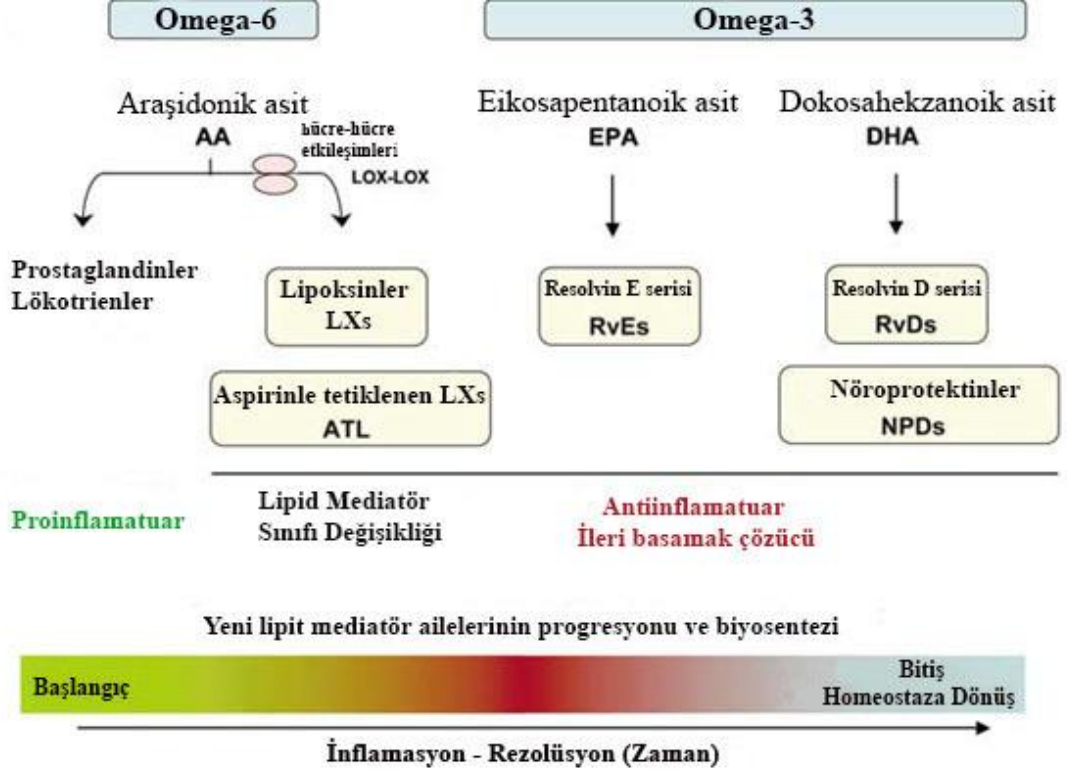
Tipik bir akut inflamatuvar yanıtta, rezolüsyonu takiben mikrobiyal enfeksiyonlar ve hasarlı dokular etkili bir şekilde temizlenir. Bu durum, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) yoluyla nötrofillerin ortadan kaldırılması (Duvall ve ark., 1985), nötrofil akışını takiben inflame bölgeye alınan monosit türevli makrofajlar tarafından bu apoptotik hücrelerin flogistik olmayan fagositozu (efferositozis) (Godson ve ark., 2000) ve buna karşılık bu makrofajların hem in situ apoptoz ile (Gilroy ve ark., 2003) hem de lenfatik sistem drenajı ile temizlenmesi şeklinde meydana gelmektedir (Bellingan ve ark., 1996). Bu sıralı yanıt dizisi izlendiğinde, akut inflamasyon giderilir, bu da inflame dokunun daha önceki fizyolojik işlevine ve homeostazın yeniden eski haline getirilmesine neden olur. Bununla birlikte, bu yolların herhangi bir bölümünde kusurlar ortaya çıkarsa, inflamasyon devam eder ve daha uzun dönemler boyunca süren ve daha fazla doku hasarına yol açan skar ve fibrozisle sonuçlanan kronik inflamasyon durumu gelişir (Cotran ve ark., 1999) (Şekil 2.1). Bu durum ise, miyokart infarktüsü ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar (Anselmi ve ark., 2004), inme, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli nöropatolojik bozukluklar (Koistinaho M ve Koistinaho J, 2005) ve kanser (Karin ve Greten, 2005), romatoid artrit ve periodontal hastalık (Van Dyke ve Serhan, 2003) gibi çeşitli yaygın hastalıkların patogenezinin karakteristik durumudur.



Şekil 2.1. İnflamasyon sürecinde karar yolları (Freire ve Van Dyke, 2013)

Akut inflamatuvar yanıtın tam olarak çözülmesi ve vücudun homeostaza dönüşü sağlığın devam etmesi için gereklidir. Geleneksel olarak, proinflamatuvar mediatörlerin katabolizmasının, inflamasyonun sona ermesi için yeterli olduğu, sonraki yanıtların ise proinflamatuvar sinyallerin sönmesiyle pasif olarak sona erdiği ileri sürülmekteydi (Majno ve Joris, 2004). Ancak daha sonra elde edilen yeni bulgular, inflamasyonun sona ermesinin ve homeostaza dönüşün pasif değil, aktif olarak düzenlenmiş bir rezolüsyon olayı olduğunu göstermektedir (Serhan, 2007). İnflame dokuda proinflamatuvar mediatörlerin akut inflamasyona yol açtığı iyi bilirse de kronik inflamasyon patolojisine sahip hastalıkların gelişmesini önlemek için sistemik ve lokal olarak proinflamatuvar olayları dengeleyen endojen mediatörler üretilmektedir. Bu durum prostaglandin ve lökotrien gibi proinflamatuvar lipid mediatörlerin sentezinden, lipoksinler gibi anti-inflamatuvar lipid mediatörlerin sentezine geçilmesi ile gerçekleşmektedir (Levy ve ark., 2001). Ayrıca omega-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) prekürsörlerinden biyosentezlenen resolvin,

protektin ve maresinler gibi ileri basamak çözücü yeni lipid mediatör aileleri de bu olaya katılmaktadır (Serhan, 2002; Hong ve ark., 2003) (Şekil 2.2).

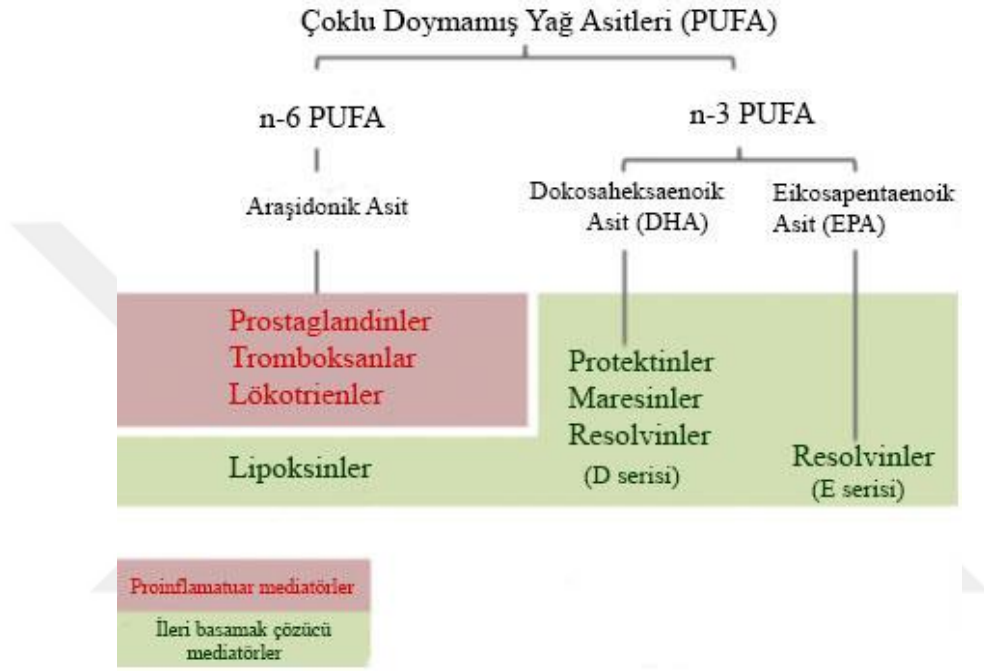


2.2. PUFA kökenli yeni lipid mediatör aileleri ve akut inflamasyonun ilerlemesindeki rolleri (Serhan ve Chiang, 2008)

2.6. İnflamasyondaki Lipid Kaynaklı Mediatörler

İnflamatuar yanıt, tamamlayıcı proteinler, kemokinler, sitokinler, eikosanoidler, serbest radikaller ve vazoaaktif aminler gibi bir dizi çözünür mediatörler tarafından düzenlenmektedir. Lipid türevli mediatörler, konağın yaralanma ve inflamasyona karşı verdiği cevapta hem proinflamatuvar yanıtların harekete geçirilmesinde hem de zamanında inflamasyonun çözülmesinin sağlanmasında önemli rol oynamaktadırlar. Diyet kaynaklı olan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) fosfolipidler olarak hücre membranının yapısına katılır. Fosfolipazlar aracılığıyla hücre membranından salınarak inflamasyonun lipid mediatörlerine dönüşürler. PUFA'lar, inflamatuvar cevabı belirleyen lipid mediatör ailelerinin öncüleridir ve omega-6 PUFA'lar eikosanoidler olarak adlandırılan; prostaglandinler,

lökotrienler, tromboksanlar ve lipoksinlere öncü olarak davranırlar. Lipoksinler, ileri basamak çözücü yollarında yer alan tek omega-6 türevleri iken diğer omega-6 türevleri proinflamatuvar olarak davranır. Omega-3 PUFA türevleri ise, E serisi resolvinler, D serisi resolvinler, protektinler ve maresinleri içermektedir. Bu omega-3 türevleri ileri basamak çözücü yollarında yer almaktadır (Bennett ve Gilroy, 2016) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. İnflamasyondaki lipid kaynaklı mediatörler (Doyle ve ark., 2018)

2.6.1. Proinflamatuvar Lipid Mediatörleri

Tüm hücrelerde bulunan ve 20 karbonlu bir yağ asidi olan AA, inflamasyon ve homeostaz gibi çeşitli biyolojik olaylarda etkin rol oynamaktadır. AA, linoleik asitten sentezlenen çoklu doymamış yağ asitleridir ve hücre membran fosfolipidlerinin bir komponenti olarak bulunmaktadır. İnflamatuvar stimulus veya C5a gibi mediatörler ile fosfolipaz aktivasyonuna bağlı olarak hücre membranından salınmaktadır. AA eikosanoidlerin esas öncüsü olarak davranırken, metabolitleri ise inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikler göstermektedir (Funk, 2001). Bir dizi uyarandan sonra membran fosfolipidlerinden salınan AA üç ana yolla metabolize edilebilir ve çoğu fagositik ve immün hücreleri tarafından salgılanan ve lokal olarak etki eden farklı mediatörler üretir. AA metabolizması sonucunda siklooksijenaz enzimleri ile prostaglandinler ve tromboksanlar (prostanoidler), lipoksijenaz

enzimleri ile lökotrienler ve lipoksinler, ve sitokrom p450 enzimleri ile epoksiikosaatrienoik asitler üretilir (Harizi ve ark., 2008).

Prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksanlar gibi lokal olarak üretilen lipid mediyatörleri, salgılandığı yerde etki eden kısa ömürlü moleküllerdir. Bu lipid mediyatörleri, travma ve sitokinler gibi uyarılarla aktive edildiğinde hücre zarından salınan AA'dan sentezlenir. AA metabolizması esas olarak iki ana enzim yoluyla gerçekleşmektedir.

a) Siklooksijenaz (COX) Yolu

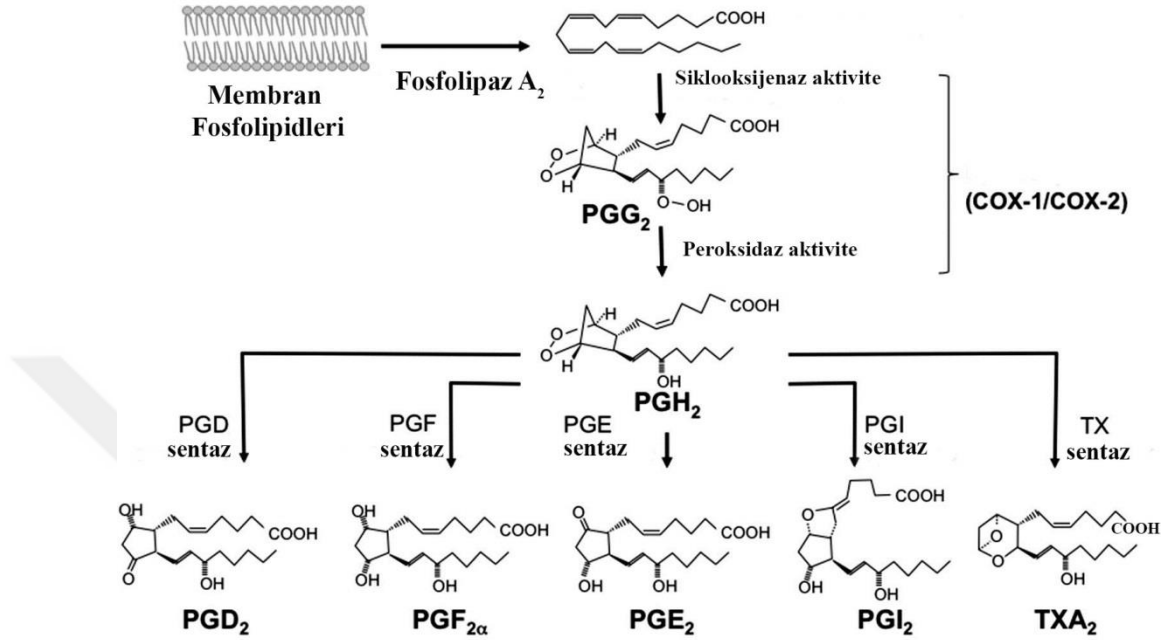
b) Lipooksijenaz (LOX) Yolu

a) Siklooksijenaz Yolu:

COX, ardışık bir şekilde bis-dioksijenaz ve peroksidaz olarak hareket ederek kompleks bir serbest radikal reaksiyonu gerçekleştiren iki işlevli bir enzimdir. COX tarafından katalizlenen ilk reaksiyon sonucunda molekülde bir beşli halka oluşur ve yapıya iki O₂ molekülü ilave edilir, böylece kararsız bir yapıya sahip olan PGG₂ oluşur. Sonraki basamakta peroksidaz etkisiyle, 15'inci karbonda oluşan hidroperoksil grubu hızla hidroksil grubuna indirgenir ve PGH₂ oluşur (Hamberg ve Samuelsson, 1973).

AA'nın dönüştürülmesinde COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki ana izoform yer almaktadır. COX-1, çoğu hücre ve dokuda yapısal olarak eksprese edilir. COX-2 enzimi ise genellikle saptanamaz durumdadır ancak inflamatuvar uyarılar durumunda hızla indüklenmekte ve inflamasyon sırasında AA'nın lipid mediyatörlerine dönüşümünü katalize ederek enflamasyon bulgularının ortaya çıkmasına aracılık etmektedir (Smith ve ark., 2000). Genel olarak COX-1'in normal fizyolojik aktivite için gerekli olan hücresel temizlik işlevlerinde yer aldığı, ancak COX-2'nin öncelikle inflamasyon bölgelerinde etkili olduğu kabul edilmektedir (Dubois ve ark., 1998). PGH₂'den, biyolojik olarak aktif prostanoidlerin oluşumu, reaksiyonun gerçekleştiği dokuya ve hücreye göre bir dizi sentez sonucunda gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sonucunda PGD sentaz ile PGD₂ (Shimizu ve ark., 1982), PGE sentaz ile PGE₂ (Tanaka ve ark., 1987), PGF sentaz ile PGF_{2a} (Hayashi ve ark., 1989.), PGI sentaz ile PGI₂ (prostasiklin) (De Witt ve Smith, 1983) ve TXA

sentaz ile TXA_2 (Ulrich ve Haurand, 1983) meydana gelir (Şekil 2.4). Spesifik olarak, prostaglandin E_2 lökositlerde üretilirken, prostaglandin I_2 endotelial hücrelerde, tromboksanlar ise trombositlerde üretilmektedir.

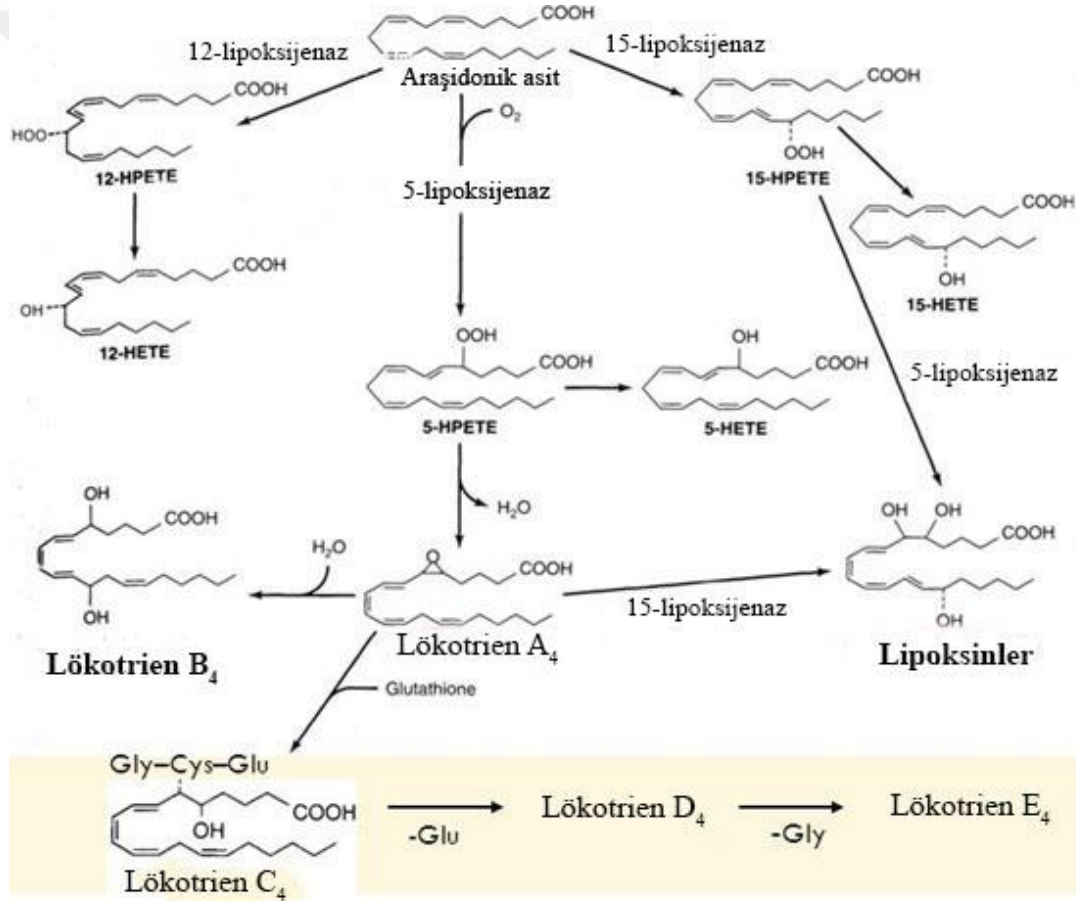


Şekil 2.4. Siklooksijenaz yolu (Smith, 1992)

b) Lipoksijenaz Yolu:

AA sırasıyla lökositler, trombositler ve endotelial hücrelerde 5, 12 ve 15 LOX olarak bulunan üç farklı LOX enzimi tarafından metabolize edilir. Lipoksijenazların etkisiyle AA'dan önce hidroperoksieikozatetraenoik asitler (HPETE) sentezlenir. Bu HPETE'ler çok kısa ömürlüdür, ya lökotrienlere ve lipoksinlere dönüşürler ya da karşılık gelen hidroksieikozatetraenoik asitlere (HETE) indirgenirler. Bu reaksiyonda lipoksijenazlar, molekülde bulunan doymamış bağa sahip karbonlardan 5, 12 veya 15 numaralı karbona, bir oksijen molekülünün ilave edilmesini sağlarlar ve sırasıyla 5-HPETE, 12-HPETE ve 15-HPETE ürünlerini oluştururlar (Serhan ve Drazen, 1997). Bu lipoksijenaz enzimlerinden lökositlerde baskın olan 5-LOX enzimi, 5-LOX aktive edici proteinin (FLAP) yardımıyla AA'ya beşinci pozisyonlarda moleküler oksijenin sokulmasıyla AA'yı bir hidroperoksida dönüştürür. 5-HPETE olarak adlandırılan bu ara madde hızla 5-HETE'ye indirgenir. Ayrıca lökotrien A₄'(LTA₄) hidrolazın etkisi ile 5-HPETE'den su çıkartılarak LTA₄ sentezlenir (Funk,

2001). Daha sonra bir hidroksil grubunun sokulmasıyla LTB₄'e dönüşür (Minami ve ark., 1987) veya C6'daki glutasyon grubunun c-glutamil-S-transferaz ile eklenmesi ile LTC₄ oluşur (Hammarstrom ve ark., 1985). LTC₄, glutamik asidin c-glutamil transpeptidaz ile parçalanmasıyla LTD₄ oluşturmak üzere metabolize edilir. Bu durum LTE₄ üretmek için de sisteinil glisinaz ile bir glisin çıkarılarak modifiye edilebilir (Rouzer ve Samuelsson, 1985). Hücre-hücre etkileşimleri sırasında ise, 5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda lipoksinler üretilir (Romano ve ark., 2007) (Şekil 2.5). Lipoksinler, lökotrien aracılı cevabı inhibe etmektedir. Bu nedenle lökotrienlerden lipoksin oluşumunun dengesi inflamasyondaki hücresel cevap için kritiktir.



Şekil 2.5. Lipooksijenaz yolu (Wisastra ve Dekker, 2014)

2.6.1.1. Prostaglandin E2

Prostaglandinler inflamasyon ve homeostaz başlıca olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda görev alan lipid mediatörleridir. Sentezlandikleri yerlere yakın etki gösterirler ve kısa ömürlüdürler (Park ve ark., 2006). Prostaglandinler 10 alt sınıfa sahiptirler, bunlardan D, E, F, G, H ve I inflamasyonda en önemli olanlardır (Kalinski, 2012). İnsan vücudunda en fazla bulunan primer prostaglandin ise PGE₂'dir (Park ve ark., 2006). PGE₂ sentezi için ilk basamak, endoperoksit sentaz kompleksi tarafından AA'dan PGG₂ ve PGH₂'nin oluşmasıdır. Bu enzim siklooksijenaz aktivitesiyle PGG₂'nin, peroksidaz aktivitesiyle de PGH₂'nin oluşmasını sağlamaktadır. PGH₂ ise PGE sentaz enzimi aracılığıyla PGE₂'yi oluşturur (Davidge ve ark., 1995).

Prostaglandinler; vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik, ödem, ağrı, ateş gibi birçok biyolojik süreçte görev almaktadırlar. Aynı zamanda nötrofil ve monosit kemotaksisinde immün düzenleyici bir rol oynamaktadırlar (Harris ve ark., 2002). Prostaglandinler arasından PGE₂, periodontitis patogenezinde en belirginidir. PGE₂; immün hücreler, fibroblastlar ve diğer yerleşik dişeti hücreleri tarafından üretilir ve hastalıklı diş eti hücrelerinin üzerinde geniş çapta biyolojik etkilere sahiptir (Noguchi ve Ishikawa, 2007). PGE₂, inflamatuvar mediatörlerin, MMP'lerin ve aynı zamanda RANKL yoluyla da osteoklast oluşumunun uyarılmasını sağlar. Aynı zamanda bağ dokusu metabolizmasını değiştirir ve kemik rezorpsiyonunu artırır (Raisz, 1990). Özellikle histamin, bradikinin ve serotonin varlığında vazodilatasyon, ödem oluşumu ve vasküler geçirgenliği artırır (Williams ve Morley, 1973). Hücre proliferasyonunu, anjiyogenezisi artırır ve immün cevabı baskılar (Wu, 2006). PGE₂, proinflamatuvar özelliklere sahip olmanın yanı sıra hücre içi Adenosin-3,5-monofosfat (cAMP)'in seviyelerini yükselterek ve COX enzimini inhibe ederek akut inflamasyonu tersine çevirebilir ve immün baskılayıcı etkiler de gösterebilir (Van Der Pouw Kraan ve ark., 1995; Gilroy ve ark., 1999). Son zamanlarda PGE₂'nin anti-inflamatuvar ve antifibrotik olan lipoksinlerin oluşumunda önemli bir enzim olan 15-LOX'un ekspresyonunu da uyardığı gösterilmiştir (Levy ve ark., 2001). Ayrıca, inflamasyonun başlangıç fazı sırasında ortaya çıkan PGE₂, aynı zamanda lipoksinler, resolvinler ve protektinler gibi güçlü ileri basamak çözücü mediatörler olan diğer biyoaktif lipid sınıflarının üretimi için gerekli olan enzimlerin transkripsiyonunu

açarak ileri basamak çözücü etkilerini dolaylı olarak ortaya çıkarır. (Serhan ve ark., 2000). Böyle bir durumun eksikliği, proinflatuar eikozanoidlerin dengesiz üretimine yol açabilir ve bu nedenle kronik inflamasyonu artırabilir.

Periodontal hastalıkta gözlenen bazı klinik değişiklikler, özellikle gingival dokuda interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrotize edici faktör- α (TNF- α) mevcut olduğunda PGE₂ ile ilişkili olabilir. Dişeti kızarıklığı, ödem, kollajen yıkımı ve kemik kaybı gibi periodontal hastalıkta ortaya çıkan iltihaplanma ve periodontal yıkıcı değişikliklerin çoğu yalnızca PGE₂'nin varlığından ve doğrudan etkilerinden kaynaklanabilir. Klinik olarak kızarıklık ve ödem bulguları artmış vazodilatasyona ve kapiller geçirgenlik ile ilişkilidir. PGE₂'nin vazoaktif etkileri, bradikinin ve histamin gibi diğer inflamatuvar mediatörlerin de sinerjik etkileşimleriyle güçlendirilmiştir (Salvi ve Lang 2005). PGE₂, osteoklastlarının oluşumunu uyarır ve kemik rezorpsiyonunu indükleyebilir. Aynı zamanda osteoblast ve osteoklastlardaki cAMP seviyelerini yükselterek osteoblast ve osteoklastlardaki morfolojik değişiklikleri indüklerler.

Periodontal dokular ve DOS'ta PGE₂ seviyeleri periodontal hastalığın klinik bulgularıyla ilişkilendirilmektedir (Offenbacher ve ark., 1993). Yapılan insan çalışmalarında PGE₂, inflame dişeti dokusunda ve özellikle de ataşman kaybı gösteren periodontal bölgelerde önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (ElAttar, 1976; Vardar ve ark.,2003). Periodontitisli bireyler sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında DOS'taki PGE₂ seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (Offenbacher ve ark., 1993; Preshaw ve Heasman, 2002). Buna göre, DOS'taki PGE₂ düzeylerinin artmasının periodontal ataşman kaybının bir habercisi olduğu öne sürülmüştür (Champagne ve ark., 2003). PGE₂, konak yanıtı bileşenleri ve periodontal hastalığın klinik bulguları ile ilişkilendirilmiş, gelecekteki kemik kaybının tahmin edilmesi açısından önemli potansiyele sahip bir tanı mediatörü olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (Tsai ve ark., 1998).

Genel itibariyle PGE₂'nin aşırı üretiminin periodontitisin patolojisinde önemli bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (Offenbacher ve ark., 1993, Nichols ve Maraj, 1998; Eberhard ve ark., 2000).

2.6.1.2. Lökotrien B4

Lökotrienler, inflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda görev alan, konak savunma mekanizmasında önemli bir role sahip ve bazı kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminden sorumlu olan biyolojik olarak aktif lipid mediatörlerdir. Lökotrienler esas olarak lökositler, özellikle de granülositler, monositler/makrofajlar ve mast hücreleri tarafından sentezlenir. AA metabolizmasından 5-lipoksijenaz yolu ile üretilirler ve parakrin etki gösterirler (Rouzer ve ark., 1986). Lökotrienler kolektif olarak vasküler geçirgenliği ve lökositlerin kemotaksisini artırır ve kuvvetli bir vazokonstriksiyon ve bronkokonstriksiyona neden olurlar. Vasküler geçirgenliği indüklemeye histaminden 1000 kat daha güçlüdürler (Page, 1991).

Dihidroksi türevi olan LTB_4 ; AA'dan 5-lipoksijenaz, FLAP ve LTA_4 hidrolazın ardışık etkileri sonucunda üretilen proinflamatuvar bir lipid mediatördür (Toda ve ark., 2002). LTB_4 , nötrofiller üzerindeki etkileri ile benzersiz bir fonksiyonel rol oynar. PMN'lerin kemotaktik hareketine neden olur. İnflamasyon bölgelerine lökositlerin göçünü sağlar. Lökositlerin damar endoteline adezyonunu artırır. Nötrofillerin aktivasyonu ile birlikte lizozomal enzim salınımını ve süperoksit oluşumunu uyararak kendi degranülasyonuna sebep olur. LTB_4 lenfositlerden üretilmemesine rağmen, T hücrelerinden interferon gama ve IL-2 üretimini uyararak lenfosit fonksiyonlarını modüle edebilir ve monositler ile IL-1 sentezini artırabilir. Aynı zamanda vasküler geçirgenliği de artırmaktadır. İnflamasyon sırasında çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ve mediatörlerin salınımını artırarak immün reaksiyonlarında önemli bir görev alır (Samuelsson ve ark., 1987; Erlansson ve ark., 1989; Ford-Hutchinson, 1990; Claesson ve ark., 1992). LTB_4 ayrıca kemik metabolizmasında da önemli bir rol oynar. LTB_4 'ün farelerin kalvaryal kemiğine uygulanması sonucunda osteoklast oluşumunu ve olgun osteoklastların aktivasyonunu sağlayarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırdığı görülmüştür (Garcia ve ark., 1996).

LTB_4 , inflamasyon ve konak savunması sırasında bir dizi proinflamatuvar sitokin ve diğer mediatörlerin üretimini uyarmak için çeşitli fizyolojik aktiviteler düzenlemesinin yanı sıra inflamasyon bölgesine immün hücrelerinin toplanmasını da sağlayan bir lipid mediatör olarak tanımlanmıştır. Bu bağlamda, LTB_4 'ün, doğal

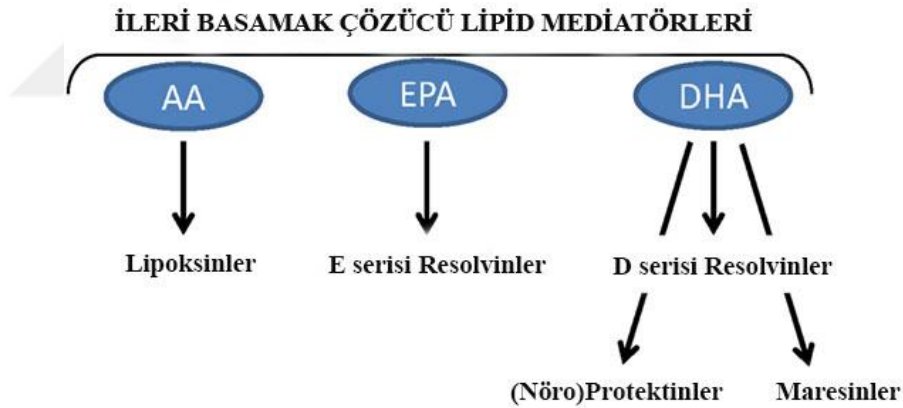
bağışıklık hücreleri üzerinde, bu sistemin savunma mekanizmalarını bakteri ve virüslere karşı yönlendiren ve kontrol eden bir modülatör etki gösterdiği belirtilmiştir (Peters-Golden ve ark., 2005). LTB₄ fagositozu uyararak mikrobiyal hücrelerin temizlenmesini artırır ve antimikrobiyal savunma sistemini geliştirir (Flamand ve ark., 2007; Lee ve ark., 2009). Aynı zamanda LTB₄ kazanılmış bağışıklığı da etkiler. Lenfosit kompartmanından periferik dokulara B ve T hücrelerinin trafiğini kontrol eder ve ayrıca inflamasyon sırasında T-hücre cevabını düzenler (Costa ve ark., 2009). LTB₄'ün bu fizyolojik katabolizması, esas olarak karaciğerde ortaya çıkar ve indüklenabilir omega ve beta oksidasyon yollarının transkripsiyonel düzenlemesi ile modüle edilir. Bu süreç, peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptörler (PPARs) gibi spesifik aktivatörlerden etkilenir. Bu bağlamda, PPARa'nın aktivatörü olarak LTB₄'ün, yağ asidi oksidasyon yollarına katılan genlerin indüklenmesiyle kendi etkilerini negatif olarak düzenleyebildiği ve bu nedenle inflamasyon sürecinin süresini etkilediği gösterilmiştir (Devchand ve ark., 1996; Orasanu ve ark., 2008).

Bununla birlikte, LTB₄ patolojik koşullar altında aşırı miktarda oluştuğunda, insanlarda birçok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta rol oynayabilir. Bu nedenle, çeşitli inflamatuvar hastalıklar, 5-LOX enzimlerinin aşırı ekspresyonu ve LTB₄ üretimi ile ilişkilendirilmiştir (Peters-Golden ve ark., 2007). LTB₄, inflamasyonun en güçlü uyaranlarından biridir. LTB₄ özellikle kemik metabolizmasında önemli bir oynar. Ayrıca, PMN'leri inflamasyon bölgesinde toplayarak periodontal hastalıklarda oluşan doku hasarına katılır ve periodontal hastalıkların patofizyolojinde rol oynar (Van Dyke ve Serhan, 2003).

LTB₄, çeşitli model sistemlerde test edildiğinde, artmış vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kolajen yıkımı ve kemik rezorpsiyonu gibi periodontal hastalıkta ortaya çıkan patofizyolojik yanıtların çoğunu indükleyebilir. LTB₄ üretiminin periodontitis (Tsai CC ve ark., 1998), romatoid artrit (Ahmadzadeh ve ark., 1991) ve osteoartrit (Laufer, 2003) gibi kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklarda arttığı görülmüştür. Periodontal hastalığın şiddeti ile ilişkili olan DOS'taki LTB₄ konsantrasyonlarındaki önemli artışın periodontal tedavi sonrasında azalması sebebiyle LTB₄'ün periodontal hastalığın ilerleyişinde olası bir rolü olduğu öne sürülmüştür (Pradeep ve ark., 2007).

2.6.2. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediatorleri (Pro-resolving)

İnflamatuar yanıtın esas amacı inflamasyonun rezolüsyonu ile homeostazın sağlanmasıdır (Van Dyke ve Kornman, 2008). Lökositlerin lezyondan hızlı bir şekilde ve tam olarak elimine edilmesi ideal sonuçtur. Proinflamatuvar lipid mediatorlerinin üretildiği akut inflamatuvar yanıtı, inflamasyonun rezolüsyon süreci ile birlikte homeostazın oluşumu takip eder. İnflamasyonun rezolüsyonu, prostaglandinler ve lökotrienler gibi mediatorlerde aktif sınıf değişimiyle immün çözücülerin üretilmesiyle başlatılır. Akut inflamasyonun rezolüsyon fazında lipoksinler, resolvinler, protektinler ve maresinler gibi endojen lipid mediatorleri biyosentezlenir (Bannenber ve Serhan, 2010). Lipoksinler, omega-6 PUFA'dan türetilen AA'dan sentezlenirken; D serisi resolvinler, protektinler ve maresinler omega-3 PUFA'dan türetilmiştir. Protektinler, maresinler ve D serisi resolvinler dokosaheksaenoik asitten (DHA), E serisi resolvinler ise eikosapentaenoik asitten (EPA) sentezlenir (Basil ve Levy, 2016) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. İleri basamak çözücü (pro-resolving) lipid mediatorleri

Fonksiyonel olarak, bu lipid mediatorleri doku düzeyinde multifaktöriyel mekanizmalar yoluyla rezolüsyonu uyarır ve hızlandırır. Akut inflamasyonun rezolüsyon fazında aktif olarak biyosentezlenirler. İnflamasyonun süresini ve şiddetini kontrol eden güçlü agonistlerdir. Bunlar nötrofil infiltrasyonunu ve güçlü kemoatraktanlarını durdurarak anti-inflamatuar özellik gösterirler. Ancak örneğin lipoksinler, inflamatuvar olmayan bir mekanizma yoluyla, proinflamatuvar kemokin salınımını ve bu hücrelerin aktivasyonunu uyarmadan mononükleer hücre

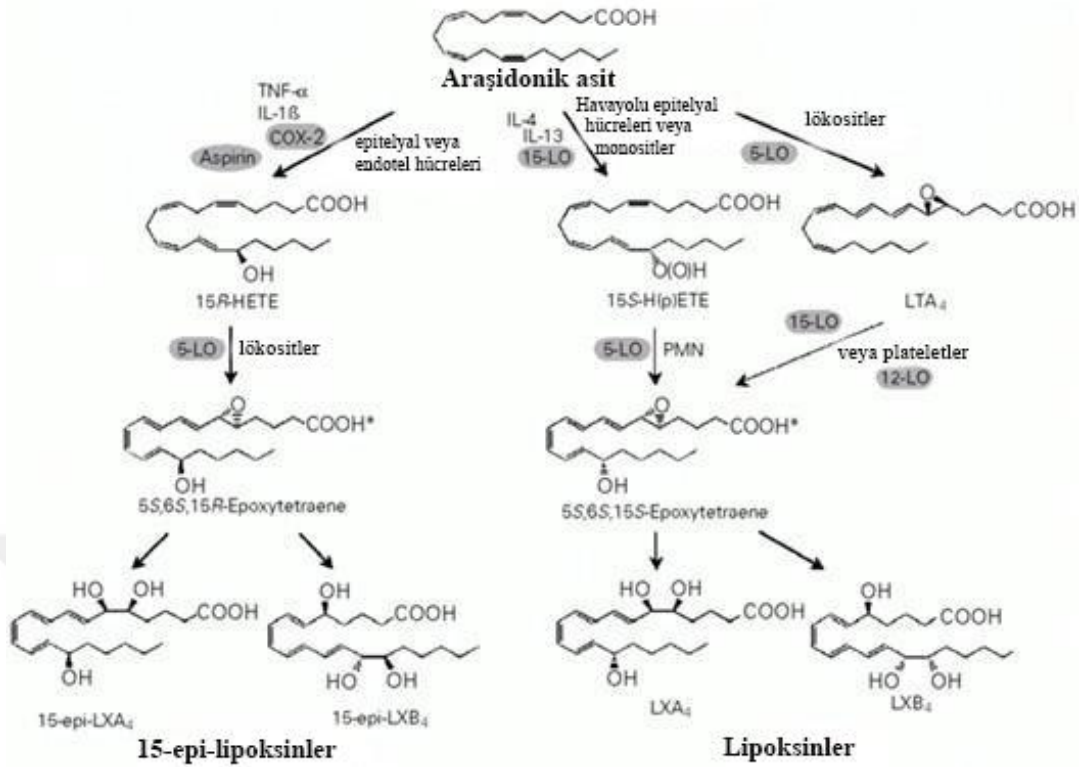
infiltrasyonunu aktive etmektedir (Serhan, 2007). Anti-inflamatuar mediatörler fagositoz basamağına katılmazken, bu ileri basamak çözücü lipid mediatörleri apoptik PMN'lerin makrofajlarca toplanmasını sağlayarak inflamasyonun çözülmesini hızlandırmaktadırlar. Bu lipid mediatörleri apoptik PMN'lerin salınımını (Godson ve ark., 2000), antimikrobiyal savunma mekanizmasını (Serhan ve ark., 2006) ve mukozal yüzeylerin klirensini uyarır ve güçlendirir (Campbell ve ark., 2007).

Bu lipid mediatörler, özellikle yaşlanma ile ilişkili olan birçok kronik inflamatuvar hastalıkta görülmektedir. İleri basamak çözücü lipid mediatörlerinin kistik fibrozis, astım ve lokalize agresif periodontitis gibi birçok inflamatuvar hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Karp ve ark.,2004; Levy ve ark.,2005; Fredman ve ark., 2011).

2.6.2.1. Lipoksinler

Lipoksinler enfeksiyon, yaralanma veya inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak omega-6 yağ asitlerinden köken alan AA'dan sentezlenen güçlü anti-inflamatuar ve ileri basamak çözücü özelliklere sahip endojen lipid mediatörleridir (Serhan ve ark., 1984; Fierro ve Serhan, 2001). Lipoksin oluşumu farklı hücre tiplerinde, farklı LOX' lar ile AA'nın farklı karbonlarına moleküler oksijen bağlanması sonucu gerçekleşir (Serhan, 1999). Lipoksinlerin biyosentezlerinde başlıca üç yol bulunmaktadır. Bunlar; mukozal ve vasküler hücre-hücre etkileşimleri, platelet-lökosit etkileşimleri ve membran fosfolipidlerinin biyosentezi başlatması şeklinde gözlenir (Şekil 2.7).

Primer mekanizma bronş epitelyal hücreleri veya monositlerde 15-LOX ve 5-LOX enzimleriyle oluşmaktadır. Bu hücrelerde AA'dan 15-LOX enzimi ile 15S-HPETE veya indirgenmiş formu olan 15S-HETE'nin sentezi sağlanır. Lökositlerdeki 5-LOX enziminin substratı olan bu ürünlerin sentezinden sonra 15S-HPETE, PMN'ler veya monositler tarafından alınarak 5-LOX ile 5,6-epoksitetrene hızla dönüştürülür. Bu alıcı hücreler içerisinde LXA₄ veya LXB₄ hidrolaz ile biyoaktif LXA₄ ve LXB₄ formları meydana gelir. Bu süreç aynı zamanda AA'yı LTA₄'e dönüştürmek için gerekli olan 5-LOX enzimini baskılayarak lökotrienlerin oluşumunu önemli ölçüde azaltır (Serhan, 1989; 1995; Claria ve Serhan, 1995).



Şekil 2.7. Lipoksin ve aspirinle tetiklenen lipoksin (ATL,15-epi-LX) biyosentezindeki üç ana yolun gösterimi

Lipoksin biyosentezindeki ikinci yol, periferel kan trombosit-lökosit etkileşimlerini içeren LTA_4 'e bağlı bir mekanizma şeklinde gerçekleşir. AA lökositlerde 5-LOX ile LTA_4 'e dönüştürülür. Bu sentezlenen LTA_4 hızlıca trombositler tarafından alınmakta ve daha sonra 12-LOX'un LX sentaz aktivitesi aracılığıyla LXA_4 ve LXB_4 'e dönüştürülmektedir. LTA_4 hem hücre içi hem de hücreler arası eikonazoid biyosentezinde ara eleman olarak rol oynamaktadır (Romano ve Serhan, 1992; Serhan, 1999).

Üçüncü mekanizmada ise LX'in karbon 15 epimerleri olan 15-epi- LXA_4 ve 15-epi- LXB_4 'ün sentezinde aspirin, COX-2 ve 5-LOX rol oynamaktadır. Aspirin, non-steroidal anti-inflamatuarlar arasında benzersiz bir kabiliyete sahiptir, çünkü inflamatuvar cevap sırasında normalde daha sonra oluşacak olan mediatörlerin erken oluşumunu uyararak inflamasyonun çözülmesini başlatır. İnflamatuvar cevap sırasında endotelial ve epitel hücrelerde COX-2 ekspresyonu artmaktadır. Aspirin ise COX-2'yi geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek, AA'dan PGG_2 yerine 15R-HETE'nin sentezlenmesini sağlamaktadır. Sentezlenen 15R-HETE ise lökositlerde 5-LOX ve

epoksit enzimleriyle 15-epi-LXA₄ ve 15-epi-LXB₄'e dönüşmektedir (Claira ve Serhan, 1995; Chiang ve ark., 2006; Narayanankutty ve ark., 2013). Lipoksinlerin biyosentezi hücreye ve ortamda mevcut olan enzimlere bağlı olup sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Anti-inflamatuar sitokinler 15-LOX salınımını ve aktivasyonunu artırarak lipoksin sentezini artırırken, proinflamatuar sitokinler 5-LOX'un ve COX-2'in ekspresyonunu artırmaktadır (Serhan ve ark.,1996).

Lipoksinler hem anti-inflamatuar hem de ileri basamak çözücü özelliklerine sahip oldukları tespit edilen ilk lipid mediatörler olarak tanımlanmıştır (Serhan,1997). AA, proinflamatuar lipid mediatörlerine öncülük etmesinin yanı sıra lipoksinler gibi anti-inflamatuar lipid mediatörlerine de dönüşmektedir. Spontane rezolüsyon durumunda oluşan hücre-hücre etkileşimleri sırasında PGE₂ ve PGD₂ lipoksin oluşumunda yer alan enzimlerin transkripsiyonel düzenlenmesini uyarır (Levy ve ark., 2001). Aspirin ise COX-2'nin doğrudan asetilasyonu ile bu yollara etki eder ve biyoaktivitesini koruyan doğal LX'lerin 15-epimerik formlarını üretir (Chiang ve ark., 1998) Bu nedenle spontane rezolüsyon sırasında inflamasyon alanına giren PMN'lerin, inflamasyonun olgunlaşma sürecinden PGE₂ veya PGD₂ gibi lipid sinyalleri formundaki talimatları alması gerektiği anlaşılmaktadır. Bu PGE₂ ve PGD₂ sinyalleri, transkripsiyonel olarak 15-LOX yolunu ve lipoksin üretimini aktive eder. Bu durum daha fazla PMN akışını durdurur ve doku makrofajları tarafından apoptotik PMN'nin alımını ve temizlenmesini uyararak inflamasyonu ve rezolüsyonu kontrol eder. Aspirin durumunda ise, endotelial hücreler gibi inflamasyon bölgelerini çevreleyen hücreler, PMN tarafından alınan ve 15-epi-LX, resolinler ve protektinler gibi anti-inflamatuar ve ileri basamak çözücü sinyallerine dönüştürülen monohidroksi içerikli yağ asitlerini serbest bırakabilir (Serhan ve ark., 2000; 2002). Lipoksinler uyarılara yanıt olarak hızla sentezlenip lokal olarak etki göstermektedir. Kısa bir yarı ömre sahiptirler ve dehidrojenasyon ve ω -oksidasyon yoluyla hızla inaktive olurlar (Clish ve ark., 2000). Akut inflamatuvar süreç sırasında, interferon-gama ve IL-4 ve IL-1 β gibi proinflamatuar sitokinler, inflamasyonun çözülmesini teşvik eden lipoksinler gibi anti-inflamatuar araçların ekspresyonunu indükleyebilir (Serhan, 1997). Lipoksinler inflamasyon bölgelerine hem granülosit hem de monosit girişini düzenleyen nanomolar konsantrasyonlarda olan oldukça güçlü anti-inflamatuarlardır. Lipoksinlerin aktiviteleri, lökotrienler, trombosit aktive

edici faktör (PAF) ve prostanoidler gibi başlıca proinflamatuvar olan diğer lipid mediyatörlerinin çoğu ile kontrast oluşturur. Lipoksinlerin, özellikle de LXA₄'ün, endojen proinflamatuvar mediyatörler için in vitro ve in vivo olarak güçlü bir karşı düzenleyici sinyalleri olduğu ve bu özelliğiyle lökosit bağımlı inflamasyonu inhibe ettiği bilinmektedir (Serhan, 1997). LXB₄ ise, kimyasal ve biyolojik olarak daha az stabil olup, in vitro olarak hızla izomerlerine dönüştüğü için LXA₄ kadar geniş çalışılmamıştır (Maddox ve ark., 1998).

LXA₄, PMN'lerin kemotaksisini, bunların endotelial hücreler aracılığıyla adezyonunu ve transmigrasyonunu inhibe ederek ve vasküler geçirgenliği azaltarak inflamasyon bölgesine yeni PMN'lerin girişini seçici olarak durdurmaktadır (Soyombo ve ark., 1994). Nötrofil degranülasyonunu indüklemeyen veya diğer reaktif oksijen türlerini serbest bırakmadan (Jozsef ve ark., 2002), inflamasyonun çözülmesi ve yara iyileşmesi için gerekli olan monositlerin inflamatuvar olmayan infiltrasyonunu desteklemektedir (Maddox ve Serhan, 1996). LXA₄, inflamasyon bölgesine PMN göçünü sınırlamakta ve PMN'lerin apoptosisini desteklemektedir. Aynı zamanda, monositlerin bir flogistik (ısı veya ateş üreten) fenotipten; apoptotik PMN'leri etkin bir şekilde ortadan kaldıran ve inflamasyon bölgesinin temizlenmesini sağlayan, fizyolojik olmayan bir fenotipe dönüşümünü aktive etmektedir (Kantarci ve Van Dyke, 2005a; Van Dyke, 2011). Bu özellikleriyle lipoksinler PMN ve PMN aracılı doku hasarı için esas olarak bir frenleme sinyalidir. Lipoksinlerin monositler üzerine olan etkileri de konak koruyucu olup inflamasyonun çözülmesini desteklemektedir. Ayrıca LXA₄, PMN'lerdeki LTB₄ üretimini de inhibe etmekte, anjiyojenezi ve endotelial hücrelerin göçünü de engellemektedir (Levy ve ark., 2001; Fierro ve ark., 2002). LXA₄'ün biyoetkileri LXA₄ reseptörü (ALXR) olarak adlandırılan yüksek afiniteli reseptör aracılığıyla olmaktadır. ALXR'nin aktivasyonu nötrofillerde ve monositlerde farklı cevaplara yol açmaktadır. LXA₄ nötrofillerde kemotaksisi, adezyonu, transmigrasyonu, degranülasyonu ve süperoksit üretimini inhibe ederken; monositlerde ise monositin laminine adezyonunu ve kemotaksisini artırmaktadır (Devchand ve ark., 2003).

Lipoksin düzeylerindeki değişiklikler çeşitli hastalıkların patofizyolojisiyle ilişkilendirilebilir. Lipoksinlerin; glomerulonefrit (O'Meara ve Brady, 1997), iskemi (Leonard ve ark., 2002), kistik fibrozis (Karp ve ark., 2005), akut plörezi (Paul-Clark

ve ark., 2004), astım (Levy ve ark., 2005), periodontitis (Pouliot ve ark., 2000) ve pulmoner, deri, göz ve gastrointestinal inflamasyon gibi birçok kronik hastalık ve durumla ilişkili olduğu, lipoksinlerin ve ATL'lerin metabolik olarak kararlı analoglarının bu inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir (Schottelius ve ark., 2002; Serhan, 2005). LXA₄'ün periodontal hastalıklar için koruyucu bir rol oynadığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (Serhan, 2004; Kantarcı ve Van Dyke, 2005b; Kantarcı ve ark., 2006). İn vitro bir çalışmada, eksojen LXA₄ uygulamasının, doza bağımlı bir şekilde inflamatuvar sitokinlerin oluşumu ve periodontal hastalık için önemli bir belirteç olan kemik rezorpsiyonu üzerinde inhibitör etki gösterdiği görülmüştür (Li ve ark., 2009). Fare modellerinde yapılan bir çalışmada, kararlı LXA₄ analoglarının uygulanmasının, *P.gingivalis* kaynaklı nötrofil akışını, COX-2 ekspresyonunu ve PGE₂ salınımını önemli ölçüde engelleyerek enfeksiyonun daha fazla yayılmasını önlediği gösterilmiştir (Pouliot ve ark., 2000). Ayrıca aşırı LXA₄ eksprese eden 15-LOX transgenik tavşanlarda yapılan bir çalışmada da *P.gingivalis* ile enfeksiyon sonrası oluşan bağ dokusu ve kemik kaybının kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Serhan ve ark., 2003). Lokalize agresif periodontitisli bireylerden alınan DOS örneklerinde PGE₂, LTB₄ ve LXA₄ tespit edilmiş ve ayrıca alınan kan örneklerinden elde edilen nötrofillerin LXA₄ üretirken, sağlıklı bireylerin üretmediği gözlenmiş ve bu molekülün periodontal hastalıkta rol oynadığı gösterilmiştir (Pouliot ve ark., 2000). Kronik periodontitisli bireylerde yapılan bir çalışmada ise alınan DOS örneklerinde LXA₄ seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Tarannum ve Faizuddin, 2017b). Lipoksinlerin özellikle de LXA₄'ün anti-inflamatuvar ve ileri basamak çözücü bir mediatör olması nedeniyle periodontal inflamasyon için koruyucu bir rol aldığı düşünülmektedir.

2.7. Dişeti Oluğu Sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı (DOS); dişetin ekstrasellüler sıvısı olup, bazal membranı ve birleşim epitelini katederek dişeti oluğu içerisinden ağız boşluğuna açılan serum kaynaklı bir biyolojik sıvıdır (Ebersole, 2003). DOS oluşumunun ozmotik basıncın oluşumu ve iltihabi durumun başlamasıyla birlikte meydana geldiği bildirilmiştir. Subgingival dental plaktaki bakteri ürünleri bazal membrana diffüze olarak ozmotik basıncı artırır. Ozmotik basıncın artmasıyla da doku sıvısı bazal membranı ve

birleşim epitelini aşarak dişeti oluşuna itilir. İnflamatuar yanıtın başlamasıyla birlikte ise bu sıvı inflamatuvar bir eksüda halini almaktadır (Alfano, 1974; Alfano ve ark., 1976).

Sağlıklı dişeti oluşunda DOS çok az miktarlarda bulunmakla birlikte inflamasyon sırasında akışı artmakta ve bileşimi transüdüdan iltihaplı bir eksüdaya dönüşmeye başlamaktadır. DOS miktarının periodontal inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (Löe ve Holm-Pedersen, 1965; Griffiths, 2003). DOS akışı, gingivitis ve periodontitis gibi inflamatuvar periodontal hastalıklarda, dişetin mekanik stimülasyonunda, oral kontraseptif ilaçların kullanımında, ovulasyon, menstruasyon ve hamilelik gibi durumlarda artmaktadır (Carranza ve ark., 2015).

DOS; hücresel elemanları (deskuame epitel hücreleri, lökositler, bakteriler), elektrolitleri (potasyum, sodyum, kalsiyum), organik bileşenleri (karbonhidrat, protein, lipid), bakteriyal metabolik ürünleri (laktik asit, üre, hidroksiprolin, endotoksin, sitotoksik maddeler ve antibakteriyal faktörler), sitokinleri, immünglobinleri ve konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim inhibitörleri ni (asit fosfataz, alkalın fosfataz, pirofosfat, β -glukoronidaz, lizozom, hyaluronidaz, proteolitik enzimler ve laktik dehidrojenaz) içermektedir. (Cimasoni, 1983; Uitto, 2003).

DOS, dişeti oluşunun yıkanarak temizlenmesini sağlamakta ve içerdiği enzimler sayesinde antibakteriyel özellik göstermektedir (Griffiths, 2003). İzolasyon etkisinden dolayı dış ortamdaki maddelerin periodontal cebe kolaylıkla geçmesini önlemektedir (Goodson, 2003). Bu etkilerinden dolayı dişeti için koruyucu bir rol üstlenmektedir. Ayrıca yapıştırıcı plazma proteinleri içermesi nedeniyle birleşim epitelinin dişe adezyonunu kuvvetlendirmektedir (Delima ve Van Dyke, 2003).

Konak savunma mekanizmasında önemli bir rol oynayan DOS, farklı durumlarda salınımı ve içerdiği bileşenler sebebiyle son zamanlarda periodontal hastalık gelişimiyle ilgili önemli bilgiler vermektedir. İnflamasyon durumunda uğradığı değişimlerden dolayı DOS içeriğinin incelenmesi, periodontal hastalık aktivitesini izlemek ve bölgedeki inflamatuvar değişimleri saptamak için kullanılan güvenilir bir kaynaktır (Uitto, 2003). DOS'ta bulunan biyokimyasal mediatörlerin

incelenmesi, periodontal dokuların biyolojik durumunun saptanmasında ve periodontal tedaviden sonraki iyileşmenin değerlendirilmesinde tanısai bir değere sahiptir (Kinane, 2000).

DOS toplanması için; dişeti oluğu yıkama tekniği, kapiller tüp, mikropipetler ve kağıt şeritlerin kullanılması gibi birçok yöntem kullanılmaktadır (Goodson, 2003). Kağıt şeritler ile DOS toplama yöntemi oluk içi ve oluk dışı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Cimasoni, 1983). Bu teknik diğer yöntemlere göre; her bölgede uygulanabilirliği, kullanımının kolay ve hızlı olması ve en az travmatik olması gibi avantajlara sahiptir (Griffiths, 2003). DOS invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, örnek alınan diş bölgesine özgü içerdii biyokimyasal parametreler ve bu bölgede inflamasyon ve sağlık durumundaki konak cevabını yansıtmaması nedeniyle periodontal yıkımın değerlendirilmesinde ideal bir kaynak olarak kullanılmaktadır.

2.8. Tükürük

Tükürük, major ve minör tükürük bezlerinin salgılarının yanı sıra bakteri, yiyecek artıkları, epitelyum hücreleri, DOS, mideden gelen asidik sıvılar, enzimler ve hormonlar gibi tükürük kaynaklı olmayan sıvılardan da oluşan ağız içindeki bileşik sıvının genel adıdır. Tükürük renksiz, hafif bulanık, az kıvamlı mukozal bir sıvıdır ve insanda günde ortalama olarak 1-1,5 lt miktarında salgılanmaktadır (Kaufman ve Lamster, 2002).

Tükürüğün %99,5'i su ve %0,5'i ise organik ve inorganik maddelerden oluşmaktadır. Organik kısmın büyük bölümü; protein, glikoprotein, lipidler, bazı gamaglobulinler, serum albumin ve enzimler tarafından oluşturulurken, daha az bölümü de glikoz, üre ve kreatinden oluşmaktadır. İnorganik kısmı ise; sodyum, kalsiyum, fosfat, potasyum, magnezyum, klor ve bikarbonatlar gibi elektrolitlerden oluşmaktadır (Carranza ve ark., 2015).

Tükürük tad alma ve konuşma fonksiyonlarına yardımcı olmada, besinlerin hazırlanması ve sindirilmesinde, tamponlama, remineralizasyon, antimikrobiyal etkinlik ve mukozal bütünlüğünün sağlanması önemli bir rol oynamaktadır. Tükürük dental plak ve diştaşı oluşum mekanizmasında görev alırken, tükürük akış hızı ve içerisindeki bileşenlerin oranı periodontal hastalık ve çürük oluşumunda önemli bir etkiye sahiptir.

Tükürük; kolay ve invaziv olmayan bir şekilde elde edilebilmesi, enfeksiyonun riskinin düşük, maliyetinin ucuz olması ve lokal olarak mikrobiyal ve konak cevabını gösteren biyokimyasal mediatörleri içermesinden dolayı periodontal hastalık için önemli bir diagnostik belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Kaufman ve Lamster, 2000; Özmeriç, 2004).

Bu tezin amacı; periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde DOS ve tükürük LXA₄, PGE₂ ve LTB₄ seviyelerini tespit etmek ve bu seviyelerin klinik parametreler ile ilişkisini karşılaştırmaktır. Ayrıca, kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası bu mediatörlerin seviyelerini yeniden değerlendirerek, periodontal tedavinin LXA₄ seviyeleri üzerindeki etkisini PGE₂ ve LTB₄ seviyeleri ve klinik parametreler ile karşılaştırarak belirlemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Ekim 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran toplam 20 birey dahil edildi. Çalışmanın protokolü 1975'de yayınlanan 2002'de revize edilen Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017/117 karar no ile onaylandı (Toplantı tarihi 05.10.2017). Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler, araştırmanın içeriği ve yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edenlere bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Hasta popülasyonu, Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na çeşitli periodontal şikayetlerle başvuran hastalar arasından, yapılan klinik muayene ve radyografik değerlendirmeler sonucunda kronik periodontitis tanısı konulan bireyler ile periodontal açıdan sağlıklı bireyler tarafından oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin seçiminde dikkat edilen kriterler;

- 1) Kooperasyonun iyi olması
- 2) Son 6 ay içinde immun sistemi veya iltihabi yanıtı etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış olması
- 3) Mevcut periodontal durumlarının etkilenmemesi için son 6 ay içerisinde hiçbir periodontal tedavi görmemiş olması
- 4) Sigara alışkanlığının bulunmaması
- 5) Herhangi bir sistemik hastalığının olmaması
- 6) 3. molar dişler hariç minimum 20 adet dişinin bulunması
- 7) Radyoterapi, kemoterapi almamış olmaları
- 8) Ortodontik tedavi görmüyor olmaları
- 9) Periodontal cerrahi geçirmemiş olmaları
- 10) Periodontal yıkıma yol açabilecek herhangi bir parafoksiyonel alışkanlığa sahip olmamaları.
- 11) Hamilelik-emzirme ve menopoz döneminde bulunmamalarıdır.

Çalışmaya, kronik periodontitis grubuna dahil edilen bireyler aşağıdaki kriterlere uygun olarak seçilmiştir:

- 1) Bireylerin klinik incelemelerinde dişeti inflamasyonu, 3 mm'nin üzerinde cep derinliği ve en az 5 mm ataşman kaybı, alveolar kemik yıkımı gibi kronik periodontitisin klinik ve radyografik belirtilerinin izlenmesi,
- 2) Bireylerin periodontal ve radyografik muayenelerinde alveolar kemik yıkımının tüm ağzın en az % 30'unun etkilenmiş olması.

Çalışmaya periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna dahil edilecek bireylerin seçiminde dikkate alınan kriterler aşağıda belirtildiği şekilde oluşturulmuştur:

- 1) Bireylerin dişetinde inflamasyon olmaması,
- 2) Bireylerin radyografik muayenelerinde alveolar kemik yıkımının olmaması,
- 3) Bireylerin periodontal muayenelerinde ataşman kaybının olmamasıdır.

Çalışmaya gönüllü olur onayı vermeyenler ve başlangıçta çalışmaya katılan fakat çalışmanın herhangi bir zamanında dahil edilme kriterleri dışına çıkan ve/veya tedavi takibi yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Çalışma grupları

Çalışmamızda toplam 20 birey yer aldı. Bu bireyler kronik periodontitis ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

1- Kronik periodontitis grubu (KP); sistemik yönden sağlıklı, klinik ve radyolojik incelemeler sonucunda kronik periodontitis teşhisi konulan ve yaşları 28 ile 54 (42.33 ± 11.28) arasında değişen 10 (6 erkek, 4 kadın) bireylerden,

2- Kontrol grubu ise, sistemik ve periodontal yönden sağlıklı yaşları 25 ile 65 (38.22 ± 14.49) arasında değişen 10 (4 erkek, 6 kadın) bireylerden oluştu.

3.3. Klinik Parametreler

Her bir bireyin periodontal durumunu saptamak amacı ile klinik olarak plak indeksi (PI) (Silness ve Løe,1964), gingival indeks (GI) (Løe ve Silness,1963), sondalanabilen cep derinliği (SD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri ve radyografik değerlendirmeler yapıldı. Kontrol grubunda başlangıçta, KP grubunda ise başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviler sonrası 1. ayda klinik

ölçümler alınarak kaydedildi. Klinik parametreler Williams sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, A.B.D) kullanılarak dişlerin altı yüzeyinden kaydedildi. Öncelikle her bir dişin altı yüzeyinden alınan indeks değerleri toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin; daha sonra da bu değerlerin toplanıp ortalaması alınmasıyla da bireyin Pİ, Gİ, SD ve KAS değerleri elde edildi. Klinik indeks skorları aşağıda belirtilen şekilde değerlendirildi.

a) Plak indeksi

0: Bakteri plağı yok.

1: Dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde tutunmuş ince bir film tabakası şeklinde çıplak gözle fark edilemeyen ancak sond ucunun gezdirilmesiyle ile belirlenebilen plak varlığı.

2: Dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde çıplak gözle görülebilen orta derecede bir film tabakası şeklinde plak varlığı.

3: Dişeti ve diş yüzeyinde yoğun derecede plak birikimi.

b) Gingival indeks

0: İnflamasyon durumu yok, sağlıklı dişeti.

1: Hafif derece inflamasyona bağlı olarak dişetinde renk değişikliği ve ödem mevcut, ancak sondlamada kanama yok.

2: Orta derecede inflamasyona bağlı olarak dişetinde kızarıklık, ödem ve sondalamada kanama mevcut.

3: Şiddetli derecede inflamasyona bağlı olarak dişetinde belirgin bir şekilde kırmızılık, ödem ve ülserasyonlar mevcut ve spontan kanamaya eğilim var.

c) Sondlama derinliği

Williams periodontal sondu cep tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilerek, marjinal dişeti kenarından sondalanabilen cep tabanı arasına kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçüldü ve kaydedildi.

d) Klinik ataşman seviyesi

Williams periodontal sondu cep tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilerek, mine-sement sınırından sondalanabilir cep tabanına kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçüldü ve kaydedildi.

3.4. Periodontal Tedavi

Kronik periodontitis teşhisi konulan bireylere ağız bakım eğitimi (fırçalama tekniğini ve ara yüz temizliğini içeren ağız bakım talimatları), diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinden oluşan cerrahi olmayan başlangıç periodontal tedavisi uygulandı. Kretuar ve ultrasonik cihazlarla diş yüzeyi temizliği yapıldıktan sonra her bir yarım çenedeki dişler için farklı seanslarda lokal anestezi altında küretler (Gracey ve Universal) kullanılarak kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemi gerçekleştirildi ve belli aralıklarla bu işleme devam edildi. Tüm mekanik cerrahi olmayan periodontal tedaviler bittikten 1 ay sonra hastalar kontrole çağrıldı ve tespit edilen problemlerli bir bölge yoksa DOS ve tükürük örneği alımı tekrarlandı ve klinik ölçümler yapıldı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylere detaylı oral hijyen eğitimi verildi.

Tüm periodontal tedaviler ve indeks ölçümleri aynı hekim (E.T.) tarafından yapıldı.

3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

DOS örnekleri, sondlamaya bağlı gerçekleşen kanama ile kontamine olmaması için klinik indeksler alındıktan 1 gün sonra toplandı. DOS toplama işlemi tüm gruplarda tek bir diş bölgesinden birer dakika arayla 2 örnek alınacak şekilde gerçekleştirildi. Sağlıklı grupta tükürük kontaminasyonunun en aza indirmek amacıyla inflamasyon belirtilerinin de bulunmadığı üst çene ön dişler bölgesi seçildi. Periodontitis grubunda ise radyografide kemik kaybı gözlemlenen, klinik inflamasyon belirtileri bulunan ve SD ve KAS ≥ 5 mm olan ve tedaviye iyi cevap verebileceği düşünülen tek köklü (ön veya premolar) diş bölgeleri seçildi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.ayda aynı bölgelerden tekrar DOS örneği elde edildi. Örnek alınmadan hemen önce diş yüzeyindeki supragingival plak ve yumuşak eklentiler dişeti marjinine dokunulmadan pamuk peletler yardımıyla dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Bölgenin izolasyonu pamuk rulolarla sağlandıktan sonra tükürük kontaminasyonunun engellenmesi için hava spreyi ile belli bir uzaklıktan hafif

bir kurutma işlemi yapıldı. Daha sonra standart emici kağıt şeritler (Periopaper®, Proflow Inc., Amityville, NY, USA) aproksimal bölgelerde periodontal cebin girişine hafif bir direnç hissedilecek şekilde yerleştirilerek 30 sn süresince bekletildi. Kan ve tükürük ile kontamine olan kağıt şeritler değerlendirmeye alınmadı. Buharlaştırma riskinin önlenmesi amacıyla örnek alınır alınmaz kağıt şeritler DOS hacminin belirlenmesi için Periotron 8010 (Oraflow Inc, Plainview, NY, USA) cihazı ile değerlendirildi. Her hacim tayininden önce üretici firmanın tavsiyesi doğrultusunda periotronun elektrotları önce alkollü ve daha sonra kuru bir gazlı bezle silinerek kurutuldu. Her ölçüm öncesi kuru bir kağıt şerit ile periotronda '0' skoru kontrol edildi. Böylece iki okuma işlemi arasında elektrotların tamamen kuru olması sağlanarak cihazın kalibrasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen periotron skorları bilgisayar programı aracılığı ile mikrolitre (µl) birimine çevrilip kaydedildi. Her hasta için elde edilen 2 ölçümün ortalaması alınarak, bir hasta için ortalama DOS hacmi belirlendi. Alınan DOS örnekleri, her bir tüpte 2 kağıt şerit olacak şekilde eppendorf tüplerine yerleştirildi ve analiz edilene kadar -20 °C de saklandı.

3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan başlangıçta ve kronik periodontitisli bireylerden tedavi sonrası 1.ayda uyarılmamış tükürük örnekleri toplandı. Tükürük örnekleri klinik ölçümler yapılmadan ve sabah saatlerinde 1-2 saatlik açlık durumu olan bireylerden alındı. Uyarılmamış tükürük örneği toplamak amacıyla hastalar rahat bir ortamda dik bir şekilde oturtuldu ve ağızlarını distile suyla çalkalayıp tükürükten sonra, ağızdaki tükürüklerini yutmaları istendi. 5 dk beklendikten sonra, hastalara falcon tüpü verilerek ağızlarında biriken tükürüğü 5 dk boyunca tükürmeleri söylendi (Sanchez ve ark., 2013a). Tükürük akış hızının hesaplamak için, toplanan tükürük mililitre olarak ölçülüp, dakikaya bölünerek mL/dk olarak hesaplandı. Tükürük akış hızı hesaplandıktan sonra, toplanan tükürükten 1.5 ml'lik kısmı ependorf tüplerine aktarılıp, örnekler analiz edilene kadar -20 °C'de derin dondurucuya bırakıldı.

3.7. Biyokimyasal İşlemler

DOS ve tükürük örneklerindeki LXA₄, PGE₂ ve LTB₄ seviyelerinin belirlenmesi işlemi İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda "Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

3.7.1. DOS ve tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması

DOS örneklerine 200 mikrolitre PBS-T (%0.05 Tween 20 ve Fosfat Buffer Saline karışımı) eklendikten sonra 240 rpmde 15 dakika orbital çalkalayıcı üzerinde bekletilip 4°C'de 5000 rpmde 3 dk santrifüj edildi. 200 mikrolitre daha PBS-T eklendikten sonra 1 gece beklenip ertesi gün 4°C'de 2 dakika 13000 rpmde santrifüj edildi.

Tükürük örnekleri 5000 rpmde 10 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı eppendorf tüplere alındı.

3.7.2. LXA₄ analizi

LXA₄ antikoruna ile kaplı kuyucuklara DOS ve tükürük örnekleri pipetlendi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek bir saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik elisa cihazında LXA₄ elisa kiti (referans no:DZE201120613, lot:201902, Sunred bio, China) kullanıldı.

3.7.3. PGE₂ analizi

PGE₂ antikoruna ile kaplı kuyucuklara DOS ve tükürük örnekleri pipetlendi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek bir saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında

PGE₂ ELISA kiti (referans no:DZE201125292, lot:201902, Sunred bio, China) kullanıldı.

3.7.4. LTB₄ analizi

LTB₄ antikoruna ile kaplı kuyucuklara dos ve tükürük örnekleri pipetlendi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek bir saat 37°C’de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C’de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm’de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında LTB₄ ELISA kiti (referans no:DZE20112154, lot:201902, Sunred bio, China) kullanıldı.

3.7.5. DOS Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Standart absorbans eğrisine göre birim/ml cinsinden elde edilen ELISA konsantrasyonları dilüsyon katsayısıyla çarpılarak gerçek konsantrasyon değerleri birim/μl cinsinden elde edildi. *Dilüsyon katsayısı* hesaplanırken şu formül kullanıldı:

$$\frac{\text{Toplam DOS hacmi } (\mu\text{l}) + \text{Eklenen PBS-T (400 } \mu\text{l})}{\text{Toplam DOS hacmi } (\mu\text{l})}$$

DOS değerlerinin konsantrasyon ve total miktarları aşağıdaki formüller üzerinden hesaplandı.

Konsantrasyon (Birim/μl):

$$\frac{\text{ELISA değeri (Birim/ml)} \times \text{Dilüsyon Katsayısı } (\mu\text{l})}{1000}$$

Total Miktar (Birim/30s):

$$\frac{\text{ELISA değeri (Birim/ml)} \times (\text{Toplam DOS hacmi } (\mu\text{l}) + \text{Eklenen PBS-T (400 } \mu\text{l)})}{1000 \times 2 \text{ (kağıt şerit sayısı)}}$$

3.8. İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maximum) biçiminde gösterilirken, kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi.

Sağlıklı kontrol grubu ile kronik periodontitis grubu arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirilirken kadın erkek dağılımının benzer olup olmadığı Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testiyle incelendi. Gruplar içerisinde klinik ölçümler, DOS markerleri ve tükürük markerlerinin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle araştırıldı.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirilirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi. Kronik periodontitis grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası DOS ve tükürük markerlerine ilişkin ortalama değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Bağımlı t-testiyle incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı klinik ölçümler, DOS markerleri ve tükürük markerleri yönünden farkın önemliliği ise Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Mevcut çalışmada olası tüm çoklu karşılaştırmalarda $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 20 bireyin (10 kronik periodontitisli birey, 10 sağlıklı birey) gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında yer alan bireylerin demografik özellikleri

	Sağlıklı (n=10)	Kronik periodontitis (n=10)	p-değeri
Yaş (yıl)	38.22±14.49	42.33±11.28	0.512†
Cinsiyet			0.369‡
<i>Kadın</i>	6 (60%)	4 (40%)	
<i>Erkek</i>	4 (40%)	6 (60%)	

† Student’s t testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi.

Çalışmamızda sağlıklı grupta yer alan bireylerin (6 kadın, 4 erkek) yaş ortalamaları 38.22±14.49 iken; kronik periodontitisli bireylerin (4 kadın, 6 erkek) yaş ortalamaları 42.33±11.28 olarak bulundu. İki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak bir fark görülmedi (sırasıyla, p=0.512; p=0.369) (Tablo 4.1).

4.1. Klinik Bulgular

Çalışma gruplarına ait tüm ağız ve örnek dişe ait Pİ, Gİ, SD ve KAS değerleri ile DOS hacimleri ve tükürük akış hızı değerleri ve grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar tablo 4.2’de gösterildi.

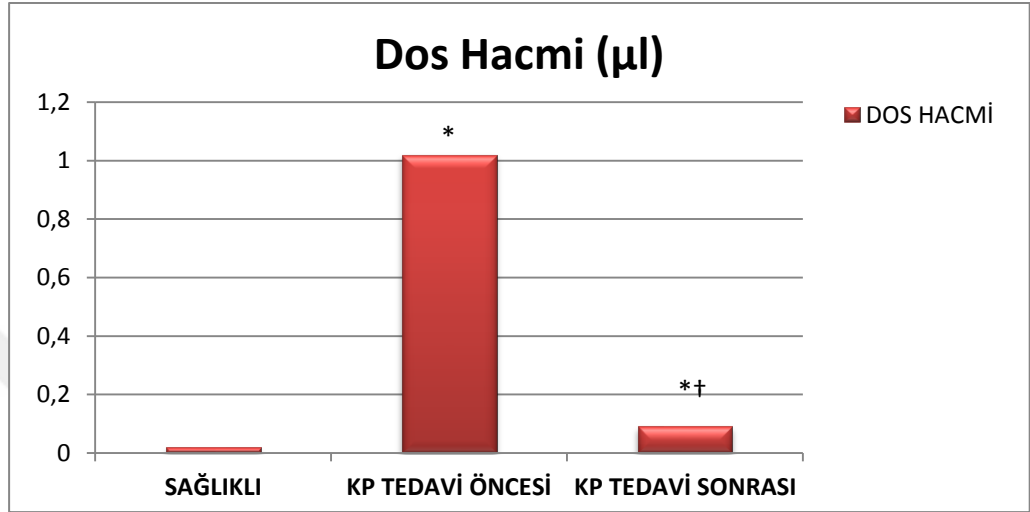
Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre tüm ağız ve örnek dişe ait Pİ, Gİ, SD ve KAS değerleri KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Ayrıca bu değerler KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gösterdi. (p=0.003). Tüm ağız ve örnek dişe ait Pİ ve Gİ değerleri ise KP grubunda tedavi sonrasında sağlıklı gruba göre anlamlı derece daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.013; p=0.036). Tüm ağız ve örnek dişe ait SD ve KAS değerleri, KP grubu tedavi sonrasında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001).

Tablo 4.2: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında klinik ölçümlerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması [median (min-max)]

	Sağlıklı	Kronik periodontitis		p- değeri S-TO	p- değeri TO-TS	p- değeri S-TS
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası			
Tüm ağız						
<i>PI</i>	0.27 (0.10-0.40)	1.76 (1.64-2.26)	0.36 (0.22-1.15)	<0.001*	0.008*	0.013*
<i>GI</i>	0.15 (0.06-0.22)	1.52 (1.37-1.82)	0.26 (0.14-0.84)	<0.001*	0.008*	0.036*
<i>SD</i>	1.27 (1.13-1.39)	2.88 (2.53-4.42)	2.16 (1.66-3.08)	<0.001*	0.008*	<0.001*
<i>KAS</i>	1.27 (1.13-1.39)	4.57 (3.58-7.23)	3.55 (3.10-6.73)	<0.001*	0.008*	<0.001*
Örnek diş						
<i>PI</i>	0.10 (0.00-0.33)	1.50 (1.16-2.50)	0.36 (0.22-1.15)	<0.001*	0.007*	0.017*
<i>GI</i>	0.00 (0.00-0.16)	1.66 (1.00-2.33)	0.26 (1.14-0.84)	<0.001*	0.007*	0.003*
<i>SD</i>	1.22 (1.00-1.33)	3.83 (3.16-4.83)	2.16 (3.08-1.66)	<0.001*	0.008*	<0.001*
<i>KAS</i>	1.22 (1.00-1.33)	4.83 (1.00-1.33)	3.55 (3.10-6.73)	<0.001*	0.007*	<0.001*
DOS hacmi	0.02 (0.01-0.11)	1.02 (0.37-1.25)	0.09 (0.01-0.20)	<0.001*	0.008*	0.032*
Tükürük akış hızı	0.60 (0.40-0.90)	0.55 (0.35-1.40)	0.60 (0.40-1.20)	0.593	0.722	0.688

*p <0.05 anlamlı kabul edildi. S-TO: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi öncesi ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar, TO-TS: Kronik periodontitis grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar; S-TS: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi sonrası ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar. Grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon işaret testi, gruplar arası karşılaştırmalar ise Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Gruplar arasında DOS hacimleri karşılaştırıldığında KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek düzeyde tespit edildi ($p<0.001$). Aynı zamanda KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gözlemlendi ($p=0.003$). Ayrıca DOS hacmi KP grubunda tedavi sonrasında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.032$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. DOS hacimlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

*Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

†Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

Gruplar arasında tükürüş akış hızı değerlendirildiğinde hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

4.2. Biyokimyasal bulgular

Çalışma gruplarına ait tükürük konsantrasyonları, DOS konsantrasyonları ve total miktarlarındaki LXA_4 , PGE_2 ve LTB_4 değerlerinin ortalamaları ayrı ayrı tablolarda verilerek gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Gruplara göre olguların tükürük konsantrasyonlarına ilişkin sonuçlar Tablo 4.3 ve Şekil 4.2-4.3'te gösterildi.

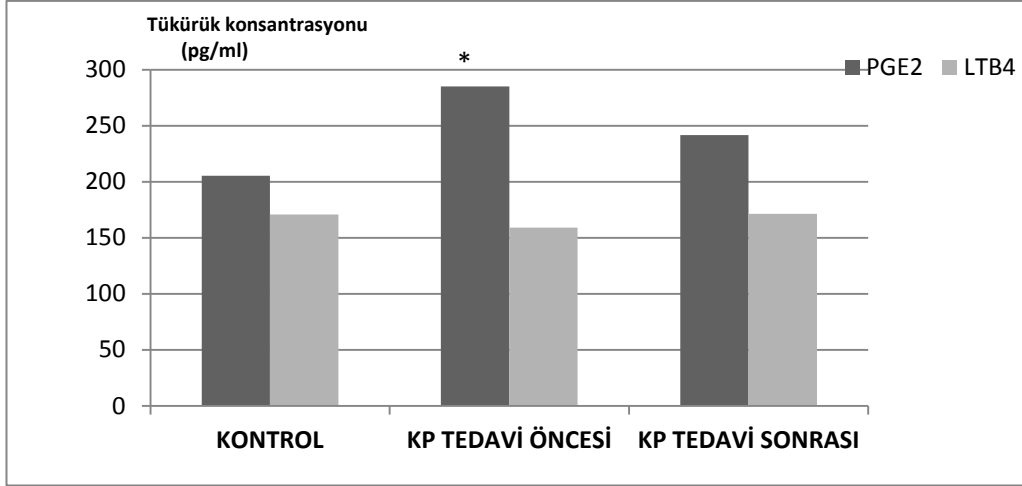
Tablo 4.3: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında tükürük parametrelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (ort ± std. sapma)

	Sağlıklı	Kronik periodontitis		p- değeri S-TO	p- değeri TO-TS	p- değeri S-TS
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası			
PGE₂ (pg/ml)	205.40±65.20	285.10±60.20	241.70±85.00	0.017*	0.310	0.327
LTB₄ (pg/ml)	170.80±61.00	159.20±38.50	171.50±47.40	0.639	0.398	0.978
LXA₄ (ng/ml)	36.58±12.48	59.06±23.11	53.24±19.99	0.025*	0.523	0.054

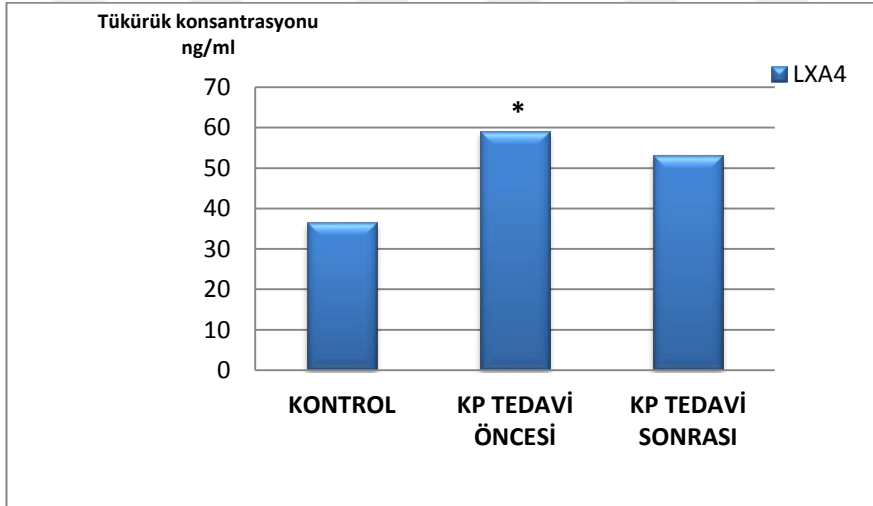
*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi. S-TO: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi öncesi ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar, TO-TS: Kronik periodontitis grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar; S-TS: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi sonrası ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar. Grup içi karşılaştırmalar bağımlı t-testi, gruplar arası karşılaştırmalar ise student's t testi ile yapıldı.

Çalışmamız tükürük örnekleri incelendiğinde PGE₂ seviyeleri KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.017). KP grubunda tedavi sonrası PGE₂ seviyeleri azalma göstermiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.310). Aynı zamanda KP grubu tedavi sonrası ile sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,327) (Tablo 4.3, Şekil 4.2).

Tükürük LTB₄ seviyeleri incelendiğinde gruplar arasında benzer seviyelerde tespit edildi ve istatistiksel olarak hiçbir grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0.05) (Tablo 4.3, Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tükürük PGE₂ ve LTB₄ konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması
*Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)



Şekil 4.3. Tükürük LXA₄ konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması
*Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Tükürük LXA₄ seviyeleri incelendiğinde KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0.025) (Tablo 4.3, Şekil 4.3). KP grubunda tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0.523). Aynı zamanda KP grubu tedavi sonrası ile sağlıklı grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.054).

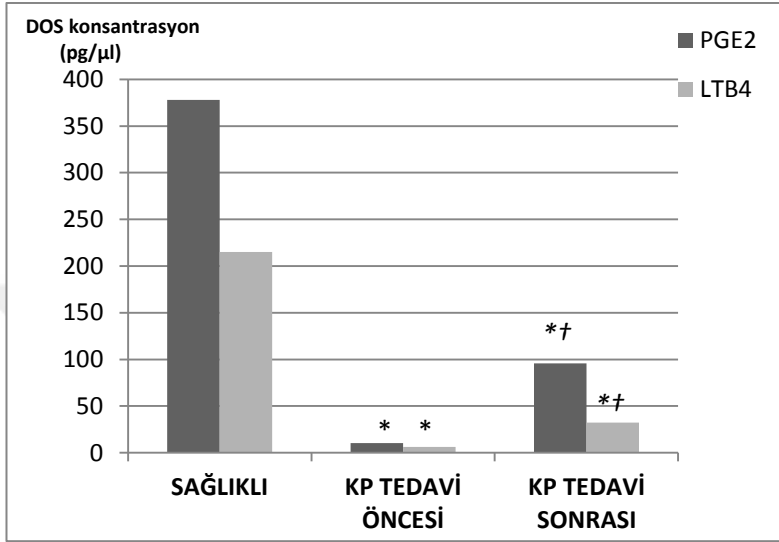
Gruplara göre olguların DOS konsantrasyonlarına ilişkin ölçümleri tablo 4.4 'te gösterildi.

Tablo 4.4: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında biyokimyasal parametrelerin DOS'taki konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılması [medyan (min-max)]

	Sağlıklı	Kronik periodontitis		p-değeri S-TO	p-değeri TO-TS	p-değeri S-TS
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası			
PGE₂ (pg/μl)	378 (70.00-1354.00)	10.20 (5.97-21.16)	95.70 (21.00-740.10)	<0.001*	<0.001*	0.034*
LTB₄ (pg/μl)	215 (35.00-1160.00)	6.14 (3.23-15.63)	32.4 (20.60-282.10)	<0.001*	<0.001*	0.008*
LXA₄ (ng/μl)	67,2 (9.40-439.80)	1,08 (0.52-1.88)	8.37 (3.14-67.89)	<0.001*	<0.001*	0.010*

*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi. S-TO: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi öncesi ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar, TO-TS: Kronik periodontitis grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar; S-TS: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi sonrası ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar. Grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon İşaret testi, gruplar arası karşılaştırmalar ise Mann Whitney U testi ile yapıldı.

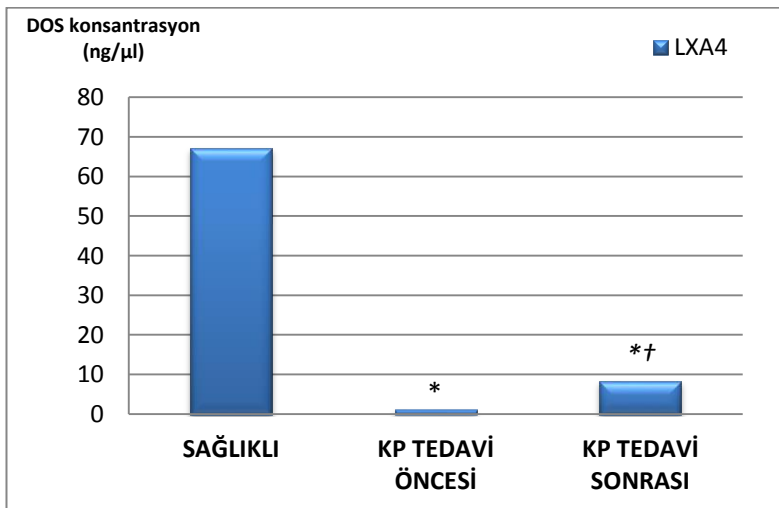
Çalışmamızda DOS konsantrasyonlarına ilişkin ölçümler incelendiğinde PGE₂, LTB₄ ve LXA₄ konsantrasyonları KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşük bulundu (p<0,001). Ayrıca KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede artış gösterdi (p<0,001). Tedavi sonrasında ise sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşük seviyelerde bulundu. (p<0.05) (Şekil 4.4 ve 4.5).



Şekil 4.4. PGE₂ ve LTB₄'ün DOS'taki konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

*Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

†Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)



Şekil 4.5. LXA₄'ün DOS'taki konsantrasyonlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

*Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

†Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında biyokimyasal parametrelerin DOS total miktarlarına ilişkin ölçümleri tablo 4.5'te gösterildi.

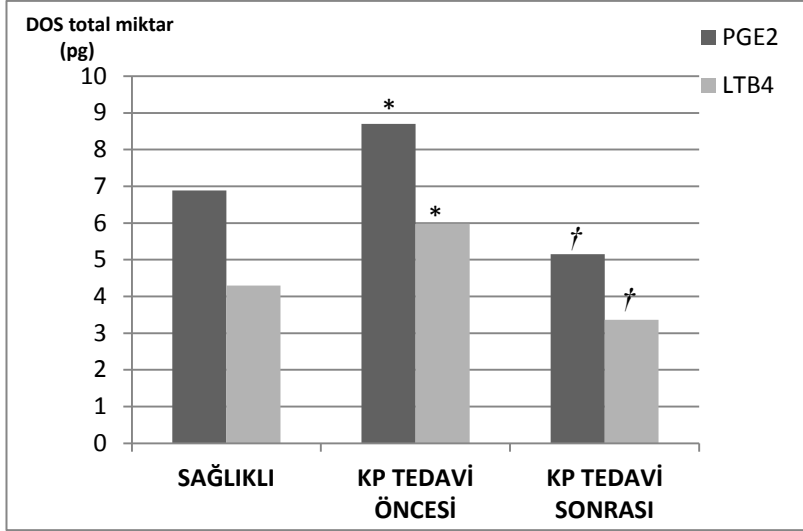
Tablo 4.5: Sağlıklı ve kronik periodontitis gruplarında biyokimyasal parametrelerin DOS total miktarlarının grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılması. (ort ± std. sapma)

	Sağlıklı	Kronik periodontitis		p- değeri S-TO	p- değeri TO-TS	p- değeri S-TS
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası			
Total PGE2 (pg)	6.89±1.57	8.70±2.01	5.15±1.95	0.049*	0.015*	0.055 ^b
Total LTB4 (pg)	4.30±1.08	5.98±1.76	3.36±1.39	0.027*	0.004*	0.129 ^b
Total LXA4 (ng)	1.22±0.52	0.98±0.29	0.72±0.16	0.387 ^b	0.051 ^d	0.008*

*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi. S-TO: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi öncesi ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar, TO-TS: Kronik periodontitis grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar; S-TS: Sağlıklı grup ile kronik periodontitis grubunun tedavi sonrası ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar. Grup içi karşılaştırmalar bağımlı t-testi, gruplar arası karşılaştırmalar ise student's t testi ile yapıldı.

Çalışmamızda DOS total miktarları incelendiğinde DOS total PGE₂ seviyeleri KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi (p=0.049). Ayrıca KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gözlemlendi (p=0.015). KP grubu tedavi sonrası ile sağlıklı grup arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.055) (Şekil 4.5).

DOS total LTB₄ seviyeleri incelendiğinde KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek değerlerde bulundu (p=0.027). Aynı zamanda KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma tespit edildi (p=0.004). KP grubu tedavi sonrası ile sağlıklı grup arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0.129) (Şekil 4.6).

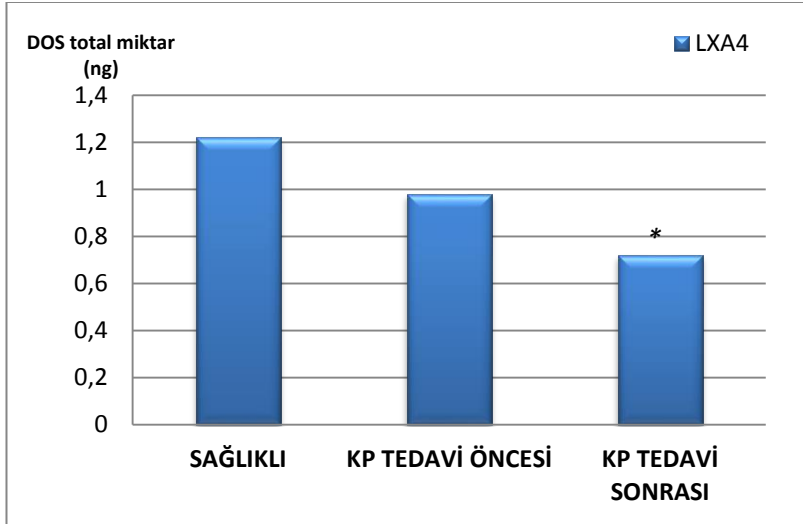


Şekil 4.6. DOS total PGE₂ ve LTB₄ seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

*Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

†Tedavi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

DOS total LXA₄ seviyeleri incelendiğinde KP grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük değerlerde tespit edilmesine rağmen anlamlı bir farklılık görülmedi. (p=0,387). KP grubunda tedavi sonrasında azalma gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.051). KP grubu tedavi sonrasında ise sağlıklı gruba göre anlamlı derece daha düşük değerler gözlemlendi (p=0.008) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. DOS total LXA₄ seviyelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

*Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

4.3. Korelasyonlar

Çalışmamızda tüm çalışma gruplarında tüm ağız ve örnek dişe ait klinik parametreler ile biyokimyasal mediatörler arasındaki korelasyonlar ve klinik parametrelerin ve biyokimyasal mediatörlerin kendi arasındaki korelasyonu incelenmiştir.

Sağlıklı gruba ait tüm korelasyonlar tablo 4.6'da gösterildi.



Tablo 4.6: Sağlıklı grupta klinik ölçümler ve DOS ve tükürükteki biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

		TA GI	TA SD	TA KAS	ÖD PI	ÖD GI	ÖD SD	ÖD KAS	DOS hacmi	Tükürük Akış Hızı	DOS Kons LXA4	DOS Kons PGE2	DOS Kons LTB4	DOS Total LXA4	DOS Total PGE2	DOS Total LTB4	TÜKÜRÜK LXA4	TÜKÜRÜK PGE2	TÜKÜRÜK LTB4	
TA PI	Korelasyon	.958**	.703*	.703*	.745*	0,291	.806**	.806**	.675*	-0,496	-,723*	-0,655	-0,655	-0,303	0,345	-0,050	-0,042	-0,336	-0,311	
	p-değeri †	<0,001	0,035	0,035	0,021	0,447	0,009	0,009	0,046	0,175	0,028	0,055	0,055	0,415	0,364	0,897	0,915	0,376	0,415	
TA GI	Korelasyon		.785*	.785*	.676*	0,240	.706*	.706*	.790*	-0,291	-,711*	-,778*	-,778*	-0,092	0,343	-0,109	-0,075	-0,268	-0,109	
	p-değeri †		0,012	0,012	0,046	0,534	0,034	0,034	0,011	0,447	0,032	0,014	0,014	0,814	0,366	0,781	0,847	0,486	0,781	
TA SD	Korelasyon			1,000**	0,463	-0,126	.691*	.691*	.943**	-0,237	-,824**	-,924**	-,924**	-0,092	0,403	-0,151	0,336	0,092	-0,059	
	p-değeri †			<0,001	0,210	0,748	0,039	0,039	<0,001	0,539	0,006	<0,001	<0,001	0,813	0,282	0,698	0,376	0,813	0,881	
TA KAS	Korelasyon				0,463	-0,126	.691*	.691*	.943**	-0,237	-,824**	-,924**	-,924**	-0,092	0,403	-0,151	0,336	0,092	-0,059	
	p-değeri †				0,210	0,748	0,039	0,039	<0,001	0,539	0,006	<0,001	<0,001	0,813	0,282	0,698	0,376	0,813	0,881	
ÖD PI	Korelasyon					0,470	0,585	0,585	0,500	-0,410	-0,472	-0,568	-0,568	-0,122	0,122	-0,210	-0,140	-0,691*	-0,428	
	p-değeri †					0,201	0,098	0,098	0,170	0,273	0,199	0,110	0,110	0,754	0,754	0,588	0,720	0,039	0,250	
ÖD GI	Korelasyon						0,341	0,341	-0,026	-0,080	-0,090	0,040	0,040	-0,169	-0,010	-0,209	-0,289	-0,627	-0,359	
	p-değeri †						0,369	0,369	0,947	0,837	0,819	0,919	0,919	0,663	0,980	0,589	0,451	0,070	0,343	
ÖD SD	Korelasyon								1,000**	0,608	-0,576	-,791*	-0,562	-0,562	-0,527	0,343	-0,114	0,193	-0,255	-0,659
	p-değeri †								<0,001	0,082	0,105	0,011	0,115	0,115	0,145	0,367	0,770	0,618	0,508	0,054
ÖD KAS	Korelasyon								0,608	-0,576	-,791*	-0,562	-0,562	-0,527	0,343	-0,114	0,193	-0,255	-0,659	
	p-değeri †								0,082	0,105	0,011	0,115	0,115	0,145	0,367	0,770	0,618	0,508	0,054	
DOS hacmi	Korelasyon									-0,216	-,891**	-,975**	-,975**	0,044	0,49	-0,105	0,166	-0,061	-0,035	
	p-değeri †									0,577	<0,001	<0,001	<0,001	0,911	0,181	0,788	0,669	0,876	0,929	
Tükürük Akış Hızı	Korelasyon										0,580	0,092	0,092	,832**	-0,454	-0,261	-0,370	0,067	0,504	
	p-değeri †										0,102	0,813	0,813	0,005	0,220	0,498	0,327	0,864	0,166	
DOS Kons LXA4	Korelasyon											,667*	,667*	0,383	-,783*	-0,267	-0,250	0,050	0,267	
	p-değeri †											0,050	0,050	0,308	0,013	0,488	0,516	0,898	0,488	
DOS Kons PGE2	Korelasyon												1,000**	-0,150	-0,217	0,350	-0,150	0,117	0,050	
	p-değeri †												<0,001	0,700	0,576	0,356	0,700	0,765	0,898	
DOS Kons LTB4	Korelasyon													-0,150	-0,217	0,350	-0,150	0,117	0,050	
	p-değeri †													0,700	0,576	0,356	0,700	0,765	0,898	
DOS Total LXA4	Korelasyon														-0,233	-0,100	-0,617	-0,233	0,400	
	p-değeri †													0,546	0,798	0,077	0,546	0,286		
DOS Total PGE2	Korelasyon																	,767*	0,017	
	p-değeri †																	0,016	0,966	
DOS Total LTB4	Korelasyon																		0,100	
	p-değeri †																	0,546	0,898	
TÜKÜRÜK LXA4	Korelasyon																		,717*	
	p-değeri †																		0,030	
TÜKÜRÜK PGE2	Korelasyon																			
	p-değeri †																			

†Spearman'ın korelasyon testi

* Korelasyon anlamlılık derecesi 0.05 kabul edildi.

**Korelasyon anlamlılık derecesi 0.01 kabul edildi.

Sağlık grupta tüm ağza ait klinik indeklerdeki korelasyonlar incelendiğinde, PI ile GI arasında pozitif korelasyon ($r=0.958$ ve $p<0.001$), PI ile SD ve KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.703$ ve $p=0.035$), PI ile örnek dış PI arasında pozitif korelasyon ($r=0.745$ ve $p=0.021$), PI ile örnek dış SD ve KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.806$ ve $p=0.009$), PI ile DOS hacmi arasında pozitif korelasyon ($r=0.675$ ve $p=0.046$), PI ile DOS LXA₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.723$ ve $p=0.028$), GI ile KAS ve SD arasında pozitif korelasyon ($r=0.785$ ve $p=0.012$), GI ile örnek dış PI arasında pozitif korelasyon ($r=0.676$ ve $p=0.046$), GI ile örnek dış SD ve KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.706$ ve $p=0.034$), GI ile DOS hacmi arasında pozitif korelasyon ($r=0.790$ ve $p=0.011$), GI ile DOS LXA₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.711$ ve $p=0.032$), GI ile DOS PGE₂ ve LTB₄ konsantrasyonları arasında negatif korelasyon ($r=-0.778$ ve $p=0.014$), SD ile KAS arasında bire bir korelasyon ($r=1.000$ ve $p<0.001$), SD ve KAS ile örnek dış SD ve KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.691$ ve $p=0.039$), SD ve KAS ile DOS hacmi arasında pozitif korelasyon ($r=0.943$ ve $p<0.001$), SD ve KAS ile DOS PGE₂ ve LTB₄ konsantrasyonları arasında negatif korelasyon ($r=-0.924$ ve $p<0.001$), SD ve KAS ile DOS LXA₄ konsantrasyonları arasında negatif korelasyon ($r=-0.824$ ve $p=0.006$) gözlemlendi. Sağlıklı grupta örnek dış ait klinik indekslerdeki korelasyonlar incelendiğinde, SD ile KAS arasında bire bir korelasyon ($r=1.000$ ve $p<0.001$), SD ve KAS ile DOS LXA₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.791$ ve $p=0.011$) bulundu.

Sağlıklı grupta DOS hacmiyle DOS PGE₂ ve LTB₄ konsantrasyonları arasında negatif korelasyon ($r=-0.975$ ve $p<0.001$), DOS hacmiyle DOS LXA₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.891$ ve $p<0.001$) görüldü.

Sağlıklı grupta DOS LXA₄ konsantrasyonu ile DOS PGE₂ ve LTB₄ konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon ($r=0.667$ ve $p=0.050$), DOS LXA₄ konsantrasyonu ile DOS total PGE₂ arasında negatif korelasyon ($r=-0.783$ ve $p=0.013$), DOS PGE₂ konsantrasyonu ve DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında bire bir korelasyon ($r=1.000$ ve $p<0.001$), DOS total PGE₂ ile DOS total LTB₄ arasında pozitif korelasyon ($r=0.767$ ve $p=0.016$), tükürük LXA₄ ile tükürük PGE₂ arasında pozitif korelasyon ($r=0.717$ ve $p=0.030$) gözlemlendi.

Tablo 4.7: Kronik periodontitisli bireylerde başlangıçta klinik ölçümler ve DOS ve tükürükteki biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

		TA GI	TA SD	TA KAS	ÖD PI	ÖD GI	ÖD SD	ÖD KAS	DOS hacmi	Tükürük Akış Hızı	DOS Kons LXA4	DOS Kons PGE2	DOS Kons LTB4	DOS Total LXA4	DOS Total PGE2	DOS Total LTB4	TÜKÜRÜK LXA4	TÜKÜRÜK PGE2	TÜKÜRÜK LTB4
TA PI	Korelasyon	0,076	0,303	.672*	-0,132	-0,269	0,072	0,414	-0,487	0,291	0,361	0,151	0,395	-0,235	-0,546	0,185	0,420	0,605	-0,067
	p-değeri †	0,847	0,429	0,047	0,734	0,484	0,854	0,269	0,183	0,447	0,339	0,698	0,293	0,542	0,128	0,634	0,260	0,084	0,864
TA GI	Korelasyon		0,000	0,133	0,63	.822**	0,084	0,310	0,333	-0,059	-0,050	-0,067	-0,100	0,183	-0,067	0,250	-0,400	0,333	0,65
	p-değeri †		1,000	0,732	0,069	0,007	0,830	0,417	0,381	0,881	0,898	0,865	0,798	0,637	0,865	0,516	0,286	0,381	0,058
TA SD	Korelasyon			0,517	0,122	0,201	.941**	.728*	-0,167	-0,644	0,017	0,433	0,533	-.717*	-0,183	0,350	-0,050	0,333	-0,150
	p-değeri †			0,154	0,754	0,604	<0,001	0,026	0,668	0,061	0,966	0,244	0,139	0,030	0,637	0,356	0,898	0,381	0,700
TA KAS	Korelasyon				-0,210	-0,114	0,420	.778*	-0,533	-0,276	0,517	0,483	.750*	-0,233	-0,483	0,400	0,083	0,450	0,183
	p-değeri †				0,588	0,771	0,260	0,014	0,139	0,472	0,154	0,187	0,020	0,546	0,187	0,286	0,831	0,224	0,637
ÖD PI	Korelasyon					.821**	0,242	0,132	0,350	-0,066	-0,035	-0,289	-0,044	0,315	-0,087	0,498	-0,289	0,070	0,393
	p-değeri †					0,007	0,530	0,736	0,356	0,866	0,929	0,451	0,911	0,409	0,823	0,172	0,451	0,858	0,295
ÖD GI	Korelasyon						0,401	0,347	0,350	-0,320	-0,114	0,035	0,000	0,070	0,131	0,402	-0,595	0,026	0,498
	p-değeri †						0,285	0,360	0,356	0,400	0,771	0,929	1,000	0,858	0,737	0,283	0,091	0,947	0,172
ÖD SD	Korelasyon									.764*	-0,185	-.764*	0,084	0,538	0,588	-0,613	-0,059	0,437	-0,269
	p-değeri †									0,017	0,634	0,017	0,830	0,135	0,096	0,079	0,881	0,240	0,484
ÖD KAS	Korelasyon								-0,368	-0,412	0,268	0,644	.837**	-0,477	-0,109	.695*	-0,410	0,134	0,042
	p-değeri †								0,330	0,271	0,486	0,061	0,005	0,194	0,781	0,038	0,273	0,731	0,915
DOS hacmi	Korelasyon									0,109	-.850**	-0,633	-.700*	0,033	0,367	-0,133	-0,250	-0,083	-0,050
	p-değeri †									0,781	0,004	0,067	0,036	0,932	0,332	0,732	0,516	0,831	0,898
Tükürük Akış Hızı	Korelasyon										-0,192	-0,444	-0,285	0,285	0,117	0,008	0,117	-0,201	-0,360
	p-değeri †										0,620	0,232	0,458	0,458	0,764	0,983	0,764	0,604	0,342
DOS Kons LXA4	Korelasyon											0,367	0,583	0,400	-0,617	0,183	0,317	0,250	0,500
	p-değeri †											0,332	0,099	0,286	0,077	0,637	0,406	0,516	0,170
DOS Kons PGE2	Korelasyon													.667*	-0,483	0,267	0,167	-0,417	-0,183
	p-değeri †													0,050	0,187	0,488	0,668	0,265	0,637
DOS Kons LTB4	Korelasyon													-0,233	-0,200	.717*	-0,217	-0,083	-0,067
	p-değeri †													0,546	0,606	0,030	0,576	0,831	0,865
DOS Total LXA4	Korelasyon														-0,300	0,000	0,183	-0,050	0,583
	p-değeri †														0,433	1,000	0,637	0,898	0,099
DOS Total PGE2	Korelasyon															-0,050	-.750*	-.783*	-0,467
	p-değeri †															0,898	0,020	0,013	0,205
DOS Total LTB4	Korelasyon																-0,467	-0,233	-0,067
	p-değeri †																0,205	0,546	0,865
TÜKÜRÜK LXA4	Korelasyon																	0,633	0,067
	p-değeri †																	0,067	0,865
TÜKÜRÜK PGE2	Korelasyon																		0,467
	p-değeri †																		0,205

Spearman'ın korelasyon testi

*Korelasyon anlamlılık derecesi p<0.05 kabul edildi

**Korelasyon anlamlılık derecesi p<0.001 kabul edildi

KP grubu tedavi öncesi gruba ait tüm korelasyonlar tablo 4.7'de gösterildi. KP grubu tedavi öncesi tüm ağza ait klinik indekslerde korelasyonlar incelendiğinde, PI ile KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.672$ ve $p=0.047$), GI ile örnek dış GI arasında pozitif korelasyon ($r=0.822$ ve $p<0.007$), SD ile örnek dış SD arasında pozitif korelasyon ($r=0.941$ ve $p<0.001$), SD ile örnek dış KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.728$ ve $p=0.004$), SD ile tükürük akış hızı arasında negatif korelasyon ($r=-0.654$ ve $p=0.026$), SD ile DOS total LXA₄ arasında negatif korelasyon ($r=-0.717$ ve $p=0.030$), KAS ile örnek dış KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.778$ ve $p=0.014$), KAS ile DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon ($r=0.750$ ve $p=0.020$) görüldü.

KP grubu tedavi öncesi örnek dış ait indekslerde korelasyonlar incelendiğinde, PI ve GI arasında pozitif korelasyon ($r=0.821$ ve $p=0.007$), SD ile KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.764$ ve $p=0.017$), SD ile tükürük akış hızı arasında negatif korelasyon ($r=-0.764$ ve $p=0.017$), KAS ile DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon ($r=0.837$ ve $p=0.005$) bulundu.

KP grubu tedavi öncesinde DOS hacmiyle DOS LXA₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.845$ ve $p<0.001$), DOS hacmiyle DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.700$ ve $p=0.036$) gözlemlendi.

KP grubu tedavi öncesinde DOS PGE₂ konsantrasyonu ile DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon ($r=0.667$ ve $p=0.050$), DOS LTB₄ konsantrasyonu ile DOS total LTB₄ arasında pozitif korelasyon ($r=0.717$ ve $p=0.030$), DOS total PGE₂ ile tükürük PGE₂ arasında negatif korelasyon ($r=-0.783$ ve $p=0.013$), DOS total PGE₂ ile tükürük LXA₄ arasında negatif korelasyon ($r=-0.750$ ve $p=0.020$) bulundu.

KP grubu tedavi sonrasına ait tüm korelasyonlar tablo 4.8'de gösterildi.

Tablo 4.8: Kronik periodontititisi bireylerde tedavi sonrası klinik ölçümler ve DOS ve tükürükteki biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

		TA GI	TA SD	TA KAS	ÖD PI	ÖD GI	ÖD SD	ÖD KAS	DOS hacmi	Tükürük Akış Hızı	DOS Kons LXA4	DOS Kons PGE2	DOS Kons LTB4	DOS Total LXA4	DOS Total PGE2	DOS Total LTB4	TÜKÜRÜK LXA4	TÜKÜRÜK PGE2	TÜKÜRÜK LTB4
TA PI	Korelasyon	.744*	0,527	,812**	0,587	0,516	0,346	0,608	0,556	0,479	-0,343	-0,402	-0,318	0,502	0,460	0,661	-0,092	-0,251	-0,502
	p-değeri †	0,022	0,145	0,008	0,097	0,155	0,362	0,083	0,120	0,192	0,366	0,284	0,404	0,168	0,213	0,053	0,814	0,515	0,168
TA GI	Korelasyon	0,060	0,315	0,597	0,604	-0,056	0,077	0,448	0,304	-0,366	-0,417	-0,341	0,162	0,136	0,238	-0,111	-0,349	-0,519	
	p-değeri †	0,879	0,409	0,090	0,085	0,887	0,843	0,227	0,426	0,333	0,264	0,370	0,678	0,727	0,537	0,777	0,357	0,152	
TA SD	Korelasyon			0,633	0,110	0,202	,891**	,857**	0,026	0,051	0,167	0,033	0,100	0,350	0,617	0,400	-0,167	0,167	-0,017
	p-değeri †			0,067	0,779	0,603	0,001	0,003	0,948	0,896	0,668	0,932	0,798	0,356	0,077	0,286	0,668	0,668	0,966
TA KAS	Korelasyon				0,548	0,395	0,403	,714*	0,451	0,621	-0,300	-0,250	-0,233	0,333	0,633	0,533	0,117	0,067	-0,133
	p-değeri †				0,127	0,293	0,282	0,031	0,223	0,074	0,433	0,516	0,546	0,381	0,067	0,139	0,765	0,865	0,732
ÖD PI	Korelasyon					,844**	0,028	0,272	0,448	0,401	-0,511	-0,292	-0,292	-0,073	0,329	0,246	0,146	0,164	0,119
	p-değeri †					0,004	0,944	0,480	0,227	0,285	0,160	0,446	0,446	0,852	0,388	0,523	0,708	0,673	0,761
ÖD GI	Korelasyon						0,273	0,324	0,581	0,291	-0,596	-0,596	-0,596	-0,110	0,009	0,147	0,312	0,395	0,147
	p-değeri †						0,477	0,395	0,101	0,448	0,090	0,090	0,090	0,778	0,981	0,706	0,414	0,293	0,706
ÖD SD	Korelasyon							,873**	-0,017	0,013	0,210	-0,050	-0,017	0,445	0,277	0,286	-0,017	0,437	0,176
	p-değeri †							0,002	0,965	0,974	0,587	0,897	0,966	0,230	0,470	0,456	0,966	0,240	0,650
ÖD KAS	Korelasyon								0,142	0,300	0,034	-0,092	-0,067	0,588	0,412	0,445	-0,092	0,328	0,034
	p-değeri †								0,716	0,432	0,932	0,813	0,864	0,096	0,271	0,230	0,813	0,389	0,932
DOS hacmi	Korelasyon									0,217	-0,919**	-0,928**	-0,885**	-0,034	-0,213	0,536	0,255	-0,085	-0,426
	p-değeri †									0,574	<0,001	<0,001	0,002	0,931	0,582	0,137	0,507	0,828	0,253
Tükürük Akış Hızı	Korelasyon										-0,102	-0,204	-0,298	0,375	0,196	0,009	0,553	0,298	0,128
	p-değeri †										0,794	0,598	0,436	0,321	0,614	0,983	0,122	0,436	0,743
DOS Kons LXA4	Korelasyon											,850**	,833**	0,333	0,300	-0,283	-0,167	0,017	0,300
	p-değeri †											0,004	0,005	0,381	0,433	0,460	0,668	0,966	0,433
DOS Kons PGE2	Korelasyon												,983**	0,050	0,467	-0,300	-0,367	-0,100	0,333
	p-değeri †												<0,001	0,898	0,205	0,433	0,332	0,798	0,381
DOS Kons LTB4	Korelasyon													0,083	0,517	-0,183	-0,483	-0,233	0,200
	p-değeri †													0,831	0,154	0,637	0,187	0,546	0,606
DOS Total LXA4	Korelasyon														0,133	0,517	-0,083	-0,117	-0,267
	p-değeri †														0,732	0,154	0,831	0,765	0,488
DOS Total PGE2	Korelasyon															0,317	-0,200	-0,183	0,033
	p-değeri †															0,406	0,606	0,637	0,932
DOS Total LTB4	Korelasyon																-0,133	-0,417	-0,483
	p-değeri †																0,732	0,265	0,187
TÜKÜRÜK LXA4	Korelasyon																	0,6	0,533
	p-değeri †																	0,088	0,139
TÜKÜRÜK PGE2	Korelasyon																		,833**
	p-değeri †																		0,005

Spearman'ın korelasyon testi

*Korelasyon anlamlılık derecesi p<0.05 kabul edildi

**Korelasyon anlamlılık derecesi p<0.001 kabul edildi

KP grubu tedavi sonrası tüm ağıza ait klinik indekslerdeki korelasyonlar incelendiğinde PI ile GI arasında pozitif korelasyon ($r=0.744$ ve $p=0.022$), SD ile örnek dış SD arasında pozitif korelasyon ($r=0.891$ ve $p=0.001$), SD ile örnek dış KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.857$ ve $p=0.003$) görüldü.

KP grubu tedavi sonrası örnek dış ait indekslerde korelasyonlar incelendiğinde PI ile GI arasında pozitif korelasyon ($r=0.844$ ve $p=0.004$), SD ile KAS arasında pozitif korelasyon ($r=0.873$ ve $p=0.002$) bulundu.

KP grubu tedavi sonrası DOS hacmiyle DOS LXA₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.919$ ve $p<0.001$), DOS hacmi ile DOS PGE₂ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.928$ ve $p<0.001$), DOS hacmi ile DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında negatif korelasyon ($r=-0.885$ ve $p=0.002$) görüldü. DOS LXA₄ konsantrasyonu ile DOS PGE₂ konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon ($r=0.850$ ve $p=0.004$), DOS LXA₄ konsantrasyonu ile DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon ($r=0.833$ ve $p=0.005$), DOS PGE₂ konsantrasyonu ile DOS LTB₄ konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon ($r=0.983$ ve $p<0.001$), tükürük PGE₂ ile tükürük LTB₄ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0.833$ ve $p=0.005$).

5. TARTIŞMA

Periodontitis; dental biyofilmde yer alan patojenik bakteriler ile konağın verdiği immün inflamatuvar yanıt arasındaki etkileşimin sonucunda ortaya çıkan, dişi çevreleyen ve destekleyen dokuların hasarına neden olan çok faktörlü bir kronik inflamatuvar hastalıktır (Armitage, 2004). Periodontitis oluşumuna neden olan primer etyolojik faktörün mikrobiyal dental plakta yer alan patojenik bakteriler olduğu bilinmekle birlikte, konağın verdiği cevap hastalığın gelişimi ve ilerlemesi için kritik bir rol oynamaktadır (Kinane ve Attström, 2005). Dental biyofilmdeki patojen mikroorganizmaların periodontal cep içerisinde sayıca artması sonucunda konak dokular üzerinde etkileri başlamaktadır (Smith ve ark., 2010).

Mikroorganizmalar virulans faktörleri ile konak dokularda hem direkt yıkıma yol açmakta, hem de bu faktörler ile konak dokuları uyararak salgılattıkları çeşitli biyokimyasal mediatörler aracılığıyla indirekt yıkıma neden olmaktadır (Darveau ve ark., 1997; Amano, 2010). Konak-bakteri etkileşimiyle oluşan immün-inflamatuvar yanıtlar kimyasal mediatörlerin salınımına yol açarak; bir taraftan periodontal dokuları patojen mikroorganizmalara karşı savunurken, diğer taraftan da konak dokuya ait enzimlerin salgılanmasını uyararak periodontal dokularda yıkıma yol açmaktadır (Page, 1992). Bu nedenle patojen bakterilerin varlığı kadar, konağın verdiği bu immün yanıtın şekli, hastalığın gelişmesinde ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır (Kornman, 2008; Preshaw, 2015).

Patojen mikroorganizmalara karşı oluşan inflamatuvar yanıt sonucunda konak doku hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler ile prostaglandinler, lökotrienler gibi proinflamatuvar lipid mediatörleri salınmaktadır. Patojenlerin eliminasyonu için akut inflamatuvar yanıtın oluşması ve homeostazın sağlanması ideal sonuç olmakla birlikte, inflamasyon süreci kontrol altına alınamazsa daha uzun dönemler boyunca süren ve daha fazla doku hasarına yol açan skar ve fibrosizle sonuçlanan kronik inflamasyon durumu gelişmektedir (Van Dyke ve Serhan 2003). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun çözülmesinin ve homeostaza dönüşün pasif olarak değil, ileri basamak çözücü lipid mediatörleri aracılığıyla gerçekleştirilen aktif olarak düzenlenmiş bir rezolusyon süreci olduğu gösterilmiştir (Serhan, 2002; 2005; 2007). Kronik inflamasyon patolojisine sahip hastalıkların gelişmesini önlemek ve

inflamasyonu kontrol altına almak için proinflamatuvar olayları dengeleyen endojen anti-inflamatuvar lipid mediatörleri üretilmektedir (Levy ve ark., 2001). Son araştırmalara göre kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin patogenezinde homeostazı sağlayan inflamasyonun rezolusyon sürecindeki metabolizmaların bozukluğu bulunmaktadır. Bu durum periodontal inflamasyonda ileri basamak çözücü lipid mediatörlerinin rolü üzerine çalışmalar yapılmasına yol açmıştır (Van Dyke ve Serhan, 2003; Kantarcı ve Van Dyke, 2005a). Bu ileri basamak çözücü lipid mediatörlerinin yaşlanma, kistik fibrozis, astım ve periodontitis gibi birçok kronik inflamatuvar durum ve hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Karp ve ark., 2004; Levy ve ark., 2005; Fredman ve ark., 2011).

Lipoksinler, anti-inflamatuvar ve ileri basamak çözücü özellikli olan tek araşidonik asit türevli lipid mediatörleridir (Basil ve Levy, 2016). Özellikle LXA₄, LXB₄'e göre kimyasal ve biyolojik olarak daha stabil olduğu için daha çok çalışılmıştır (Maddox ve ark., 1998). Prostaglandinler ve lökotrienler ise proinflamatuvar özellik gösteren araşidonik asit türevli lipid mediatörlerindedir (Serhan, ve Chiang, 2008). Prostaglandin ve lökotrien sınıfları içerisinde PGE₂ ve LTB₄, periodontitis patogenezinde en belirgin olanlarıdır (Tsai ve ark., 1998; Noguchi ve Ishikawa, 2007).

Yapılan birçok çalışmada PGE₂ seviyeleri DOS ve tükürükte, periodontal sağlıklı bireylere göre inflame dişetinde ve özellikle de periodontitis durumunda önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (ElAttar, 1976; Offenbacher ve ark., 1993; Preshaw ve Heasman, 2002; Vardar ve ark., 2003). Ayrıca periodontal tedavi sonrasında da PGE₂ seviyelerinin azalma gösterdiği bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2013; Sanchez ve ark., 2013a; Kurgan ve ark., 2016). Tsai ve ark. (1998), PGE₂'yi konak cevabı ve periodontal hastalığın klinik bulgularıyla ilişkilendirmiş, gelecekteki kemik kaybının tahmin edilebilmesi açısından önemli bir potansiyele sahip tanı mediatörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir. Genel olarak aşırı PGE₂ üretiminin periodontitis patolojisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (Offenbacher ve ark.,1993; Nichols ve Maraj, 1998; Eberhard ve ark., 2000).

Van Dyke ve Serhan (2003), LTB₄'ün inflamasyonun en güçlü uyarıcılarından biri olduğunu ve periodontal hastalıkta ortaya çıkan patofizyolojik yanıtların çoğunu indükleyebildiğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda LTB₄ üretiminin periodontitis, romatoid artrit ve osteoartrit gibi kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklarda arttığı bildirilmiştir (Ahmadzadeh ve ark., 1991; Tsai ve ark., 1998; Laufer, 2003). Pradeep ve ark. (2007), periodontal hastalık durumunda artış gösteren DOS'taki LTB₄ seviyelerinin periodontal tedavi sonrası azaldığını bildirmiş ve bu durumu LTB₄'ün periodontal hastalığın ilerleyişinde önemli bir rolü olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

LXA₄'ün periodontitis gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkla ilişkili olduğu ve metabolik olarak kararlı analoglarının bu inflamatuvar durumu azalttığı bildirilmiş (Pouliot ve ark., 2000) ve anti-inflamatuvar ve ileri basamak çözücü özellik göstermesinden dolayı periodontitis üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (Serhan, 2004; Kantarcı ve Van Dyke, 2005b; Kantarcı ve ark., 2006). Literatürde LXA₄ üzerine yapılan periodontal hastalık ile ilişkili çalışmalar daha çok invitro ve hayvan çalışmaları şeklinde yapılmıştır (Pouliot ve ark., 2000; Serhan ve ark., 2003; Li ve ark., 2009; Borgeson ve ark., 2011; Van Dyke, 2011; Van Dyke ve ark., 2015; Cianci ve ark., 2016). Şu ana kadar yapılmış olan insan çalışmalarında daha çok agresif periodontitisli bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. (Pouliot ve ark., 2000; Fredman ve ark., 2011; Elabdeen ve ark., 2013; Lütfoğlu ve ark., 2016). Kronik periodontitis ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalar ise daha az sayıda bulunmaktadır (Lütfoğlu ve ark., 2016; Tarannum ve Faizuddin, 2017a; 2017b). Ancak yapılan literatür taraması sonucunda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası LXA₄ seviyelerinde meydana gelen değişimleri değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu veriler göz önünde bulundurularak çalışmamızda, periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde DOS ve tükürük LXA₄, PGE₂ ve LTB₄ seviyelerini tespit etmek ve bu seviyelerin klinik parametreler ile ilişkisini karşılaştırmaktır. Ayrıca, kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası bu mediatörlerin seviyelerini yeniden değerlendirerek, periodontal tedavinin LXA₄ seviyeleri üzerindeki etkisini PGE₂ ve LTB₄ seviyeleri ve klinik parametreler ile karşılaştırarak belirlemektir.

Bu amaç doğrultusunda sistemik olarak sağlıklı 10 kronik periodontitis teşhisi konulmuş hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik periodontitisli bireylerden başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1. ayda DOS ve tükürük örnekleri toplanmıştır. Elde edilen biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması amacıyla kontrol grubu olarak sistemik ve periodontal sağlıklı 10 birey DOS ve tükürük örnekleri alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm DOS ve tükürük örneklerinde PGE₂, LTB₄ ve LXA₄ seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

DOS ve tükürükte tespit edilecek biyokimyasal mediatör miktarlarının çeşitli faktörlerden etkilenme olasılığı dikkate alınarak çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri belirlenmiştir. Sistemik hastalıkların periodontal dokuları etkileyebileceği ve periodontal hastalığın oluşma sıklığı ve şiddetinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (Garcia ve ark., 2001; Cullinan ve Seymour, 2013). Bu nedenle sistemik hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakılarak DOS ve tükürükte tespit edilecek biyokimyasal mediatörlerin bu faktörlerden etkilenme ihtimali elimine edilmiştir. Hormonal değişimlerin konak yanıtını etkileyebileceği hamilelik veya emzirme dönemindeki kadın bireyler de çalışma dışı bırakılmıştır (Sooriyamoorthy ve Gower, 1989; Miyazaki Hve ark., 1991).

Sigara kullanımının periodontal hastalıklar için ana risk faktörlerinden birisi olduğu ve periodontal yıkımın prevalansını ve şiddetini artırdığı belirtilmiştir (Preber ve Bergstrom, 1986; Haber ve ark., 1993). Sigaranın bakterilere karşı oluşan inflamatuvar ve immün yanıtı azalttığı bildirilmiştir (Koundouros ve ark., 1996; Kinane ve Chestnutt, 2000). DOS miktarının sigara kullanımdan etkilendiği ve sigara kullanan bireylerin kullanmayanlara göre daha düşük DOS miktarına sahip oldukları gösterilmiştir. (Persson ve ark., 1999). Ayrıca sigara kullanan bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye verdiği yanıtın kullanmayanlar kadar iyi olmadığı tespit edilmiştir (Ah ve ark., 1994; Kinane ve Radvar, 1997). Bu veriler dikkate alınarak sigara kullanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Sistemik antibiyotik ve anti-inflamatuvar ilaç kullanımının inflamatuvar durumu ve konak cevabını etkileyebileceği bildirilmiştir (Çetinkaya ve ark., 2012). Aynı zamanda DOS hacmi ve içeriğinin de bu tür ilaçlardan etkilenebildikleri

gösterilmiştir (Sakellari ve ark., 2000; Sekino ve ark., 2005). Bu nedenle son 6 ay içerisinde düzenli olarak anti-inflamatuar, antibiyotik veya konak cevabını etkileyen benzeri herhangi bir ilaç kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca mevcut periodontal durumu etkileyebileceğinden son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören bireyler de çalışma dışı bırakılmıştır.

Periodontitisin teşhisi başlıca periodontal dokulardaki yıkımın klinik parametreler ve radyografik ölçümler ile değerlendirilmesi sonucunda elde edilmektedir. Smith ve ark. (2010), kronik veya agresif periodontitis arasında inflamasyon açısından bir farklılık olmadığını ve benzer infiltrasyona sahip olduklarını belirtmişlerdir. Lütfoğlu ve ark. (2016), sigara kullanmayan bireylerde kronik periodontitis ile agresif periodontitis arasında LXA₄ seviyeleri açısından önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bu veriler göz önüne alınarak çalışmamızda periodontitisin en sık görülen formu olan kronik periodontitise sahip hastalar tercih edilmiştir.

Periodontal dokulardaki inflamasyonun giderilip doku yıkımının ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran başlangıç periodontal tedavi, periodontal hastalıkların tedavisinde uygulanan ilk basamaktır ve altın standart olarak kabul edilmektedir (Heitz-Mayfield ve Lang, 2013). Bu tedavinin Pİ, Gİ, SD ve KAS gibi klinik indeks skorlarında azalmalara yol açarak iyileştirici etkisinin izlendiği ve aynı zamanda proinflamatuvar lipid mediatör seviyelerinde de azalmalara neden olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Pradeep, ve ark., 2007; Sanchez ve ark., 2013a; Kurgan ve ark., 2016). Başlangıç periodontal tedavinin anti-inflamatuar lipid mediatörleri üzerindeki etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda anti-inflamatuar lipid mediatörlerinden biri olan LXA₄, proinflamatuvar lipid mediatörleriyle birlikte incelenmiştir. Periodontal dokularda iyileşmenin 12 aylık bir süreci kapsadığı bilinse de, klinik olarak en belirgin iyileşmenin tedavi sonrası 21.günde meydana geldiği ve başlangıç periodontal tedaviye cevabın değerlendirilebilmesi için 3-4 haftalık sürecin yeterli olduğu belirtilmiştir (Morrison ve ark., 1980; Caton ve ark., 1982; Proye ve Polson, 1982; Badersten ve ark., 1984; Adams ve ark., 2000). Tsai ve ark. (1998), kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında DOS'taki PGE₂ ve LTB₄ seviyelerinin başlangıç ve

tedaviden 1 ay sonra değerlendirilmesinin yeterli olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da, cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkisini klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirmek için tedavi sonrası 1. ayda indeks ve örnek alımları tekrarlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin cinsiyetler dağılımları ve yaş ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda yaş ve cinsiyete bağlı faktörler ortadan kaldırılmış durumdadır.

Çalışmamızda bireylerin mevcut periodontal durumlarını ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla Pİ, Gİ, SD ve KAS ölçümleri tek bir araştırmacı tarafından literatürde de belirtildiği gibi her bir dişin 6 yüzeyinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) olacak şekilde gerçekleştirildi (Kurtiş ve ark., 2005; Tüter ve ark., 2005). Pİ, bireyin dental plak miktarını değerlendirerek ağız hijyen durumunu tespit etmek amacıyla kullanıldı (Silness ve Løe, 1964). Gİ yardımıyla, dişetinde kanama varlığı, renk ve kontur değişikliği gibi inflamasyonun bulguları değerlendirilerek periodontal dokulardaki inflamasyonun derecesi belirlendi (Løe ve Silness, 1963). SD ve KAS değerleri ise, periodontal tedaviye verilen yanıtın daha etkin bir şekilde değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası Pİ, Gİ, SD ve KAS değerlerinde kabul edilebilir seviyede iyileşme elde edilmesi amaçlandı. Bu nedenle çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında klinik parametreler karşılaştırılarak tedavinin etkinliği değerlendirildi.

Periodontal inflamasyona bağlı olarak gerçekleşen doku yıkımının ve periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan Pİ, Gİ, SD ve KAS gibi klinik parametreler ve radyografik ölçümler periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi verseler de, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadırlar (Sahingur ve Cohen, 2004). Bu nedenle periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde konak cevabının analiz edilmesini sağlayan; DOS, tükürük ve kan gibi vücut sıvılarına salgılanan biyokimyasal mediatörlerin incelenmesi geleneksel klinik parametrelere katkı sağlamaktadır (Lee ve ark., 2012). Periodontoloji alanında, başlıca ağız içi sıvılar olan DOS ve tükürükteki

biyokimyasal mediatörlerin incelenmesi periodontal hastalığın erken dönem teşhisi, prognozunun tahmini ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi açısından sıklıkla kullanılan yöntemlerdir (Kinane, 2000; Zhang ve ark., 2009).

DOS periodonsiyumdaki konak hücre ürünlerini (sitokinler, antikorlar, enzimler), doku yıkım ürünlerini, plazma kaynaklı molekülleri ve subgingival mikrobiyal ürünleri içermesi sebebiyle periodontal dokulardaki metabolik değişimlerin izlenmesinde önemli bir kaynak olarak değerlendirilmektedir. DOS'ta bulunan biyokimyasal mediatörlerin incelenmesinin, periodontal dokuların biyolojik durumunun saptanması ve periodontal tedaviden sonraki iyileşmenin değerlendirilmesi bakımından tanısasal bir değere sahip olduğu belirtilmiştir (Kinane, 2000; Uitto, 2003). DOS invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, örnek alınan diş bölgesine özgü biyokimyasal parametreler içermesi ve inflamasyon ve sağlık durumunda içeriği ve miktarının değişerek konak cevabını yansıtmaması nedeniyle birçok çalışmada periodontal durumun değerlendirilmesinde ideal bir kaynak olarak kullanılmıştır (Lamster, 1997; Loos, 2005; Lamster ve Ahlo, 2007; Reinhardt ve ark., 2010).

Tükürük; lokal olarak mikrobiyal ve konak cevabını kapsayan biyokimyasal mediatörleri içermesinden dolayı, birçok çalışmada periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (Zhang ve ark., 2009; Özçaka ve ark., 2011; Saygun ve ark., 2011; Sexton ve ark., 2011; Glimvall ve ark., 2012). Tükürüğün kolay ve invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, enfeksiyon riskinin düşük olması ve içerdiği biyokimyasal mediatörlerle konak cevabını yansıtabilmesi nedeniyle periodontal hastalık aktivitesinin saptanmasında faydalı bir belirteçtir (Kaufman ve Lamster, 2000; Özmeriç, 2004). Ancak tükürük içeriğinde bulunan minör ve majör tükürük bezi salgıları, bronşiyal ve nazal sekresyonlar, ağız içerisindeki yaraların serum ve kan türevleri, bakteri ve bakteri ürünleri, virüsler, mantarlar, deskuame epitel hücreleri, yiyecek artıkları, hücresel bileşenler ve DOS gibi birçok içerik ve kaynaktan dolayı periodontal hastalık aktivitesinin yorumlanmasında bazen yanıltıcı olabilmektedir (Lee ve ark., 2007). Bu nedenle çalışmamızda inflamatuvar değişiklikleri saptamak ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla hem DOS hem de tükürük örnekleri toplandı.

Tüm DOS ve tükürük örnekleri başlangıçta ve tedavi yapılan hastalarda tedavi sonrası 1. ayda toplandı. DOS örnekleri sondlamaya bağlı gerçekleşen kanama ile kontamine olmaması ve DOS hacminin etkilenmemesi için klinik indeksler alındıktan 1 gün sonra toplandı (Becerik ve ark., 2012). DOS toplama işlemi tüm gruplarda tek bir diş bölgesinden 2 kağıt şerit kullanılarak gerçekleştirildi. DOS örneklerinde değerlendirilecek olan bileşenlerin azalmasını önlemek için DOS örnekleri birer dakika arayla toplandı (Griffiths ve ark., 1992). Kronik periodontitisli bireylerde inflamatuvar durumu daha iyi izlemek için DOS örnekleri, radyografide kemik kaybı gözlemlenen, klinik inflamasyon belirtileri bulunan ve tedavi iyi cevap verebileceği düşünülen ön ve premolar dişler bölgesinden tercih edildi. Molar bölgedeki dişler, periodontal tedavinin etkinliğini etkileyen lokal faktörlerin fazlalığı sebebiyle dahil edilmedi (Novak ve ark., 2006). Ayrıca protetik restorasyonların DOS miktarını etkilediğini gösteren çalışmalar nedeniyle protetik restorasyonlu dişlerden de örnek alınmadı (Garvin ve ark., 1982; Kourkouta ve ark., 1994). Periodontal tedavinin etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek amacıyla tedavi sonrası da aynı diş bölgesinden örnekler toplandı. Sağlıklı grupta ise tükürük kontaminasyonundan kaçınmak için inflamasyon belirtileri olmayan üst ön dişler bölgesi seçildi. (Över ve ark., 1993).

DOS toplanması için dişeti oluğu yıkama tekniği, kapiller tüp, mikropipetler ve kağıt şeritlerin kullanılması gibi birçok yöntem kullanılmaktadır (Goodson, 2003). Çalışmamızda her bölgede uygulanabilirliği, kullanımının kolay ve hızlı olması ve daha az travmatik olması gibi avantajlarından dolayı kağıt şeritler kullanıldı ve DOS örnekleri oluk içi yöntemle toplandı (Griffiths, 2003). Alınan DOS örneklerinde yeterli miktarda sıvı elde edilebilmesi için kağıt şeritlerin belirli bir süre boyunca dişeti oluğu içerisinde bekletilmesi gerekmektedir. Ancak günümüzde DOS ile yapılan çalışmalarda, kağıt şeritlerin ne kadar süre bekletilmesi konusunda kesin bir bilgi bulunmamaktadır ve farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir (Haerian ve ark., 1995; Deinzer ve ark.,2000; Oates ve ark., 2002; Giannopoulou ve ark., 2003; Dede ve ark., 2013). Ancak genel olarak bu süre uzatıldıkça, mekanik irritasyon ve kontaminasyon riskinin de artacağı bildirilmiştir (Özkavaf ve ark., 2001). Çalışmaların çoğunda, irritasyona neden olmadan yeterli miktarda sıvı elde edilmesi için gereken bu sürenin 30 sn olduğu kabul edilmiştir (Lamster, 1997; Akalın ve ark.,

2007; Dede ve ark., 2013). Bu nedenle çalışmamızda da bu şekilde örnek toplandı. Toplanan örneklerdeki DOS hacminin değerlendirilmesi işlemi, kağıt şeritler için özel olarak tasarlanan ve mikro nem ölçen bir elektronik alet olan Periotron 8010 cihazı (Oraflow Inc, Plainview, NY, USA) ile yapıldı. Periotron cihazı, kağıt şeritteki DOS miktarını elektriksel kapasitans değişimleri ile belirlemektedir (Griffiths, 2003). Bu cihazda DOS hacmi periotron ünitesi (pü) birimi şeklinde ölçülmektedir, ancak µl'ye çevrilmesinde cihazlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Periotron 6000 cihazında manuel formüllerden yararlanılırken, daha sonraki modellerde bilgisayar programı aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. (Ciantar ve Caruana, 1998; Sakellari ve ark., 2000). Çalışmamızda kullanılan Periotron 8010 cihazının pü olarak ölçtüğü değerler, bilgisayar programı aracılığıyla µl'ye çevrildi.

Çalışmamızda tükürük örnekleri literatürdeki birçok çalışmayla benzer olacak şekilde uyarılmamış tükürük şeklinde toplandı (Sanchez ve ark., 2013a; 2013b). Tükürük akışının uyarılmasıyla tükürük hacmi artarak konsantrasyonu bozulmaktadır (Sculley ve Langley, 2002). Tükürük salgısı hastanın ışığa maruz kalmasına, oturuş pozisyonuna, günün saatlerine ve yeme-içme durumuna göre değişiklik göstermektedir. Tükürük örnek alımı için en uygun durumun gözler açık, dik oturuş pozisyonu olduğu belirtilmiş ve örneklerin belirli saatlerde alınması ve örneklemeden önce 1-2 saat yeme-içmeden kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (Navazesh, 1993). Bu nedenle çalışmamızda tükürük örnekleri sabah saatlerinde, 1-2 saatlik açlık durumunda olan bireylerden dik oturur pozisyondayken toplandı.

Periodontal hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen biyokimyasal mediatörlerin incelenmesinde kullanılacak yöntemin, çok küçük hacim ve miktarlardaki mediatörleri bile saptayabilecek yüksek özgüllüğe ve hassasiyete sahip olması gerekmektedir (Preshaw, 2015). Temeli antijen-antikor ilişkisini ve antikora bağlanmış enzimin aktivitesini araştırma üzerine dayanan ELISA yöntemi; kantitatifliği, yüksek hassasiyeti, düşük maliyetli oluşu ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle immünolojik çalışmalarda çok sık tercih edilmektedir. (Engvall ve Perlmann, 1972; Lequin, 2005; Wassall ve Preshaw, 2016). Çalışmamızda da bu veriler ışığında, DOS ve tükürükteki LXA4, PGE2 ve LTB4 seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edildi.

DOS hacmi, inflamasyonun takip edilebilmesi açısından önemli bir belirteçtir ancak DOS değerlerinin analizi sürecinde örneklerdeki mediator konsantrasyonlarını hesaplamak için kullanıldığında daha yararlı olabilmektedir. Genel anlamda kağıt şeritlerle toplanan DOS'taki mediator miktarının ve konsantrasyonunun analiz edilmesinde iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. İlk seçenek, sabit bir süre boyunca (örn. 30 saniye) DOS örneği toplayıp bunu total mediator miktarı (birim/30sn-örnek) veya elde edilen ELISA konsantrasyonu (birim/ml 30sn-örnek) verilerinden biri olacak şekilde bildirmektir. İkinci seçenek ise ELISA konsantrasyonunu dilüsyon katsayısıyla çarpıp orijinal DOS hacmindeki konsantrasyonuna dönüştürerek birim/ μ l şeklinde rapor etmektir (Wassall ve Preshaw, 2016). Bu bağlamda kesin bir veri analiz yöntemi periodontal literatürde tam olarak tarif edilmemiştir. Ancak orijinal DOS hacmine göre konsantrasyon verisi sunarken çok küçük DOS hacimlerinin hesaplanan DOS konsantrasyonları üzerinde çarpıcı bir etkiye sahip olabileceğini bilmek önemlidir. Sağlıklı periodontal dokularda veya başarılı bir periodontal tedaviyi takiben elde edilen DOS hacimleri genellikle çok küçüktür ve bu nedenle DOS'taki mediator konsantrasyonları yapay olarak aşırı bir şekilde yükselir ve sonuçları yorumlamak zorlaşır (Curtis ve ark., 1988; Tsai ve ark., 1995; Emingil ve ark., 2001; Köseoğlu ve ark., 2015; Afacan ve ark., 2018; Doğusal ve ark., 2018). Bu bağlamda birçok araştırmacı tarafından total mediator miktarının (birim/30s-örnek) veya elde edilen ELISA konsantrasyonunun (birim/ml 30s-örnek) kullanılması, orijinal DOS hacminin analizi ile ilgili oluşabilecek hataların elimine edilmesi nedeniyle daha çok tercih edilmiştir (Lamster ve ark., 1986; 1988; 1993; Adonogianaki ve ark., 1996; Said ve ark., 1999; Okuda ve ark., 2001; Lin ve ark., 2005).

DOS hacmine bağlı olarak oluşan hataların anlaşılabilmesi için, hem total mediator miktarı hem de orijinal DOS hacmindeki mediator konsantrasyonunun, DOS hacmi verileriyle birlikte sunulması önerilmektedir (Griffiths, 2003; Wassall ve Preshaw, 2016). Bu veriler ışığında bizim çalışmamızda, DOS total miktar (birim/30s) ve konsantrasyonları (birim/ μ l) DOS hacimleriyle birlikte incelenmiş olup, sonuçlar esas olarak total miktar üzerinden değerlendirildi.

Çalışmamızda tüm ağza ait klinik indeks değerleri ile örnek dişe ait klinik indeks değerleri ayrı ayrı değerlendirildi. Periodontal tedavi öncesi hem tüm ağız

hem de örnek dişe ait Pİ, Gİ, SD ve KAS değerleri, KP grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca KP grubunda hem tüm ağız hem de örnek dişe ait Pİ, Gİ, SD ve KAS değerleri periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldı. Sağlıklı grup ile KP grubunun tedavi sonrası karşılaştırıldığında, Pİ, Gİ, SD ve KAS değerleri sağlıklı grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu. Elde edilen tüm bu veriler birçok çalışmanın klinik bulgularıyla uyumluluk göstermektedir (Dede ve ark., 2003; Pradeep ve ark., 2007; Çanakcı ve ark., 2009; Sanchez ve ark., 2013a).

Pİ'deki azalma etkenin kontrol altına alındığını ve ağız hijyeninin düzeltildiğini gösterirken; Gİ'deki azalma ise inflamasyonun azaldığını veya ortadan kaldırıldığını göstermektedir. Hem tüm ağız hem de örnek dişe ait Pİ ve Gİ değerlerinin KP grubunda daha yüksek olması ve tedavi sonrasında azalması beklenmekteydi. KP grubunun tedavi sonrasında Pİ ve Gİ değerlerinin başlangıça göre azalma göstermesi periodontal tedavinin etkili olduğunu, ağız hijyenin düzeldiğini, hastalık ilerlemesinin durduğunu ve inflamasyonun azaldığını göstermektedir.

SD ve KAS değerleri periodontal hastalığın şiddeti ve periodontal tedavinin etkinliği hakkında bilgi vermektedir. Etkin bir cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında cep tabanı, yumuşak doku duvarı, epitel ve bağ dokusunda inflamasyon çözümlü uzun birleşim epiteli oluşumu şeklinde bir iyileşme gerçekleşirken, dişetin sıkılaşım çekilmesi ve KAS'ta kazanç ile SD azalmaktadır (Greenstein, 1992; Cobb, 2002; Sanz ve Teughels, 2008). Hem tüm ağız hem de örnek dişe ait SD ve KAS değerlerinin KP grubunda daha yüksek olması ve tedavi sonrasında azalması bu nedenle beklenen bir durumdur ve periodontal tedavinin etkili olduğunu göstermektedir. KP grubunun tedavi sonrası, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında SD ve KAS değerlerinin daha yüksek olmasının sebebi, KP grubunda oluşan kemik kaybının geri dönüşümsüz olması ve tedavi sonrası iyileşmenin uzun birleşim epiteli şeklinde meydana gelmesine bağlanmaktadır.

DOS hacimleri incelendiğinde periodontal tedavi öncesi KP grubu sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca DOS hacmi KP grubunda periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gösterdi. KP grubunda tedavi

sonrası ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında sağlıklı grupta anlamlı derecede daha düşük bulundu. DOS miktarının sağlıklı dişeti oluğunda çok az miktarlarda bulunduğu, periodontal inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak arttığı ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası inflamasyonun çözülmesiyle azaldığı birçok çalışmada bildirilmiştir (Löe ve Holm-Pedersen, 1965; Griffiths, 2003; Barros ve ark.,2016). Elde ettiğimiz bulgular da bu çalışmalarla uyumludur.

Tükürük akış hızı incelendiğinde, birçok çalışmayla (Shaila ve ark., 2013; Kalkan ve ark, 2018). Benzer olarak gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ve tükürük akış hızının periodontal durumdan etkilenmediği gözlemlendi.

Çalışmamızda tükürük örnekleri incelendiğinde PGE₂ seviyeleri KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca KP grubunda tedavi sonrasında azalma gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sanchez ve ark. (2013a) kronik periodontitisli bireylerde tükürük PGE₂ seviyelerini değerlendirmiş ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek seviyelerde tespit etmişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızla da uyum göstermektedir. Ayrıca mevcut çalışmada kronik periodontitisli bireylerde tükürük PGE₂ seviyesinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde tedavi sonrası PGE₂ seviyelerinde azalma gözlemlendi, ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Syndergaard ve ark. (2014), gingivitisli bireylerde tükürük PGE₂ seviyelerini incelemiş ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek düzeylerde tespit etmişlerdir. Ayrıca gingivitisli bireylerde PGE₂ seviyelerinin tedavi sonrasında 1. ayda anlamlı bir değişim göstermediğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar gingivitisin de bir periodontal hastalık olduğu düşünülerek yorumlandığında bizim çalışmamızdaki hastalıklı grupta PGE₂ seviyelerinin daha yüksek olup, tedavi sonrası 1. ayda anlamlı bir fark göstermemesi açısından mevcut çalışmayla benzerlik gösterebilir. Elabdeen ve ark. (2013) ise agresif periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre tükürükte daha yüksek PGE₂ seviyeleri tespit etmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tükürük incelemelerinde anlamlı fark bulunamaması tükürüğün karmaşık yapısından ve tükürük içeriği ve miktarının birçok faktörün etkisi altında olmasından kaynaklanabilir (Lee ve ark., 2007).

Tükürük LTB₄ seviyeleri incelendiğinde tüm gruplarda yakın seviyelerde gözlenirken hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sanchez ve ark. (2013b) kronik periodontitistli bireylerin tükürük LTB₄ seviyelerini sağlıklı bireylerle karşılaştırdığı bir çalışmada, hafif derecedeki periodontitisli bireylerde anlamlı derecede daha düşük olduğunu, orta şiddetli periodontitisli bireylerde anlamlı bir fark gözlenmediğini ve şiddetli periodontitisli bireylerde ise anlamlı derecede daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda orta veya şiddetli periodontitisi bulunan hastalar yer almaktaydı, dolayısıyla gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması LTB₄'ün tükürükte periodontal hastalığın şiddetine göre değişik sonuçlar vermesinden kaynaklanıyor olabilir. Elabdeen ve ark. (2013), agresif periodontitisli bireylerde tükürük LTB₄ seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Agresif periodontitisin nötrofillerin hiperaktivitesi sonucunda meydana gelen doku yaralanması şeklinde olması ve LTB₄'ün nötrofiller için kemotaktik aktivite göstermesi (Kantarcı ve ark, 2003), çalışmamızdan farklı olarak tükürük LTB₄ seviyelerinin agresif periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerden anlamlı derecede daha yüksek seviyelerde bulunmasını açıklayabilir.

Tükürük LXA₄ seviyeleri incelendiğinde KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derece daha yüksekken; periodontal tedavi sonrasında ise anlamlı bir değişim gözlenmedi. Bu sonuçlar literatürde kronik periodontitisli bireylerde LXA₄ seviyelerinin tükürükte değerlendirildiği ilk sonuçlardır. Elabdeen ve ark. (2013), agresif periodontitisli bireylerde tükürük ve serum LXA₄ seviyelerini sağlık bireylere göre daha yüksek seviyelerde tespit etmiştir. Ancak serum seviyelerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıyken tükürük seviyelerindeki fark anlamlı bulunmamıştır. Doğan ve ark. (2015), LXA₄'ü kronik periodontitisli bireylerde serumda incelemiş ve LXA₄ seviyelerini sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek tespit etmişlerdir. Serumun da bir teşhis aracı olarak tükürüğe benzer bir vücut sıvısı olduğu düşünüldüğünde mevcut sonuçlar çalışmamızla uyumluluk gösterebilir. Pouliot ve ark. (2000), lokalize agresif periodontitisli bireylerden alınan periferik kan örneklerinden elde edilen nötrofillerde LXA₄ tespit etmişken sağlıklı bireylerde tespit edememiştir. Yine Elabdeen ve ark. (2013) agresif periodontitisli bireylerde serum LXA₄ seviyelerini sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır.

Bu sonuçlar çalışmamızdaki hastalıklı grubun tükürük LXA₄ seviyelerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olmasını açıklayabilir. Bu sonuçların aksine Fredman ve ark. (2011), LXA₄'ü lokalize agresif periodontitisli bireylerin tam kan örneklerinde incelemiş ve sağlıklı bireylere göre daha düşük bulmuşlardır. Bu durumun sebebi LXA₄'ün kandaki inceleme yönteminin farklılığından kaynaklanabilir. Çalışmamızda tükürük LXA₄ seviyeleri KP grubunda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermedi. Bu duruma tükürüğün karmaşık yapısı ve içeriğinin birçok faktörden etkilenmesi neden olabilir. Bu nedenle tükürük örnekleri, vücudun genel sağlık durumundan etkilenebileceği düşünülerek periodontal durumun daha bölgeye özgü bir şekilde yansıtıldığı DOS örnekleriyle birlikte değerlendirildi.

Çalışmamızda DOS örnekleri hem konsantrasyon (birim/ μ l) hem de total miktar (birim-30sn) bakımından incelendi. DOS LXA₄, PGE₂ ve LTB₄ konsantrasyonları periodontal tedavi öncesi KP grubunda, sağlıklı gruba göre anlamlı derece daha düşük bulundu. Ayrıca KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derece artış gösterdi. Bizim çalışmamızda hem sağlıklı periodontal dokulardan hem de periodontal tedavi sonrası elde edilen DOS hacimleri çok az miktarlarda olduğundan dolayı, birçok çalışmayla uyumlu bir şekilde konsantrasyon seviyeleri yapay olarak yükselmiştir (Köseoğlu ve ark., 2015; Afacan ve ark., 2018; Doğusal ve ark.; 2018). Orijinal DOS hacmindeki konsantrasyonun DOS hacminden etkilenmesi nedeniyle yorum yapmak zorlaşmaktadır ve bu nedenle sonuçlar birçok çalışmayla (Tsai ve ark., 1995; Emingil ve ark., 2001; Köseoğlu ve ark., 2015).benzer olacak şekilde esas olarak total miktar üzerinden değerlendirildi.

Çalışmamızda DOS PGE₂ total miktar (pg-30sn) seviyesi, KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ve tedavi sonrasında anlamlı olarak azalma gösterdi. DOS PGE₂ total miktar seviyelerinin veya doğrudan ELISA konsantrasyonlarının incelendiği birçok çalışmada çalışmamızla uyumlu bir şekilde, PGE₂'nin kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde olduğu, hastalığın şiddetiyle arttığı ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası azalma gösterdiği bildirilmiştir (Offenbacher, 1993; Kumar ve ark., 2013; Kurgan ve ark., 2016). Nakashima ve ark. (1994), PGE₂'yi DOS'ta hem total miktar hem de konsantrasyon açısından incelemiş ve her ikisinde de kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunduğunu

rapor etmişlerdir. Tsai ve ark. (1998), ise yine aynı şekilde PGE₂'yi DOS'ta hem total miktar hem de konsantrasyon açısından incelemiş ve her ikisinde de kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunduğunu, ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında ise her ikisinde de değerlerin azaldığını bildirmişlerdir. Total miktarlar açısından bu sonuçlar çalışmamızla uyumluluk gösterirken, konsantrasyon açısından incelendiğinde çalışmamızla uyumlu değildir. Mevcut bu iki çalışmadaki sonuçlar incelendiğinde orijinal DOS hacmi konsantrasyonun nasıl hesaplandığı belirtilmemiş olup konsantrasyon birimi ng/ml şeklinde verilmiştir ve bu nedenle çalışmamızla tam olarak karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Çalışmamızda aynı zamanda DOS PGE₂ total miktar seviyeleri incelendiğinde, KP grubunda tedavi sonrası ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum periodontal tedavinin etkinliğiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda DOS LTB₄ total miktar (pg-30sn) seviyesi, KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ve tedavi sonrasında anlamlı olarak azalma göstermedi. DOS LTB₄ total miktar seviyelerinin veya doğrudan ELISA konsantrasyonlarının incelendiği birçok çalışmada çalışmamızla uyumlu bir şekilde, kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu, hastalığın şiddetiyle arttığı ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası azalma gösterdiği bildirilmiştir. (Back ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2007). Emingil ve ark. (2001), LTB₄'ü DOS'ta hem total miktar hem de konsantrasyon açısından incelemiş ve kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre, total LTB₄ miktarının daha yüksek olduğunu, LTB₄ konsantrasyonunun ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da orijinal DOS hacmi konsantrasyonunun hesaplanmasında kullanılan yöntem aynı olmakla birlikte, mevcut sonuçlar çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Tsai ve ark. (1998), yine benzer şekilde LTB₄'ü DOS'ta hem total hem de konsantrasyon açısından incelemiş ve her ikisinde de kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı gruba göre daha yüksek seviyede bulunduğunu, ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında ise her ikisinde de değerlerin azaldığını bildirmişlerdir. Total miktarlar açısından bu sonuçlar çalışmamızla uyumluluk gösterirken, konsantrasyon açısından incelendiğinde çalışmamızla uyumlu değildir. Mevcut çalışmadaki sonuçlar incelendiğinde orijinal

DOS hacmi konsantrasyonun nasıl hesaplandığı açıklanmayıp konsantrasyon birimi ng/ml şeklinde verilmiştir ve bu nedenle tam olarak karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Çalışmamızda aynı zamanda DOS LTB₄ total miktar seviyeleri incelendiğinde KP grubunda tedavi sonrası ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum periodontal tedavinin etkinliğiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda DOS LXA₄ total miktar (ng-30sn) seviyesi, KP grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Elabdeen ve ark. (2013), tarafından 16 agresif periodontitisli ve 12 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada DOS LXA₄ seviyeleri ELISA konsantrasyonları üzerinden incelenmiş ve LXA₄'ün agresif periodontitisli bireylerde sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Tarannum ve Faizuddin (2017a), 45 kronik periodontitisli 45 sağlıklı bireyin DOS'taki LXA₄ seviyelerini doğrudan ELISA konsantrasyonları üzerinden değerlendirdiği bir çalışmada kronik periodontitisli bireylerin LXA₄ seviyelerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Yine Tarannum ve Faizuddin'in (2017b), yaptıkları bir diğer çalışmada ise 40 kronik periodontitis ve 40 sağlıklı bireyin doğrudan ELISA konsantrasyonları üzerinden DOS'taki LXA₄ seviyeleri değerlendirilmiş ve kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşük seviyelere sahip oldukları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kronik periodontitis grubunda sağlıklı bireylere göre LXA₄ seviyesinin daha düşük olduğu görüldü.

Lütfioğlu ve ark.'nın (2016), yaptıkları çalışmada DOS'taki LXA₄ seviyeleri hem total miktar hem de konsantrasyon açısından incelenmiş ve sağlıklı grupta LXA₄ tespit edilememiştir. Hem total miktar hem de konsantrasyon bakımından incelendiğinde LXA₄ seviyeleri sigara kullanmayan generalize agresif periodontitisli bireylerde kronik periodontitisli bireylere göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark gözlenmemiştir; ancak periodontitisli bireylerde LXA₄ seviyeleri gingivitisli bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum her ne kadar sağlıklı grupta tespit edilememiş olsa da periodontal hastalık şiddeti arttıkça DOS'taki LXA₄ total miktarının azalabileceği şeklinde yorumlanarak çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak kabul edilebilir. Ancak mevcut çalışmadaki LXA₄ konsantrasyon seviyelerinin

total miktarlarla benzer sonuçlarda olması çalışmamızla uyumlu değildir. Bunun sebebi konsantrasyon hesaplamasında kullanılan dilüsyon katsayısı formülünün farklı yorumlanması olabilir.

Çalışmamızda DOS LXA₄ total miktar seviyesi tedavi öncesi ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değilken, tedavi sonrasında sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca KP grubundaki DOS LXA₄ total miktarı cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında azalma gösterdi; ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.051). Bu sonuç literatürde kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS'taki LXA₄ seviyesini gösteren ilk sonuçtur. LXA₄'ün kısa yarılanma süresi ve örnekleminin periodontal tedaviden 1 ay sonra tekrarlanmış olması nedeniyle bu mediatörün seviyeleri başlangıca göre düşük bulunmuş olabilir. Bu nedenle daha geniş hasta popülasyonlarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin hemen sonrasında erken dönemlerde ve birden fazla periyotta örnek alınması LXA₄'ün mekanizmasının daha net açıklanabilmesi için gereklidir.

Çalışma gruplarında tüm ağız ve örnek dişe ait PI, GI, SD ve KAS değerleri arasında pozitif korelasyonlar gözlemlendi. Bu durum ortalama değerlerle karşılaştırıldığında periodontal tedavinin etkili olduğunu ve periodontal dokuların klinik olarak sağlıklı hale geldiğini göstermektedir.

Sağlıklı grupta PI, GI, SD ve KAS ile DOS hacmi arasında pozitif korelasyonlar gözlenmişti. Bu sonuç DOS hacminin inflamasyon ve periodontal hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu ve inflamasyon azaldıkça DOS hacminin de azaldığını desteklemektedir (Griffiths, 2003).

Çalışma gruplarında DOS hacimleriyle DOS PGE₂, LTB₄ ve LXA₄ konsantrasyonları arasında negatif korelasyonlar görüldü. Çalışmamızda da birçok çalışmayla benzer şekilde orijinal DOS hacmine göre hesaplanan konsantrasyon verileri, sağlıklı periodontal dokularda veya başarılı bir periodontal tedavi sonrasında DOS hacimlerinin azalmasıyla birlikte yapay olarak yükselmektedir (Curtis ve ark., 1988; Tsai ve ark., 1995; Emingil ve ark., 2001; Köseoğlu ve ark., 2015; Afacan ve ark., 2018; Doğusal ve ark.; 2018).

Sağlıklı grupta DOS total PGE₂ ile DOS total LTB₄ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Bu sonuçlar sağlıklı grupta daha düşük olan ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında periodontal dokular üzerinde benzer olarak proinflatuar etki gösterdikleri şeklinde açıklanabilir (Heasman ve ark., 1993; Tsai ve ark., 1998).

KP tedavi öncesi grupta SD ile DOS total LXA₄ arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Çalışmamızdaki bu sonuç diğer çalışmalarla uyumluluk gösterirken (Lütfioğlu ve ark., 2016; Tarannum ve Faizuddin 2017a; 2017b), ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında periodontal hastalık şiddeti arttıkça DOS total LXA₄ seviyelerinin azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

KP tedavi öncesi grupta KAS ile DOS total LTB₄ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Bu sonuç periodontal hastalık şiddeti arttıkça DOS total LTB₄ seviyelerinin arttığı şeklinde yorumlanabilir ve birçok çalışmayla uyumluluk göstermektedir (Tsai ve ark., 1998; Pradeep ve ark., 2007).

KP tedavi sonrası grupta tükürük PGE₂ ile tükürük LTB₄ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Aynı zamanda sağlıklı grupta ikisi arasında DOS total miktarları için aynı yönde korelasyon bulunması periodontal hastalık patolojisinde benzer etkiler gösterdiğini desteklemektedir. (Tsai ve ark.,1998; Sanchez ve ark., 2013a; 2013b). Sağlıklı grupta tükürük PGE₂ ile tükürük LXA₄ arasında pozitif korelasyon görüldü. Literatürde kronik periodontitisli bireylerde LXA₄ ile ilgili tükürük seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışma olduğundan bu sonuç, ortalama değerlerle karşılaştırıldığında periodontal hastalık varlığında tükürükte benzer özellikler gösterdikleri şeklinde yorumlanabilir. Bu durum bir teşhis aracı olarak tükürüğe benzer bir vücut sıvısı olduğu düşünülen serumdaki LXA₄ seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalarla da desteklenmektedir (Elabdeen ve ark., 2013; Doğan ve ark., 2015).

Çalışmamızın mevcut tüm sonuçları değerlendirildiğinde tükürükle ilgili bazı verilerin, tükürük içeriğinin ve miktarının birçok faktörden etkilenebiliyor olması nedeniyle (Lee ve ark., 2007) ve buna karşılık olarak DOS'un ise periodontal hastalıkta özellikle de bölgeye özgü durumu yansıtması nedeniyle bizim için DOS verileri daha çok önem taşımaktadır.

Kronik periodontitisin inflamatuvar bir hastalık olduğu ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında bu inflamatuvar durumun giderilip hastalık ilerlemesinin durduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Badersten ve ark., 1985; Greenstein, 1992, Lowenguth ve Greenstein, 1995; Cobb, 2002). Çalışmamızın klinik parametrelerine dayanarak hastalığın başarılı bir şekilde tedavi edildiği görülmektedir. Laboratuvar bulguları incelendiğinde periodontal hastalık durumunda artış gösteren DOS PGE₂ ve LTB₄ değerleri cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında da azalma göstermektedir. Bu veriler inflamatuvar bir hastalık olan kronik periodontitisin patogenezinde PGE₂ ve LTB₄ gibi proinflamatuvar lipid mediatörlerinin rol oynadığı, periodontal hastalık şiddetiyle artış gösterdiği ve tedavi sonrasında azaldığı bulgularını desteklemektedir (Offenbacher ve ark., 1993; Tsai ve ark., 1998; Emingil ve ark., 2001; Pradeep ve ark., 2007; Kumar ve ark., 2013; Kurgan ve ark., 2016).

Akut inflamatuvar yanıtta ortaya çıkan PGE₂ ve LTB₄ gibi proinflamatuvar lipid mediatörleri kontrol altına alınmazsa daha uzun dönemler boyunca süren daha fazla doku hasarına yol açan kronik inflamasyon gelişmektedir (Van Dyke ve Serhan 2003). Bu patolojiye sahip bir hastalık olan kronik periodontitisin gelişimini önlemek için bu proinflamatuvar lipid mediatörlerini dengeleyen LXA₄ gibi endojen anti-inflamatuvar lipid mediatörleri üretilmektedir. (Levy ve ark., 2001). Kronik periodontitisin patogenizinde ise inflamasyonun bu rezolüsyon sürecinde yer alan metabolizmaların bozukluğu bulunmaktadır. (Kantarıcı ve Van Dyke, 2005a). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kronik periodontitis grubunda DOS LXA₄ seviyelerinin daha düşük bulunması ve KP tedavi öncesi grupta SD ile DOS LXA₄ seviyeleri arasında negatif korelasyon gözlenmesi, periodontal hastalık durumunda rezolüsyon sürecindeki metabolizmalarda bozukluk bulunduğunu göstermekte ve LXA₄'n periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığı bulgularını desteklemektedir (Pouliot ve ark., 2000; Lütfioğlu ve ark., 2016; Tarannum ve Faizuddin, 2017a; 2017b). Ayrıca literatürde pek çok çalışmada periodontal hastalıktaki bu bozukluğun LXA₄ analogları ile tedavi edilmesi amaçlanmış ve sonuç olarak inflamatuvar durumun baskılandığı rapor edilmiştir (Pouliot ve ark., 2000; Serhan ve ark., 2003; Serhan, 2004; Kantarıcı ve ark., 2006; Brgeson ve ark., 2011; Van Dyke, 2011; Van Dyke ve ark., 2015).

Çalışmamızda periodontal tedavi sonrasında LXA₄ değerleri azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Anlamlı olmasa da periodontitiste daha düşük olan değerler, tedavi sonrasında daha da azalarak sağlıklı gruptan anlamlı derecede daha düşük hale geldi. Cerrahi olmayan tedavi sonrası 1. ayda klinik parametreler ile birlikte proinflatuar lipid mediatörlerinden olan PGE₂ ve LTB₄ seviyelerinde gözlenen azalmalara rağmen anti-inflatuar lipid mediatörü olarak bilinen LXA₄ seviyelerinde de gözlenen azalmalar LXA₄'ün inflamatuvar hastalıklardaki mekanizmasının hala tam olarak aydınlatılamamasına bağlanabilir. Ayrıca bu değerler tedavi sonrası 1. ayda değerlendirilmiş olup, klinik olarak iyileşme gözlenirse bile histolojik olarak iyileşmenin hala devam edebilmesi nedeniyle ilerleyen dönemlerde değişim gösterebilir. Literatür incelendiğinde bu sonuç, cerrahi olmayan periodontal tedavinin LXA₄ üzerindeki etkisinin değerlendirildiği ilk sonuçtur. Ancak bu lipid mediatörlerinin periodontal tedavi sonrası gerçekleşen iyileşmede rol oynadığı mekanizmalarının tam olarak aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta gruplarına ve tedavi sonrası daha erken dönemlerde başlayan uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde DOS ve tükürükteki PGE₂, LTB₄ ve LXA₄ seviyesi ve aynı zamanda kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu lipid mediatörleri üzerindeki etkisi klinik parametrelerle birlikte değerlendirildi.

1. Tüm ağız ve örnek dişe ait ölçümlerde PI, GI, SD, KAS değerleri ve DOS hacimlerinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bu klinik parametreler ve DOS hacimleri en yüksek kronik periodontitis grubunda ve en düşük periodontal sağlıklı grupta tespit edildi ($p<0.001$). Kronik periodontitis grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1. ayda bütün klinik parametreler ve DOS hacimleri başlangıca göre anlamlı derece azalma gösterdi ($p<0.05$).

2. Kronik periodontitisli bireylerden alınan tükürük örneklerinde PGE₂ ve LXA₄ seviyeleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Tedavi sonrasında ise bu değerlerde azalma görülmesine rağmen bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tükürük LTB₄ seviyelerinde ise hiçbir grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

3. DOS konsantrasyon değerleri en yüksek sağlıklı grupta en düşük kronik periodontitis grubunda tespit edildi, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Aynı zamanda DOS hacimleriyle DOS konsantrasyon değerleri arasında negatif korelasyonlar gözlemlenmiştir. Bu durum orijinal DOS hacmine göre konsantrasyon hesaplanmasından kaynaklanmaktadır ve çok küçük DOS hacimleri varlığında konsantrasyonlar yapay bir şekilde yükselmektedir.

4. DOS total PGE₂ ve DOS total LTB₄ seviyeleri kronik periodontitisli bireylerde anlamlı derecede yüksek bulundu ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gösterdi ($p<0.05$). Aynı zamanda sağlıklı grupta DOS total PGE₂ ve DOS total LTB₄ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Bu sonuçlar bu lipid mediatörlerin periodontal hastalığın patogenezinde rol aldıkları ve proinflamatuvar özellik gösterdikleri şeklindeki bulguları desteklemektedir.

5. DOS total LXA₄ kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyelerde bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

($p>0.05$). Ayrıca kronik periodontitis grubunda SD ile LXA₄ arasında negatif korelasyon görüldü. Bu sonuçlar periodontal hastalık durumunda rezolüsyon sürecindeki metabolizmalarda bozukluk bulunduğunu ve LXA₄'ün periodontal hastalık patogeneğinde rol oynadığı bulgularını desteklemektedir.

6. DOS total LXA₄ seviyeleri kronik periodontitisli bireylerde daha düşük değerlerde bulunurken, tükürük LXA₄ seviyeleri ise daha yüksek değerlerde bulundu. Tükürükteki bu durum LXA₄'ün serumda incelendiği çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Periodontal hastalığıdaki patolojisinin daha net anlaşılabilmesi ve özellikle de bölgeye özgü durumu yansıtabilmesi nedeniyle DOS değerleri daha anlam kazanmaktadır.

7- DOS total LXA₄ seviyeleri kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında azalma göstermesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Anti-inflamatuar bir mediatör olmasına karşın, 1. ay seviyelerinde azalma görülmesi kısa yarı ömrü nedeniyle gerçekleşmiş olabilir. Bunun yanı sıra örneklemin tedaviden 1 ay sonra tek bir zaman periyodunda tekrarlanmış olması bu mediatörün iyileşme sırasında yer aldığı mekanizmanın net olarak yorumlanmasını güçleştirmektedir. Ayrıca tedavi sonrası 1. aydaki değişimler incelendiğinden klinik olarak iyileşme gözlenirse bile histolojik olarak iyileşmenin devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

8- LXA₄ seviyelerinin sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde farklılık gösteriyor olması, ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası seviyelerinde değişimler gözlenmesi hem kronik periodontitisin patogeneğinde hem de tedavi sonrası gerçekleşen iyileşme sürecinde yer aldığını göstermektedir. Ancak kronik periodontitisin bu süreçlerde oynadığı mekanizmaların tam olarak aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarına ve tedavi sonrası daha erken dönemlerde başlayan uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

AAP (American Academy of Periodontology). (1999). The pathogenesis of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol*, 70 (4), 457-470.

AAP (American Academy of Periodontology). (2000). Parameter on plaque-induced gingivitis. *J Periodontol*, 71 (5), 851-852.

Adams DA, Barrington EP, Caton J, (2000). Parameters of Care Supplement. *J Periodontol*, 71 (5), 847-848.

Adonogianaki, E, Money, J, Kinane, DF. (1996). Detection of stable and active periodontitis sites by clinical assessment and gingival crevicular acute-phase protein levels, *J Periodont Res*, 31, 135-143.

Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. (2018). Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*, Dec 11. doi: 10.1002/JPER.18-0412. (Epub ahead of print)

Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. (1994). The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 21 (2). 91-97.

Ahmadzadeh N, Shingu M, Nobunaga M, Tawara T. (1991). Relationship between leukotriene B4 and immunological parameters in rheumatoid synovial fluids. *Inflammation*, 15, 497–503.

Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 34, 558-565.

Aleo JJ, De Renzis FA, Farber PA, Varboncoeur AP. (1974). The presence and biologic activity of cementum-bound endotoxin. *J Periodontol*, 45 (9), 672–675.

Alfano MC, Brownstein CN, Chasens AI, Kaslick RS. (1976). Passively generated increase in gingival crevicular fluid flow from human gingiva. *J Dent Res*, 55 (6), 1132.

Alfano MC. (1974). The origin of gingival fluid. *J Theor Biol*, 47 (1), 127-136.

Amano A. (2010). Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontol 2000*, 54(1), 9-14.

- Anselmi A, Abbate A, Girola F, Nasso G, Biondi-Zoccai GG, Possati G ve ark.(2004). Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25, 304–311.
- Armitage GC. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 34, 9-21.
- Attström R, Egelberg J. (1970). Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *J Periodontol Res*, 5 (1), 48-55.
- Azuma M. (2006). Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *J Periodontal Res*, 41 (5), 361-73.
- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 11 (1), 63-76.
- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. (1985). Effect of non-surgical periodontal therapy. V. Patterns of probing attachment loss in non-responding sites. *J Clin Periodontol*, 12, 270-282.
- Back M, Airila-Mansson S, Jogestrand T, Söder B, Söder PO. (2007). Increased leukotriene concentrations in gingival crevicular fluid from subjects with periodontal disease and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 193 (2), 389-94.
- Bannenberg G, Serhan CN. (2010). Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim Biophys Acta*, 1801, 1260–1273.
- Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. (2016) Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70, 53-64.
- Basil MC, Levy BD. (2016). Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol*, 16 (1), 51–67.
- Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. (2012). Gingival Crevicular Fluid and Plasma Acute-Phase Cytokine Levels in Different Periodontal Diseases. *J Periodontol*, 83 (10), 1304–1313.
- Bellingan GJ, Caldwell H, Howie SE, Dransfield I, Haslett C. (1996). In vivo fate of the inflammatory macrophage during the resolution of inflammation: inflammatory macrophages do not die locally but emigrate to the draining lymph nodes. *J Immunol*, 157, 2577–2585.
- Bennett M, Gilroy DW. (2016). Lipid mediators in inflammation, *Microbiol Spectr*, 4 (6).

- Bodinka A, Schmidt H, Henkel B, Flemmig TF, Klaiber B, Karch H. (1994). Polymerase chain reaction for the identification of *Porphyromonas gingivalis* collagenase genes. *Oral Microbiol Immunol*, 9, 161-165.
- Borges Jr, Moreira EA, Filho DW, De Oliveira TB, Da Silva MB, Frode TS. (2007). Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators of inflammation*, 2007, 45794.
- Börgeeson E, Lönn J, Bergström I, Brodin VP, Ramström S, Nayeri F ve ark. (2011). Lipoxin A₄ inhibits *porphyromonas gingivalis*-induced aggregation and reactive oxygen species production by modulating neutrophil-platelet interaction and CD11b expression. *Infect Immun*, 79(4), 1489-97.
- Campbell EL, Louis NA, Tomassetti SE, Canny GO, Arita M, Serhan CN ve ark. (2007). Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: A new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB J*, 21, 3162-3170.
- Carranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. (2015). Carranza's Clinical Periodontology (12th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Caton J, Proye M, Polson A. (1982). Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. *J Periodontol*, 53 (7), 420-24.
- Cekici A, Kantarcı A, Hasturk H, Van Dyke TE. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 64 (1), 57–80.
- Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000* 31, 167-180.
- Chapple ILC. (1996). Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *J Clin Pathol: Mol Pathol*, 49 (5), M247-M255.
- Chiang N, Takano T, Clish CB, Petasis NA, Tai HH, Serhan CN. (1998). Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A₄ (ATL) generation by human leukocytes and murine peritonitis exudates: development of a specific 15-epi-LXA₄ ELISA. *J. Pharmacol Exp Ther*, 287, 779–790.
- Chiang N, Serhan CN, Dahlen SE, Drazen JM, Hay DW, Rovati GE ve ark. (2006). The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. *Pharmacol Rev*, 58, 463-487.

- Cianci E, Recchiuti A, Trubiani O, Diomedede F, Marchisio M, Miscia S ve ark. (2016). Human Periodontal Stem Cells Release Specialized Proresolving Mediators and Carry Immunomodulatory and Prohealing Properties Regulated by Lipoxins. *Stem Cells Transl Med*, 5 (1), 20-32.
- Ciantar M, Caruana DJ. (1998). Periotron 8000: Calibration characteristics and reliability. *J Periodontal Res*, 33, 259–264.
- Cimasoni G. (1983). Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci*, 12, 1-152.
- Claesson HE, Odlander B, Jakobsson PJ. (1992). Leukotriene B4 in the immune system. *Int J Immunopharmac*, 14(3), 441-449.
- Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000*, 36, 35–44.
- Claria J, Serhan CN. (1995). Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 9475–9479.
- Clish CB, Levy BD, Chiang N, Tai HH, Serhan CN. (2000). Oxidoreductases in lipoxin A4 metabolic inactivation: a novel role for 15-onoprostaglandin 13-reductase/leukotriene B4 12- hydroxydehydrogenase in inflammation. *J. Biol. Chem*, 275, (33), 25372–25380.
- Cobb CM. (2002). Clinical significance of nonsurgical periodontal therapy: an evidence based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 29, 6-16.
- Costa MF, De Souza-Martins R, De Souza MC, Benjamim CF, Piva B, Diaz BL ve ark. (2009). Leukotriene B4 mediates gammadelta T lymphocyte migration in response to diverse stimuli. *J Leukoc Biol*, 87 (2), 323-332.
- Cotran, RS, Kumar V, Collins T. (1999). Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Cullinan MP, Seymour GJ. (2013). Periodontal disease and systemic illness: Will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000*, 62 (1), 271–286.
- Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK, Johnson NW. (1988). The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *J Clin Periodontol*, 15 (10), 628-632.
- Çanakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. (2009). Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent*, ;3 (2),100-106.

- Çetinkaya B, Güzeldemir E, Oğus E, Bulut S. (2012). Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Gingival Crevicular Fluid and Serum of Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis Patients. *J Periodontol*, 84 (1), 84–93.
- Darveau RP, Tanner A, Page RC. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14 (79), 12–32.
- Darveau RP. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*, 8, 481–490.
- Davidge ST, Baker PN, McLaughlin MK, Roberts JM. (1995). Nitric Oxide Produced by Endothelial Cells Increases Production of Eicosanoids Through Activation of Prostaglandin H Synthase. *Circ. Res*, 77, 274-283.
- Dede FO, Özden FO, Avcı B. (2013). 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *J Periodontol*, 84, 821-828.
- Deinzer R, Mossanen BS, Herforth A. (2000). Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol*, 27, 481-488.
- Delima AJ, Van Dyke TE. (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 55–76.
- Devchand PR, Arita M, Hong S, Bannenberg G, Moussignac RL, Gronert K ve ark. (2003). Human ALX receptor regulates neutrophil recruitment in transgenic mice: roles in inflammation and host-defense. *FASEB J*, 17, 652–659.
- Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. (1996). The PPAR α -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 384 (6604), 39-43.
- DeWitt DL, Smith WL. (1983). Purification of prostacyclin synthase from bovine aorta by immunoaffinity chromatography. Evidence that the enzyme is a hemoprotein. *J Biol Chem*, 258, 3285–3293.
- Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000*, 35, 53-74.
- Doğusal G, Afacan B, Bozkurt E, Sönmez I. (2018). Gingival crevicular fluid and salivary resistin and tumor necrosis factor-alpha levels in obese children with gingivitis. *J Periodontol*, 89 (8), 973-982.
- Doyle R, Sadlier DM, Godson C. (2018). Pro-resolving lipid mediators: Agents of anti-ageing?. *Semin Immunol*. 40, 36-48.

- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB ve ark. (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*, 12, 1063–1073.
- Duvall E, Wyllie AH, Morris RG. (1985). Macrophage recognition of cells undergoing programmed cell death (apoptosis). *Immunology*, 56, 351–358.
- Eberhard J, Jepsen S, Albers HK, Acil Y. (2000). Quantitation of arachidonic acid metabolites in small tissue biopsies by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Analytical Biochemistry*, 280, 258-263.
- Ebersole JL. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*, 31 (1), 135-166.
- Elabdeen HR, Mustafa M, Szklenar M, Rühl R, Ali R, Bolstad AI. (2013). Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PLoS One*, 8 (8), e70838.
- ElAttar TM. (1976). Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins*, 11, 331-341.
- Emingil G, Çınarcık S, Baylas H, Çöker I, Hüseyinov A. (2001). Levels of Leukotriene B4 in Gingival Crevicular Fluid and Gingival Tissue in Specific Periodontal Diseases. *JPeriodontol*, 72 (8), 1025-1031.
- Engvall E, Perlmann P. (1972). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Elisa; III. Quantitation of Specific Antibodies by Anti-Immunoglobulin in Antigen-Coated Tubes. *J Immunol*, 109 (1), 129-135.
- Erlansson M, Svensjö E, Bergqvist D. (1989). Leukotriene B4- induced permeability increases in postcapillary venules and its inhibition by three different antiinflammatory drugs. *Inflammation*, 13, 693-705.
- Fierro, Serhan CN. (2001). Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins, *Braz. J. Med. Biol. Res*, 34 (5), 555-566.
- Fierro IM, Kutok JL, Serhan CN. (2002). Novel lipid mediator regulators of endothelial cell proliferation and migration: aspirin-triggered-15RlipoxinA4 and lipoxin A4. *J Pharmacol Exp Ther*, 300, 385–392.
- Flamand L, Tremblay MJ, Borgeat P. (2007). Leukotriene B4 triggers the in vitro and in vivo release of potent antimicrobial agents. *J Immunol*, 178 (12), 8036-8045.
- Flemming TF. (1999). Periodontitis. *Ann Periodontol*, 4 (1), 32-37.

- Ford-Hutchinson AW. (1990). Leukotriene B4 in inflammation. *Crit Rev Immunol*, 10, 1-12.
- Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. (2011) Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One*, 6 (9), e24422.
- Freire MO, Van Dyke TE. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000*, 63 (1), 149-164.
- Funk CD. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 294, 1871–1875.
- Garcia C, Boyce BF, Gilles J, Dallas M, Qiao M, Mfundy GR. (1996). Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*, 11,1619–1627.
- Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. (2001). Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000*, 25 (1), 21–36.
- Garvin PH, Malone WF, Toto PD, Mazur B. (1982). Effect of self-curing acrylic resin treatment restorations on the crevicular fluid volume. *J Prosthet Dent*, 47, 284-249.
- Genco RJ. (1992). Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*, 63 (4s), 338-355.
- Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. (1996). *J Periodontol*, 67 (10), 1041–1049.
- Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. (2003). Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*, 30, 996-1002.
- Gilroy DW, Colville-Nash PR, McMaster S, Sawatzky DA, Willoughby DA, Lawrence T. (2003). Inducible cyclooxygenase-derived 15-deoxy(Delta)12-14PGJ2 brings about acute inflammatory resolution in rat pleurisy by inducing neutrophil and macrophage apoptosis. *FASEB J*, 17, 2269–2271.
- Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. (1999). Inducible cyclooxygenases may have antiinflammatory properties. *Nat Med*, 5, 698–701.
- Glimvall P, Wickstrom C, Jansson H. (2012). Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *J Periodontal Res*, 47 (5), 655- 660.

- Godson C, Mitchell S, Harvey K, Petasis NA, Hogg N, Brady HR. (2000). Cutting edge: lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. *J Immunol*, 164, 1663–1667.
- Goodson JM. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*, 31, 43-54.
- Greenstein G. (1992). Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol*, 63 (2), 118-130.
- Greenstein G. (2000). Nonsurgical periodontal therapy in 2000. A literature review. *JADA*, 131 (11), 1580-1592.
- Griffiths GS, Sterne JA, Wilton JM, Eaton KA, Johnson NW. (1992). Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *J Clin Periodontol*, 19 (7), 464-470.
- Griffiths GS. (2003). Formation , collection and significance of gingival crevice. *Periodontol 2000*, 31 (11), 32–42.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. (1993). Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol*, 64 (1), 16-23.
- Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Docherty JP, Kinane DF. (1995). Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases levels in healthy and diseased sites. *J Clin Periodontol*, 22, 505-509.
- Hamberg M, Samuelsson B. (1973). Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 70, 899–903.
- Hammarstrom S, Orning L, Bernstrom K. (1985). Metabolism of leukotrienes. *Mol Cell Biochem*, 69, 7–16.
- Harizi H, Corcuff JB, Gualde N. (2008). Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology, *Trends Mol. Med*, 14 (10), 461–469.
- Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP.(2002). Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends in Immunology*, 23, 144-150.
- Hayashi H, Fujii Y, Watanabe K, Urade Y, Hayaishi O. (1989). Enzymatic conversion of prostaglandin H₂ to prostaglandin F₂ alpha by aldehyde reductase from human liver: comparison to the prostaglandin F synthetase from bovine lung. *J Biol Chem*, 264,1036–1040.

Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. (1993). Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B₄, prostaglandin E₂, thromboxane B₂ and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res*, 28 (4), 241-247.

Heitz-Mayfield LJA ve Lang NP. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*, 62 (1), 218-231.

Henderson B, Poole S, Wilson M. (1996). Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. *Microbiological Reviews*, 60 (2), 316–341.

Hong S, Gronert K, Devchand P, Moussignac RL, Serhan CN. (2003). Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem*, 278, 14677–14687.

Hughes FJ, Smales FC. (1986). Immunohistochemical investigation of the presence and distribution of cementum associated lipopolysaccharides in periodontal disease. *J Periodontal Res*, 21 (6), 660–667.

Jozsef L, Zouki C, Petasis NA, Serhan CN, Filep JG. (2002). Lipoxin A₄ and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A₄ inhibit peroxynitrite formation, NF-kappa B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 13266–13271.

Kalinski P. (2012). Regulation of immune responses by prostaglandin E₂. *J Immunol*, 188, 21–28.

Kalkan RE, Dede FO, Gökmenoğlu C, Kara C. (2018). Salivary fetuin-A, S100A12, and high-sensitivity C-reactive protein levels in periodontal diseases. *Oral Diseases*, 24, 1554–1561.

Kantarcı A, Oyaizu K, Van Dyke TE. (2003). Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 74, 66–75.

Kantarcı A, Van Dyke TE. (2005a) Resolution of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*, 76 (11. özel sayı), 2168–2174.

Kantarcı A, Van Dyke TE. (2005b). Lipoxin signaling in neutrophils and their role in periodontal disease. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 73 (3-4), 289–299.

Kantarcı A, Hasturk H, Van Dyke TE. (2006). Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 40, 144–163.

- Karin M, Greten FR. (2005). NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*, 5, 749–759.
- Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R ve ark. (2004). Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat. Immunol*, 5, 388–392.
- Karp CL, Flick LM, Yang R, Uddin J, Petasis NA. (2005). Cystic fibrosis and lipoxins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 73, 263–270.
- Kaufman E, Lamster IB. (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis-a review. *J Clin Periodontol*, 27, 453-465.
- Kaufman E, Lamster IB. (2002). The diagnostic applications of saliva-a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13 (2), 197-212.
- Kinane DF, Radvar M. (1997). The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol*, 68 (5), 467-472.
- Kinane D. (2000). Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol 2000*, 24, 215-225.
- Kinane DF, Chestnutt IG. (2000). Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11 (3), 356-365.
- Kinane DF. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 25, 8-20.
- Kinane DF, Attström R. (2005). Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*, 32 (6), 130–131.
- Koistinaho M, Koistinaho J. (2005). Interactions between Alzheimer’s disease and cerebral ischemia – focus on inflammation. *Brain Res Brain Res Rev* 2005, 48, 240–250.
- Kornman KS. (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*, 79 (8), 1560-1568.
- Koundouros E, Odell E, Coward P, Wilson R, Palmer RM. (1996). Soluble adhesion molecules in serum of smokers and non-smokers, with and without periodontitis. *J Periodontal Res*, 31 (8), 596-599.

- Kourkouta S, Walsh TT, Davis LG. (1994). The effect of porcelain laminate veneers on gingival health and bacterial plaque characteristics. *J Clin Periodontol*, 21, 638-640.
- Köseoğlu S, Sağlam M, Pekbağrıyanık T, Savran L, Sütçü R. (2015). Level of Interleukin-35 in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, and Plasma in Periodontal Disease and Health. *J Periodontol*, 86 (8), 964-971.
- Kumar AK, Reddy RN, Babu M, Kumar PM, Reddy VS, Chavan VC. (2013). Estimation of prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health, disease and after treatment. *Contemp Clin Dent*, 4 (3), 303–306.
- Kurgan S, Fentoğlu Ö, Önder C, Serdar M, Eser F, Tatakis DN ve ark. (2016). The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodont Res*, 51, 586–595.
- Kurtiş B, Tuter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E ve ark. (2005). Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 76 (11), 1849-1855.
- Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. (1986). Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol*, 13, 799–804.
- Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, Celenti RS, Gordon JM. (1988). A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*, 15, 347–352.
- Lamster IB, Novak MJ. (1992) Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 3, 31–60.
- Lamster IB, Celenti RS, Jans HH, Fine JB, Grbic JT. (1993). Current status of tests for periodontal disease. *Adv Dent Res*, 7, 182-190.
- Lamster IB. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol*, 2 (1), 123-137.
- Lamster IB, Ahlo JK. (2007). Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 1098 (1), 216–229.
- Laufer S. (2003). Role of eicosanoids in structural degradation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 15, 623–627.

- Lee A, Ghaname CB, Braun TM, Sugai JV, Teles RP, Loesche WJ ve ark. (2012). Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile. *J Periodontol*, 83 (1), 79-89.
- Lee JY, Chung JW, Kim YK, Chung SC, Kho HS. (2007). Comparison of the composition of oral mucosal residual saliva with whole saliva. *Oral Dis*, 13 (6), 550-554.
- Lee SP, Serezani CH, Medeiros AI, Ballinger MN, Peters-Golden M. (2009). Crosstalk between prostaglandin E2 and leukotriene B4 regulates phagocytosis in alveolar macrophages via combinatorial effects on cyclic AMP. *J Immunol*, 182 (1), 530-537.
- Leonard MO, Hannan K, Burne MJ, Lappin DW, Doran P, Coleman P ve ark. (2002). 15-Epi-16-(para-fluorophenoxy)-lipoxin A(4)-methyl ester, a synthetic analogue of 15-epi-lipoxin A(4), is protective in experimental ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 13, 1657–1662.
- Lequin RM. (2005). Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Chem*. 2005, 51 (12), 2415-2418.
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. (2001). Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunol*, 2 (7), 612–619.
- Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G, Israel E ve ark. (2005). Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 172, 824–830.
- Li G, Wu P, Xu Y, Yu Y, Sun L, Zhu L ve ark. (2009). The effect of lipoxin A4 on the interaction between macrophage and osteoblast: possible role in the treatment of aseptic loosening. *BMC Musculoskelet Disord*, 10, 57.
- Lin SJ, Chen YL, Kuo MYB, Li CL and Lu HK. (2005). Measurement of gp130 cytokines– Oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine*, 30, 160-167.
- Lindhe J, Lang NP, Karring T. (2008). Textbook of clinical periodontology and implant dentistry. 5th ed, UK, Blackwell Publishing Ltd.
- Loos BG. (2005). Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol*, 76 (11), 2106–2115.
- Lowenguth RA, Greenstein G. (1995). Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 9, 14-22.

- Løe H, Silness J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, 21, 531-551.
- Løe H, Holm-Pedersen P. (1965). Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingiva. *Periodontics*, 149, 171-177.
- Løe H, Theilade E, Jensen SB. (1965). Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 35, 177-187.
- Lütfioğlu M, Aydoğdu A, Sakallıoğlu EE, Alaçam H, Pamuk F. (2016). Gingival crevicular fluid interleukin-8 and lipoxin A4 levels of smokers and nonsmokers with different periodontal status: a cross-sectional study. *J Periodont Res*, 51 (4), 471-480.
- Maddox JF, Serhan CN. (1996) Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *J Exp Med*, 183 (1), 137-46.
- Maddox JF, Colgan SP, Clish CB, Petasis NA, Fokin VV, Serhan CN. (1998). Lipoxin B4 regulates human monocyte/neutrophil adherence and motility: design of stable lipoxin B4 analogs with increased biologic activity. *FASEB Journal*, 12, 487-494.
- Majno G, Joris I. (2004). *Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology*. New York: Oxford University Press.
- Medzhitov R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140, 771-776.
- Minami M, Ohno S, Kawasaki H, Radmark O, Samuelsson B, Jornvall H ve ark. (1987). Molecular cloning of a cDNA coding for human leukotriene A4 hydrolase. Complete primary structure of an enzyme involved in eicosanoid synthesis. *J Biol Chem*, 262, 13873-13876.
- Miyazaki H, Yamashita Y, Shirahama R, Goto-Kimura K, Shimada N, Sogame A ve ark. (1991). Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *J Clin Periodontol*, 18, 751-754.
- Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. (1995). Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 22 (7), 516-526.
- Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. (1996). Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol*, 23 (8), 789-794.

- Moore J, Wilson M, Kieser JB. (1986). The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. *Journal of Clinical Periodontology*, 13 (8), 748–751.
- Morrison EC, Ramfjord SP, Hill RW. (1980). Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 7 (3), 199-211.
- Mustafa M, Zarrouh A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H ve ark. (2013). Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol* 15, 305(6), C673-679.
- Narayanankutty A, Resendiz-Hernandez JM, Falfan-Valencia R, Teran LM. (2013). Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clinical Biochemistry*, 46, 566–578.
- Navazesh M. (1993). Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*, 694, 72- 77.
- Nichols F, Maraj B. (1998). Relationship between hydroxy fatty acids and prostaglandin E2 in gingival tissue. *Infection and Immunity*, 66, 5805-5811.
- Noguchi K, Ishikawa I. (2007). The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 43, 85-101.
- Novak KF, Goodman SF, Takei HH. (2006). Determination of prognosis. In: Carranza's Clinical Periodontology Middle East and African Edition. Saunders, China, 614-625.
- O'Meara YM, Brady HR. (1997). Lipoxins, leukocyte recruitment and the resolution phase of acute glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*, 58, 56–61.
- Oates TW, Graves DT, Cochran DL. (2002). Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29, 137-143.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. (1993). Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol*, 64, 432-444.
- Okuda, K., Miyazaki, A., Momose, M., Murata, M., Nomura, T., Kubota ve ark. (2001). Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (EMDOGAIN), *J Periodont Res*, 36, 309-316.
- Orasanu G, Ziouzenkova O, Devchand PR, Nehra V, Hamdy O, Horton ES ve ark. (2008). The peroxisome proliferator-activated receptor-g agonist pioglitazone

represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor- α -dependent manner in vitro and in vivo in mice. *J Am Coll Cardiol*, 52 (10), 869-881.

Över C, Yamalık N, Yavuzyılmaz E, Ersoy F, Eratalay K. (1993). Myeloperoxidase activity in peripheral blood, neutrophil crevicular fluid and whole saliva of patients with periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent*, 35, 235- 240.

Özçaka Ö, Nalbantsoy A, Buduneli N. (2011). Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, 46 (5), 592-598.

Özkavaf A, Aras H, Huri CB, Yamalık N, Kılınç A, Kılınç ve ark. (2001). Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: Sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *J Oral Sci*, 43, 41-48.

Özmeriç N. (2004). Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta*, 343, 1-16.

Page RC, Schroeder HE. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease a summary of current work. *Lab Invest*, 34, 235-248.

Page RC. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 26, 230-242.

Page RC. (1992). Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *J Periodontol*, 63 (4s), 356-366.

Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. (2006). Prostaglandin E2 synthesis and secretion: The role of PGE2 synthases. *Clinical Immunology*, 119, 229-240.

Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N, Cooper D, Gilroy DW. (2004). 15-Epilipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med*, 200, 69–78.

Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B. (1999). Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol*, 26 (1), 9–13.

Peters-Golden M, Canetti C, Mancuso P, Coffey MJ. (2005). Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. *J Immunol*, 174, 589–594.

Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. (2007). *N Engl J Med*, 357 (18), 1841-1854.

Pouliot M, Serhan CN. (1999). Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 inhibit tumor necrosis factor- α -initiated neutrophil responses and trafficking:

novel regulators of a cytokine-chemokine axis relevant to periodontal diseases. *J Periodontal Res*, 34 (7), 370-373.

Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. (2000). Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry*, 39 (16), 4761–4768.

Pradeep AR, Manjunath SG, Swati PP, Shikha C, Sujatha PB. (2007). Gingival crevicular fluid levels of leukotriene B4 in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 78, 2325-2330.

Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res*. 1986;94(2): 102-108.

Preshaw PM., Heasman PA. (2002). Prostaglandin E2 concentrations in gingival crevicular fluid: observations in untreated chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 15-20.

Preshaw PM. (2015). Section III : Etiology of Periodontal Diseases Chapter 5 Periodontal Pathogenesis. In: Carranza's Clinical Periodontology. 76–77.

Proye MP, Polson AM. (1982). Effect of root surface alterations on periodontal healing. I. Surgical denudation. *J Clin Periodontol*, 9 (6), 428-440.

Raisz LG. (1990). The role of prostaglandins in the local regulation of bone metabolism. *Progress in Clinical and Biological Research*, 332, 195-203.

Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Shick RA, Burgett FG. (1973). Longitudinal study of periodontal therapy. *J Periodontol*, 44, 66-70.

Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee HM, Nummikoski PV, Sorsa T ve ark. (2010). Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol*, 81 (2), 251-259.

Reynold JJ, Meikle MC. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 144-157.

Romano M, Serhan CN. (1992). Lipoxin generation by permeabilized human platelets. *Biochemistry*, 31, 8269–8277.

Romano M, Recchia I, Recchiuti A. (2007). Lipoxin Receptors Eicosanoid Receptors and Inflammation. *The Scientific World Journal*, 1 (7), 1393–1412.

Rouzer CA, Samuelsson B. (1985). On the nature of the 5-lipoxygenase reaction in human leukocytes: enzyme purification and requirement for multiple stimulatory factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82, 6040–6044.

Rouzer CA, Matsumoto T, Samuelsson B. (1986). Single Protein from Human-Leukocytes Possesses 5-Lipoxygenase and Leukotriene-A₄ Synthase Activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1986, 83 (4), 857-861.

Sahingur SE, Cohen RE. (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000*, 34, 57-83.

Said, S., Mohd, H., Sander, L., Ronka, H., Sorsa, T., Kinane, D.F. (1999). GCF levels of MMP-3 and MMP-8 following placement of bioresorbable membranes, *J Clin Periodontol*, 26, 757–763.

Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. (2000). Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol*, 27 (1), 53–60.

Salvi GE, Lang NP. (2005). Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 32 (s6), 108-129.

Samuelsson B, Daahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. (1987) Leukotriene and lipoxins: Structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*, 237 (4819), 1171-1176.

Sanchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. (2013a). Salivary IL-1b and PGE₂ as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, 40, 1112–1117.

Sanchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. (2013b). Relationship between salivary leukotriene B₄ levels and salivary mucin or alveolar bone resorption, in subjects with periodontal health and disease. *J Periodont Res*, 48, 810–814.

Sanz M, Teughels W. (2008). Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 35 (8), 3–7.

Savill JS, Wyllie AH, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslett C ve ark. (1989). Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest*, 83, 865–875.

Saygun I, Nizam N, Keskiner I, Bal V, Kubar A, Acikel C, Serdar M, Slots J. (2011). Salivary infectious agents and periodontal disease status. *J Periodontol Res*, 46 (2), 235-239.

Schenkein HA, Burmeister JA, Koertge TE, Brooks CN, Best AM, Moore LVH ve ark. (1993). The influence of race and gender on periodontal microflora, *J. Periodontol*, 64 (4), 292-296.

Schottelius AJ, Giesen C, Asadullah K, Fierro IM, Colgan SP, Bauman J ve ark. (2002). An aspirin-triggered lipoxin A4 stable analog displays a unique topical antiinflammatory profile. *J Immunol*, 169, 7063–7070.

Sculley DV, Langley-Evans SC. (2002). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc*, 61, 137-143.

Segal AW. (2005). How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*, 23, 197-223.

Sekino S, Ramberg P, Lindhe J. (2005). The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *J Clin Periodontol*, 32 (2), 182–187.

Serhan, CN, Hamberg M, Samuelsson B. (1984). Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 5335–5339.

Serhan CN. (1989). On the relationship between leukotriene and lipoxin production by human neutrophils: evidence for differential metabolism of 15-HETE and 5-HETE. *Biochim Biophys Acta*, 1004,158–168.

Serhan CN. (1995). Leukocyte transmigration, chemotaxis, and oxygenated derivatives of arachidonic acid: when is chirality important? *Am J Respir Cell Mol Biol*, 12, 251–253.

Serhan CN, Haeggstrom JZ, Leslie CC. (1996). Lipid mediator networks in cell signaling: update and impact of cytokines. *FASEB Journal*, 10, 1147-1158.

Serhan CN. (1997). Lipoxins and novel aspirin-triggered 15-epi-lipoxins (ATL): a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity?. *Prostaglandins*, 53, 107–137.

Serhan CN, Drazen JM. (1997). Antiinflammatory potential of lipoxygenase-derived eicosanoids: a molecular switch at 5 and 15 positions?. *J Clin Invest*, 99 (6), 1147-1148

Serhan CN. (1999). Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins. In: Gallin JI & Snyderman R (Editors). *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. (2000). Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med*, 192, 1197–1204.

Serhan CN. (2002). Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and proresolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 68-69, 433–455.

Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G ve ark. (2002). Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *J. Exp. Med*, 196, 1025–1037.

Serhan CN, Jain A, Marleau S, Clish C, Kantarcı A, Behbehani B ve ark. (2003). Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J. Immunol*, 171 (12), 6856–6865.

Serhan CN. (2004). Clues for new therapeutics in osteoporosis and periodontal disease: new roles for lipoxygenases?. *Expert Opin. Ther. Targets*, 8, 643–652.

Serhan CN. (2005). Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 73 (3-4), 141-162.

Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T ve ark. (2006). Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: Assignments of dihydroxycontaining docosatrienes. *J Immunol*, 176, 1848-1859.

Serhan CN. (2007). Resolution phases of inflammation: novel endogenous antiinflammatory and pro-resolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*, 25, 101–137.

Serhan CN, Chiang N. (2008). Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol*, 153 (s1), 200–215.

- Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, Ebersole JL, Miller CS. (2011). Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol*, 38 (5), 434-441.
- Seymour GJ, Taylor JJ. (2004). Shouts and whispers: an introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 35, 9-13.
- Shaila M, Pai GP, Shetty P. (2013). Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: A comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17 (1), 42– 46.
- Shimizu T, Yamamoto S, Hayaishi O. (1982). Purification of PGH-PGD isomerase from rat brain. *Methods Enzymol*, 86,73–77.
- Silness J, Løe H. (1964). Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, 22, 121-135.
- Slots J, Ting M. (1999). Actinobacillus actinomycetemcomitans and porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000*, 20, 82-121.
- Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. (2010). Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 53 (1), 45–54.
- Smith WL. (1992). Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol*, 263 (2Pt2), F181-191.
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. (2000). Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*, 69, 145–182.
- Sooriyaamoorthy M, Gower DB. (1989). Hormonal influences on gingival tissue: Relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 16:201–208.
- Soyombo O, Spur BW, Lee TH. (1994). Effects of lipoxin A4 on chemotaxis and degranulation of human eosinophils stimulated by platelet-activating factor and N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine. *Allergy*, 49, 230.
- Syndergaard B, Sabbagh MA, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL. (2014). Salivary Biomarkers Associated With Gingivitis and Response to Therapy. *J Periodontol*, 85 (8), e295–e303.
- Tanaka Y, Ward SL, Smith WL. (1987). Immunochemical and kinetic evidence for two different prostaglandin H-prostaglandin E isomerases in sheep vesicular gland microsomes. *J Biol Chem*, 262, 1374–1381.

- Tarannum F, Faizuddin M. (2017a). Effect of Alox-15 Polymorphism on GCF Levels of Lipoxin-A4 in Chronic Periodontitis: A Preliminary Study. *Braz Dent J*, 28(2), 140-147.
- Tarannum F, Faizuddin M. (2017b). Association between lipoxin A4 and interleukin-12 in gingival crevicular fluid: a preliminary investigation. *J Periodontal Res*, 52 (2), 210-217.
- Tatakis DN, Trombelli L. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol*, 31 (4), 229-238.
- Tatakis DN, Kumar PS. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*, 49, 491-516.
- Toda A, Yokomizo T, Shimizu T. (2002). Leukotriene B4 receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 69, 575–585.
- Tsai CC, Ho YP, Chen CC. (1995). Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*, 66, 852-859.
- Tsai CC, Hong YC, Chen CC, Wu YM. (1998). Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *Journal of Dentistry*, 26, 97–103.
- Tüter G, Kurtiş B, Serdar M, Yucel A, Ayhan E, Karaduman B ve ark. (2005). Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Clin Periodontol*, 32, 1011–1015.
- Uitto VJ. (2003). Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol 2000*, 31, 9-11.
- Ullrich V, Haurand M. (1983). Thromboxane synthase as a cytochrome P450 enzyme. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*, 11, 105–110.
- Van Der Pouw Kraan TC, Van Lier RA, Aarden LA. (1995). PGE2 and the immune response. A central role for prostaglandin E2 in downregulating the inflammatory immune response. *Mol Med Today*, 1 (2), 61.
- Van Dyke TE, Serhan CN. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*, 82 (2), 82–90.
- Van Dyke TE, Kornman KS. (2008). Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol*, 79, 1503–1507.

Van Dyke TE. (2011). Proresolving lipid mediators: potential for prevention and treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 38, 119–125.

Van Dyke TE, Hasturk H, Kantarcı A, Freire MO, Nguyen D, Dalli J ve ark. (2015). Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis. *J Dent Res*, 94 (1), 148-56.

Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. (2003). Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 74, 57-63.

Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000*, 2016, 70 (1), 65–79.

Williams TJ, Morley J. (1973). Prostaglandins as potentiators of increased vascular permeability in inflammation. *Nature*, 246, 215–217.

Wilson TGJr. (1996). Compliance and its role in periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 12, 16–23.

Wisastra R, Dekker FJ. (2014). Inflammation, Cancer and Oxidative Lipoxygenase Activity are Intimately Linked. *Cancers (Basel)*, 6 (3),1500-21.

Wu T. (2006). Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 32, 28-44.

Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. (2009). The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol 2000*, 51, 25-37.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



ORDU
ÜNİVERSİTESİ

Ordu Üniversitesi - Ordu Üniversitesi
Rektörlüğü - Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürlüğü
13.10.2017 13:11
Sayı: 91120269-000-E 00000145948
00000143948

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
05/10/2017	19	15.30	116-118

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yrd.Doç.Dr.Ahmet KARATAŞ başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 2017/ 117

Sorumlu yürütücü Yrd.Doç.Dr. Ceren GÖKMENOĞLU'nun KAЕК 123 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu "*Kronik Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Endojen Anti-İnflamatuvar Lipid Mediatör Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırmasının etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabiliğine ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

e-İmzalıdır

Yrd.Doç.Dr. Ahmet KARATAŞ
Ordu Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK 2. Gönüllü Hasta Olur Onay Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'Kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin endojen anti-inflamatuar lipid mediatör düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi'dir. Bu çalışmanın amacı, kronik periodontitisli bireylerde, inflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin cerrahi olmayan periodontal tedavinin diş eti oluşu sıvısı ve tükürükteki Lipoxin A4, PGE2, LTB4 ve VEGF gibi inflamasyonla ilişkili olan biyokimyasal belirteçlerin seviyeleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve böylelikle periodontitisin seyri hakkında bilgi sahibi olmaktır. Bu çalışmada dişin çevresindeki kemikte kayba neden olan diş eti hastalığımız tedavisi, cerrahi olmayan periodontal tedavi (lokal anestezi altında özel el aletleriyle plak ve diş taşlarının diş eti cebinden uzaklaştırılması) yöntemi kullanılarak yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre 1 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 15'tir.

Bu araştırma ile ilgili olarak, düzenli fırçalama ve ara yüz temizliğini içeren ağız hijyeni talimatlarına uyma ve kontrollere düzenli gelme sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için tedavi sonrası ödemli ve şişkin olan dişetlerinizin sağlıklı hale gelmesi sonucu diş etlerinizde bir miktar çekilme ve buna bağlı olarak geçici bir hassasiyet söz konusu olabilir. Ancak sizin için beklenen yararlar; dişetlerindeki hassasiyet, şişkinlik, kanama, iltihabın geçmesi ve ağız kokusunda azalmadır; ayrıca bu tedavi sonrasında ilerlemekte olan kemik kaybının durdurulması ve diş kaybetme riskinizin azaltılmasıdır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 452 212 12 83 no.lu telefondan Dr. Ceren GÖKMENOĞLU'na başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamkîk eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Emrah TÜRKMEN

Doğum Yeri : Zonguldak

Doğum Tarihi : 04.09.1991

Yabancı Dili : İngilizce (YÖKDİL-81,25)

E-posta : emrahtrkmen@gmail.com

İletişim Bilgileri : 0535 305 3747

İletişim Adresi : Cumhuriyet Mah, Mustafa Kemal Blv. No: 254, 52200
Altınordu/Ordu

EĞİTİM BİLGİLERİ

2016- Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi (Diş Hekimliğinde Uzmanlık)

2009-2014 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

2005-2009 Çapa Anadolu Öğretmen Lisesi

ESERLER

A. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler :

DEDE DOĞU ÖMÜR, ÖNGÖZ DEDE FİGEN, YILDIRIM HÜSNİYE, **TÜRKMEN EMRAH** (2018). Parkinson Hastasının ‘All-On-Four’ Konsept İle Rehabilitasyonu. Türk Diş Hekimleri Birliği 24.Uluslararası Dişhekimliği Kongresi (Poster Sunumu).

TÜRKMEN EMRAH, GÖKMENOĞLU CEREN, ÖNGÖZ DEDE FİGEN, TULGA AYÇA, KARA MEHMET CANKAT (2018). The Rehabilitation of The Bilateral Congenital Lateral Deficiency With a Multi-disciplinary Approach: A case report. EuroPerio 9, 45, 485-485., Doi: 10.1111/jcpe.374_12916 (Poster Sunumu).

TÜRKMEN EMRAH, GÖKMENOĞLU CEREN (2017). İlaça bağlı dişeti büyümesinin tedavisi-Bir vaka sunumu. 47. Türk Periodontoloji Derneği Bilimsel Kongresi (Poster Sunumu).

GÖKMENOĞLU CEREN, ÖNGÖZ DEDE FİGEN, **TÜRKMEN EMRAH**, KARA MEHMET CANKAT (2017). 4-Hydroxynoneal and Glutathione Levels in the Saliva of the Individuals with Periodontal Health and Disease. 22nd Balkan Stomatological Society (BaSS) Congress (Poster Sunumu).

TÜRKMEN EMRAH, GÖKMENOĞLU CEREN (2016). Gelişimsel Kök Oluğu İle İlişkili Kemik İçi Defektin Tedavisi - Olgu Sunumu. 46. Türk Periodontoloji Derneği Bilimsel Kongresi (Poster Sunumu).

B. Projelerde Yaptığı Görevler

Kronik periodontitisli bireylerde horizontal defektlerin cerrahi tedavisinde ilave konsantrite büyüme faktörü kullanımının klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü:GÖKMENOĞLU CEREN,Araştırmacı:KARA MEHMET

CANKAT,Araştırmacı:ÖNGÖZ DEDE FİGEN,Araştırmacı:**TÜRKMEN EMRAH**,
12/07/2017 (Devam Ediyor).

Kronik periodontisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin endojen anti-
inflamatuvar lipid mediator düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi,
Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi,
Araştırmacı:**TÜRKMEN EMRAH**,Yürütücü:GÖKMENOĞLU CEREN, ,
09/03/2018 (Devam Ediyor).

