

**T. C.**

**ORDU ÜNİVERSİTESİ**



**PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERDE**

**TÜKÜRÜK S100A12, FETUİN-A VE YÜKSEK SENSİTİVİTELİ CRP  
DÜZEYLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KİYASLANMASI VE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Reyhan ERSİN KALKAN**

**DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Mehmet Cankat KARA**

**ORDU – 2017**

**T. C.**

**ORDU ÜNİVERSİTESİ**

**PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERDE**

**TÜKÜRÜK S100A12, FETUİN-A VE YÜKSEK SENSİTİVİTELİ CRP**

**DÜZEYLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KIYASLANMASI VE**

**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Reyhan ERSİN KALKAN**

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Mehmet Cankat KARA**

**ORDU – 2017**

**T.C.**  
**ORDU ÜNİVERSİTESİ**  
**Diş Hekimliği Fakültesi**

Fakültemiz Klinik Bilimler Bölümü Periodontoloji Anabilim Dalı uzmanlık öğrencisi Reyhan ERSİN KALKAN'ın "Periodontal Hastalıklı Bireylerde Tükürük S100A12, Fetuin-A ve Yüksek Sensitivelik CRP Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kıyaslanması ve Değerlendirilmesi" konulu Uzmanlık Sınav Tutanağı aşağıdadır.

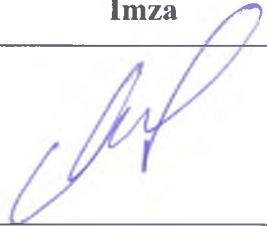
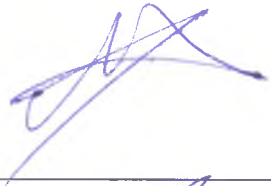

**SINAV TUTANAĞI**

Uzmanlık Tez Sınav jürimiz 03.08.2017 tarihinde toplanmış ve adı geçen öğrenciyi Uzmanlık Tez Sınavına tabi tutmuştur. Sınav sonucunda adayın tezi hakkında aşağıdaki karar verilmiştir.

KABUL

RED

DÜZELTME \*\*

Tez Sınav Jürisi	Unvan, Adı Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI	
Üye	Prof. Dr. M. Cankat KARA	
Üye	Yrd. Doç. Dr. İlker KESKİNER	

## TEZ BİLDİRİMİ

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

İmza

Reyhan ERSİN KALKAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öğrencisi olmaktan onur duyduğum, tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, özverili ve yardımsever kişiliğiyle örnek aldığım, değerli danışman hocam sayın **Prof. Dr. Mehmet Cankat KARA**'ya,

Çalışma şartlarının daha da güzelleşmesi için gayretlerini tüm fakülteden esirgemeyen saygıdeğer hocam, Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı ve Periodontoloji Bölümü Anabilim Dalı Başkanı sayın **Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI**'ya,

Tez çalışmamda ve cerrahi çalışmalarımda sabırlı ve naif kişiliğiyle üzerimde büyük emeği olan, araştırmacı kişiliği ve titiz çalışma anlayışıyla hekimlik mesleğinin nasıl yapılması konusunda hayatıma ışık tutacak olan, hep örnek alacağım güler yüzlü bilim insanı sayın **Yrd. Doç. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE**'ye

Tez izleme jürimde değerli katkılarını benden esirgemeyen, periodontoloji hayatımda tanımaktan onur duyduğum sayın **Yrd. Doç. Dr. İlker KESKİNER**'e

Periodontoloji dünyasının derinliklerinde pek çok vakasını izlediğim, klinikte varlıklarından cesaret ve destek aldığım değerli hocalarımdan sayın **Yrd. Doç. Dr. Ceren GÖKMENOĞLU** ve sayın **Yrd. Doç. Dr. Mustafa Cihan YAVUZ**'a

Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinin sıcak çalışma ortamında birlikte çalışmaktan keyif aldığım hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi personeline,

Bugünlere gelmemin en büyük destekçileri, hayatımın her aşamasında ve her zorlukta en şefkatli dualarını ve sevgilerini benden asla esirgemeyen, büyük bir sabırla ömürlerini bize adayan çok kıymetli biricik babam **Yaşar ERSİN**'e ve canım annem **Emine ERSİN**'e

Onlarla beraber büyümenin ve gülmenin hayattaki en büyük zenginlik olduğuna inandığım canım abilerim **Osman ERSİN** ve **İrfan ERSİN**'e

Bu dünyadaki saadetin ve hayattaki 'İYİKİ' lerimin can bulmuş hali olduğuna inandığım, tüm zorluklarda varlığından destek aldığım canım eşim **Abdüssamed KALKAN**'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### **Periodontal Hastalıklı Bireylerde Tükürük S100a12, Fetuin A Ve Yüksek Sensitiviteli CRP Düzeylerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası Kıyaslanması Ve Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, periodontal hastalıklı bireylerin tükürüklerinde enflamatuar biyobelirteç olarak Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri incelenmemiştir. Bu çalışmada periodontal hastalıklı bireylerin tükürük örneklerinde Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 seviyelerini belirlemeyi ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik parametreler, tükürük Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri üzerine etkinliğini incelenmeyi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 25-60 yaş aralığında periodontal olarak sağlıklı kontrol grubu (n=18), gingivitis grubu (n=18), ve kronik periodontitis grubu (n=18) olacak şekilde toplam 54 birey dahil edildi. Tüm gruplardan periodontal tedavi öncesinde plak indeks (Pİ), gingival indeks (Gİ), klinik ataşman seviyesi (KAS), sondalamada kanama indeksi (SKİ) ve cep derinliği (CD) değerleri ölçülerek kaydedildi. Tüm bireylerden uyarılmamış tükürük örneği alındı ve tükürük akış hızları (TAH) kaydedildi. Tüm gruplara cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulandı ve tedavi sonrası 1. ayda periodontal indeks ve tükürük örneği alımı tekrarlandı. Tükürük S100A12, Fetuin-A ve Hs-CRP düzeylerinin tayini ELISA yöntemiyle yapıldı. Elde edilen veriler SPSS 21.0 programı aracılığı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Tüm bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik periodontal değerlendirme bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak ileri düzeyde

anlamli bir ilişki bulunmaktadir ( $p<0.01$ ). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası (TAH) ortalamaları ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamli bir sonuç bulunamadı ( $p>0,05$ ). Tedavi öncesi verilerde S100A12 ile Hs-CRP ( $p<0,05$ ) ve Fetuin-A ile Hs-CRP ( $p<0,05$ ) bulguları arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamli düzeyde bir ilişki bulunmaktadir. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası S100A12 ile Fetuin-A ( $p< 0.01$ ) bulguları arasında ve periodontal klinik indeks bulguları ile Hs-CRP ( $p<0.01$ ) bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamli bir ilişki bulunmaktadir.

**Sonuç:** Periodontal hastalığın şiddeti arttıka Fetuin-A değerleri azalmıştır. Ayrıca Fetuin-A değerleri Hs-CRP değerleriyle negatif korelasyon göstermiştir. Bu bilgiler Fetuin-A nın negatif akut faz reaktanı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca Fetuin-A ile S100A12 arasında ileri düzeyde pozitif anlamli bir ilişki vardır. S100A12'nin periodontal hastalık ile ilişkili olabileceği sonucuna varmakla beraber periodontal hastalıklar ve S100A12 ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Hs-CRP, Fetuin-A, S100A12, periodontitis, akut faz proteinleri, tükürük.



## ABSTRACT

### **Evaluation and Comparison of Saliva S100A12, Fetuin A and High Sensivity CRP Levels Before and After Treatment in The Patients With Periodontal Disease**

**Aim:** To date, levels of Fetuin-A and S100A12 have not been studied as inflammatory biomarkers in the saliva of individuals with periodontally diseased. In this study, it was aimed to determine Hs-CRP, Fetuin-A and S100A12 levels in saliva samples of periodontal diseased patients and to investigate the efficacy of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters, salivary Hs-CRP, Fetuin-A and S100A12 levels.

**Materials and Methods:** A total of 54 subjects were included in the 25-60 age range divided into three groups; periodontally healthy control group (n = 18), gingivitis group (n = 18), and chronic periodontitis group (n = 18). Unstimulated saliva samples were taken from individuals and levels of plaque index (PI), gingival index (GI), clinical attachment levels (CAL), bleeding on probing index (BOP) and pocket depth (PD) and salivary flow rates (TAH) were evaluated at baseline and 30 day postoperatively, All groups received non-surgical periodontal treatment The levels of Saliva S100A12, Fetuin-A and Hs-CRP were determined by ELISA. Collected data were analyzed using SPSS PC 21.0

**Results:** There was a positive correlation between clinical periodontal findings of all subjects ( $p < 0.01$ ). No significant difference between pre and post-treatment salivary flow rates and clinical and laboratory parameters ( $p > 0,05$ ). According to baseline S100A12 and Fetuin-A levels decreased but not significant ( $p > 0,05$ ) but Hs-CRP

levels significantly increased. There was positive correlation between baseline and post-treatment S100A12 and Fetuin-A levels ( $p<0.01$ ) and periodontal clinical index and Hs-CRP levels ( $p<0.01$ )



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
TEZ BİLDİRİMİ	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi	4
2.2. Periodontal Hastalığın Sınıflandırılması	5
2.2.1. Gingivitis	6
2.2.2. Kronik Periodontitis	7
2.3. Periodontal Hastalığın Patogenezi	8
2.4. Sitokinler	11
2.5. Akut Faz Reaktanları	12
2.5.1. C-Reaktif Proteinler	13
2.6. Fetuin-A	17

2.7. S100A12	20
2.8. Periodontal Hastalıkların Tedavisi	23
2.9. Tükürük	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Klinik Çalışma	32
3.2. Periodontal Tedavi	34
3.3. Tükürük Örneklerinin Toplanması	34
3.4. Tükürük S100A12, Fetuin-A ve Hs-CRP Seviyelerinin Saptanması	35
3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler	37
4. BULGULAR	38
4.1. Demografik Bulgular	38
4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları Bulgular	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	74
9. ETİK KURUL ONAYI	78
10. ÖZGEÇMİŞ	79

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyon düzeyleri	15
------------	--	----



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	<b>6</b>
<b>Tablo2.1.</b>	Sitokinler	<b>12</b>
<b>Tablo 2.3.</b>	Akut Faz Reaktanları	<b>13</b>
<b>Tablo 2.2.</b>	S100 Protein Ailesi	<b>22</b>
<b>Tablo 2.3.</b>	Periodontal Hastalıkların Tedavi Fazları	<b>24</b>
<b>Tablo 2.4.</b>	Tükürüğün Fonksiyonları	<b>27</b>
<b>Tablo 4.1.</b>	Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı	<b>38</b>
<b>Tablo 4.2.</b>	Çalışmaya dahil edilen tüm grupların tedavi öncesi (T <sub>0</sub> ) ve tedavi sonrası (T <sub>s</sub> ) klinik parametre ortalamaları ve tükürük Hs-CRP, S100A12, Fetuin-A seviyeleri	<b>41</b>
<b>Tablo 4.3.</b>	Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi öncesi (T <sub>0</sub> ) klinik parametreler ve tükürük S100A12, Hs-CRP, Fetuin-A seviyeleri arasındaki korelasyonlar	<b>44</b>
<b>Tablo 4.4.</b>	Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi sonrası (T <sub>s</sub> ) klinik parametreler ve tükürük S100A12, Hs-CRP, Fetuin-A seviyeleri arasındaki korelasyonlar	<b>45</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>APF</b>	Akut faz proteinleri
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>HS-CRP</b>	Yüksek Sensitiviteli CRP
<b>DOS</b>	Dişeti Oluğu Sıvısı
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay Test
<b>Pİ</b>	Plak İndesi
<b>Gİ</b>	Gingival İndeks
<b>CD</b>	Cep Derinliği
<b>SKİ</b>	Sondalamada Kanama İndeksi
<b>KAS</b>	Klinik Ataşman Seviyesi
<b>TAH</b>	Tükürük Akış Hızı
<b>T<sub>0</sub></b>	Tedavi Öncesi
<b>T<sub>s</sub></b>	Tedavi Sonrası
<b>Ark.</b>	Arkadaşları
<b>ESR</b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>DM</b>	Diyabetis Mellitus
<b>KP</b>	Kronik Periodontitis
<b>RA</b>	Romatoid Artrit
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekroze Efici Faktör Alfa
<b>TGF <math>\beta</math></b>	Transforme edici Büyüme Faktörü Beta
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon-gama

<b>IL</b>	İnterlökin
<b>LPS</b>	Lipopolisakkarit
<b>LTA</b>	Lipotikoik asit
<b>PGE-2</b>	Prostaglandin E2
<b>MMP</b>	Metalloproteinaz
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	Kalsiyum molekülü
<b>PMN</b>	Polimorfonükleer Lökosit
<b>GZ-PZR</b>	Gamma Poly Z Tennis String Reel Testi
<b>L</b>	Litre
<b>ml</b>	Mililitre
<b>µl</b>	Mikrolitre
<b>pg/ml</b>	Pikogram / Mililitre
<b>ng/ml</b>	Nano Gram / Mililitre
<b>D</b>	Dalton
<b>Kd</b>	Kilo Dalton
<b>° C</b>	Santigrat Derece
<b>OD</b>	Optik Densitesi



## 1.GİRİŞ

Periodontal hastalıklar dünya genelinde görülen en yaygın enflamatuvar durumlardan birisidir. Çoğunlukla mikrobiyal dental plağın yol açtığı bu durum diş destek dokularının akut veya kronik enflamasyonudur (Oliver ve ark., 1998; Bartold ve ark., 2000). Bu enflamasyon diş eti ile sınırlı olduğu zaman gingivitis; periodontal ligament ve alveol kemiği gibi daha derin periodontal dokularda yıkım meydana getirdiği durumlarda periodontitis adını alır (Cohen D.W., 2000.; Novak, 2002; Botero ve ark., 2015).

İnsanların en sık diş kaybetme sebepleri arasında diş çürüğünden sonra periodontal hastalıklar gelmektedir (Kırtıloğlu T., 2002). Periodontal hastalıklar tedavi edilmezse ileri derecede alveol kemiği yıkımı, mobilite ve diş kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Bu sebeple periodontal hastalıkların kontrol altına alınması önemlidir. Periodontal tedavi planlamasında amaç öncelikle hastanın ağrısını dindirmek ve sistemik durumların tedavi sonuçları üzerindeki etkisini elimine etmek ya da azaltmaktır. Başlangıçta yapılan cerrahisiz periodontal tedavi etkene yönelik bir tedavidir ve enflamasyonun ortadan kaldırılması ya da kontrolü ve periodontal yıkımın durdurulması amaçlanmaktadır. Bu amaca yönelik olarak, diş yüzeyindeki mikrobiyal dental plak ve diş taşları uzaklaştırılır ve hastalara ağız bakım eğitimi verilmektedir (Carranza FA., 2002; Giovanni E.S. , 2008).

Periodontal hastalığın teşhisinde sistemik ve dental anamnez sonrasında, klinik periodontal ölçümler ve radyografik bulgular değerlendirilerek teşhis konulmakta ve hastalığın tipi ve şiddeti hakkında bilgi edinilmektedir (Clerehugh ve Lennon, 1986; Eley ve Cox, 1998). Bu parametreler, uygulanması kolay, noninvaziv ve güvenilirdir

(Giannobile ve ark., 2011). Ancak bu tanı yöntemleri enflamasyon başlangıcının ve periodontal hastalık riski taşıyan bireylerin saptanmasında yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, ağız sıvılarından biri olan tükürük tanı amaçlı uygulamalarda alternatif yöntem olarak son 20 yıldır kullanılmaktadır (Griffiths, 2003).

Akut faz proteinleri (AFP) sistemik enflamasyonun önemli bir göstergesidir (Mealey ve Oates, 2006). Bu proteinlerden enflamasyon sırasında dolaşımda miktarı artarlara pozitif APF, azalanlara negatif AFP denir. AFP'lerin hem enflamatuar hem de antiinflamatuvar etkileri vardır (Volanakis, 2001). AFP'lerin seviyelerinin sistemik inflamasyonun bir işareti olduğu gibi periodontal hastalık durumu ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür (Noack ve ark., 2001). Periodontal virülans faktörleri ve patojen mikroorganizmaların sistemik dolaşıma katılarak enflamatuar yanıtı neden olduğu düşünülmektedir (Mealey ve Oates, 2006).

Birçok araştırmacı periodontal hastalıklardaki enflamasyonun sistemik enflamatuar yanıtın işaretçilerinden ve pozitif AFP' den olan C-reaktif proteinin seviyesini etkilediğini savunmuşlardır (Ebersole ve ark., 1997; Mahajan ve ark., 2010; Uysal ve ark., 2014; de Souza ve ark., 2017). Bir araştırmada gingivitis hastalarında periodontitis hastalarına kıyasla, CRP düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu vurgulanmıştır (Ebersole ve ark., 1997). Başka bir çalışmada ise periodontal tedaviden sonra yüksek sensitiviteli CRP (HS-CRP) seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (Mattila ve ark., 2002).

Romatoid artrit, ateroskleroz, sistemik lupus eritematozus ve obezite gibi birçok sistemik hastalık ve durumla ilişkili olduğu bilinen Fetuin-A'nın akut enflamasyonda serum albümin benzeri bir protein olması sebebiyle ve serumdaki seviyelerinin beraber azaldığı düşünülerek negatif akut faz proteini olabileceği düşünülmektedir (Lebreton

ve ark., 1979; Sato ve ark., 2007; Vassalle ve Mazzone, 2016). Fetuin-A ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma olan Türer ve arkadaşlarının çalışmasında periodontal hastalığın şiddeti arttıkça serum ve DOS Fetuin-A seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Türer ve ark., 2017).

Kronik enflamatuvar hastalıklarda düzeyinin yükseldiği bilinen S100A12'nin lokal enflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Foell, Kane, ve ark., 2003; Foell, Seeliger, ve ark., 2003). S100A12 ve periodontal hastalık ilişkisinin araştırıldığı tek çalışmada serum ve DOS Hs-CRP ve S100A12 seviyelerinin klinik periodontal parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Pradeep ve ark., 2014).

Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasının amacı daha önce periodontal hastalıklı bireylerin tükürüklerinde incelenmemiş olan Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri ile Hs-CRP seviyelerinin belirlenmesi ve uygulanan cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavinin klinik parametreler, tükürük Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri üzerine etkinliğinin incelenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Diş eti, periodontal ligament, alveolar kemik ve sement olmak üzere dört ana bileşenden oluşan periodonsiyum, dişlerin fonksiyonunu yerine getirmesi için gerekli desteği sağlar (Bartold ve ark., 2000). Bu periodontal bileşenlerden her biri yeri, dokusu, yapısı, biyokimyasal ve hücrel komponentleri açısından belirgin farklılık göstermelerine rağmen tek bir ünite olarak işlev görmektedirler (Bartold ve Narayanan, 2006). Dolayısı ile periodonsiyumu oluşturan birimlerin birinde meydana gelen patolojik bir bozulma, diğerlerini de etkilemektedir (Bartold ve ark., 2000). Periodontal hastalıklar, diş yüzeylerine veya dişeti kenarının altına kolonize olan bakterilerin neden olduğu periodonsiyumun iltihabı ile karakterize akut veya kronik enfeksiyonlardır (McFall, 1982). Periodontal hastalıklar, dişeti hastalıkları (gingivitis) ve periodontitis olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Hastalık dişetinin enflamasyonu ile sınırlı ise gingivitis; periodontal ligament ve alveol kemiğinde yıkım oluştuysa periodontitis olarak isimlendirilmektedir. (Cohen D.W., 2000.; Novak, 2002). Periodontal hastalıkların tedavi edilmemesi durumunda, alveoler kemik kaybı artışı ve buna bağlı olarak mobilite artışı gözlenmektedir. Bu durum dişin kaybedilmesi ile sonuçlanabilmektedir (Offenbacher ve ark., 1996).

### 2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi

Periodontal hastalık, ağırlıklı olarak mikrobiyal dental veya plaktan kaynak alan bakteriyel bir enfeksiyondur. Subgingival mikrofloranın temel patojenlerinden bazılarının virülans potansiyeline sahip olduğu belirlenmiş ve periodontal hastalığın etiyolojisi ve patogenezi ile kuvvetli ilişkili olduğu bildirilmiştir (Genco ve

Borgnakke, 2013). Enflamasyon, periodontal hastalığın primer patolojik özelliğidir ve mikrobiyal dental plak, enflamasyonun gelişmesinden sorumlu primer etiyolojik faktördür (Zambon, 1996).

Bartold ve ark. (2000), periodontal hastalıkları, eko-genetik bir hastalık olarak tanımlamışlardır. Periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörünün mikrobiyal dental plak ve içeriğindeki bakteriler olduğunu belirtmişlerdir. Bu bakterilerin dokuya etkisinin yanı sıra konağın immun ve enflamatuvar yanıtı ile gen polimorfizminin de periodontal bağ dokusunun yapısını ve fonksiyonunu etkilediğini bildirmişlerdir (Bartold ve Narayanan, 2006).

## **2.2. Periodontal Hastalığın Sınıflandırılması**

Periodontal hastalıkları epidemiyolojik yönden değerlendirmek, periodontitisin etiyolojisi veya tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve hastalığın tedavi şekli ve meslektaşlar arasında uzlaşma sağlayabilmek amacıyla periodontal hastalıkların sınıflandırılmasına ihtiyaç duyulmuştur (Armitage, 1999). Bu amaçla birçok araştırmacı periodontal hastalıkları çeşitli şekillerde sınıflandırmışlardır (Orban, 1949; Weinmann, 1952; Saxen, 1980). 1870-1930 yılları arasında biyoloji hakkında az bilgi sahibi olunmasından dolayı gözleme tecrübeye dayalı ayrımlar yapılırken, 1960'lı yıllara kadar iltihaplanmalar, distrofiler gibi patoloji kavramlarına dayalı sınıflama yapılmıştır. Sonraki yıllarda mikroorganizmalar araştırılmaya başlanmış ve deneysel gingivitis çalışmaları (Loe, 1968), çeşitli plak teorileri üzerinde düşünülmüş ve konak-bakteri ilişkileri incelenmiştir (Krzemin ski, 1977; Perelson ve Goldstein, 1977). 1977 ve 1986 yıllarında “*Amerika Periodontoloji Akademisi*”nin yayınladığı sınıflamalarda hastalık yaş ve ilerleme oranına göre sınıflandırılmıştır (Wiebe ve Putnins, 2000).

“Amerika Periodontoloji Akademisi”nin 1999’da yayınladığı periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında hastalıkların ayırıcı kriterleri, hastalığın başlama yaşı ve ilerleme oranına göre değil; genetik faktörler, etiyoloji ve histopatoloji ile tanımlanmıştır (Tablo 2.1.) (AAP,1999).

**Tablo 2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması (Armitage, 1999)**

<b>PERİODONTAL HASTALIKLAR</b>			
<b>I.</b>	Dişeti Hastalıkları		
<b>II.</b>	Kronik Periodontitis		
<b>III.</b>	Agresif Periodontitis		
<b>IV.</b>	Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen	Periodontitis	
<b>V.</b>	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar		
<b>VI.</b>	Periodonsiyum Apseleri		
<b>VII.</b>	Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis		
<b>VIII.</b>	Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler		

### **2.2.1. Gingivitis**

Gingivitis, kısaca dişetin klinik enflamasyonu olarak tanımlanabilir. gingival sulkusta veya çevresinde biriken mikrobiyal dental plak diş eti enflamasyonuna neden olmaktadır (Roy C. Page, 1986). Tüm lokal ve sistemik etiyolojik faktörler plak birikimini ya da dişetin mikrobiyal saldırıya yatkınlığını artırmaktadır (Roy C. Page, 1986).

Gingivitiste ataçman kaybı görülmez, birleşim epitelinin apikale yer değiştirmesi söz konusu değildir (Ranney, 1993). Dişetlerinde kanama, kızarıklık,

yüzey pürüzlülüğünde azalma ve ödem ile karakterizedir. Dişeti oluğu sıvısında artış mevcuttur, sondalamada kanama görülmektedir.

Dişeti kanaması, gingivitiste en erken gözlenen objektif bulgudur ve teşhiste önemlidir. Yapılan deneysel çalışmada gingivitisin başlaması ve ilerlemesi ile mikrobiyal dental plağın direkt ilişkisi gösterilmiştir (Loe ve ark., 1965). Enflamasyonun ilerleyişi, safhalar arasında kesin ayırım yapılamasa da, aşamalar şeklinde rapor edilmiştir (R. C. Page ve Schroeder, 1976).

### **2.2.2. Kronik Periodontitis**

Kronik periodontitis, mikrobiyal dental plağın rol oynadığı, dişetinde başlayan değişikliklerin periodontal dokulara yansıdığı, ataçman ve kemik kaybı ile ilerleyen kronik enflamatuvar, enfeksiyöz bir periodontal hastalıktır (Denis F. Kinane, 2008). Periodontitis öncesinde gingivitis gelişir ancak her gingivitis olgusu periodontitise dönüşmemektedir. Hastalığın ilerlemesi çok yavaş ve devamlı bir şekilde olabileceği gibi, zaman zaman duraksayan ve ilerleyen ataklar şeklinde de olabilir yani episodik bir tablo çizmektedir. Daha sıklıkla erişkinlerde görülür ancak belirli bir yaş aralığı yoktur, her yaşta görülebilmektedir (Kinane, 2001).

Kronik periodontitis; periodontal cep oluşumu, supra ve subgingival plak birikimi, diş taşı birikimi, kemik ve ataçman kaybı ile bazen cepten süpürasyon gelmesi gibi klinik karakteristik özelliklere sahiptir. Ayrıca gingivitisin klinik bulguları mevcuttur (Eley B.M., 2004). Dişetinde genellikle hiperemi, kanama, şekil bozukluğu, ödem mevcuttur hatta şiddeti biraz daha artmıştır. Ancak bazı durumlarda bağ dokusunda fibrotik eleman artışına bağlı kalın dişetleri, durumu maskeleyebilir. Sondalamada kanama ve DOS artışı mevcuttur. Hastalık derin periodontal dokuları

etkilediği için alveolar kemikte rezorpsiyon, periodontal ligamentte yıkım vardır. Buna bağlı olarak ileri vakalarda dişlerde mobilite artışı gözlenmektedir. İlerleme hızı, konak yanıtını etkileyen diyabet, sigara tüketimi gibi çevresel ve sistemik faktörlerden etkilenmektedir (Denis F. Kinane, 2008).

Periodontal dokularda, kronik iltihabi hücreler yoğunlaşmıştır. Enflamatuvar hücre infiltrasyonu birleşim epitelinin apikalinde ve lateral yönde bağ dokusunda artmıştır. Periodontal dokularda plazma hücreleri baskındır (%50) (Berglundh ve Donati, 2005). *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinocyetemcomitans* ve *P. micros* kronik periodontitiste yüksek oranda izole edilen bakterilerdir (Moore ve Moore, 1994). Ayrıca, *C. rectus*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* ataçman kaybının devam ettiği aktif alanlarda aktif olmayanlara göre daha fazladır (Dzink ve ark., 1988).

### **2.3. Periodontal Hastalığın Patogenezi**

Periodontal hastalıklar, konak cevabı, patojen mikroorganizmalar, çevresel ve sistemik faktörler gibi birçok etkenin neden olduğu multifaktöriyel bir hastalık olsa da hastalıkta primer etiyolojik faktör bakteri plağıdır ve periodontal hastalık enfeksiyonu çoğunlukla mikrobiyal dental plaktaki mikroorganizmalara bağlı gelişmektedir (Kenneth T. Miyasaki, 2002).

Periodontal hastalıklarda konak cevabı sulkustaki plak mikroorganizmalarına karşı gelişen bir dizi tepkiden oluşur (Lamster ve Novak, 1992). Mikroorganizmanın konakla etkileşimi, ortaya çıkan hastalığın seyrini ve kapsamını belirlemektedir. Mikroorganizmalar, doğrudan veya dolaylı olarak konak cevabını uyararak ve modüle ederek doku yıkımına neden olur ve patojenik etkiler gösterebilir (Kenneth T.



Miyasaki, 2002). Genetik faktörler gibi bireysel farklılıklar da konak cevabını etkilemektedir. Genel olarak, koruyucu nitelikte bir konak cevabı yerel enfeksiyonun sistemik, hayatı tehdit eden bir enfeksiyona ilerlemesini önleyen mekanizmadır. Ancak, konak dokulardaki lokal değişimler ve tahribat, periodontal hastalık olarak ortaya çıkabilir. Patolojik mikroorganizmaların lokal zararlı ve yararlı etkileri ile konak arasındaki dengenin değişkenliği, hastalar arasında görülen doku değişimleri olarak gözlemlenmektedir (Susan Kinder Haake, 2002).

İltihabın başlaması ile damarsal değişiklikler ve kompleman sistem aktivasyonu gerçekleşir ve aktive olan kompleman sistem birer anaflatoksin olan C3a ve C5a'yı üretir. Anaflatoksinler lökositlerin ve mast hücrelerinin degranüle olmasını sağlayarak vasküler değişiklikleri dolaylı yoldan tetiklerler. İltihap ilerledikçe dişeti bağ dokusundaki degranüle mast hücresi sayısı artar. Mast hücreleri uyarıldıkları zaman tümör nekroze edici faktör (TNF- $\alpha$ ), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF  $\beta$ ), interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-6'yı (IL-6) yapısal olarak kopyalarlar. IL-1, IL-6, interferon ve diğer sitokinlerin kopyalanmasını indükler. IL-1  $\beta$ , C5a, TNF- $\alpha$  ve bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan endotel hücrelerden ortama selektinler ve kemokinler salınır. Bu işlem lökositlerin transendotelial migrasyonu için çok önemlidir (Susan Kinder Haake, 2002).

Gingivitis ve periodontitiste meydana gelen doku yıkımı konağın mikroorganizmalara, mikroorganizmaların yapısal ve metabolik ürünlerine ve konağın kendi hasarlı dokularına verdiği enflamatuar cevaba bağlı gelişir. Bu duruma çoğunlukla kompleman sistemi aracılı olarak eder. Kompleman sistemi gerek antijen-antikor kompleksleriyle klasik yoldan, gerekse humoral cevabın yokluğunda LPS, lipotik asit (LTA) ve peptidoglikan gibi mikrobiyal yapısal materyallere karşı

alternatif yoldan aktive olur. Kompleman sisteminin aktive olması vazoaktif ve kemotaktik yapıların oluşumuyla sonuçlanır. Fagositlerin ortama gelmesiyle çeşitli mekanizmalarla doku yıkımı gerçekleşir (Smalley, 1994).

Bakterilerce veya kompleman sistemi tarafından stimüle edilen makrofajlar IL-1, TNF ve nötrofil kemotaktik faktörü (IL-8) ortama salırlar. Bu kombine etki nötrofillerin damarlardan bölgeye migre olmasını sağlar. Nötrofil migrasyonunun; makrofaj kaynaklı IL-8, kompleman sisteminin ürünü olan C5a ve bakteriyel kaynaklı peptidlere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Nötrofillerden salınan kolajenaz, elastaz, katepsin G, reaktif oksijen türleri ve plazmin gibi lizozomal granül içeriği lokal doku yıkımlarına neden olur. Makrofajlar antijenlere ve mikroorganizmalarla ilişkili diğer ajanlara karşı sitokin salgılar. Bu sitokinler spesifik immun cevabı ve iltihabi yanıtı güçlendirir ve doku yıkımını stimüle eder. Doku yıkımı makrofajlardan salgılanan sitokinlerce direk olarak meydana gelebileceği gibi dolaylı yoldan fibroblast gibi hücrelerden doku yıkıcı enzimlerin salgılanmasını tetikleyerek de meydana gelir. Buna ek olarak makrofajlar IL-1 $\beta$  ve PGE-2 gibi sitokinleri salgılar ve osteoklastları uyarak kemik yıkımında rol oynarlar (Dennison ve Van Dyke, 1997).

Genel olarak periodontal hastalık oluşumunda öncelikle bakteriler ve bakteri ürünleri bağlantı ve cep epitelini aşarak bağ dokusu ve kan damarlarına erişirler. Küçük kan damarlarında vaskulit oluşur. Kan ve serum komponentleri bağ dokusuna geçer. Dokuda B ve T lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar belirir. Mikrobiyal antijenler ve virülans faktörleri konakta hızlı bir enflamatuvar ve immun cevabın oluşmasına neden olur. Konak mikrobiyal ürünlere karşı sitokinler, kininler, Matrix metalloproteinazlar (MMP) üreterek ve kompleman sistemini aktive eder. IL-1, TNF-a ve PGE2 kemik rezorpsiyonunu başlatır. MMP kollajen bağ dokusunu bozmaya

başlar. Bağ dokusunun harabiyeti ve kemik metabolizmasının bozulması, hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (R. C. Page ve Schroeder, 1976). Bu enflamatuar mediyatörlerin bir kısmı periodontal dokuların yıkımında yer alır. Mikroorganizmalar konak savunma sisteminin çeşitli komponentlerini dolaylı yoldan aktive ederek de periodontal doku yıkımına neden olurlar (Ishikawa, 2007).

#### **2.4. Sitokinler**

Sitokinler, hem doğal hem de kazanılmış immun yanıtta rol oynayan hücreler tarafından salgılanan, hücreler arasında sinyal alışverişini sağlayan, çözünmüş yapıdaki proteinlerdir. Hücrelerin çoğalma ve farklılaşması, enflamatuar cevabın başlaması ve düzenlenmesi gibi birçok önemli görevleri vardır. Farklı hücreler arasında sinyalizasyonu sağladıkları gibi kendi salgılandıkları hücelere de etki ederler. Bağışıklık sistemi hücrelerinden salgılanmalarının yanında, dokuda yer alan epitel, endotel hücreleri ve fibroblastlardan da salgılanırlar. Periodontal hastalık da dahil olmak üzere, Romatoid Artrit ve benzeri birçok kronik inflammatuar hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar (Okada ve Murakami, 1998). İnterlökinler, primer olarak lökositlerle, inflammatuar süreçte yer alan epitel, endotel hücreleri ve fibroblastlar arasında iletişimi sağlayan düşük molekül ağırlıklı bir sitokin grubudur (Kinane, 2001). Bunların bir kısmı proinflammatuar yani enflamasyonu tetikleyici, bir kısmı da, antienflamatuar yani enflamasyonu baskılayıcı sitokinlerdir (Tablo 2.2.). Periodontal dokuların immünolojisinde sıkça çalışılmış olan, başlıca proinflammatuar ve antienflamatuar sitokinler şunlardır:

**Tablo2.2. Sitokinler**

<b>Proinflamatuvar sitokinler</b>	<b>Antienflamatuvar sitokinler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• IL-1</li><li>• TNF-<math>\alpha</math></li><li>• IL-8</li><li>• IL-12</li><li>• IL-6</li><li>• IL-2</li><li>• IL-17</li><li>• IL -18</li><li>• IFN-<math>\gamma</math></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IL-1ra</li><li>• IL-4</li><li>• IL-10</li><li>• IL-13</li><li>• IL-11</li><li>• TGF-<math>\beta</math></li></ul>

Konak cevabının hem dişeti dokusunda, hem de invaziv olmayan bir yöntem olan tükürüğün elde edilmesiyle incelenmesi periodontal hastalıkların dianız ve etiyopatogenezi açısından önemli bilgiler sunmuştur (Taba ve ark., 2005). Ağız sıvısı tükürükte bulunan sitokinler, enzimler, glikoproteinler, antikorlar ve daha birçok biyokimyasal mediyatörleri belirleyebilmek için hibridizasyon, akış sitometre, ELISA, GZ-PZR gibi metodlar kullanılarak birçok deneysel yöntem geliştirilmiştir (Lamster ve Novak, 1992).

### **2.5. Akut Faz Reaktanları**

Enfeksiyon hastalıkları, travma, vaskülitler ve malignite gibi durumlar sonucunda gelişen bir takım fizyolojik olaylar bütünüdür (Ridker, 2001). Akut veya kronik enflamasyon sonrasında artmış olan sitokinlerin etkisi ile genellikle karaciğerden salgılanan proteinlere akut faz proteinleri (AFP) denir (Ridker, 2001;

Blake ve ark., 2002). Akut faz cevabı sırasında bazı serum protein düzeylerinde değişiklikler olmaktadır (Ridker, 2001). Bu proteinlerden artanlara pozitif APF, azalanlara negatif AFP denir. AFP'nin üretiminde hepatositler önemli rol oynamaktadırlar. Akut faz proteinlerinin hem enflamatuar hem de antiinflamatuvar etkileri vardır (Tablo 2.3.) (Volanakis, 2001).

**Tablo 2.3. Akut Faz Reaktanları**

<b>Pozitif Akut Faz Reaktanları</b>	<b>Negatif Akut Faz Reaktanları</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• C-Reaktif Protein</li> <li>• Serum Amiloid A proteini</li> <li>• <math>\alpha</math>1 antitripsin</li> <li>• Haptoglobulin</li> <li>• <math>\alpha</math>1 asitglikoprotein</li> <li>• Fibrinojen</li> <li>• Seruloplazmin</li> <li>• Kompleman (C3&amp;C4)</li> <li>• IgG, IgM, IgA</li> <li>• <math>\beta</math>2-mikroglobulin C4b-Bağlayan protein</li> <li>• <math>\alpha</math>2-Makroglobulin</li> <li>• Ferritin</li> <li>• Fosfolipaz A2</li> <li>• Plazminojen aktivatör inhibitörü 1</li> <li>• Fibronektin</li> <li>• Hemopeksin</li> <li>• Mannoza bağlayan protein</li> <li>• Lipopolisakkarit bağlayan protein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transferrin</li> <li>• Albümin</li> <li>• Prealbümin</li> <li>• Retinol bağlayıcı protein</li> </ul>

### **2.5.1. C-Reaktif Protein**

C-reaktif protein (CRP), karaciğer ile yağ hücreleri tarafından üretilen ve enflamasyonun spesifik olmayan ve oldukça hassas bir akut faz proteinidir (Volanakis, 2001). IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuar sitokinlere yanıt olarak salgılanmaktadır (Volanakis, 2001; Marnell ve ark., 2005).

CRP geni, kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) bağlanabilen, birinci kromozom üzerinde lokalize, molekül ağırlığı 118.000 olan, birbirine benzer beş protein alt ünitesinin non-kovalent

bağlanmasıyla oluşan bir beta-globulindir. CRP, *Streptococcus pneumoniae*'nin C-polisakkaridini çöktürebildiği için bu isim verilmiştir (Volanakis, 2001). CRP immünolojik sürecin başlamasında etkilidir. Bu etkisini bakteri duvarı ve normal doku hücrelerinin membranında bulunan fosfokoline bağlanarak gerçekleştirmektedir (Pepys ve Hirschfield, 2003). CRP, klasik yoldan kompleman sistemini aktive ederek fagositozu hızlandırır ve böylece enflamatuar mediyatörlerin salgılanmasına ve hücrelerin lizisine neden olmaktadır (Du Clos, 2000).

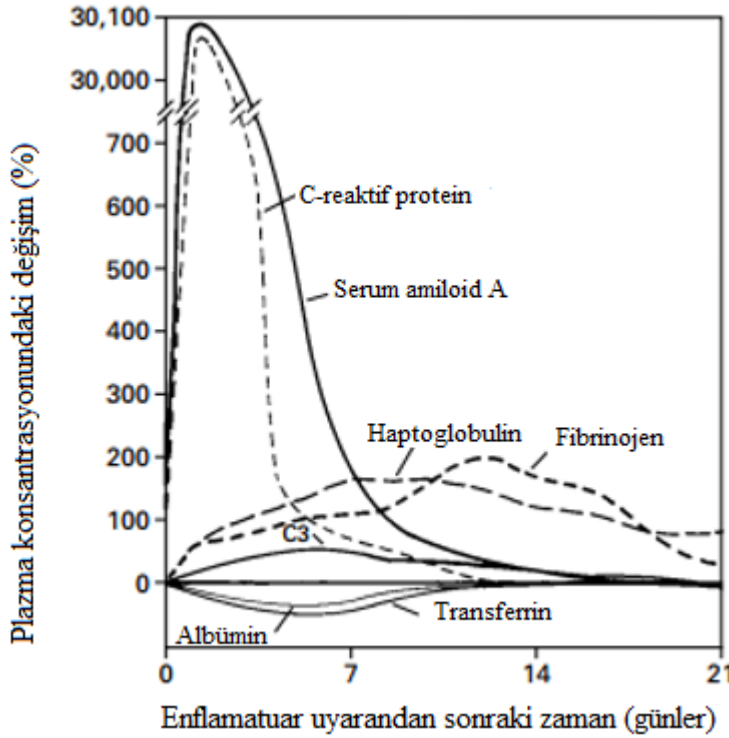
CRP, kompleman komponentleri ile birlikte mikroorganizmaların yok edilmesinde direk etkili olan tek akut faz proteindir (Marnell ve ark., 2005). Kompleman sisteminin ilk komponenti C1'e bağlanarak dolaylı yoldan fagositozu başlatmaktadır (Oringer, 2002). CRP, PMN lökositlere ve monositlere bağlanır ve enflamatuar sitokinlerin oluşumuna yardım ederek, doğal immün yanıtta da önemli bir rol üstlenmektedir (Lindhe ve ark., 1989; Grossi ve ark., 1994; Oringer, 2002; Kinane ve Bartold, 2007).

Normal sağlıklı bir bireyde CRP oldukça düşük miktarda bulunan bir proteindir. Serum konsantrasyonu ortalama 1mg/l (0,8 mg/l) civarındadır. Bu değerlerin üzerindeki değerler normal kabul edilmez ve hastalık varlığının indikatörüdür. Ancak dolaşımdaki CRP seviyesi 10 µg/ml'nin altında olduğu zaman klinik olarak önemsiz sayılmaktadır (Hutchinson ve ark., 2000).

CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Akut inflamasyon uyarısından 6 saat sonra karaciğerden salgılanmaya başlar ve 50 saat sonra en üst seviyeye ulaşır (Kushner ve ark., 1978; Morrone ve ark., 1988). Normal yetişkinlerin %90'ında doku hasarı ve inflamasyon gibi durumlarda CRP seviyesi normal seviyenin yüzlerce katına

çıkabilmektedir (Gabay ve Kushner, 1999). 7-12 gün içerisinde bu seviyeler normale inebilmektedir (Şekil 2.1.) (Ockene ve ark., 2001).

**Şekil 2. 1. Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyon düzeyleri (Gabay ve Kushner, 1999)**



Çoğu enfeksiyon durumunda serum CRP seviyelerinde artış gözlenmektedir (Foglar ve Lindsey, 1998). Akut sistemik gram (+) ve gram (-) bakteriyel enfeksiyonlar, sistemik fungal enfeksiyonlar ve immun bozukluğu gibi durumlar önemli derecede CRP artışına neden olmaktadır (Foglar ve Lindsey, 1998). Bununla birlikte kanser, travma, cerrahi, yanık, hipoksi, sepsis gibi bir çok durumda da CRP seviyeleri hızla yükselmektedir (Glurich ve ark., 2002; Marnell ve ark., 2005). Yüksek sensitiviteli CRP (Hs-CRP) ise CRP'deki hafif yükselişleri daha erken dönemde tespit

edebilme imkanı vererek kalp krizi ya da inme riski gibi hayati problemlerin belirlenmesinde önem arz etmektedir (Marnell ve ark., 2005).

Serum CRP seviyelerinin, sigara, lipit değerleri ve yaş ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ridker, 2001). Yaşlanma ile CRP'nin ortalama değeri 2.0 mg/dl'ye çıkabileceği (Garcia-Moll ve ark., 2000) ve Diabetes Mellitus'un CRP seviyeleri için önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (Noack ve ark., 2001). Ayrıca CRP seviyeleri, obezite, diyet, gen polimorfizmi, etnik köken gibi enflamasyonla ilişkili olmayan durumlar ile de ilgili olabileceği belirtilmiştir (Black ve ark., 2004).

Dolaşımdaki CRP seviyelerinin sistemik enflamasyonun bir işareti olduğu gibi periodontal hastalık durumu ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür (Noack ve ark., 2001). Kanaparthi ve ark. (2012), kronik ve agresif periodontitisli bireyler ve sağlıklı bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, serum CRP seviyelerinin periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Tayland popülasyonunda yapılan bir çalışmada serum CRP seviyesi ile periodontitis arasında bir ilişki olduğu belirlenmiş ve yine periodontal hastalıklı bireylerde serum CRP seviyesi periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (Pitiphat ve ark., 2008).

Kinane ve ark. (1991) deneysel gingivitis ve periodontitis oluşturdukları çalışmalarında, akut faz protein seviyelerinde gingival enflamasyona bağlı artış olduğunu tespit etmişlerdir (Kinane ve ark., 1991). Japonya'da 630 birey üzerinde yapılan bir çalışmada, hipertansiyon, hematüri, lökositoz, trombositoz, CRP ve yüksek seviyelerdeki serum alkalin fosfataz seviyeleri tedavi gereksinimini belirten toplum periodontal indeks skoru (CPITN) ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Wakai ve ark., 1999). Fredriksson ve ark. (1999), periodontitis hastalarında kontrol grubu ile



kıyaslandığında daha yüksek CRP konsantrasyonlarına sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Fredriksson M. I., 1999). Periodontitisin artmış CRP seviyelerine neden olup olmadığını inceleyen bir çalışmada ise periodontal hastalık şiddeti ve periodontal mikroflora ile olan ilişki değerlendirilmiş ve periodontitisli hastalarda CRP seviyelerindeki artışın hastalığın şiddeti ve değerlendirilen periodontal patojenlerden *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus* ve *B. forsythus* ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Noack ve ark., 2001). 179 Japon erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada alveolar kemik yıkımı ile CRP düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve CRP seviyesi ile alveolar kemik kaybı arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (Saito ve ark., 2003).

Önceden yapılan çalışmalar, CRP'nin periodontal hastalıkların potansiyel bir belirteci olabileceğini savunmuşlardır (D'Aiuto F., 2004; Pitiphat ve ark., 2008). Yapılan meta-analizlerde, periodontitisli bireylerde başarılı periodontal tedavi sonrasında serum CRP seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Paraskevas ve ark., 2008; Demmer ve ark., 2013). Son çalışmalar periodontal tedavinin hem mekanik temizlikle hem de sistemik antibiyotik uygulamasıyla CRP seviyesini önemli oranda düşürebileceğini göstermektedir (D'Aiuto ve ark., 2005; Montebugnoli ve ark., 2005; Kamil ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2013). Bu çalışmalarda, periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası periodontal indeks değerlerinde ve serum CRP seviyelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (D'Aiuto ve ark., 2005; Montebugnoli ve ark., 2005; Kamil ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2013).

## **2.6. Fetuin-A**

Fetuin-A (2 Heremans schmid glikoproteini, AHSG), erişkinlerde %95'i karaciğerde yapılıp salınan, 59 kD ağırlığında protein yapısında bir moleküldür (Heiss

ve ark., 2003). Alfa-2-HS-glikoprotein olarak da bilinen Fetuin-A proteini, iki polipeptid zinciri içerir (Heiss ve ark., 2003). Sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Elektron mikroskop incelemesinde Fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfat içeren çözünür koloidal kürelerin geçici formasyonu ile oluştuğu görülmüştür. Çapı 30-150 nm olan bu "kalsiprotein parçacıkları" başlangıçta şekilsiz ve çözünürdür ancak zamana ve sıcaklığa bağlı olarak kademeli bir biçimde kristalleşir ve çözünmez hale gelmektedir (Heiss ve ark., 2003).

Akut enflamasyonda serum albümin benzeri bir protein olması sebebiyle ve serumdaki seviyelerinin beraber azaldığı düşünülerek negatif akut faz proteini olabileceği belirtilmiştir (Lebreton ve ark., 1979). Fetuin-A'nın serum konsantrasyonu 0,5–1 g/L'dir ve enflamasyon koşullarında azalmaktadır. Fetuin-A konsantrasyonunun travma hastalarında enflamasyon süresince azaldığı gösterilmiştir (Lebreton ve ark., 1979). Yapılan bir çalışmada, serum Fetuin-A ile CRP seviyeleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiş ve Fetuin-A'nın bir negatif akut faz proteini olduğu belirtilmiştir (Ketteler ve ark., 2003).

Fetuin-A, romatoid artrit, ateroskleroz, sistemik lupus eritematozus ve obezite gibi birçok hastalık ve durumla ilişkili olduğu bulunmuştur (Sato ve ark., 2007; Vassalle ve Mazzone, 2016). Fetuin-A'nın enflamasyon sırasında uyarılmış önemli sitokinler olan TNF, IL-1, IL-6 ve IFN  $\gamma$  tarafından negatif olarak düzenlendiği bildirilmiştir (Ebersole ve Cappelli, 2000). Fetuin A proteini, bazı patolojik yolları inhibe ederek enflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (Ebersole ve Cappelli, 2000; Zhang ve ark., 2005; Wang ve Sama, 2012).

Fetal gelişim esnasında birçok doku tarafından üretilen Fetuin-A, non-kollajenöz kemik matriksinin fetal hayattaki majör komponentidir (Jahnen-Dechent ve ark.,

1997). Fetuin-A kalsifikasyon inhibitörüdür ve kalsiyum fosfat kristallerinin çökmesini engellemektedir (Jahnen-Dechent ve ark., 1997). Fetuin-A ektopik kalsifikasyonu önleyerek kemik mineralizasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Türer ve ark., 2017). Fetuin-A ve kalsiyum fosfat kristal bileşikleri, kemik kalsifikasyonu ve enflamasyonla ilişkili kristallerin yok edilmesini kolaylaştırmaktadır (Jahnen-Dechent ve ark., 1997). Fetuin-A gen delesyonu oluşturulmuş farelerde yapılan bir çalışmada, dokularda yaygın kalsifikasyonlar olduğu tespit edilmiştir (Schafer ve ark., 2003). Ayrıca Fetuin-A, hidroksiapatit kristallerini stabilize ederek dolaşımdan temizlenmesini sağlamaktadır (Heiss ve ark., 2003).

Fetuin-A proteini, kalsifikasyon inhibitörü olmasının yanı sıra vücutta TGF- $\beta$  antagonisti olarak fonksiyon görmektedir (Demetriou ve ark., 1996). Kemik büyümesini ve remodelasyonunu TGF- $\beta$  etkisini antagonize ederek yapmaktadır (Demetriou ve ark., 1996). Aynı zamanda Fetuin-A, TGF- $\beta$  ve insülin reseptör tirozin kinaz gibi bazı patolojik yolları inhibe ederek enflamasyonu azaltmaktadır (Wang ve Sama, 2012). Ayrıca Fetuin-A, intrinsik tirozin kinaz aktivitesi ile kontrol edilen insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe etmektedir (Auberger ve ark., 1989; Gangneux ve ark., 2003).

Türer ve ark. (2017), periodontal sağlık ve hastalık durumunda Fetuin-A seviyelerini inceledikleri çalışmalarında, periodontal hastalığın şiddeti arttıkça serum ve DOS Fetuin-A seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir (Türer ve ark., 2017).

## 2.7. S100A12

S100 kalsiyum bağlayıcı protein A12 (S100A12), insanlarda S100A12 geni tarafından kodlanan (Wicki ve ark., 1996), ağırlıklı olarak PMN'ler tarafından salgılanan ayrıca kalgranulin C, CGRP (calgranulin-related protein) ve MRP6 olarak da bilinen bir (Xie ve ark., 2007). S100A12 proteini (EN-RAGE) S100 ailesinin bir üyesidir ve S100 omurgalılarda bulunur ve kalsiyum modüle proteinlerden, EF-el tipi, multijenik bir ailedir (Xie ve ark., 2007). Bu protein ailesine S100 denmesinin sebebi; doygun Amonyum Sülfatta %100 çözünebilir olmasıdır (Rothermundt ve ark., 2003).

S100 ailesinin intrasellüler ve ekstrasellüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır (Rosario Donato, 2003). S100 multigen kalsiyum bağlayıcı protein ailesi birçok efektör proteinle etkileşime girerek, enzim aktivitelerini, protein fosforilasyonunu hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler, hücre içi kalsiyum homeostazını sağlar, enflamasyon ve oksidatif hücre hasarına karşı korur, hücre iskelet hareketi, immün cevap gibi çeşitli intrasellüler aktivitelerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar (R. Donato, 1999). S100 protein ailesinin ekstrasellüler alanda enflamatuar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, endotelial ve epitelyal hücrelerde regülatör etkisi olduğu belirtilmiştir (R. Donato, 1999). Bir hücre reseptörü ve ileri glikasyon son ürün reseptörü olan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), S100B ve S100A12 proteinlerinin nöronlarda ve enflamatuar hücrelerdeki etkisini arttırıcı potansiyel reseptör olarak tanımlanmıştır (R. Donato, 1999) (Tablo 2.4. ).

S-100 proteinleri hücrelerde homodimer yapıda bulunurlar (R. Donato, 1999) ve iki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanmaktadır (R. Donato, 1999). Bazı S100 protein ailesinin üyeleri kalsiyumdan

başka çinko da bağlayabileceği belirtilmiştir (R. Donato, 1999). Ayrıca S100B ve S100A5 bakır bağlama özelliğine de sahiptirler (Nishikawa ve ark., 1997). S100 proteinleri, yüksek afiniteye sahip geçiş metalleri bağlayarak "beslenme bağışıklığı" olarak adlandırılan bir süreçte onları etkili bir şekilde mikrobiyal patojenlerden uzak tuttuğu belirtilmiştir (Jackson ve ark., 2017).

S100A12, insanlarda ilk kez 1995'te Guignard ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Guignard ve ark., 1995). S100A12, çeşitli proinflatuar aktiviteler sergiler ve diğer kemotaktik ajanlarla kıyaslanabilir güçlülükte kemotaktik aktiviteye sahiptirler (Yang ve ark., 2001). Nötrofillerden ekstrasellüler olarak salındığında, S100A12 doğal immun yanıtta katkıda bulunmaktadır (Yang ve ark., 2007). S100A12, kemotaktik aktivite özelliğinin yanı sıra, çeşitli sitokinlerin üretilmesini ve oksidatif stres indüksiyonuna neden olan intrasellüler sinyal kaskadının aktivasyonunu sağlamaktadırlar (Yang ve ark., 2007; Yılmaz ve ark., 2011).

S100A12'nin lokal enflamatuar yanıtlarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Foell, Seeliger, ve ark., 2003). Serum S100A12 düzeyinin romatoid artrit ve psöriatik artrit gibi kronik enflamatuar hastalıklarda, enflamatuar bağırsak hastalığında (Foell, Kane, ve ark., 2003) ve kistik fibroziste (Foell, Seeliger, ve ark., 2003) yükseldiği bildirilmiştir. S100 ailesinin üyeleri, enflamatuar periodontal hastalıklarda da rol oynadığı bildirilmiştir (Heo ve ark., 2011). S100A2, S100A8 ve S100A9, gingivitiste ve orta ve şiddetli kronik periodontitiste dişeti dokularında önemli derecede yükseldiği belirtilmiştir (Heo ve ark., 2011). Ayrıca, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireyler kontrol grupları ile karşılaştırıldığında DOS S100A2 protein düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (Heo ve ark., 2011). Bu nedenle S100A2'nin enflamatuar periodontal

hastalıkta potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Heo ve ark., 2011).

**Tablo 2.4. S100 Protein Ailesi (Ayyıldız, 2008)**

<b>S100 Proteini</b>	<b>Etki</b>
<b>S100B</b>	Akson büyümesinin aktiflenmesi, nöron için yaşam uzatıcı etki Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonunun stimülasyonu
<b>S100A1</b>	Akson büyümesinin aktiflenmesi, nöron için yaşam uzatıcı etki
<b>S100A2</b>	Eozinofiller için kemotaktik etki
<b>S100A4</b>	Akson büyümesinin aktiflenmesi
<b>S100A7</b>	T lenfositler için kemotaktik etki
<b>S100A8</b>	Antimikrobiyal etkiler, Makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu, Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun artırılması, Lökositler için güçlü kemotaktik ajan
<b>S100A10</b>	Koagülasyonda ekstrinsek yolun inhibisyonu
<b>S100A12</b>	Endotelial ve enflamatuar hücreler için proinflamatuvar etki

Pradeep ve ark. (2014), Tip 2 Diabetes Mellitus'u (DM) olan ve olmayan kronik periodontitis hastalarının ve sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin serum ve DOS Hs-CRP ve S100A12 düzeylerini incelemiştir. Tip-2 DM'li kronik periodontitis grubu sistemik olarak sağlıklı KP'li ve periodontal olarak sağlıklı

bireyler ile kıyaslandığında, sistemik olarak sağlıklı KP grubu ise kontrol grubu ile kıyaslandığında serum ve DOS Hs-CRP ve S100A12 seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Pradeep ve ark., 2014). Ayrıca serum ve DOS Hs-CRP ve S100A12 seviyelerinin klinik periodontal parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (Pradeep ve ark., 2014). Sonuç olarak insan S100A12 ve Hs-CRP seviyelerinin hem kronik periodontitisin, hem de DM'nin DOS ve serum biyobelirteci olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Pradeep ve ark., 2014).

## **2.8. Periodontal Hastalıkların Tedavisi**

Periodontal tedavi planlaması, başlangıç fazı, cerrahisiz periodontal tedavi fazı, cerrahi periodontal tedavi fazı ve idame fazı olmak üzere 4 ana başlık altında incelenmektedir (Tablo 2.5.) (Carranza FA., 2002).

Başlangıç fazının amacı acil şikayetle gelen hastanın öncelikle ağrısını dindirmek ve sistemik durumların tedavi sonuçları üzerindeki etkisini elimine etmek ya da azaltmaktır (Giovanni E.S. , 2008).

Cerrahisiz periodontal tedavi etkene yönelik tedavidir ve enflamasyonun ortadan kaldırılması ya da kontrolü ve periodontal yıkımın durdurulması amaçlanır. Diş yüzeyi temizliği kök yüzeyi düzleştirilmesi, çürüklerin tedavisi lokal ya da sistemik antimikrobiyal ajanların kullanılması gibi uygulamaları içermektedir. Cerrahisiz periodontal tedavide diş yüzeyine supragingival ve subgingival olarak yerleşen mikrobiyal eklentilerin uzaklaştırılması ve tekrar oluşmasının engellenmesi ya da kontrol altına almak amaçlanmaktadır. Bu amaca yönelik olarak, diş yüzeyindeki mikrobiyal dental plağın ve diş taşlarının uzaklaştırılması ve ağız bakım eğitimi hedeflenmektedir.

**Tablo 2.5. Periodontal Hastalıkların Tedavi Fazları**

<b>PERİODONTAL TEDAVİNİN FAZLARI</b>
<b>Başlangıç Fazı</b>
Acil tedavi
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dental veya periapikal</li><li>• Periodontal</li><li>• Diğer</li></ul>
Umutsuz dişlerin çekimi ve gerekliyse geçici restorasyonlar (daha müsait bir zamana ertelenebilir)
<b>Cerrahi Olmayan Faz (1.Faz Tedavi)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diyet kontrolü (aşırı çürükleri olan hastalarda)</li><li>• Diş taşlarının temizliği ve polisaj</li><li>• Restoratif ve protetik iritanların düzeltilmesi</li><li>• Çürüklerin temizlenip duruma göre geçici ve kalıcı dolgularının yapılması</li><li>• Antimikrobiyal tedavi (lokal veya sistemik)</li><li>• Oklüzal uyumlama ve tedavi</li><li>• Minör ortodontik uygulamalar</li><li>• Geçici splintleme ve protezler</li></ul>
Cerrahi olmayan tedavinin kontrolü ve yeniden değerlendirme
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cep derinlikleri ve gingival inflamasyon</li><li>• Plak, diş taşı ve çürükler</li></ul>
<b>Cerrahi Faz (2.Faz Tedavi)</b>
Periodontal tedavi ve implant yerleştirilmesi
Endodontik tedavi
<b>Restoratif Faz(3.Faz Tedavi)</b>
Final restorasyonlar
Sabit ve hareketli protezler
Restoratif işlemlere karşı alınan yanıtın değerlendirilmesi
Periodontal muayene
<b>Bakım Fazı(4.Faz Tedavi)</b>
Periyodik kontroller:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Plak ve diş taşı</li><li>• Dişetinin durumu (cepler, inflamasyon)</li><li>• Oklüzyon, mobilite</li><li>• Diğer patolojik değişiklikler</li></ul>

Cerrahisiz periodontal tedavi supragingival plak kontrolü ve subgingival plak kontrolü olarak iki aşamadan oluşmaktadır. Supragingival plak kontrolü aşamasında motivasyon ve ağız bakım eğitimi verilerek supragingival plak ve diş taşının diş yüzeyinden kaldırılması işlemi (detertraj) yapılmaktadır. Subgingival plak kontrolü



aşamasında ise artmış cep derinliğini elimine etmek amacıyla subgingival diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (küretaj) yapılmaktadır. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında periodontal dokularda değişim ve iyileşme gözlenmektedir. Önceden yapılan bir çalışmada kronik ve agresif periodontitis hastalarına uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerde başlangıç seviyelerine oranla anlamlı derecede azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2013). Başlangıçta 4-6 mm kemik kaybı olan premolar dişlerde yapılan bir çalışmada, kök yüzeyi düzleştirilmesi işleminden 3-6 ay sonra CD azalma ve klinik ataşman seviyelerinde kazanç tespit edilmiştir (Syndergaard ve ark., 2014; Choi ve ark., 2015).

## **2.9. Tükürük**

Tükürük, içeriğinde proteinler, glikoproteinler, küçük organik moleküller, elektrolitler ve kandan geçen bileşikler ve DOS bulunan heterojen bir sıvıdır (Edgar, 1992). Majör tükürük bezleri olan submandibular, sublingual ve parotis bezlerinin salgıları ile yanak, damak ve ağız mukozasının farklı yerlerine dağılmış minör tükürük bezlerinden salgılanmaktadır (Miller ve ark., 2010). Tükürüğün serum komponentleri, kaynağını karotid arterinden alan lokal damar ağından elde edildiği için tükürük, sistemik dolaşımda bulunan birçok molekülü içeren çok büyük bir sıvı kaynağıdır (Miller ve ark., 2010). Bu nedenle, hastalıkların erken tanısında çok değerlidir (Lee ve Wong, 2009).

Tükürük, glandüler ve tam tükürük olarak iki farklı tipte incelenmektedir (Lamy ve Mau, 2012). Glandüler tükürük, majör tükürük bezlerinden salgılanan tükürük, tam tükürük ise ağız boşluğunda toplanan tükürüğün tamamını ifade etmektedir (Lamy ve Mau, 2012). Glandüler tükürük, genellikle ilgili bezlere ait patolojilerin

saptanmasında, tam tükürük ise sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Lamy ve Mau, 2012). Tam tükürük majör ve minör tükürük salgılarına ilave olarak gıda artıklarını, bakterileri ve bakteri ürünlerini, virüsleri, mantarları, epitel artıklarını, serum ve kan kaynaklı çeşitli hücreleri, DOS'u, nazal ve bronşiyal sıvıları ve mukozal transudayı içermektedir. (Greabu ve ark., 2009; Lamy ve Mau, 2012)

Tükürüğün %99' u su, %1' i ise protein ve tuzlardan oluşmaktadır (Humphrey ve Williamson, 2001; Diaz-Arnold ve Marek, 2002). Proteinler, aminoasitler, glikoz, laktat, kolesteroler, proteinler, lizozoin laktoperoksidaz, immünglobülinler, müsünler, plazmada tespit edilebilen steroid, nonsteroid, peptit yapıda protein hormonları ve genetik moleküller tükürüğün yapısında yer almaktadır (Miller ve ark., 2010; Iannitti ve ark., 2012).

Sağlıklı bireylerde dakikada 0.5 ml akış hızı ile günde yaklaşık 0.5-1.5 ml tükürük üretimi olmaktadır (Mobarak ve Abdallah, 2011). Ancak fizyolojik ve hormonal durumlar, uyku, çiğneme, oral hijyen, ilaçlar, yaş, kalıtım, tat ve koku stimülasyonu gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullar tükürüğün kalitesi ve kantitesinde değişikliğe neden olabilmektedir (Dinarello, 1994).

Tükürüğün içerdiği moleküller ve pH yapısı nedeniyle ağızda önemli görevleri bulunmaktadır. Bunlar koruma fonksiyonu ve besinler ve konuşma ile ilgili görevler olarak Tablo 2.6'da iki ana başlık altında özetlenmiştir (Tablo 2.6.) (Greabu ve ark., 2009; Lamy ve Mau, 2012).

**Tablo 2.6. Tükürüğün Fonksiyonları**

<b>Koruma fonksiyonu</b>	<b>Besinler ve konuşma ile ilgili görevleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lubrikasyon etkisi</li><li>• Antimikrobiyal etki</li><li>• Mukoza bütünlüğünü korumak</li><li>• Yıkama ve temizleme</li><li>• Tamponlama</li><li>• Remineralizasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Besinlerin hazırlanması</li><li>• Sindirime yardımcı olmak</li><li>• Tat almaya yardımcı olmak</li><li>• Konuşmaya yardımcı olmak</li></ul>

Tükürük analitlerinin seviyesinin saptanabilmesi, mevcut hastalığın aktivitesi ve şiddetinin belirlenebilmesi açısından avantaj sağlamaktadır (Sahingur ve Cohen, 2004). Periodontal teşhis için çalışılan tükürük belirteçleri, konak orijinli proteinler (enzimler, immünoglobulinler), fenotipik belirteçler, konak hücreleri, hormonlar, bakteriler ve bakteriyel ürünler, iyonlar ve gaz haline gelebilen bileşiklerdir (Sahingur ve Cohen, 2004).

Tükürük toplama, saklama, hacimli örnekleme ve gönderme açısından serum ve DOS ile kıyaslandığında çok daha ekonomik ve kullanılması kolaydır (Lee ve Wong, 2009). Spesifik hastalıklar için pek çok biyobelirteç içermektedir. Alınması ve taşınması kolaydır; bu özelliklerin yanı sıra, tükürük testlerinde sağlık çalışanları için hastalığın bulaşma riski olmadığından seruma göre daha güvenilirdir (Lee ve Wong, 2009). Noninvaziv bir yöntem olduğu için hastalarda endişe ve rahatsızlık oluşturmamaktadır (Lee ve Wong, 2009). Son zamanlarda, biyoteknoloji ve tükürük tanı yöntemlerinin kombinasyonu ile tükürükte saptanan birçok değerli tıbbi maddenin kanser, otoimmün hastalıklar, viral hastalıklar, bakteriyel hastalıklar, kardiyovasküler

hastalıklar ve HIV gibi çeşitli hastalıkların tanısında kullanılabileceği bildirilmektedir (Lee ve Wong, 2009).

Periodontal hastalık, tanısında kullanılan geleneksel yöntemler arasında periodontal cep derinliğinin ölçülmesi (CD), sondalamada kanama varlığı (SKİ), klinik ataşman kaybı seviyesi (KAS), plak indeksi (PI), gingival indeks (Gİ) ve radyografik analizler bulunmaktadır (Giannobile ve ark., 2011). Bu parametreler, uygulanması kolay, noninvaziv ve güvenilirdir (Giannobile ve ark., 2011). Ancak bu tanı yöntemleri enflamasyon başlangıcının ve periodontal hastalık riski taşıyan bireylerin saptanmasında yetersiz kalabilmektedir (Griffiths, 2003). Bu nedenle, ağız sıvılarından biri olan tükürük, tanı amaçlı uygulamalarda alternatif yöntem olarak son 20 yıldır kullanılmaktadır (Griffiths, 2003).

Tükürük toplama yöntemleri uyarılmış ve uyarılmamış olmak üzere ikiye ayrılır (Navazesh, 1993). Uyarılmış tükürük toplama yöntemlerinde hastaya parafin mum, nötral sakız gibi bazı maddeler çiğnettirilerek tükürük aktive edilir. Aktive edilen tükürüğün bir tüp içinde biriktirilmesi sağlanır ya da 120 sn boyunca her 30 sn de bir olmak üzere dilin yan yüzeylerine %2'lik sitrik asit uygulanmasıyla elde edilen tükürük bir tüp içine alınır (Navazesh, 1993). Uyarılmamış tükürük toplama yöntemlerinde hasta hafif öne doğru eğilmiş otururken ağızda biriken tükürüğün bir tüpte toplanması sağlanır (Navazesh, 1993).

Tükürüğün salınımı ve içeriği otonom sinir sistemi aktivitesiyle düzenlenmektedir (Chiappin ve ark., 2007). Parasempatik uyarımlarla akış hızı artarken, organik ve inorganik içerik azalmaktadır (Chiappin ve ark., 2007). Sempatik uyarımlarda, akış hızı düşük tükürük üretimi olmaktadır (Chiappin ve ark., 2007). Toplama yöntemlerine göre tükürüğün içeriği de değişebilmektedir (Petoumenou ve

ark., 2009). Akış hızının artması protein, sodyum, potasyum, klorid, bikarbonat seviyesinin arttırırken magnezyum ve fosfat seviyesini düşürmektedir (Edgar, 1992).

Amaç;

Günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, periodontal hastalıklı bireylerin tükürüklerinde enflamatuvar biyobelirteç olarak Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri incelenmemiştir. Bu çalışmada periodontal hastalıklı bireylerden elde edilecek tükürük örneklerinde negatif akut faz proteini olan Fetuin-A seviyelerinde azalma, pozitif akut faz proteini olan Hs-CRP ve proinflamatuvar protein olan S100A12 seviyelerinde ise artış olacağı hipotezini kurduk. Bu tezin amacı periodontal sağlık ve hastalık durumunda tükürükte Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 seviyelerinin belirlenmesi ve uygulanan cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavinin klinik parametreler, tükürük CRP, Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri üzerine etkinliğinin incelenmesidir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamıza 2017 Şubat-2017 Haziran tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran toplam 54 birey dahil edildi. Çalışma başlangıcında gerekli etik kurul onayı Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı (No: 2017/35). Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırma ile ilgili detaylı bilgiler ve yapılacak işlemler anlatıldıktan sonra çalışmaya gönüllü olarak katılmaya kabul edenlere aydınlatılmış onam formu (Ek:1) okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin seçiminde dikkat edilen kriterler;

- 1) Kooperasyonun iyi olması
- 2) Son 6 ay içinde immün 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, gingivitis grubuna dahil edilen bireyler aşağıdaki kriterlere uygun olarak seçilmiştir:

- 1) Dişetlerinde kızarıklık, sondalamada kanama ve ödem gibi enflamasyon varlığı,
- 2) Radyografik muayenelerinde alveolar kemik yıkımının olmaması,
- 3) Ataşman kaybının olmaması,

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

- 1) Bireylerin klinik incelemelerinde dişeti enflamasyonu, 3 mm'nin üzerinde cep derinliği ve en az 5 mm ataşman kaybı, alveolar kemik yıkımı, sondalamada kanama 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.

Çalışma grupları, yapılan klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda belirtilen kriterlere göre 18 birey periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunu, 18 birey gingivitis grubunu 18 birey ise kronik periodontitis grubunu oluşturacak şekilde toplam 54 birey araştırmamız için seçilmiştir.

### 3.1. Klinik Çalışma

Tüm gruplarda periodontal durumu belirlemek için Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) aracılığı ile Silness ve Loe'nin plak indeks (Silness ve Loe, 1964) ve Loe ve Silness'in gingival indeksi (Silness ve Loe, 1964) değerlendirildi. Ayrıca klinik ataşman seviyesi, sondalamada kanama indeksi , (Ainamo ve Bay, 1975) ve sondalama cep derinlikleri ölçülerek kaydedildi. Klinik ölçümler, bütün dişlerin mezyal, distal, mezyolingual (palatinal), distolingual, mezyobukkal (labial) ve distobukkal yüzlerinde olmak üzere 6 bölgede gerçekleştirildi. Bu altı değerın ortalaması alınarak her bir dişin ortalaması; daha sonra bu değerlerin ortalaması alınarak da bireyin Pİ, Gİ, SD, SKİ, KAS ortalamaları elde edildi.

#### **Plak İndeksi (Silness & Loe, 1964):**

0: Diş eti bölgesinde bakteri plağı yok.

1: Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.

2: Gözle görülür tarzda diş eti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.

3: Diş etinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti.

#### **Gingival İndeks (Loe & Silness, 1964)**

0: Sağlıklı diş eti



1:Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondalamada kanama yok.

2:Orta dereceli iltihap, diş eti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

### **Sondalanabilir Cep Derinliği**

Sondalanabilir cep derinliği, dişlerin belirtilen altı bölgesinden dişin köşe çizgisi rehber alınarak, periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde yerleştirilerek serbest diş eti kenarından cep tabanına kadar olan mesafenin milimetre cinsinden ölçülmesi ile elde edildi. Tam sayı olmayan değerler en yakın tam sayıya yuvarlanarak kaydedildi.

### **Klinik Ataşman Düzeyi**

Diş eti çekilmesi olan bölgelerde klinik ataşman düzeyi, sondalanabilir cep derinliği ile serbest diş eti kenarı konum değişikliğinin toplamı olarak hesaplandı. Çekilme olmayan bölgelerde ise sondalanabilir cep derinliğinden mine-sement sınırı ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafe çıkarılarak hesaplama yapıldı.

### **Sondalamada Kanama İndeksi (Ainamo & Bay, 1975)**

Sondalamada kanama indeksi (SKİ), cep derinliği ölçümünü takiben ilk 10 sn içinde cepten gelen kanamanın varlığı veya yokluğuna göre

kaydedildi. Tüm yüzeylerde kanayan bölgelerin tüm yüzeylere oranı hesaplandı ve sondalamada kanama indeks değeri elde edildi.

### **3.2. Periodontal Tedavi**

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylere detaylı oral hijyen eğitimi verildi. Tedavi planlamasında gingivitis grubundaki bireylere oral hijyen eğitimi ve diş taşı temizliğinden oluşan cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavileri yapıldı ve belli aralıklarla bu işleme devam edildi. 1 ay sonraki kontrollerde tespit edilen problemlerli bir bölge yoksa tükürük örneği alımı tekrarlandı, son klinik ölçümler alındı.

Kronik periodontitis tanısı konulan bireylere oral hijyen eğitimi, diş taşı temizliği, küretaj ve kök yüzeyi düzleştirilmesinden oluşan cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavileri yapıldı ve belirli aralıklarla bu işleme devam edildi. 1 ay sonraki kontrollerde tespit edilen problemlerli bir bölge yoksa tükürük örneği alımı tekrarlandı, son klinik ölçümler alındı. Tüm periodontal tedaviler ve indeks ölçümleri aynı hekim (R.K.) tarafından yapıldı.

### **3.3. Tükürük Örneklerinin Toplanması**

Tükürük örneklerinin toplanabilmesi ve tükürük akış hızını ölçmek için derecelendirilmiş 15 ml'lik falkon test tüpü ve saat kullanıldı. Uyarılmamış tükürük akış hızının tespitinde, herhangi bir dış etken veya farmakolojik bir ajan ile akışa müdahale edilmemiştir. Bu teknikte hasta rahat bir koltuğa oturtuldu. Kollar ve omuz serbestçe salınmış ve önkol ellere kadar bacak ile temasta olması sağlandı. Dil ucu alt dişlerin arka yüzüne yaslandırıldı ve hareketsiz olması sağlandı. Hastaların öncelikle ağızları distile su ile çalkalatılarak tükürtüldü. 5 dakika beklemeden sonra falkon tüpü hastalara verilerek direkt tüp içerisine ağızlarında biriken tükürüğü 5 dakika boyunca

tükürmeleri istendi (Navazesh, 1993). Bu yöntemle tükürük hacmi mililitre olarak ölçüldü. Dakikaya bölünerek ml/dk olarak hesaplandı. Her hasta için elde edilen örnek miktarının (ml), tükürük toplama süresine (dakika) bölünmesi suretiyle ml/dk olarak tükürük akış hızı (TAH) hesaplandı ve kaydedildi (Navazesh, 1993).

Tükürük akış hızı tespitinden sonra falkon tüpünden steril enjektör yardımıyla tükürük örneği 2 ml'lik eppendorf tüplerine aktarıldı. Tüplerin kapağı derhal kapatılarak hücresel elemanları ve plağı uzaklaştırmak için 10000 x g de 10 dakika santrifüj edildi. Tüplerin tabanında oluşan çökeltiye dokunulmadan yüzeydeki sıvı (süpernatant) pipetlenerek farklı bir eppendorf tüpüne aktarıldı. Kanla kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerden rutin periodontal tedavi sonrası 1. ayda tükürük örneği toplama işlemi tekrarlandı. Toplanan örnekler analiz edilene kadar  $-20^{\circ}$  derecede laboratuvar tip derin dondurucuda muhafaza edildi.

### **3.4. Tükürük S100A12, Fetuin-A ve Hs-CRP Seviyelerinin Saptanması**

Tükürük S100A12, Fetuin-A ve Hs-CRP düzeylerinin tayini ELISA yöntemiyle yapıldı. Bu amaçla S100A12 (Human S100A12 ELISA Kit, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd, USA), Fetuin-A (Human Fetuin A ELISA Kit, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd, USA) ve Hs-CRP (Human Hs-CRP ELISA Kit, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd, USA) standart insan ELISA kitleri kullanıldı. Tüm analizler üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda insan rekombinant standartlarına göre gerçekleştirildi. Çalışmamızın ELISA incelemesi için Onkotest laboratuvarından hizmet alımı yapıldı.

- İnsan Fetuin A'sının saptanabilir minimum dozu 5.625 ng/ml algılama aralığı 9.375-600 ng/ml'dir.
- İnsan S100A12'sinin saptanabilir minimum dozu 0.094ng/ml, algılama aralığı 0.156-10 ng/ml'dir.
- İnsan Hs-CRP'sinin saptanabilir minimum dozu 9.375pg/ml, algılama aralığı 15.625-1000 pg/ml'dir.

S100A12, Fetuin-A ve Hs-CRP biyobelirteçleri için ELISA ölçüm protokolü aşağıdaki gibidir;

- 1) Standart eğriyi oluşturabilmek için kullanılacak olan standartlar serisinin konsantrasyonları S100A12 için 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, 0.156, 0 ng/ml; Fetuin-A için 600, 300, 150, 75, 37.5, 18.75, 9.375, 0 ng/ml; Hs-CRP için 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, 0 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.
- 2) Plaka üzerindeki Hs-CRP/Fetuin-A/S100A12 ile kaplanmış mikro kuyucukların ilk iki kolonuna farklı konsantrasyonda standart solüsyonu eklendi (her kuyucuk için 100 ul). Diğer kuyucuklara analiz edilecek numune (tükürük) mikro kuyucuk duvarlarına dokunmadan ve köpürmesi önlenerek pipetlendi (her kuyu için 100 ul). Üzeri kapatılarak 37 ° C' de 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 3) Her kuyucuktaki sıvı yıkamadan çıkarıldı. Her kuyucuğa hızlıca 100µl Biotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu ilave edildi ve 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4) Çözelti her bir kuyucuktan aspire edildi ve 350ul yıkama solüsyonu 1 ~ 2 dakika plakamın içinde bekletildi ve aspire edildi. Temiz absorbe edici kağıt ile

kurutuldu. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Bu aşamada mikropalak yıkayıcı cihaz kullanıldı.

- 5) Her göze 100µl HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendi ve üzeri kapatılarak 37 ° C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 6) Çözelti her bir kuyucuktan aspire edildi ve yıkama işlemi 4. adımdaki gibi yapılarak 5 kez tekrarlandı.
- 7) Her kuyucuğa 90µl Substrat Reaktif eklendi ve üzeri kapatılarak 37 ° C'de karanlık alanda yaklaşık 15 dakika inkübe edildi.
- 8) Her kuyucuğa Substrat Solüsyonu eklenen sırayla 50µL Durdurma Solüsyonu eklendi.
- 9) 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro-plak okuyucu kullanılarak, her kuyunun optik densitesi (OD değeri) belirlendi.

### **3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler**

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS for Windows 21.0 paket programı aracılığı ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren parametreler için gruplararası farklılıklar tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA), ikili karşılaştırmalar ise bağımlılık yapısına bağlı olarak ya t-testi (independent sample t-test) ya da eşli karşılaştırmalı t-testi (paired sample t-testi) ile değerlendirildi. Veriler normal dağılış göstermiyorsa Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılırken Student-t test kullanıldı. Tüm gruplar ve tüm parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisine Pearson korelasyon analizi ile bakıldı.  $p < 0.05$  seviyesindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza yaşları 25 ile 50 arasında değişen (ortalama  $36,2 \pm 7,6$ ) 27'si erkek 27'si kadın olmak üzere toplam 54 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre yaş, diş fırçalama ortalamaları, cinsiyet ve eğitim durumuna göre dağılımları Tablo 4.1'de gösterildi.

**Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı**

	<b>Kontrol (n: 18)</b>	<b>Gingivitis (n:18)</b>	<b>Kronik Periodontitis (n: 18)</b>
<b>Cinsiyet (n)</b>			
<i>Kadın</i>	9	9	9
<b>Erkek</b>	9	9	9
<b>Yaş</b>	36,4 $\pm$ 8,6	36,9 $\pm$ 7,9	37,5 $\pm$ 6,2
<b>Eğitim Durumu (n)</b>			
<i>İlkokul</i>	0	0	3
<i>Lise</i>	4	3	7
<i>Üniversite</i>	12	15	8
<i>Mastır</i>	2	0	0
<b>Fırçalama (sayı/gün)</b>	1,59 $\pm$ 0,55	0,77 $\pm$ 0,68	0,23 $\pm$ 0,25
<b>Diş Sayısı</b>	27,02 $\pm$ 1,81	27,16 $\pm$ 2,10	24,07 $\pm$ 2,51

Demografik değişkenler değerlendirildiğinde gruplar arasında diş sayısı ve yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). Diş firçalama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p < 0.05$ ). Elde edilen bulgular klinik ve laboratuvar bulguları olmak üzere sınıflandırıldı ve değerlendirildi.

#### **4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Çalışmamıza dahil edilen 3 gruba ait bireylerden periodontal tedaviler öncesi ve sonrası elde edilen Pİ, Gİ, CD, SKİ, KAS, ölçümleri Tablo 4.2’de gösterildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu tedavi öncesi ve sonrası klinik ölçümler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar elde edildi ( $p < 0,001$ ) ve kronik periodontitisli grubun, diğer gruplara göre Pİ, Gİ, CD, SKİ, KAS değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). Benzer şekilde Pİ, Gİ, CD, SKİ, KAS değerleri gingivitis grubunda sağlıklı gruptan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Klinik ölçümlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında gingivitis ve kronik periodontitisli gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Periodontal olarak sağlıklı grupta Pİ’nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık varken ( $p < 0.001$ ), Gİ, CD, SKİ ve KAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamadı ( $p > 0,05$ ). TAH değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli grubun tükürük Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 düzeyleri ve karşılaştırmaları Tablo 4.2’de verildi. Yapılan istatistiksel

değerlendirmeler sonucu tedavi öncesi tükürük Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar elde edildi ( $p < 0,05$ ). Tedavi öncesi kronik periodontitisli grubun tükürük S100A12 düzeyleri, periodontal olarak sağlıklı ve gingivitisli gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu ( $p=0,002$ ) (Sağlıklı:  $7,75\pm 1,05$ ; Gingivitis:  $7,19\pm 1,55$ ; Kronik Periodontitis:  $5,81\pm 1,42$ ). Sağlıklı ve gingivitisli grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Tedavi öncesi tükürük Fetuin-A düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu tespit edildi ( $p=0,002$ ) ve periodontal olarak sağlıklı gruptan kronik periodontitisli gruba gidildikçe anlamlı düzeyde azaldığı bulundu (Sağlıklı:  $724,16\pm 101,59$ ; Gingivitis:  $626,52\pm 100,28$ ; Kronik Periodontitis:  $509,25\pm 180,38$ ). Tedavi öncesi tükürük Hs-CRP düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar elde edildi ( $p < 0,001$ ) ve periodontal olarak sağlıklı gruptan kronik periodontitisli gruba gidildikçe anlamlı düzeyde arttığı bulundu (Sağlıklı:  $20,47\pm 11,54$ ; Gingivitis:  $46,77\pm 20,07$ ; Kronik Periodontitis:  $111,28\pm 51,72$ ).



**Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen tüm grupların tedavi öncesi (T<sub>0</sub>) ve tedavi sonrası (T<sub>s</sub>) klinik parametre ortalamaları ve tükürük Hs-CRP, S100A12, Fetuin-A seviyeleri**

	Kontrol	Gingivitis	Kronik Periodontitis	KW	p
<b>PI</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	0,91±0,48 <sup>a</sup>	1,57±0,43 <sup>b</sup>	2,03±0,67 <sup>c</sup>	20,89	<0,001
<i>T<sub>s</sub></i>	0,19±0,09 <sup>a</sup>	0,23±0,14 <sup>a</sup>	0,56±0,17 <sup>b</sup>	28,06	<0,001
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001		
<b>GI</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	0,19±0,39 <sup>a</sup>	1,06±0,28 <sup>b</sup>	1,64±0,38 <sup>c</sup>	36,30	<0,001
<i>T<sub>s</sub></i>	0,04±0,07 <sup>a</sup>	0,09±0,12 <sup>a</sup>	0,32±0,13 <sup>b</sup>	29,20	<0,001
<i>P</i>	0,105	<0,001	<0,001		
<b>CD</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	1,16±0,16 <sup>a</sup>	1,53±0,35 <sup>b</sup>	2,25±0,62 <sup>c</sup>	28,79	<0,001
<i>T<sub>s</sub></i>	1,01±0,03 <sup>a</sup>	1,06±0,07 <sup>a</sup>	1,42±0,33 <sup>b</sup>	22,89	<0,001
<i>P</i>	0,05	<0,001	<0,001		
<b>SKI</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	0,33±0,96 <sup>a</sup>	10,25±3,46 <sup>b</sup>	46,83±17,76 <sup>c</sup>	46,04	<0,001
<i>T<sub>s</sub></i>	0,03±0,13 <sup>a</sup>	0,58±1,21 <sup>b</sup>	0,81±4,63 <sup>c</sup>	32,92	<0,001
<i>P</i>	0,178	<0,001	<0,001		
<b>KAS</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	0,02±0,05 <sup>a</sup>	0,31±0,58 <sup>b</sup>	1,71±0,94 <sup>c</sup>	33,51	<0,001
<i>T<sub>s</sub></i>	0,01±0,03 <sup>a</sup>	0,17±0,33 <sup>a</sup>	1,21±0,73 <sup>b</sup>	34,70	<0,001
<i>P</i>	0,188	0,043	<0,001		
<b>S100A12</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	7,75±1,05 <sup>a</sup>	7,19±1,55 <sup>a</sup>	5,81±1,42 <sup>b</sup>	12,68	0,002
<i>T<sub>s</sub></i>	7,53±1,80 <sup>a</sup>	8,28±2,36 <sup>a</sup>	7,39±2,38 <sup>a</sup>	3,47	0,176
<i>P</i>	0,507	0,053	0,016		
<b>FETUINA</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	724,16±101,59 <sup>a</sup>	626,52±100,28 <sup>b</sup>	509,25±180,38 <sup>c</sup>	17,69	0,002
<i>T<sub>s</sub></i>	749,04±196,44 <sup>a</sup>	704,45±281,04 <sup>a</sup>	620,13±124,09 <sup>a</sup>	3,15	0,207
<i>P</i>	0,650	0,277	0,14		
<b>HSCR</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	20,47±11,54 <sup>a</sup>	46,77±20,07 <sup>b</sup>	111,28±51,72 <sup>c</sup>	36,56	<0,001
<i>T<sub>s</sub></i>	15,93±6,25 <sup>a</sup>	13,55±11,08 <sup>a</sup>	38,25±21,11 <sup>b</sup>	0,31	<0,001
<i>P</i>	0,174	<0,001	<0,001		
<b>TAH</b>					
<i>T<sub>0</sub></i>	0,67±0,32 <sup>a</sup>	0,71±0,41 <sup>a</sup>	0,58±0,28 <sup>a</sup>	1,08	0,582
<i>T<sub>s</sub></i>	0,66±0,26 <sup>a</sup>	0,68±0,36 <sup>a</sup>	0,53±0,21 <sup>a</sup>	2,87	0,238
<i>p</i>	0,876	0,350	0,323		

a,b,c: Aynı satır içerisindeki gruplar arası farklılıkları gösterir; p: %5 seviyesinde anlamlı

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu tedavi sonrası tükürük S100A12 düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,176$ ). Kronik periodontitisli grup periodontal olarak sağlıklı ve gingivitisli gruplar ile kıyaslandığında tedavi sonrası tükürük Fetuin-A seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edildi ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0,207$ ), (Sağlıklı:  $749,04\pm196,44$ ; Gingivitis:  $704,45\pm281,04$ ; Kronik Periodontitis:  $620,13\pm124,09$ ). Tedavi sonrası kronik periodontitisli grubun tükürük Hs-CRP düzeyleri, periodontal olarak sağlıklı ve gingivitisli gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ) (Sağlıklı:  $15,93\pm6,25$ ; Gingivitis:  $13,55\pm11,08$ ; Kronik Periodontitis:  $38,25\pm21,11$ ).

Periodontal olarak sağlıklı grubun tedavi öncesi ve sonrası tükürük Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilemedi ( $p > 0,05$ ). Gingivitisli grubun tedavi öncesi ve sonrası tükürük Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunamazken ( $p > 0,05$ ), tükürük Hs-CRP seviyelerinde tedavi sonrası anlamlı düzeyde bir azalma olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Kronik periodontitis grubunda ise tükürük Fetuin-A ve S100A12 seviyelerinde tedavi ile beraber yükselme, tükürük Hs-CRP seviyelerinde ise azalma tespit edildi. S100A12 ve Hs-CRP deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu tükürük akış hızı bakımından gruplar arasında ve tedavi öncesi - sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ( $p > 0,05$ ).

Tüm bireylerin tedavi öncesi ( $T_0$ ) klinik parametreler ve tükürük Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 bulguları ortalamalarının birbirlerine göre değerlendirilmesi

Tablo 4.3’de verilmiştir. Tüm bireylerin klinik periodontal değerlendirme bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.01$ ). Bireylerin S100A12 ile Fetuin-A ( $r=0,342$ ;  $p=0,013$ ) bulguları arasında pozitif yönde, S100A12 ile Hs-CRP ( $r=-0,484$ ;  $p< 0.01$ ) ve Fetuin-A ile Hs-CRP ( $r=-0,435$ ;  $p< 0.01$ ) bulguları arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bireylerin periodontal klinik indeks bulguları ve tükürük S100A12 ve Fetuin-A değerleri arasında negatif yönde, Hs-CRP ile ise pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Tüm bireylerin tükürük akış hızı ile diğer tüm bulgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $p > 0,05$ ).

Tüm bireylerin tedavi sonrası ( $T_s$ ) klinik parametreler ve tükürük Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 bulguları ortalamalarının birbirlerine göre değerlendirilmesi Tablo 4.4’de verilmiştir. Tüm bireylerin klinik periodontal değerlendirme bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.01$ ). Bireylerin S100A12 ile Fetuin-A ( $r=0,516$ ;  $p< 0.01$ ) bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bireylerin Pİ ve Gİ ile Fetuin-A değerleri arasında negatif yönde ve periodontal klinik indeks bulguları ile Hs-CRP bulguları arasında ise pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Tüm bireylerin tükürük akış hızı ile diğer tüm bulguları kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi öncesi (T<sub>0</sub>) klinik parametreler ve tükürük S100A12, Hs-CRP, Fetuin-A seviyeleri arasındaki korelasyonlar**

T <sub>0</sub>	GI	CD	SKİ	KAS	S100A12	FETUINA	HSCRP	Tükürük Akış Hızı
<b>Pİ</b>	0,671**	0,747**	0,616**	0,467**	-0,371**	-0,432**	0,568**	0,042
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	0,001	<0,001	0,767
<b>GI</b>		0,649**	0,793**	0,631**	-0,415**	-0,596**	0,680**	-0,061
<i>p</i>		<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,668
<b>CD</b>			0,675**	0,629**	-0,399**	-0,400**	0,590**	0,058
<i>p</i>			<0,001	<0,001	0,003	0,003	<0,001	0,683
<b>SKİ</b>				0,721**	-0,522**	-0,458**	0,765**	-0,089
<i>p</i>				<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,530
<b>KAS</b>					-0,326*	-0,489**	0,419**	-0,046
<i>p</i>					0,018	<0,001	0,002	0,744
<b>S100A12</b>						0,342*	-0,484**	0,270
<i>p</i>						0,013	<0,001	0,053
<b>FETUINA</b>							-0,435**	0,113
<i>p</i>							0,001	0,427
<b>HSCRP</b>								-0,106
<i>p</i>								0,454

\*:%5 seviyesinde korelasyon anlamlı

\*\*:%1 seviyesinde korelasyon anlamlı

**Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tedavi sonrası (Ts) klinik parametreler ve tükürük S100A12, Hs-CRP, Fetuin-A seviyeleri arasındaki korelasyonlar**

Ts	Gi	CD	SKİ	KAS	S100A12	FETUINA	HSCRP	Tükürük Akış Hızı
<b>PI</b>	0,699**	0,598**	0,697**	0,595**	-0,252	-0,296*	0,470**	-0,094
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,071	0,033	<0,001	0,507
<b>Gi</b>		0,431**	0,658**	0,646**	-0,162	-0,386**	0,475**	-0,257
<i>p</i>		0,001	<0,001	<0,001	0,252	0,005	<0,001	0,066
<b>CD</b>			0,520**	0,462**	-0,051	-0,096	0,411**	-0,164
<i>p</i>			<0,001	0,001	0,719	0,467	0,002	0,246
<b>SKİ</b>				0,619**	-0,132	-0,133	0,534**	-0,113
<i>p</i>				<0,001	0,351	0,347	<0,001	0,423
<b>KAS</b>					-0,167	-0,188	0,505**	0,116
<i>p</i>					0,236	0,182	<0,001	0,414
<b>S100A12</b>						0,516**	-0,262	0,167
<i>p</i>						<0,001	0,061	0,238
<b>FETUINA</b>							-0,192	0,110
<i>p</i>							0,172	0,437
<b>HSCRP</b>								-0,320*
<i>p</i>								0,021

\*:%5 seviyesinde korelasyon anlamlı

\*\*:%1 seviyesinde korelasyon anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde periodontal hastalığın patogenezi hala tam olarak açıklanamamıştır (Listyarifah ve ark., 2017). Akut faz proteinleri dahil bir çok faktör periodontal hastalığın patogenezinde etkilidir (Polepalle ve ark., 2015). Akut faz proteinleri ile periodontal hastalık ilişkisinin aydınlatılmasının periodontal tedavi stratejileri üzerinde derin bir etkiye sahip olacağı beklenmektedir (Archana ve ark., 2015).

Fetuin-A ve S100A12 son dönemde, periodontal hastalıklarla ilişkisi olabileceği açıklanan biyobelirteçlerdir (Pradeep ve ark., 2014; Türer ve ark., 2017). Yapılan literatür taramasında periodontal hastalıklı bireylerin tükürüklerinde enflamatuvar biyobelirteç olarak Fetuin-A ve S100A12 seviyelerinin daha önce çalışılmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma ile ilk defa periodontal hastalıklı bireylerin tükürüklerinde Fetuin-A ve S100A12 düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca Tükürük Fetuin-A ve S00A12 proteinlerinin, periodontal klinik parametreler ile ilişkisi ilk defa değerlendirilmiştir.

Sistemik hastalıkların akut faz proteinleri ile ilişkisi ve periodontal hastalıkların multifaktöriyel etiyojisi sebebiyle çalışmamıza dahil edilen bireyler sigara içmeyen ve sistematik olarak sağlıklı bireyler arasından seçilmiştir. Böylece sistemik hastalıkların Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 seviyeleri üzerindeki etkisi ortadan kaldırılmıştır. Periodontal hastalığın doğası gereği, yaşın etkilerini azaltmak için bireyler belirli bir yaş aralığından (25-50 yaş) seçilmiştir. Cinsiyetin Hs-CRP, Fetuin-A ve S100A12 protein konsantrasyonları üzerindeki etkisini en aza indirmek için, her grupta kadın ve erkek sayıları eşit olacak şekilde gruplar oluşturulmuştur.

Tükürük üretiminin uyarılması analiz edilen küçük maddelerin konsantrasyonunu düşürmektedir (Mohamed ve ark., 2012). Analiz edilen tükürüğün toplam bileşiminin daha büyük moleküllerin lehine değişmesine yol açar (Mohamed ve ark., 2012). Uyarılma ile tükürüğün iyonik konsantrasyonunu değiştirebilir (Chiappin ve ark., 2007). Örneğin, asidik gıda ile uyarılarak elde edilen tükürük, uyarılmamış tükürük ile karşılaştırıldığında sodyum, klorür ve bikarbonat konsantrasyonlarının arttığı ve potasyum ve fosfat konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür (Jensdottir ve ark., 2005). Ayrıca uyarılmamış tükürük kompozisyonu uyarılan tükürüğe göre plazma içeriğine daha fazla benzemektedir (Chiappin ve ark., 2007). Dolayısıyla uyarılmamış tükürük, biyobelirteç tespiti için daha elverişlidir (Principe ve ark., 2013). Tüm bu sebepler dikkate alınarak çalışmamızda uyarılmamış tükürük ile çalışılmıştır.

Öngöz Dede ve ark. (2016) çalışmasında kronik periodontitisli ve gingivitisli bireyler kontrol grubu ile kıyaslandığında Pİ, Gİ, CD, SKİ ve KAS parametrelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Syndergaard ve ark. (2014) çalışmasında gingivitisli bireyler, periodontal olarak sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında ortalama SKİ, Pİ ve Gİ skorları anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Önder ve ark (2017) çalışmasında da benzer şekilde kronik periodontitisli grupta tüm klinik parametreler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da klinik parametreler; periodontitis hastalarında gingivitis ve kontrol grubundan; gingivitis hastalarında ise kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada başlangıç periodontal tedavi uygulaması ile Pİ, Gİ, CD, SKİ parametrelerinde iyileşme sağlanmıştır (Eren ve ark., 2002). Goutoudi ve ark.

(2012) çalışmasında periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin tüm klinik parametreleri olumlu yönde değiştirdiği belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada periodontal tedavi ile periodontal indeks parametrelerinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi klinik parametreleri olumlu yönde geliştirmekte ve periodontal enflamasyonu ileri düzeyde azaltmaktadır.

Shaila ve ark. (2013) çalışmasında tükürük akış hızı oranları; gingivitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir . Bizim çalışmamızda da tükürük akış hızı oranlarında gruplar arasında anlamlı değişiklik bulunamamıştır. Bu veriler, periodontal durum ile tükürük akış hızı arasında tutarlı bir ilişki olmadığını gösterebilir

Crow ve Ship (1995) çalışmasında tükürük akış hızı ve periodontal parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile uyumlu olarak, bu çalışmada tükürük akış hızı ve klinik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Böylece, bu veriler doğrultusunda tükürük akış hızının periodontal indeks parametreleriyle ilişki olmadığı sonucuna varılabilir.

Shojaee ve ark. (2013) çalışmasında periodontitis hastaları ile periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında tükürük CRP konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık ve pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Serum ve DOS' ta CRP seviyesini araştıran ve benzer sonuçlar bulan pek çok çalışma vardır (Blum ve ark., 2007; Pitiphat ve ark., 2008; Kanapathy ve ark., 2012; George ve Janam, 2013; Pitchika ve ark., 2017). Bizim çalışmamız, periodontal olarak sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli bireylerde tükürük CRP konsantrasyonlarını karşılaştırıldığı sayılı çalışmalardan



biridir. Yaptığımız çalışmada tükürük CRP seviyesi en yüksek periodontitisli hastalarda tespit edilmekle birlikte periodontitis ile gingivitis ve gingivitis ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında artan tükürük CRP seviyelerinin tespiti, periodontal hastalıkların şiddetinin ölçümü için invaziv olmayan ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceğini ileri sürebiliriz.

Birçok çalışma, periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin etkinliğini DOS ve serum CRP seviyelerini inceleyerek tespit etmişler ve periodontal tedavi ile birlikte bu seviyelerde anlamlı azalmaların olduğunu bulmuşlardır (Mattila ve ark., 2002; Blum ve ark., 2007; Tonetti ve ark., 2007; Kumar ve ark., 2013; de Souza ve ark., 2017). Bu çalışma sağlıklı bireylerde periodontal tedavi sonrası tükürük Hs-CRP seviyesini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda periodontal tedaviden 1 ay sonra tükürük Hs-CRP seviyesinin gingivitis ve periodontitis grubunda başlangıca kıyasla anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Literatürlerin ışığında geniş olarak tartışmadığımız araştırmamızda bulgular ancak DOS ve serum biyolojik sıvılarında yapılan araştırmaların verileri ile mukayese edilebilmiş ve tükürük Hs-CRP'nin periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Bu konuya ışık tutabilecek yeni çalışmaların yapılmasının yararlı ve gerekli olacağı kanaatindeyiz.

Fetuin-A'nın akut enflamasyonda negatif akut faz proteini olarak görev yaptığı düşünülmektedir (Lebreton ve ark., 1979). Türer ve ark (2017) çalışmasında periodontal hastalığın şiddeti arttıkça serum ve DOS Fetuin-A seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada tükürük Fetuin-A düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu

tespit edilmiştir ve Fetuin-A düzeylerinin sağlıklı gruptan kronik periodontitis grubuna gidildikçe anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Fetuin-A ve periodontal hastalıklar ilişkisini inceleyen ve literatürdeki tek çalışma olan Türer ve ark (2017) çalışmasının sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir. Bu veriler ışığında, tükürük Fetuin-A seviyelerinin periodontal hastalık şiddetinin araştırılmasında etkin bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini savunmaktayız.

Literatürde tedavi sonrasında Fetuin-A seviyelerindeki değişimin kıyaslanabileceği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma tükürük Fetuin-A ve periodontal tedavi arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışmadır. Periodontal tedavi sonrası Fetuin-A seviyelerinin başlangıca kıyasla yükseldiği gözlenmiştir. Böylece, periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek için tükürük Fetuin-A seviyelerinin kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan, çalışmamızın bulgularını tartışabilmek için bu konunun yeni çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Periodontitis ve romatoid artrit benzer patolojik özelliklere sahip kronik enflamatuvar durumlardır. Fetuin-A'nın romatoid artrit patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Sato ve ark., 2007; Vassalle ve Mazzone, 2016). Romatoid artritli hastalarda Fetuin-A düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Saroha ve ark., 2012; Tekeoglu ve ark., 2016). Bu veriler ışığında, Fetuin-A'nın periodontal hastalıklarla ilişkili olabileceği ve Fetuin-A protein düzeylerinin periodontal hastalık patogenezine katkı sağlayabileceği ileri sürülebilir.

S100A12 ve periodontal hastalıklar ilişkisini araştıran literatürdeki tek çalışma olan Pradeep ve ark. (2014) çalışmasında DOS ve serum S100A12 düzeyleri kronik periodontitiste sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Bunun aksine bu çalışmada tükürük S100A12 düzeyi sağlıklı kontrollerde kronik periodontitise göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada periodontal enflamasyonun şiddeti arttıkça tükürük S100A12 seviyeleri beklenildiği gibi yüksek bulunmasa da periodontal hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.

Pradeep ve ark. (2014) çalışmasında DOS ve serum S100A12 düzeyleri ile periodontal klinik parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın tersine tükürük S100A12 düzeyleri ile periodontal klinik parametreler arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Sonuçların referans çalışma sonuçlarıyla uyuşmaması incelenen sıvının farklı olmasıyla ilişkili olabilir. Bu çalışmada tükürük ile çalışılmıştır. Tükürüğün miktarını ve içeriğini etkileyebilecek tat ve koku stimülasyonu, fizyolojik, hormonal ve kalıtsal durumlar gibi birçok faktör vardır (Mobarak ve Abdallah, 2011). DOS ve serum ise dış etkenlerden etkilenme olasılığı düşük biyolojik sıvılardır (Gunday ve ark., 2014). Yaptığımız çalışmanın sonuçlarının referans çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmemesi tükürük içeriği ve konsantrasyonunun dış etkenlerden etkilemesi ile açıklanabilir.

Periodontal tedavi sonrasında S100A12 seviyelerini kıyaslayan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız tükürük S100A12 seviyeleri ve periodontal tedavi ilişkisini inceleyen ilk araştırmadır ve çalışmamızda S100A12 düzeylerinin tedavi sonunda artışı tespit edilmiştir. Bu durum, diğer çalışmaların aksine tükürük S100A12'nin periodontal hastalıklarda pro-enflamatuar değil anti-enflamatuar protein olarak rol oynadığını gösterebilir. Sonuçlarımızı kıyaslayabilmemiz için Tükürük S100A12 ve periodontal hastalık ilişkisini araştıran ve DOS ve serumun da incelendiği literatür çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Periodontitis ve romatoid artrit patolojik özellikleri birbirine benzemektedir (Kobayashi ve Yoshie, 2015). Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda S100A12 proteinleri romatoid artrit ile ilişkili bulunmuştur (Chen ve ark., 2009; Nordal ve ark., 2016). Bu durum göz önünde bulundurularak S100A12 proteininin periodontal hastalık patogenezinde etkili olduğu düşünülebilir. Ancak çalışma bulgularımızı karşılaştırmak için S100A12 proteinin etkisini periodontal hastalık patogenezinde inceleyen ve ileri dönem sonuçların da kıyaslanabileceği yeni çalışmaların yapılmasının yararlı ve gerekli olacağı kanaatindeyiz.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda elde edilen veriler ve yapılan değerlendirmeler ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontal enflamasyonu ileri düzeyde azaltmaktadır.
- Tükürük akış hızları ile periodontal parametreler arasında tutarlı bir ilişki tespit edilememiştir.
- Periodontal hastalığın şiddeti arttıkça tükürük Hs-CRP değeri artmıştır. Periodontal tedavi sonrası tüm gruplarda tükürük Hs-CRP değerinin başlangıca kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum, periodontal hastalıkların şiddetinin belirlenmesinde ve periodontal hastalıklı bireylere uygulanan periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirilmesinde tükürük Hs-CRP seviyelerinin kullanılabilirliğini ileri sürmektedir.
- Çalışmamız periodontal hastalıklarda Fetuin-A'nın negatif akut faz proteini olabileceği hipotezini desteklemektedir.
- Periodontal hastalığın şiddeti arttıkça tükürük Fetuin-A seviyeleri azalmıştır. Periodontal tedavi sonrası tüm gruplarda tükürük Fetuin-A seviyeleri başlangıca kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, periodontal hastalıkların şiddetinin belirlenmesinde ve periodontal hastalıklı bireylere uygulanan periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirilmesinde tükürük Fetuin-A seviyelerinin kullanılabilirliğini ileri sürmektedir.

- Tükürük S100A12 seviyelerinde diğer çalışmaların aksine periodontal hastalıklar ile arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun kullanılan örnek olan tükürüğün yapısından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Fakat periodontal tedavi sonrası tükürük S100A12 seviyelerinin anlamlı olmasa da yükselmesi, bu durumun sadece tükürüğün yapısından kaynaklı değil tükürük S100A12'nin periodontal dokularda bir anti-enflamatuar protein özelliğinde rol oynayabileceğini ileri sürebilir.
- S100A12 ve Fetuin-A proteinlerinin hem periodontal hastalıklarla hem de periodontal tedavi ile ilişkisini araştıran tükürük örneklerine ilaveten DOS ve serum konsantrasyonlarının da incelendiği ileri ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7.KAYNAKLAR

Ainamo J. ve Bay I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, 25 (4), 229-235.

Archana V., Ambili R., Nisha K. J., Seba A. ve Preeja C. (2015). Acute-phase reactants in periodontal disease: current concepts and future implications. *J Investig Clin Dent*, 6 (2), 108-117.

Armitage G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4 (1), 1-6.

Auberger P., Falquerho L., Contreres J. O., Pages G., Le Cam G., Rossi B. ve ark. (1989). Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell*, 58 (4), 631-640.

Ayyıldız H. (2008). Major depresyon ve panik bozuklukta serum S100B Seviyeleri. (T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü Uzmanlık Tezi).

Bartold P. M. ve Narayanan A. S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000*, 40, 29-49.

Bartold P. M., Walsh L. J. ve Narayanan A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000*, 24, 28-55.

Berglundh T. ve Donati M. (2005). Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32 Suppl 6, 87-107.

Black S., Kushner I. ve Samols D. (2004). C-reactive Protein. *J Biol Chem*, 279 (47), 48487-48490.

Blake G. J., Ridker P. M. ve Kuntz K. M. (2002). Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*, 40 (1), 49-55.

Blum A., Front E. ve Peleg A. (2007). Periodontal care may improve systemic inflammation. *Clin Invest Med*, 30 (3), E114-117.

Botero J. E., Rosing C. K., Duque A., Jaramillo A. ve Contreras A. (2015). Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontol 2000*, 67 (1), 34-57.

Carranza FA. T. H. (2002). The Treatment Plan. *Carranza's Clinical Periodontology* (Ed. Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A.) (9. Edition).

Chen Y. S., Yan W., Geczy C. L., Brown M. A. ve Thomas R. (2009). Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 11 (2), R39.

Chiappin S., Antonelli G., Gatti R. ve De Palo E. F. (2007). Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta*, 383 (1-2), 30-40.

Choi Y. M., Lee J. Y., Choi J. ve Joo J. Y. (2015). Effect of root planing on the reduction of probing depth and the gain of clinical attachment depending on the mode of interproximal bone resorption. *J Periodontal Implant Sci*, 45 (5), 184-189.



Clerehugh V. ve Lennon M. A. (1986). The radiographic measurement of early periodontal bone loss and its relationship with clinical loss of attachment. *Br Dent J*, 161 (4), 141-144.

Cohen D.W. S. H. C. (2000.). Periodontal disease and systemic disease. *Periodontal Medicine* (Ed. Beck J.D., Glick M., Ciancio S.G., Grossi S.G., Cohen D.W., Genco J.R.), s.1-33.

Crow H. C. ve Ship J. A. (1995). Are gingival and periodontal conditions related to salivary gland flow rates in healthy individuals? *J Am Dent Assoc*, 126 (11), 1514-1520.

D'Aiuto F., Nibali L., Parkar M., Suvan J. ve Tonetti M. S. (2005). Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res*, 84 (3), 269-273.

D'Aiuto F. P. M., Andreou G., Brett P.M., Ready D., Tonetti M.S. (2004). Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol*, 31 (5), 402-411.

de Souza A. B., Okawa R. T., Silva C. O. ve Araujo M. G. (2017). Short-term changes on C-reactive protein (CRP) levels after non-surgical periodontal treatment in systemically healthy individuals. *Clin Oral Investig*, 21 (1), 477-484.

Demetriou M., Binkert C., Sukhu B., Tenenbaum H. C. ve Dennis J. W. (1996). Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem*, 271 (22), 12755-12761.

Demmer R. T., Trinquart L., Zuk A., Fu B. C., Blomkvist J., Michalowicz B. S. ve ark. (2013). The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 8 (10), e77441.

Denis F. Kinane J. L., Leonardo Trombelli. (2008). Chronic periodontitis. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Fifth edition (Chapter 18), 443.

Dennison D. K. ve Van Dyke T. E. (1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*, 14, 54-78.

Diaz-Arnold A. M. ve Marek C. A. (2002). The impact of saliva on patient care: A literature review. *J Prosthet Dent*, 88 (3), 337-343.

Dinareello C. A. (1994). The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw*, 5 (6), 517-531.

Donato R. (1999). Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta*, 1450 (3), 191-231.

Donato R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*, 60 (6), 540-551.

Du Clos T. W. (2000). Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 32 (4), 274-278.

Dzink J. L., Socransky S. S. ve Haffajee A. D. (1988). The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 15 (5), 316-323.

Ebersole J. L. ve Cappelli D. (2000). Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*, 23, 19-49.

- Ebersole J. L., Machen R. L., Steffen M. J. ve Willmann D. E. (1997). Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 107 (2), 347-352.
- Edgar W. M. (1992). Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J*, 172 (8), 305-312.
- Eley B.M. M. J. D. (2004). Periodontics. *Elsevier Ltd, London* (5th edition), chapter 1: 1-; chapter 2: 21; chapter 12: 144-145
- Eley B. M. ve Cox S. W. (1998). Advances in periodontal diagnosis. 2. New clinical methods of diagnosis. *Br Dent J*, 184 (2), 71-74.
- Eren K. S., Gurgan C. A. ve Bostanci H. S. (2002). Evaluation of non-surgical periodontal treatment using 2 time intervals. *J Periodontol*, 73 (9), 1015-1019.
- Foell D., Kane D., Bresnihan B., Vogl T., Nacken W., Sorg C. ve ark. (2003). Expression of the pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (11), 1383-1389.
- Foell D., Seeliger S., Vogl T., Koch H. G., Maschek H., Harms E. ve ark. (2003). Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax*, 58 (7), 613-617.
- Foglar C. ve Lindsey R. W. (1998). C-reactive protein in orthopedics. *Orthopedics*, 21 (6), 687-691; quiz 692-683.
- Fredriksson M. I. F. C. M., Gustafsson A., Bergstrom K.G., Asman B. E. (1999). Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol*, 70 (11), 1355-1360.

- Gabay C. ve Kushner I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340 (6), 448-454.
- Gangneux C., Daveau M., Hiron M., Derambure C. ve Papaconstantinou J. (2003). The inflammation-induced down-regulation of plasma Fetuin-A ( $\alpha$ 2HS-Glycoprotein) in liver results from the loss of interaction between long C/EBP isoforms at two neighbouring binding sites. *J Biol Chem*, 278 (20), 5957-5970.
- Garcia-Moll X., Zouridakis E., Cole D. ve Kaski J. C. (2000). C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J*, 21 (19), 1598-1606.
- Genco R. J. ve Borgnakke W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*, 62 (1), 59-94.
- George A. K. ve Janam P. (2013). The short-term effects of non-surgical periodontal therapy on the circulating levels of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*, 17 (1), 36-41.
- Giannobile W. V., McDevitt J. T., Niedbala R. S. ve Malamud D. (2011). Translational and clinical applications of salivary diagnostics. *Adv Dent Res*, 23 (4), 375-380.
- Giovanni E.S. J. I., Niklaus P. Lang. (2008). Treatment Planning of Patient with periodontal diseases. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Volume 2 (Fifth Edition), 655.
- Glurich I., Grossi S., Albini B., Ho A., Shah R., Zeid M. ve ark. (2002). Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol*, 9 (2), 425-432.

Goutoudi P., Diza E. ve Arvanitidou M. (2012). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels in chronic periodontitis. *Int J Dent*, 2012, 362905.

Greabu M., Battino M., Mohora M., Totan A., Didilescu A., Spinu T. ve ark. (2009). Saliva--a diagnostic window to the body, both in health and in disease. *J Med Life*, 2 (2), 124-132.

Griffiths G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31, 32-42.

Grossi S. G., Zambon J. J., Ho A. W., Koch G., Dunford R. G., Machtei E. E. ve ark. (1994). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 65 (3), 260-267.

Guignard F., Mauel J. ve Markert M. (1995). Identification and characterization of a novel human neutrophil protein related to the S100 family. *Biochem J*, 309 ( Pt 2), 395-401.

Gunday S., Topcu A. O., Ercan E. ve Yamalik N. (2014). Analysis of daytime variations in gingival crevicular fluid: a circadian periodicity? *J Periodontol*, 85 (3), e47-56.

Heiss A., DuChesne A., Denecke B., Grotzinger J., Yamamoto K., Renne T. ve ark. (2003). Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*, 278 (15), 13333-13341.

Heo S. H., Choi Y. J., Lee J. H., Lee J. M. ve Cho J. Y. (2011). S100A2 level changes are related to human periodontitis. *Mol Cells*, 32 (5), 445-450.

- Humphrey S. P. ve Williamson R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, 85 (2), 162-169.
- Hutchinson W. L., Koenig W., Frohlich M., Sund M., Lowe G. D. ve Pepys M. B. (2000). Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem*, 46 (7), 934-938.
- Iannitti T., Rottigni V. ve Palmieri B. (2012). Role of free radicals and antioxidant defences in oral cavity-related pathologies. *J Oral Pathol Med*, 41 (9), 649-661.
- Ishikawa I. (2007). Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol* 2000, 43, 9-13.
- Jackson E., Little S., Franklin D. S., Gaddy J. A. ve Damo S. M. (2017). Expression, purification, and antimicrobial activity of S100A12. *J Vis Exp* (123).
- Jahnen-Dechent W., Schinke T., Trindl A., Muller-Esterl W., Sablitzky F., Kaiser S. ve ark. (1997). Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem*, 272 (50), 31496-31503.
- Jensdottir T., Nauntofte B., Buchwald C. ve Bardow A. (2005). Effects of sucking acidic candy on whole-mouth saliva composition. *Caries Res*, 39 (6), 468-474.
- Kamil W., Al Habashneh R., Khader Y., Al Bayati L. ve Taani D. (2011). Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. *J Periodontal Res*, 46 (5), 616-621.
- Kanaparthi R., Kanaparthi A. ve Mahendra M. (2012). C-reactive protein as a marker of periodontal disease. *Gen Dent*, 60 (1), e1-5.

Kenneth T. Miyasaki R. N., and Susan Kinder Haake. ( 2002). Immunity and inflammation: Basic Concepts. *Carranza' s Clinical Periodontology* (9th ed ), chap: 7.

Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R., Wildberger J. E., Mahnken A. H., Bohm R. ve ark. (2003). Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*, 361 (9360), 827-833.

Kinane D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 25, 8-20.

Kinane D. F., Adonogianaki E., Moughal N., Winstanley F. P., Mooney J. ve Thornhill M. (1991). Immunocytochemical characterization of cellular infiltrate, related endothelial changes and determination of GCF acute-phase proteins during human experimental gingivitis. *J Periodontal Res*, 26 (3 Pt 2), 286-288.

Kinane D. F. ve Bartold P. M. (2007). Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000*, 43, 278-293.

Kırtıloğlu T. A. A., Sakallıoğlu U., Açıkgöz G. (2002). Türkiye'nin kuzey doğu bölgesindeki daimi diş çekim nedenleri: Pilot çalışma. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2(3).

Kobayashi T. ve Yoshie H. (2015). Host responses in the link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Curr Oral Health Rep*, 2, 1-8.

Krzemin ski Z. (1977). [Eggers lura's non-acid theory of dental caries]. *Czas Stomatol*, 30 (2), 137-142.

Kumar S., Shah S., Budhiraja S., Desai K., Shah C. ve Mehta D. (2013). The effect of periodontal treatment on C-reactive protein: A clinical study. *J Nat Sci Biol Med*, 4 (2), 379-382.

Kushner I., Broder M. L. ve Karp D. (1978). Control of the Acute Phase Response: Serum c-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest*, 61 (2), 235-242.

Lamster I. B. ve Novak M. J. (1992). Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 3 (1-2), 31-60.

Lamy E. ve Mau M. (2012). Saliva proteomics as an emerging, non-invasive tool to study livestock physiology, nutrition and diseases. *J Proteomics*, 75 (14), 4251-4258.

Lebreton J. P., Joisel F., Raoult J. P., Lannuzel B., Rogez J. P. ve Humbert G. (1979). Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest*, 64 (4), 1118-1129.

Lee Y. H. ve Wong D. T. (2009). Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent*, 22 (4), 241-248.

Lindhe J., Okamoto H., Yoneyama T., Haffajee A. ve Socransky S. S. (1989). Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *J Clin Periodontol*, 16 (10), 662-670.

Listyarifah D., Al-Samadi A., Salem A., Syaify A., Salo T., Tervahartiala T. ve ark. (2017). Infection and apoptosis associated with inflammation in periodontitis: An immunohistologic study. *Oral Dis*.



- Liu J., Zhao J., Li C., Yu N., Zhang D. ve Pan Y. (2013). Clinical and microbiologic effect of nonsurgical periodontal therapy on patients with chronic or aggressive periodontitis. *Quintessence Int*, 44 (8), 575-583.
- Loe H. (1968). [Paradentosis]. *Tidsskr Sygepl*, 68 (1), 4-7.
- Loe H., Theilade E. ve Jensen S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36, 177-187.
- Mahajan N., Bahl A. ve Dhawan V. (2010). C-reactive protein (CRP) up-regulates expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in THP-1 cells: inhibitory effects of atorvastatin. *Int J Cardiol*, 142 (3), 273-278.
- Marnell L., Mold C. ve Du Clos T. W. (2005). C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*, 117 (2), 104-111.
- Mattila K., Vesanen M., Valtonen V., Nieminen M., Palosuo T., Rasi V. ve ark. (2002). Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infect Dis*, 2, 30.
- McFall W. T., Jr. (1982). Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *J Periodontol*, 53 (9), 539-549.
- Mealey B. L. ve Oates T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*, 77 (8), 1289-1303.
- Miller C. S., Foley J. D., Bailey A. L., Campell C. L., Humphries R. L., Christodoulides N. ve ark. (2010). Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med*, 4 (1), 171-189.

- Mobarak E. H. ve Abdallah D. M. (2011). Saliva nitric oxide levels in relation to caries experience and oral hygiene. *Journal of Advanced Research*, 2 (4), 357-362.
- Mohamed R., Campbell J. L., Cooper-White J., Dimeski G. ve Punyadeera C. (2012). The impact of saliva collection and processing methods on CRP, IgE, and Myoglobin immunoassays. *Clin Transl Med*, 1 (1), 19.
- Montebugnoli L., Servidio D., Miaton R. A., Prati C., Tricoci P., Melloni C. ve ark. (2005). Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol*, 32 (2), 188-192.
- Moore W. E. ve Moore L. V. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 5, 66-77.
- Morrone G., Ciliberto G., Oliviero S., Arcone R., Dente L., Content J. ve ark. (1988). Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem*, 263 (25), 12554-12558.
- Navazesh M. (1993). Methods for Collecting Saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694 (1), 72-77.
- Nishikawa T., Lee I. S., Shiraishi N., Ishikawa T., Ohta Y. ve Nishikimi M. (1997). Identification of S100b protein as copper-binding protein and its suppression of copper-induced cell damage. *J Biol Chem*, 272 (37), 23037-23041.
- Noack B., Genco R. J., Trevisan M., Grossi S., Zambon J. J. ve De Nardin E. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*, 72 (9), 1221-1227.
- Nordal H. H., Brun J. G., Hordvik M., Eidsheim M., Jonsson R. ve Halse A. K. (2016). Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 are associated with measures of disease

activity in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Scand J Rheumatol*, 45 (4), 274-281.

Novak M. J. (2002). Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology* (Ed. Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A.), chapter 4.

Ockene I. S., Matthews C. E., Rifai N., Ridker P. M., Reed G. ve Stanek E. (2001). Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem*, 47 (3), 444-450.

Offenbacher S., Katz V., Fertik G., Collins J., Boyd D., Maynor G. ve ark. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*, 67 (10 Suppl), 1103-1113.

Okada H. ve Murakami S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 9 (3), 248-266.

Oliver R. C., Brown L. J. ve Loe H. (1998). Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol*, 69 (2), 269-278.

Onder C., Kurgan S., Altingoz S. M., Bagis N., Uyanik M., Serdar M. A. ve ark. (2017). Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. *Clin Oral Investig*, 21 (6), 1961-1969.

Ongoş Dede F., Bozkurt Dogan S., Balli U., Avci B. ve Durmuslar M. C. (2016). The effect of initial periodontal treatment on plasma, gingival crevicular fluid and salivary levels of 8-hydroxy-deoxyguanosine in obesity. *Arch Oral Biol*, 62, 80-85.

Orban B. (1949). Classification of periodontal diseases. *Parodontopathies*, 3 (4), 159-168, 158 pl.

- Oringer R. J. (2002). Modulation of the host response in periodontal therapy. *J Periodontol*, 73 (4), 460-470.
- Page R. C. (1986). Gingivitis. *J Clin Periodontol*, 13 (5), 345-355.
- Page R. C. ve Schroeder H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34 (3), 235-249.
- Paraskevas S., Huizinga J. D. ve Loos B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35 (4), 277-290.
- Pepys M. B. ve Hirschfield G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 111 (12), 1805-1812.
- Perelson A. S. ve Goldstein B. (1977). Antigen modulation of antibody forming cells: the relationship between direct plaque size, antibody secretion rate and antibody affinity. *J Immunol*, 118 (5), 1649-1654.
- Petoumenou E., Arndt M., Keilig L., Reimann S., Hoederath H., Eliades T. ve ark. (2009). Nickel concentration in the saliva of patients with nickel-titanium orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 135 (1), 59-65.
- Pitchika V., Thiering E., Metz I., Rothmaier K., Willenberg A., Hickel R. ve ark. (2017). Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents. *J Clin Periodontol*, 44 (4), 372-381.
- Pitiphat W., Savetsilp W. ve Wara-Aswapati N. (2008). C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *J Clin Periodontol*, 35 (2), 120-125.

- Polepalle T., Moogala S., Boggarapu S., Pesala D. S. ve Palagi F. B. (2015). acute phase proteins and their role in periodontitis: A review. *J Clin Diagn Res*, 9 (11), Ze01-05.
- Pradeep A. R., Martande S. S., Singh S. P., Suke D. K., Raju A. P. ve Naik S. B. (2014). Correlation of human S100A12 (EN-RAGE) and high-sensitivity C-reactive protein as gingival crevicular fluid and serum markers of inflammation in chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Inflammation Research*, 63 (4), 317-323.
- Principe S., Hui A. B., Bruce J., Sinha A., Liu F. F. ve Kislinger T. (2013). Tumor-derived exosomes and microvesicles in head and neck cancer: implications for tumor biology and biomarker discovery. *Proteomics*, 13 (10-11), 1608-1623.
- Ranney R. R. (1993). Classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 2, 13-25.
- Ridker P. M. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 103 (13), 1813-1818.
- Rothermundt M., Peters M., Prehn J. H. ve Arolt V. (2003). S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*, 60 (6), 614-632.
- Sahingur S. E. ve Cohen R. E. (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000*, 34, 57-83.
- Saito T., Murakami M., Shimazaki Y., Oobayashi K., Matsumoto S. ve Koga T. (2003). Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol*, 74 (12), 1741-1746.

Saroha A., Kumar S., Chatterjee B. P. ve Das H. R. (2012). Jacalin bound plasma O-glycoproteome and reduced sialylation of alpha 2-HS glycoprotein (A2HSG) in rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*, 7 (10), e46374.

Sato H., Kazama J. J., Wada Y., Kuroda T., Narita I., Gejyo F. ve ark. (2007). Decreased levels of circulating alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*, 46 (20), 1685-1691.

Saxen L. (1980). Juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol*, 7 (1), 1-19.

Schafer C., Heiss A., Schwarz A., Westenfeld R., Ketteler M., Floege J. ve ark. (2003). The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*, 112 (3), 357-366.

Shaila M., Pai G. P. ve 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. *J Indian Soc Periodontol*, 17 (1), 42-46.

Shojaee M., Fereydooni Golpasha M., Maliji G., Bijani A., Aghajanpour Mir S. M. ve Mousavi Kani S. N. (2013). C - Reactive Protein Levels in Patients with Periodontal Disease and Normal Subjects. *Int J Mol Cell Med*, 2 (3), 151-155.

Silness J. ve Loe H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, 22, 121-135.

Smalley J. W. (1994). Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res*, 8 (2), 320-328.

Susan Kinder Haake R., Nisengard, Michael G. Newman, and Kenneth T. Miyasak. (2002). Microbial Interactions with the Host in Periodontal Diseases. *Carranza' s Clinical Periodontology* (9th ed), chap. 8.

Syndergaard B., Al-Sabbagh M., Kryscio R. J., Xi J., Ding X., Ebersole J. L. ve ark. (2014). Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol*, 85 (8), e295-303.

Tekeoglu I., Harman H., Sag S., Altindis M., Kamanli A. ve Nas K. (2016). Levels of serum pentraxin 3, IL-6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 83, 171-175.

Tonetti M. S., D'Aiuto F., Nibali L., Donald A., Storry C., Parkar M. ve ark. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356 (9), 911-920.

Türer Ç., Ballı U. ve Güven B. (2017). Fetuin-A, serum amyloid A and tumor necrosis factor alpha levels in periodontal health and disease. *Oral Diseases*, 23 (3), 379-386.

Uysal S., Yilmaz F. M., Karatoprak K., Artuz F. ve Cumbul N. U. (2014). The levels of serum pentraxin3, CRP, fetuin-A, and insulin in patients with psoriasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18 (22), 3453-3458.

Vassalle C. ve Mazzone A. (2016). Bone loss and vascular calcification: A bi-directional interplay? *Vascul Pharmacol*, 86, 77-86.

Volanakis J. E. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*, 38 (2-3), 189-197.

Wakai K., Kawamura T., Umemura O., Hara Y., Machida J., Anno T. ve ark. (1999). Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 26 (10), 664-672.

Wang H. ve Sama A. E. (2012). Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*, 12 (5), 625-633.

Weinmann J. P. (1952). Periodontitis: Etiology, pathology, symptomatology. *J Am Dent Assoc*, 44 (6), 701-705.

Wicki R., Marenholz I., Mischke D., Schafer B. W. ve Heizmann C. W. (1996). Characterization of the human S100A12 (calgranulin C, p6, CAAF1, CGRP) gene, a new member of the S100 gene cluster on chromosome 1q21. *Cell Calcium*, 20 (6), 459-464.

Wiebe C. B. ve Putnins E. E. (2000). The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc*, 66 (11), 594-597.

Xie J., Burz D. S., He W., Bronstein I. B., Lednev I. ve Shekhtman A. (2007). Hexameric calgranulin C (S100A12) binds to the receptor for advanced glycated end products (RAGE) using symmetric hydrophobic target-binding patches. *J Biol Chem*, 282 (6), 4218-4231.

Yang Z., Tao T., Raftery M. J., Youssef P., Di Girolamo N. ve Geczy C. L. (2001). Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. *J Leukoc Biol*, 69 (6), 986-994.

Yang Z., Yan W. X., Cai H., Tedla N., Armishaw C., Di Girolamo N. ve ark. (2007). S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 119 (1), 106-114.



Yilmaz Y., Yonal O., Eren F., Atug O. ve Hamzaoglu H. O. (2011). Serum levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) are higher in ulcerative colitis and correlate with disease activity. *J Crohns Colitis*, 5 (5), 402-406.

Zambon J. J. (1996). Periodontal diseases: microbial factors. *Ann Periodontol*, 1 (1), 879-925.

Zhang N., Ahsan M. H., Purchio A. F. ve West D. B. (2005). Serum amyloid A-luciferase transgenic mice: response to sepsis, acute arthritis, and contact hypersensitivity and the effects of proteasome inhibition. *J Immunol*, 174 (12), 8125-8134.

Zhou S. Y., Duan X. Q., Hu R. ve Ouyang X. Y. (2013). Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF-a, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res*, 16 (2), 145-151.

## 8. EKLER

Ek1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Periodontal Hastalıklı Bireylerde Tükürük S100A12, Fetuin A ve Yüksek Sensiviteli CRP Düzeylerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası Kıyaslanması ve Değerlendirilmesi’ dir. Bu araştırmanın amacı, Gingivitisli,ve Periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin tükürükteki çeşitli biyomarker seviyelerine ve periodontal duruma etkisinin incelenmesidir. Bu çalışmada size diş taşı temizliği ve kök yüzeyi temizliği tedavileri uygulanacak ve bir tüpe 5 dakika boyunca tükürmeniz istenecektir. Ayrıca plak indeksi, gingival indek ,cep derinliği gibi indeksleri içeren periodontal ölçümler yapılacaktır.

Yapılacak olan tedavi kliniğimize başvuran tüm hastalarımıza uyguladığımız rutin periodontal tedavidir. Bu tedavide diş üzerinde görünen diş taşları bir el aleti (kretuar) ve ayna yardımıyla uzaklaştırılır. Ardından gerekli görüldüğü takdirde yumuşak eklentiler ve renklenmeler turla dönen bir aletle (mikromotor+anguldurva ve ucuna takılan lastik frez) uzaklaştırılır. Renklenmelerin daha iyi kaldırılması için pomza kullanılabilir. Yapılan işlemler sonrasında oral hijyen eğitimi verilecektir. Aynı seansta veya takip eden seanslarda dişetin altında bulunan diştaşları ve eklentiler

bölgeye has el aletleri (küretler) ile uzaklaştırılır. Bu işlemler öncesinde gerekli görülürse lokal anestezi yapılabilir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi eklemlerin miktarına ve renklenmelerin fazlalığına bağlı olarak kavitron denilen ultrasonik titreşimli cihazlarla da yapılabilir. Bu aletler su ile soğutma sistemine sahip, hızlı titreşimlerle diştaşları ve eklemleri uzaklaştıran elektrikle çalışan cihazlardır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 1 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60'dır.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir ve sizin için beklenen yararlar ağız bakım eğitimi almanız ve diş eti sağlığınızın kontrol altına alınmasıdır. Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan herhangi bir alternatif tedavi ya da işlem bulunmamaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar faturalandırıldığı takdirde sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. 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 05538512335 no.lu telefondan Dt. Reyhan ERSİN KALKAN'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada 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 rutin tedavi ücreti

dışında hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma herhangi bir kurum tarafından desteklenmemektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol aēmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, ēalıřma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan ēıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaēla kullanılacaktır; ēalıřmadan ēekilmeniz ya da araştırıcı tarafından ēıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaēla kullanılabilir.

Size ait tım tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa 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 (tedavinin gizli olması durumunda, gōnüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulařabileēi bildirilmelidir).

#### **ēalıřmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan nce gōnüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve szlı olarak dinledim. Aklıma gelen tım soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve szlı olarak bana yapılan tım aēıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. ēalıřmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem iēin bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gzden

geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor 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 veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin;

Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Telefon:

## 9. ETİK KURUL ONAYI



ORDU  
ÜNİVERSİTESİ

T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
09/03/2017	04	15.30	

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

**KARAR NO: 2017/ 35**

Sorumlu yürütücü Doç.Dr. M. Cankat KARA'nın KAEK 28 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu „*Periodontal Hastalıklı Bireylerde Tukuruk S100A12, Fetuin A ve Yüksek Sensiviteli CRP Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kıyaslanması ve Değerlendirilmesi*” başlıklı araştırmasının etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabilirliğine ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

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

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Reyhan ERSİN KALKAN

**Doğum Yeri** : Manisa

**Doğum Tarihi** : 22.03.1989

**Yabancı Dili** : İngilizce

**E-posta** : dt.reyhankalkan@gmail.com

**İletişim Bilgileri** : Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

**Öğrenim Durumu** : Yüksek Lisans

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Diş Hekimliği	Ege Üniversitesi	2007- 2012
Y. Lisans	Diş Hekimliği	Ege Üniversitesi	2012

### Yayımlar :

1. Aral K., Aral C.A.,Ersin Kalkan R., Astım ve Ağız Sağlığı. EÜ Dişhek Fak Derg. 2016; 37(2): 42-46