

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

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLİ GİNGİVİTİSLİ VE KRONİK  
PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SERUM VE DİŞ ETİ OLUĞU  
SIVISINDAKİ MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 8, SEMAFORİN 4D VE  
PEPTİDİLARGİNİN DEİMİNAZ 2 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dt. GÖZDE VEYİSOĞLU**

DANIŞMAN

**Doç. Dr. MEHMET SAĞLAM**

**İZMİR**  
**Kasım 2017**

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

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI GİNGİVİTİSLİ VE KRONİK  
PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SERUM VE DİŞ ETİ OLUĞU  
SIVISINDAKİ MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 8, SEMAFORİN 4D VE  
PEPTİDİLARGİNİN DEİMİNAZ 2 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dt. GÖZDE VEYİSOĞLU**

DANIŞMAN

**Doç. Dr. MEHMET SAĞLAM**

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2017-TDU-DİŞF-0033Proje numarası ile desteklenmiştir.

**İZMİR  
Kasım 2017**

ITHAF



***Aileme***

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusunun şekillendirilmesi, klinik çalışmalarının yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamalarında büyük katkısı bulunan ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel, mesleki ve insani katkılarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM'a,

Uzmanlık eğitimimi periodontoloji alanında yapmam konusunda beni yüreklendiren ve bana periodontolojiyi sevdiren çok değerli hocam Prof. Dr. Tunç İLGENLİ'ye

Tezimin biyokimyasal aşamalarının gerçekleştirilmesinde büyük katkıları bulunan değerli hocam Prof. Dr. Figen NARİN, değerli hekim arkadaşlarım Uzm. Dr. Huriye ERBAK YILMAZ, Dr. Candeğer AVŞAR ve Uzm. Dr. Alperen Halil İHTİYAR'a

Aynı çalışma ortamını keyifle paylaştığım, bana her zaman sabır gösteren ve emeklerini esirgemeyen Begüm ÇINARLIDAĞ ve İrem KARA 'ya

Sevgili can dostum Diğdem KÜÇÜK ve ailesine

Bu zor süreçte hoşgörüsü ve sabırla beni destekleyen, varlıklarını daima hissettiğim sevgili annem ve babama

Kardeşi olmanın ayrıcalığını yaşadığım canım ablam Baharçiçeği VEYİSOĞLU'na

Varlıklarıyla bana yaşama sevinci veren kedilerim Kekik ve Ceviz'e sonsuz teşekkür ederim.

Kasım 2017 Gözde VEYİSOĞLU

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İthaf	i
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	İii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	Viii
Şekiller Dizini	X
Resimler Dizini	Xi
Tablolar Dizini	Xii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	10
2.1. Plağa Bağlı Gingivitis	13
2.2. Kronik Periodontitis	15
2.3. Agresif Periodontitis	17
2.3.1. Lokalize agresifperiodontitis (LAP)	17
2.3.2. Generalizeagresifperiodontitis (GAP)	18
2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	18
2.4.1. Kronik periodontitispatogenezi	19
2.4.2. GingivitisinHistopatogenezi	29
2.4.3. Kronik PeriodontitisinHistopatogenezi	33
2.5. Kronik Periodontitiste B Hücreleri	33
2.6. Sitokinler	34
2.7. Semaforin 4D (SEMA4D)	37
2.8. Periodontal Hastalıklarda Otoimmünite	40
2.9. Peptidil-arjindeiminaz (PAD2)	42
2.10. MatriksMetalloproteinazlar (MMP)	46
2.10.1. Matriksmetalloproteinaz 8	51

2.11. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	52
2.12. Diş eti oluğu sıvısı (DOS)	55
2.12.1. DOS'un oluşumu	56
2.12.2. DOS'un işlevleri	58
2.12.3. DOS'un içeriği	59
2.12.4. DOS' un biyodinamik özellikleri ve DOS hacminin etkileyen Faktörler	64
2.12.5. DOS toplama yöntemleri	64
2.13. Periodontal Hastalık ve Romatoid Artrit İlişkisi	66
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>70</b>
3.1 Çalışma Grupları	70
3.2. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi	73
3.2.1. Sondlama cep derinliği (SCD)	73
3.2.2. Klinik ataşman seviyesi (KAS)	73
3.2.3. Sondlamada kanama indeksi (SKİ)(1)	74
3.2.4. Plak indeksi (Pİ)(2)	74
3.2.5. Gingival indeks (Gİ) (3)	75
3.3. Biyokimyasal Örneklerin Elde Edilmesi	76
3.3.1. DOS örneklerinin eldesi	76
3.3.2. Serum örneklerinin eldesi	78
3.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	78
3.5. Laboratuvar İşlemleri	80
3.5.1. DOS örneklerinin ELISA için hazırlanması	80
3.5.2. Serum örneklerinin hazırlanması	80
3.5.3. PAD 2 analizi	80
3.5.4. MMP 8 ve SEMA4D analizi	81
3.6. İstatistiksel Analiz	81

<b>4. BULGULAR</b>	<b>83</b>
4.1. Klinik Bulgular	84
4.1.1. Tüm gruplarda tüm ağız klinik periodontal bulgular	84
4.1.2. Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal bulgular	84
4.1.3. KP grubunda başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası tüm ağız klinik periodontal bulgular	85
4.1.4. KP grubunda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal parametrelerinin başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	86
4.2. Biyokimyasal Bulgular	88
4.2.1. Tüm gruplara ait biyokimyasal bulgular	88
4.2.2. KP grubunda örneklenen cepler hastalık aktivitesine göre ayrıldığında tüm gruplara ait biyokimyasal bulgular	90
4.2.3. KP grubunda tedavi sonrası biyokimyasal bulgular	92
4.2.4. Kronik periodontitis grubundaki örneklenen cepler hastalık aktivitesine göre ayrıldığında tedavi sonrası biyokimyasal bulgular	94
4.3. Korelasyonlar	96
4.3.1. Çalışma Geneli Klinik Korelasyonlar	96
4.3.2. Çalışma geneli biyokimyasal korelasyonlar	97
4.3.3. Çalışma geneli klinik ve biyokimyasal korelasyonlar	98
4.3.4. K, G ve KP gruplarında tüm ağız ve örneklenen dişlerde klinik korelasyonlar	101
4.3.5. K,G ve KP gruplarında biyokimyasal parametrelerin grup içi korelasyonları	106
4.3.6. K, G ve KP gruplarında klinik ve biyokimyasal (DOS) parametrelerin grup içi korelasyonları	110

4.3.7. APC ve PPC gruplarında grup içi klinik korelasyonlar	115
4.3.8. APC ve PPC gruplarında biyokimyasal (DOS) korelasyonlar	117
4.3.9. APC ve PPC gruplarında klinik ve biyokimyasal korelasyonlar	119
4.3.10. KP grubunda tedavi sonrası klinik korelasyonlar	121
4.3.11. KP grubunda tedavi sonrası biyokimyasal korelasyonlar	124
4.3.12. KP grubunda tedavi sonrası klinik parametrelerle biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	124
4.3.13. APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası klinik parametrelerin Pearson korelasyonu	127
4.3.14. APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyonu	130
4.3.15. APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyonu	132
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>135</b>
5.1. Tüm gruplarda tüm ağız klinik parametre sonuçlarının tartışılması	144
5.2. Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal sonuçların tartışılması	145
5.3. Kronik periodontitis grubunda tedavi sonrası tüm ağız, klinik parametrelerinin tartışılması	146
5.4. KP grubunda tedavi sonrası örneklenen dişlerdeki klinik parametrelerin tartışılması	147
5.5. Biyokimyasal bulguların tartışılması	148
5.5.1. PAD2 bulgularının tartışılması	148
5.5.2. SEMA4D bulgularının tartışılması	151
5.5.3. MMP8 bulgularının tartışılması	157
5.5.4. Çalışma Geneli Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonlarının tartışılması	162



<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	164
<b>SUMMARY</b>	167
<b>ÖZET</b>	169
<b>KAYNAKLAR</b>	171



## KISALTMALAR

- Aa: Aggregatibacter actinomycetemcomitans*  
*ACPA: Antisiklik sitrülünlenmiş peptid antikoru*  
*ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor*  
*dk : dakika*  
*DOS: Diş eti Oluğu Sıvısı*  
*ELISA: Enzyme Linked İmmuno-Sorbent Assay (Enzimle işaretlenmiş immünosorbent testi)*  
*Fn: Fusobacterium nucleatum*  
*Gİ: Gingival İndeks*  
*HRP: Horse Raddish Peroxidase*  
*Ig: İmmünglobülin*  
*IL: İnterlökin*  
*IL-1  $\alpha$ : İnterlökin-1 alfa*  
*IL-1  $\beta$ : İnterlökin-1 beta*  
*IL-1F: IL-1 ailesi sitokinleri*  
*KAS: Klinik Ataşman Seviyesi*  
*l: litre*  
*LAP: Lokalize Agresif Periodontitis*  
*LPS: Lipopolisakkarit*  
*MAC: Membran atak kompleksi*  
*MAMP: Mikrobiyal ilişkili moleküler paternler*  
*Maks.: Maksimum*  
*MHC: Majör doku uyum kompleksi*  
*Min.: Minimum*  
*ml: mililitre*  
*mm: milimetre*  
*MMP: Matriks metalloproteinaz*  
*MS: Multiple skleroz*  
*ng: Nanogram*  
*NET: Nötrofil ekstraselüler tuzak*  
*OA: Osteoartritli*

*PAD: Peptidil arjinin deiminaz*  
*Pİ: Plak İndeksi*  
*Pi: Prevotella intermedia*  
*Pg: Porphyromonas gingivalis*  
*PGE2: Prostaglandin-E2*  
*pH: Potansiyel Hidrojen*  
*PMNL: Polimorfonükleer Lökosit*  
*PRR: Patern tanıma reseptörleri*  
*RA: Romatoid artrit*  
*RANKL: Reseptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand (Nükleer faktör kappa-B ligandın reseptör aktivatörü)*  
*RNA: Ribonükleik asit*  
*rpm: Revolutions per minute (dakikadaki döngü sayısı)*  
*s: saniye*  
*SEMA 4D : Semaforin 4D*  
*SCD: Sondalama Cep Derinliği*  
*SKİ: Sondalamada Kanama İndeksi*  
*Ss: Standart sapma*  
*Td: Treponema denticola*  
*Tf: Tannerella forsythia*  
*TGF-  $\beta$ : Transforme edici büyüme faktörü-Beta*  
*TIMP: MMP doku inhibitörü*  
*TNF: Tümör Nekroz Faktörü*  
*VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü*  
 *$\mu$ l: mikrolitre*  
 *$\mu$ m: mikrometre*  
 *$\mu$ mol: mikromol*

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Şekil 1:</b> Kronik periodontitispatojeninin şematik gösterimi	23
<b>Şekil 2:</b> Semoforinlerin işlevleri	38
<b>Şekil 3:</b> PAD tarafından arjinininsitrüline dönüştürülmesive ACPA oluşumu	43
<b>Şekil 4:</b> Çalışma planı	72
<b>Şekil 5:</b> Sondalama cep derinliği formülü	73
<b>Şekil 6:</b> Klinik ataşman seviyesi formülü	74
<b>Şekil 7:</b> Sondalamada kanama indeksi formülü	74
<b>Şekil 8:</b> Plak indeksi formülü	75
<b>Şekil 9:</b> Gingival indeks formülü	76

## RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Resim 1:</b> Plağa bağlı kronik gingivitisin klinik görünümü	13
<b>Resim 2:</b> Kronik periodontitisin klinik görünümü	15
<b>Resim 3:</b> Kronik periodontitiste cerrahi olmayan periodontal tedavi ile iyileşme A: KP hastasının başlangıç klinik görüntüsü B: KP hastasının cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.aydaki klinik görüntüsü	54
<b>Resim 4:</b> DOS örneklemesinin yapılışı	77
<b>Resim 5:</b> Kliniğimizde kullandığımız periotron cihazı	78
<b>Resim 6:</b> Cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamaları A: Ultrasonik aletlerle diş yüzeyi temizliği işlemleri, B: Gracey küretlerle kök yüzeyi düzenlemesi işlemleri	79

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 1:</b> Fonksiyonlarına göre sitokinlerin sınıflandırılması	37
<b>Tablo 2:</b> Matriksmetalloproteinazlar, matrikssubstratları, biyoaktifsubstrat ve aktivitesi	48
<b>Tablo 3:</b> Sondalamada kanama skorları	74
<b>Tablo 4:</b> Plak İndeksi Skorları	75
<b>Tablo 5:</b> Gingival İndeks Skorları	75
<b>Tablo 6:</b> Gruplara göre gönüllülerin sayı, yaş, cinsiyet ve diş sayısı bilgileri	83
<b>Tablo 7:</b> K, G grubu ile KP grubu hastalarının başlangıç ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	84
<b>Tablo 8:</b> Örnek alınan dişlere ait, KP grubunun başlangıç klinik periodontal parametreleri ile K ve G grubunun klinik periodontal parametrelerinin ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmaları	85
<b>Tablo 9:</b> KP grubunun tüm ağız klinik periodontal parametrelerinin başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırmaları	87
<b>Tablo 10:</b> APC ve PPC gruplarında örnek alınan dişlere ait klinik periodontal parametrelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları	88
<b>Tablo 11:</b> KP grubu hastalarının başlangıç ortalama biyokimyasal parametreleri ile K ve G grubu hastalarının ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktarı açısından gruplar arası karşılaştırmaları	88
<b>Tablo 12:</b> K, G grubu ile KP grubu hastalarının başlangıç ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS ve serum konsantrasyonu açısından gruplar arası karşılaştırmaları	89
<b>Tablo 13:</b> APC, PPC, K ve G gruplarının biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktarı açısından ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmaları	90

<b>Tablo 14:</b> APC ve PPC alt gruplarının başlangıç biyokimyasal parametreleri ile K ve G gruplarının biyokimyasal parametrelerinin DOS konsantrasyonları açısından ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmaları	91
<b>Tablo 15:</b> KP grubu hastalarının biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktar seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırılmaları	92
<b>Tablo 16:</b> KP grubu hastalarının biyokimyasal parametrelerinin DOS ve serum konsantrasyon seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırılmaları	93
<b>Tablo 17:</b> APC ve PPC gruplarında biyokimyasal parametrelerinin DOS total Miktar seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırılmaları	94
<b>Tablo 18:</b> APC ve PPC gruplarında biyokimyasal parametrelerinin DOS konsantrasyon seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırılmaları	95
<b>Tablo 19:</b> Klinik parametrelerin kendi arasındaki Pearsonkorelasyonu	96
<b>Tablo 20:</b> Biyokimyasal parametrelerin kendi arasındaki Pearsonkorelasyonu	97
<b>Tablo 21:</b> Laboratuvar bulgularıyla klinik parametreler arasındaki Spearmankorelasyonu	98
<b>Tablo 22:</b> Tüm ağız ve örnek toplanan dişlere ait klinik parametrelerin gruplar arasındaki Pearsonkorelasyonu	101
<b>Tablo 23:</b> Çalışma gruplarındaki biyokimyasal parametrelerin grup içi korelasyonları	106
<b>Tablo 24:</b> Gruplar arası klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearmankorelasyon Sonuçları	110
<b>Tablo 25:</b> APC ve PPC gruplarında tüm ağız ve örneklenen dişlere ait klinik Parametrelerin grup içi Pearsonkorelasyon sonuçları	115
<b>Tablo 26:</b> APC ve PPC gruplarında biyokimyasal parametrelerin grup içi Spearmankorelasyon sonuçları	117
<b>Tablo 27:</b> KP grubunda tedavi sonrası tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik parametrelerin grup içi Spearmankorelasyon sonuçları	119

<b>Tablo 28:</b> KP grubunda tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin grup içi Pearsonkorelasyon sonuçları	121
<b>Tablo 29:</b> KP grubunda tedavi sonrası klinik parametrelerin biyokimyasal parametrelerle Spearmankorelasyon sonuçları	123
<b>Tablo 30:</b> <i>KP grubundaklinik</i> parametrelerin biyokimyasal parametrelerle Spearmankorelasyon sonuçları	124
<b>Tablo 31:</b> KP grubunda tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin Spearmankorelasyon Sonuçları	127
<b>Tablo 32:</b> KP grubunda tedavi sonrası klinik parametrelerin Spearmankorelasyon Sonuçları	130
<b>Tablo 33:</b> KP grubunda tedavi sonrası tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik parametrelerin biyokimyasal parametrelerle Spearmankorelasyon sonuçları	132



## ***1.GİRİŞ***

Periodonsiyum diş eti, alveoler mukoza, sement, periodontal ligament, alveoler ve destekleyici kemiği içeren, dişleri saran ve destekleyen dokulardan oluşmaktadır. (4) Bu dokuları etkileyen hastalıklar ise “periodontal hastalıklar” olarak adlandırılmaktadır. Periodontal hastalıklar patojenik mikroorganizmalar tarafından başlatılan, karmaşık bir konak-mikroorganizma ilişkisi içerisinde ilerleyen ve sonuçta destek dokularda enflamasyon, periodontal ligament ve alveoler kemik yıkımıyla karakterize hastalıklardır. (5)

Periodontal hastalıklar, sürekli aynı şekilde ve aynı şiddetle ilerleyen yapıda değildir; birbirini izleyen, bağ dokusu ve alveoler kemik yıkımının olduğu aktif dönem ve kısmen bir miktar tamirin olduğu pasif dönemlerden oluşan epizodik tarzda bir ilerleme göstermektedir. (6–8) Periodontal hastalıklar epizodik ve kronik doğasının yanı sıra bireyler arasında farklı ilerleme gösterebilir; aynı bireyde, farklı dişlerde hastalığın şiddeti ve yaygınlığı farklı olabilir. Hastalığın tanısında kullanılan sondalanabilen cep derinliği ölçümü, ataşman kaybı miktarı, diş eti kanamasının olup olmaması, alveol kemiğinin seviyesinin radyografik olarak değerlendirilmesi gibi ölçümler geçmişte oluşan yıkım hakkında bilgi verirken; hastalığın aktif ve pasif evrelerinin kesin ayrımı hakkında yeterli bilgi sağlamaz. (9)

Gingivitis bakteri plağına bağlı gelişen, dişleri çevreleyen destek dokularda kaybın olmadığı diş eti enflamasyonudur. Oral hijyen prosedürlerinin yerine getirilmesiyle yaklaşık 1 hafta içinde, kendiliğinden iyileşen tersinir bir durumdur. (10) Dişi çevreleyen dokularda bakteriyel plağı karşı gelişen enflamasyonun kontrol altına alınmadığı durumlarda ataşman ve kemik kaybı meydana gelir. (11) Genel olarak kabul edilen görüş, tedavi edilmeden bırakılan gingivitis lezyonlarının duyarlı bireylerde periodontitise ilerleyebileceği yönündedir. (12)

Klinik ataşman ve diş kayıplarıyla sonuçlanan periodontitis için en önemli hazırlayıcı faktör tartışmasız kötü oral hijyendir. Çünkü periodontitis lezyonlarının temel etiyolojik faktörü dişler üzerinde organize olan ve yapısında çok sayıda patojenik bakteriyi içeren mikrobiyal dental plaktır. (13) Periodontal hastalıkların başlaması için bakteriyel plak varlığı zorunlu olsa da, kronik periodontitisin klinik belirtileri olan periodontal cep oluşumu, ataşman kaybı ve alveoler kemik yıkımı

konak kaynaklı immunoenflamatuar olayların bir sonucudur. (14) Mikrobiyal dental plağın içinde yer alan ve kırmızı kompleks olarak nitelendirilen *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), ve *Treponema denticola* (Td)'nın aktif periodontitis lezyonlarının oluşumunda büyük rol oynadığı belirtilmektedir. (15)

Hastalığın oluşmasında ana etiyolojik faktör olan mikrobiyal dental plaktaki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler ile bunların ürünlerine karşı konak savunma sisteminin cevabı sonucunda doku hasarı ve kaybı oluşmaktadır. (13) Bunun yanı sıra periodontal hastalıkların ilerlemesinde genetik ve çevresel faktörler de etkilidir. (8)

Tam bir plak kontrolü, diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve lokal etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılmasını içeren cerrahisiz periodontal tedavi, tüm periodontal hastalıkların tedavisinin ilk basamağı ve temeli olarak kabul edilmektedir. (16) Mikrobiyal dental plak ve diş taşlarının diş yüzeylerinden mekanik olarak uzaklaştırılması, kronik periodontitis için standart tedavi olarak kabul edilir. (17) Cerrahisiz periodontal tedavide hedef cep derinliklerinin hastanın ağız hijyenini sağlayabileceği fizyolojik sınırlara getirilmesidir. (11)

Bakterilerin ve bakteriyel ürünlerin, doğrudan ve dolaylı olarak periodontal doku yıkımına neden olduğu bilinmektedir. Bu bakteri ve bakteri ürünlerine karşı konak tarafından üretilen proteinazlar, sitokinler ve prostaglandinler konak yıkımına sebep olmaktadır.(18) Sitokinler, hücreler arası mesaj alıp verici olarak iş gören peptid yapıda moleküller olup enfeksiyon hastalıklarında, bağışıklık yanıtının oluşmasında ve hücreler arası etkileşimde rol oynamaktadırlar. (19) Ayrıca lökositler ve diğer hücrelerin hareketlerine, gelişmelerine ve farklılaşmalarına etki yaparak, konağın yabancı antijenlere ve zarar verici etkenlere karşı reaksiyonlarını düzenlerler. (18)

Sitokinler, farklı efektör hücrelerin aktivasyonu ve üretimi üzerine majör etkili, hücresel düzenleyici ve düşük ağırlıklı proteinlerdir. Birçok fizyolojik yanıtta, önemli rol oynayan geniş bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen, ana kaynakları T hücreleri ve makrofajlardır. (20) Sitokinler, immünitinin ve enflamasyonun başlamasıyla ilişkili olup, konak cevabının büyüklüğünü ve süresini düzenlerler. (14)

Konak ve bakteriler arasındaki çift yönlü etkileşimle tetiklenen immunoenflamatuvar olaylar zincirinde interlökin (IL)- 1, IL-6, prostaglandin E2 (PGE2) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi proenflamatuvar sitokinler; ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi endopeptidazların konak dokularınca fazla miktarda üretilmesi periodontal yıkıma yol açmaktadır. (21) Hem periodontitis gibi lokal enflamatuvar lezyonlarda hem de çoklu doku ve organ tutulumunun görüldüğü sistemik bağ dokusu hastalıklarında oluşan enflamasyon sitokin, prostaglandin ve MMP'ler gibi biyolojik belirteçlerin ilgili lokal dokular ve sistemik dolaşımdaki seviyelerinin belli oranlarda artmasına neden olmaktadır. (22,23)

Enflamasyonlu ve ülsere periodontal cep epiteli oral patojenler için kolay bir geçiş yeri olduğuna dair güçlü bulgular mevcuttur ve bu durum gün içerisinde kısa süreli bakteriyemilere neden olmaktadır. Ayrıca çeşitli mikrobiyal antijenler ve bakteriyel endotoksin olan lipopolisakaritler (LPS'ler) tüm vücuda periodontal lezyonlardan yayılabilmektedir. Bunun yanında, lokal üretilen proenflamatuvar bazı sitokinler sistemik dolaşıma katılmakta ve uzak organlarda etkilere sebep olabilmektedir. Her ne kadar bu sitokinlerin artması normal referans aralığından çok farklı olmasa da, proenflamatuvar sitokin seviyelerindeki ufak artışlar vücutta bulunan başka bir önemli enflamatuvar olayı şiddetlendirebilmektedir. (kardiovasküler ve serebrovasküler enflamasyon gibi...) (13)

Diş eti oluğu sıvısı (DOS) diş çevreleyen diş eti oluğu/periodontal cepten toplanabilen, serum transudası ya da daha sıklıkla enflamatuvar eksuda olarak adlandırılmaktadır. Bu sıvı serumun içeriğini yansıtabilmekte, aynı zamanda periodonsiyumda bulunan hücresel yanıtı da göstermektedir. DOS örneklerinin toplanması ve analizi, periodonsiyumun patofizyolojik durumunun değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. DOS hem konak hem de subgingival/supragingival plak bileşenlerini içerebilmektedir. Konak kaynaklı sitokinler, enzimler ve IL'ler gibi enflamasyon belirteçleri DOS'da tespit edilebilmektedir. (24)

MMP'ler yaklaşık 28 enzimden oluşan, hücre-matriks kompozisyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan ekstrasellüler proteazlardır. MMP'lerin embriyonik gelişim, enflamasyon, immün yanıt, yara iyileşmesi, bağ dokusunun

şekillenmesi, kemik remodelasyonu, anjiyogenez ve apoptozis gibi birçok fizyolojik olayda rolleri vardır. (23) MMP'ler periodontal dokuların yıkımında anahtar medyatör olarak belirtilmektedir. (25) Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri arasında sürekli bir denge söz konusudur. Bu dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması, matriksin yıkılmasına ve sonuçta patofizyolojik olayların oluşmasına neden olmaktadır. MMP'ler sağlıklı dokularda düşük düzeyde sentezlenirler. Çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve proenflamatuar sitokinler MMP'lerin aktivasyonunu artırır. (22)

Diş eti, periodontal ligament ve alveoler kemik farklı tiplerde kollajen içermektedir. Tip 1 ve 3 kollajen periodontal dokulardaki kollajenin yaklaşık % 60'ını oluşturmaktadır. MMP8, Tip 1, 2 ve 3 kollajenlerin hepsini hidrolize etse de Tip 1 kollajeni diğerlerine göre daha hızlı yıkıma uğratar ve periodontitisteki yıkımda esas kollajenazdır. (26)

MMP8'in latent formunun gingivitis ile ilişkili olduğu bulunurken periodontitisteki doku yıkımından aktif MMP8'in sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca periodontitis ve periimplantitisli hastaların DOS'unda baskın MMP olarak polimorfonükleer lökosit (PMNL) kaynaklı MMP-8 olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Periodontitisli bireylerdeki DOS ve diş eti MMP8 aktivitesinin, sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir. (27)

Peptidil arjinin deiminaz 2 (PAD2) hem memeli mononükleer fagositer hücreleri hem de *P.gingivalis* tarafından üretilen sitrülünlenme olarak bilinen arjinin amino asitinin sitrülün amino asitine dönüştürülmesi sürecini katalizlemekle görevli enzimdir.(28) PAD2 enzimi aracılığıyla proteinlerdeki arjinin aminoasitinin yerini sitrülünün alması, moleküllerin sahip olduğu toplam pozitif yük miktarını azalttığından molekül içi ve moleküller arası kimyasal bağlar kaybolarak proteinlerin stabilizasyonu bozulur. Sitrülünlenmiş proteinler ise B hücre aktivasyonunu tetikleyerek humoral immün yanıtın ortaya çıkmasına sebep olurlar. (28) Humoral immüntenin uyarılmasıyla meydana gelen otoantikolar antisiklik sitrülünlenmiş peptid antikor (ACPA) olarak adlandırılmaktadırlar. ACPA, immünglobulin G (IgG) tipinde bir antikor olup, bu ailedeki diğer antikorlar gibi epitoplari çok hızlı

tanıma ve bağlanma özelliğine sahiptir. ACPA'ların romatoid artrit (RA) patogenezindeki eklem hasarı ve hastalığın radyografik ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve ACPA pozitif RA hastalarının, ACPA negatif RA hastalarına göre daha kötü klinik sonuçlar ve daha aktif doku yıkımı gösterdikleri rapor edilmektedir. (29) Bu nedenle ACPA oluşumunun RA'ya özgü erken enflamasyonun önemli bir tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir. Konuyla ilgili yapılan araştırmalarda, sitrülünlenmiş proteinlerin immün sisteme sunulabildiğini ve bu sebeple onlara karşı etkili bir immün toleransın gelişmediği bildirilmektedir. Sitrülünlenmiş protein fragmanlarına karşı primer ve spesifik immün yanıtın hızla gelişmesi ile meydana gelen ACPA'lar, apoptotik hücrelerin hücre yüzeylerinden sunulan antijenik özellikteki sitrülünlenmiş proteinleri çok hızlı tanıyıp bağlanmaktadır. Bu sırada hücre yüzeyinde yer alan fakat sitrülünlenmeyle modifiye edilmemiş proteinler, otoimmünitede anahtar role sahip epitop yayılması mekanizması ile ACPA'lar tarafından tanınmaktadır. Böylelikle antijenik olmayan proteinler dahi otoantijen özelliği kazanmaktadır. Tüm bu olayların sonucunda şiddetli bir otoimmün yanıt meydana gelmektedir. (29) Nesse ve ark. periodontitis lezyonlarından topladıkları doku örneklerinde bağ dokusu ve epitelde ACPA oluşumunu tespit etmişlerdir. (30) Bununla birlikte Janssen ve ark enflamasyonlu periodontal dokularda ACPA oluşumuna ek olarak sitrülünlenmiş histon proteinleri oluşumunu da rapor etmişlerdir. (31)

Periodontitis oluşumunda tartışmasız en önemli risk faktörü olarak kabul edilen *P. gingivalis*, RA patogenezinde anahtar mediyatör olarak kabul edilen IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemekle birlikte mikrobiyal PAD2 olarak bilinen ve bu bakteriye ait çok önemli bir virülans faktörü olan enzimin üretimini de gerçekleştirmektedir. (28) Sitrülünlenmiş protein artıklarına karşı oluşan otoantikorların serum seviyelerinin RA'nın klinik semptomları ortaya çıkmadan yıllar önce yükseldiğini ve bu nedenle de sitrülünlenmiş proteinlerin hastalığın erken tanısında kullanılabilir çok önemli antijenik belirteçler olabilecekları bildirilmektedir. (32) RA hastalarında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan DAS-28, ESR ve CRP oranlarının hastaların sinovyal sıvılarındaki PAD2 seviyeleriyle pozitif korelasyona sahip olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. RA'nın yanı sıra multiple skleroz (MS), Alzheimer hastalığı, psoriasis ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkta serumdaki PAD2

seviyesi önemli miktarda artmaktadır fakat ACPA seviyesi yalnızca RA'da yükselmektedir. Bu nedenle ACPA RA'ya özgü bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Periodontitiste de ACPA oluşumunun tetiklendiği, söz konusu otoantikorların çoğunlukla kollajeni hedef aldığı belirtilmiştir. (33) Böylelikle periodontitis, ACPA oluşumu yoluyla da RA patogenezinin bir parçasıdır. Yapılan bir klinik çalışmada serum anti-*P. gingivalis* IgG antikor seviyelerinde sağlıklı grupla karşılaştırıldığında RA'li grupta anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada anti-*P. gingivalis* IgG antikor konsantrasyonu ile ACPA değerleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. (34)

Literatürdeki mevcut bilgi sitrülünme ve otoimmün enflamasyon arasında çift yönlü bir bağlantı bulunduğunu işaret etmektedir. Sitrülünmüş protein antikorları otoimmün enflamasyonu tetiklerken hücre ölümü ya da doku enflamasyonu sırasında birçok protein de sitrülünmeye duyarlı hale gelmektedir. Enflamasyonla salınımı artan TNF- $\alpha$  mononükleer fagositik hücelere etki ederek osteoklast öncü hücelerine farklılaşmalarına yol açar. Bu sırada osteoklast öncü hücelerinden mRNA ve protein seviyesinde PAD2 salınması artar ve sonuç olarak sitrülünmüş proteinler üretilir. Böylelikle adaptif immün sistem ve kemik yıkımı arasındaki bağlantı kurulmuş olur. (28)

Semaforinler 20'den fazla proteinden oluşan ve yapısal özelliklerine göre 8 alt gruba ayrılan bir sitokin ailesidir. İlk olarak akson rehberlik faktörleri olarak tanımlanmış olsalar da yapılan çalışmalarda semaforinlerin immün yanıtların düzenlenmesi, angiogenezis, tümör metastazları ve kemik metabolizmasını içeren çok sayıda rolleri olduğu ortaya konmuştur. (35)

Semaforin 4D (SEMA4D) immün sistemde rol aldığı belirlenen ilk semaforindir ve T hücre aktivasyon belirteci olarak tanımlanmıştır. Büyük oranda T hücelerinden ve bir miktar da kemik iliği kökenli hücelerden salınır. (36,37) SEMA4D hücre membranlarında yer alan plexin B1/B2, CD72 ve plexin C1 adlı reseptörler aracılığıyla sinir, immün, endotel ve epitel hücelerine etki eder. (38) SEMA4D'nin immün sistemde önemli roller üstelendiği bildirilmektedir. Örneğin SEMA4D'nin B hücre aktivasyonu ve B hücre aracılıklı antikor üretimini düzenlediği, (37) antijene bağlı T hücre aktivasyonunda yer aldığı, (35) monosit

kaynaklı sitokin üretimini uyardığı ve epitel bütünlüğünün sağlanmasına yönelik oluşturulan sinyalleri düzenlediği (39) çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.

Semoforinlerin, osteoklast ve osteoblast hücreleri arasındaki iletişim yollarına doğrudan dahil oldukları bildirilmektedir. (39) Negishi-Koga ve ark.'larının gerçekleştirdikleri genetik hayvan çalışmasında osteoklast kaynaklı SEMA4D ve onun osteoblastlardan salınan reseptörü Plexin-B1'in kemik oluşumunda kilit role sahip olduklarını ortaya koymuşlardır. (39) Diğer bir prelinik çalışmada ise osteoporotik fenotipe sahip bireylerde artmış SEMA4D salınımı olduğu bildirilmiştir. Söz konusu sitokinin osteoblast ve osteoklast hücreleri arasındaki var olan mesafeyi korumak için osteoblastik hareketliliği artırdığı ve bu şekilde kemiğin yeniden şekillenmesinin başlangıç aşamasında kemik yapımını baskıladığı bildirilmektedir. (40)

Çeşitli çalışmalar SEMA4D'nin otoimmün hastalıkların patogeneziyle ilişkili olduğunu rapor etmektedir.(35,37,41) Hayashi ve ark. osteoklast kaynaklı SEMA4D'nin osteoblast aracılı kemik yapımını baskıladığını ve söz konusu sitokinin bloke edilmesiyle kemik kitlesinin arttığını göstermişlerdir. (42) Yoshida ve ark. SEMA4D'nin RA'lı hastaların serum ve eklem sıvısında artmış seviyede tespit etmiş ve RA tedavisi için SEMA4D'nin potansiyel bir hedef olabileceğini bildirmiştir.(41) Araştırmacı ayrıca serum SEMA4D seviyeleri ile TNF- $\alpha$  ve IL-6 sitokin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon, SEMA4D antikoru ile TNF- $\alpha$  ve IL-6 arasında ise negatif bir korelasyon rapor etmiştir. (41) Bonfil ve ark. SEMA4D'nin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini CD14+ monosit hücrelerine bağlanarak, doza bağımlı şekilde arttırdığını ortaya koymuşlardır. (43)

RA kronik, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Karakteristik olarak simetrik eklemlerde katılık, sertlik, ağrı ve deformasyonlar görülmektedir. (44) Farklı sistemleri tutabilen RA alevlenme ve sakinlik dönemlerinin birbirini izlediği epizodlarla ilerlemektedir.(44,45) RA'da da periodontitiste olduğu gibi lokal lezyonlarda birikip persiste kalan enflamatuvar infiltratın neden olduğu doku yıkımı gözlenmektedir. (46)

İki hastalık benzer genetik ve çevresel belirli risk faktörlerini paylaşmaktadır. Genetik olarak IL-1 polimorfizmi, (47) çevresel olarak da sigara kullanımı paylaşılan ortak risk faktörlerine birer örnek olarak gösterilebilir. (48) RA ve periodontitis patogenezinde benzer sitokin profiliyle karşılaşılmaktadır.(45,49) Söz konusu hastalıkların aktif dönemlerinde IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokin seviyelerinde artış; immunoenflamatuvar yanıtı baskılamasıyla bilinen IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinlerin seviyelerinde ise azalma gözlenmektedir. (49) Pers ve ark.'nın yaptıkları gözlemsel çalışmanın sonucunda RA tedavisinde kullanılan anti-TNF- $\alpha$  immunterapisinin periodontitis lezyonları üzerinde pozitif etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.(50) Ayrıca TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi proenflamatuvar sitokinler; mikrobiyal enzimler ve konak MMP-8 ve -9 salınımının her iki hastalıkta da önemli miktarda fazla olduğu gözlenmektedir. (44,49)

Günümüzde nötrofil aktivasyonunun yalnızca RA 'nın değil aynı zamanda periodontitis patogenezinde de rol oynadığı bildirilmektedir. (51) Bu konuyla ilgili Vitkov ve ark. pürülan DOS'da aktive fagositik nötrofil sayısında anlamlı bir artış olduğunu göstermiş ve periodontitise neden olan invaziv bakterilere karşı oluşan konak yanıtında nötrofillerin merkezi bir rolü olduğunu belirtmişlerdir. (52) Periodonsiyumda gerçekleşen nötrofil aktivasyonu sonucunda enflamatuvar olaylar periodontitis yönünde ilerleyip alveol kemik yıkımıyla sonuçlanmaktadır.(51,52)

Mikrobiyolojik analizlerden faydalanan çalışmalarda periodontitis patojenitesine dahil olan belli bakteri türlerinin RA patojenitesine de dahil olabileceği bildirilmektedir. (29,34,49) Mikuls ve ark. *P. gingivalis*'in RA'lı hastalardaki periodontitis lezyonlarında, sistemik olarak sağlıklı kontrol grubundaki periodontitis lezyonlarına göre anlamlı miktarda fazla olduğunu rapor etmiştir. (29) *P. gingivalis* ' e ek olarak Martinez-Martinez ve ark. *T.denticola* ve *Provetella intermedia* (*P.intermedia*)'nın RA patogenezinde önemli bir yer aldığını yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. (53) Periodontopatojen anaeroblara ait bakteriyel DNA ve bu bakterilere karşı oluşan yüksek antikor titresini RA 'lı hastaların serum ve sinovyal sıvı örneklerinde tespit edilmektedir. (49) Ayrıca periodontal bakteriler lipopolisakkaritleri yoluyla eklemlerde ve ekstraselüler kıkırdak matriksinde



doğrudan bir hasara yol açabilmektedir. *P. gingivalis*'in primer insan kondrositlerini etkileyerek doğrudan eklem hasarı oluşturabilme yeteneği rapor edilmiştir. (54)

Mevcut bilgilerimize göre; literatürde periodontal hastalık açısından MMP8, SEMA4D ve PAD2 değerlerinin DOS ve serum örneklerinde değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. RA ve periodontitis arasındaki yukarıda anlatılan tüm bu benzerlikler göz önüne alındığında, bu çalışmada periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerden alınan serum ve DOS örneklerindeki MMP8, SEMA4D ve PAD2 seviyelerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi ve kronik periodontitisli bireylere uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası bu sitokinlerin başlangıç seviyelerine göre değişimlerini araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalıklar mikrobiyal dental biyofilm birikimi sonucunda belirli mikroorganizmalara ve/veya mikroorganizma gruplarına karşı gelişen, diş destek dokularında enflamasyonla karakterize kronik enfeksiyöz hastalıklardır. (55,56) Birçok enfeksiyöz hastalıkta olduğu gibi periodontal hastalıklarda da patojenik mikroorganizma konakta kolonize olmasına karşın, hastalığın klinik özellikleri her zaman ortaya çıkmayabilir. (8) Yapılan araştırmalarda, ağız florasında 700'den fazla farklı tür mikroorganizmanın kolonize olabildiği gösterilmiş (57) olsa da tümü hastalık patogenezini ile ilişkilendirilememiştir. (56) Yıkıcı periodontal hastalığın patogenezine ise bu sayı içinden sadece 10-20 türün dahil olduğu öngörülmektedir. (58) Periodontal hastalık patogenezindeki yeri yapılan birçok çalışma ile sabitlenen bakteriler; *P.gingivalis*, *T.forsythia* ve *A.a.*'dir. Periodontal hastalık "multibakteriyel enfeksiyon" olarak da tanımlanabilir. Bazı bakteriler, patojenik etki göstermese de, diğer patojenik bakterilerle kommensal etkileşimde bulunarak hastalığın ilerlemesinde rol sahibi olabilirler (55) Periodontal hastalığın başlamasında oral bakteriyel kolonizasyonun gram-pozitiften gram-negatif kaymasının rol oynadığı bu süreçte kommensal bakterilerin rolünün de büyük olduğu düşünülmektedir. (8,9,59) Periodontal hastalıklara sebep olan bakteriler konak dokularındaki yıkıcı etkilerini sahip oldukları virülans faktörleri ile doğrudan ya da konak yanıtını uyararak dolaylı olarak gösterebilmektedirler. (60) Bakteri hastalık oluşumu için gereklidir ancak yeterli değildir. Periodontal hastalıklarda, doku yıkımı mikrobiyal faktörler tarafından başlatılsa da, doku yıkımı büyük ölçüde gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkaritlere karşı konak tarafından üretilen enzimler nedeniyle gerçekleşir. (55,60,61)

Epidemiyolojik çalışmalar, aynı bireyde, hastalığın şiddetinin diştten dişe, hatta aynı dişte yüzeyden yüzeye değişebileceğini göstermiştir. Bazı bölgelerde, enflamatuvar lezyon gingivitis şeklinde yıllarca kalabilirken, bazı bölgelerde hastalığın seyri şiddetlenip, derin periodontal dokularda yıkım oluşturabilmektedir. (55)

Nötrofil sayısında ve fonksiyonunda azalma olması gibi enflamatuvar sisteme ait defektleri olan bireylerde gingivitisten periodontitise geçişin kolay olduğu

bildirilmektedir. (51,52,55) Her periodontitisin öncesinde gingivitisin varlığı zorunlu olmakla beraber, her gingivitis vakası uzun yıllar tedavi edilmemiş olsa bile periodontitis ile sonuçlanmayabilir. (62) Bu dönüşüm konağın immün ve enflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir. (60) Her iki hastalık da histolojik olarak doku yıkımıyla karakterizedir. Ancak gingivitiste doku yıkımı sadece yumuşak doku ile sınırlı iken, periodontitiste yumuşak dokuya ek olarak periodontal ligament ve alveol kemikte yıkım gerçekleşmektedir.(8)

Periodontal hastalıklarla ilgili günümüzde geçerli olan sınıflama 1999 Uluslararası Periodontoloji Çalıştayında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından kabul edilen sınıflamadır. Bu sınıflama şu şekildedir: (63)

#### I. Diş eti hastalıkları

##### A. Dental plağa bağlı diş eti hastalıkları

1. Sadece dental plağa bağlı gingivitis
2. Sistemik hastalıklar tarafından değiştirilmiş diş eti hastalıkları
3. İlaçlar tarafından değiştirilmiş diş eti hastalıkları
4. Beslenme bozukluğu tarafından değiştirilmiş diş eti hastalıkları

##### B. Plağa bağlı olmayan diş eti hastalıkları

1. Belirli bir bakteriyel kökeni olan diş eti hastalıkları
2. Viral kökenli diş eti hastalıkları
3. Mantar kökenli diş eti hastalıkları
4. Genetik kökenli diş eti hastalıkları
5. Sistemik durumların diş eti bulguları
6. Travmatik lezyonlar
7. Yabancı madde reaksiyonları
8. Tanımlanamamış lezyonlar

## II. Kronik Periodontitis

A. Lokalize

B. Generalize

## III. Agresif Periodontitis

A. Lokalize B. Generalize

## IV. Sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis

A. Hematolojik bozukluklarla ilişkili

B. Genetik bozukluklarla ilişkili

C. Tanımlanamamış durumlar

## V. Nekrotizan periodontal hastalıklar

A. Nekrotizan ülseratif gingivitis

B. Nekrotizan ülseratif periodontitis

## VI. Periodonsiyumun apseleri

A. Diş eti apseleri

B. Periodontal apseler

C. Perikoronar apseler

## VII. Endodontik lezyonlarla ilişkili

A. Kombine periodontik-endodontik lezyonlar

## VIII. Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar

A. Plağa bağlı diş eti hastalıklarına/periodontitise yatkınlığı arttıran veya değiştiren lokalize diş bağlı faktörler

B. Dişin etrafındaki mukogingival bozukluklar ve durumlar

C. Dişsiz kretlerdeki mukogingival bozukluklar ve durumlar

D. Oklüzal travma

## 2.1. Plağa Bağlı Gingivitis

Plağa bağlı gingivitis, diş eti oluşunda veya ona yakın bölgelerde biriken dental plak bakterileri ile konak savunma sistemi arasındaki dengenin konağın zararına olacak şekilde bozulması ile ortaya çıkan lokal enflamatuvar bir hastalıktır. (9)

Gingivite görülen enflamasyon diş eti dokusuyla sınırlıdır. (64) Enflamasyona bağlı gelişen vazodilatasyon sonucu diş etinin soluk pembe rengi kırmızıya dönerken, diş eti marjini ödeme bağı olarak fizyolojik bıçak sırtı şeklini kaybederek küt bir şekil alır. Keratinizasyonun azalması ve bağ dokusundaki kollajenin kaybı diş etinin sıkı kıvamının bozulmasıyla sonuçlanır. Ayrıca sağlıklı diş etinin bir göstergesi olan mat ve pürüklü diş eti yüzeyi, yerini parlak ve düzgün bir yüzeye bırakır. Sondalamada kanama mevcuttur, enflamasyonun şiddetine bağı olarak spontan kanamalar da görülebilir. Ödeme bağı diş eti büyüyebilir ve serbest diş eti kenarı koronale kayabilir. (Bkz. Resim 1) Ancak birleşim epiteli normal seviyesini korur.(55) DOS hacminde ve akış hızında artış gözlenir. Radyografik değerlendirmede ise alveol kemiğinde yıkım yoktur. (65) Gingiviti periodontitisten ayıran en önemli özellik klinik ataşman kaybı ve alveol kemik yıkımının olmamasıdır. (65,66)



**Resim 1:** Plağa bağı kronik gingivitisin klinik görünümü

Mikrobiyal dental plağın gingivite sebep olduğunun 1960'larda Loe ve ark.'lara (10) tarafından gösterilmesinin ardından, gingivitis gelişiminde dental plağın etiyolojik rolü çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmiştir. Oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasını izleyen ilk birkaç gün içinde gingivitisin klinik ve

mikroskobik belirtileri görülmeye başlarken mekanik ya da kimyasal antimikrobiyal ajanların kullanılması yoluyla plağın azaltılması veya ortadan kaldırılması, hastalığın iyileşmesini sağlamaktadır. (66,67)

Klinik belirtilerin şiddeti, bireyler arasında ve aynı bireyin farklı bölgelerinde değişiklik gösterebilir. (66) Bireyler arasında gingivitise yatkınlığın farklı olması, çeşitli lokal ve sistemik faktörlerle açıklanabilir. Diş taşı, uygunsuz yapılan restorasyonlar, ortodontik tedaviyle ilgili komplikasyonlar, dişin anatomik yapısı, kök çürüğü gibi plak tutulumunu artıran lokal faktörler gingivitis oluşumunu hızlandırır. (10,55,66) Periodontal hastalıkların sınıflandırması, plağa bağlı gingivitisin sistemik faktörler tarafından da etkilendiğini göstermektedir. Bu sistemik faktörler; metabolik, genetik, çevresel ve diğer faktörler olarak gruplandırılabilir. (63) Plağa bağlı gingivitis etkileyen metabolik faktörler arasında hamilelik, puberte, diyabet ve menstrual döngü yer alırken, genetik faktörler arasında ise Down Sendromu ve Papillon- Lefevre sendromu gösterilmektedir.(68–70)

Gingivitis oluşumuyla ilgili çevresel faktörlerin başında sigara kullanımı yer almaktadır (71). Bununla beraber C vitamini yetersizliği gibi beslenme problemleri, antibiyotikler, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, siklosporin, oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ve fenitoin gibi ilaçlar da diş etindeki enflamatuvar yanıtı etkileyebilmektedir. (55) İmmün yetersizlik, lösemi, AIDS ve fiziksel stres durumları gingivitis oluşumunu etkileyen diğer faktörler olarak gruplandırılmaktadır. (69)

1999 yılında gerçekleşen Amerikan Periodontoloji Akademisinin düzenlediği çalıştay'da periodontitis; (72)

- Kronik periodontitis,
- Agresif periodontitis,
- Nekrotizan ülseratif periodontitis,
- Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis olarak sınıflandırılmıştır.

## ***2.2. Kronik Periodontitis***

Periodontitis, bakteriyel plaktaki spesifik mikroorganizmaların veya mikroorganizma gruplarının neden olduğu, diş etinde enflamasyon, cep oluşumu ve/veya çekilme, klinik ataşman ve alveoler kemik kaybı gelişen dişin destek dokularının enflamatuvar bir hastalığıdır. (12) (Bkz. Resim 2) Daha sonrasında dişlerde mobilite, yer değiştirme ve diş kaybıyla da sonuçlanabilmektedir. (6)



**Resim 2:** Kronik periodontitisin klinik görünümü

Periodontitisin karakteristik özelliği doku yıkımının gerçekleşmesidir. Doku yıkımının temel nedeni mikrobiyal dental plaktaki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteri ürünlerine karşı konak savunma sisteminin verdiği immunoenflamatuvar doku yanıtıdır. (13)

Dental plak bakterilerinden olan *P. gingivalis*'in periodontal hastalık patogenezinin birincil etkin bakterisi olduğu düşünülmektedir. Çeşitli virülans faktörleri aracılığıyla konak immün yanıtını aktive etmede ve gingival doku yıkımında aktif rol oynamaktadır. (61,73)

Kronik periodontitisin ana etkeni mikrobiyal dental plak olup temelinde mutlaka bir gingivitis varlığı söz konusudur. (74,75) Bununla beraber hastalığın başlaması ve ilerlemesinde uygun olmayan restorasyonlar, dişin anatomik yapısı, çürük ve kök rezorpsiyonları gibi plağın birikmesini kolaylaştıran lokal faktörlerin yanı sıra osteoporoz, (76) diyabet, (68) hamilelik gibi hormonal değişimler, (77) çeşitli genetik faktörler ve AIDS (9,78,79) gibi hastalıklar da etkili olan sistemik faktörlerdir. Bununla beraber sigara kullanımı gibi kötü alışkanlıklar, (80) beslenme

alışkanlığı, (81) stres, (69) ve ileri yaşın (55) periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde risk faktörü olarak rol oynadığı bildirilmektedir.

Kronik periodontitiste histopatolojik olarak birleşim ve cep epitelinde çok sayıda polimorfonükleer lökosit (PMNL), plazma hücreleri, lenfositler ve makrofajlardan oluşan yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunduğu, birleşim epitelinin mine-sement sınırının daha apikaline ilerlediği; cep epiteline komşu kollajen liflerde ve alveol kemikte yıkım gerçekleştiği gözlenmektedir. (82)

Alveol kemikte radyografik olarak horizontal ve vertikal kemik yıkımları gözlenebilmektedir. (16) Kret tepesinde lamina dura devamlılığının bozulduğu, kronik periodontitisin erken dönemlerinde interseptal kemiğin dişlere komşu mesial veya distal yüzeyinde kama şeklinde radyolüsent alanların meydana geldiği ve interdental septum yüksekliğinin azaldığı gözlenmektedir.(16,55)

Kronik periodontitis, periodontitisin en yaygın görülen formudur. Genellikle yavaş ilerler, ancak diyabet, sigara, stres gibi sistemik ve çevresel faktörlerin plağa karşı oluşan konak yanıtı değiştirmesiyle hastalık hızlı ilerleme gösterebilir. (12)

Kronik periodontitisin ilerleme hızı bireyden bireye, aynı bireyde dönemden döneme ve hatta aynı bireyde bölgeden bölgeye değişkenlik gösterebilir. (63,74) Hastalık bazı bölgelerde uzun süre pasif kalırken, bazı bölgelerde ise hızlı bir aktivite gösterebilir. Periodontal hastalığın aktif olarak tespit edildiği bölgelerde plak birikiminin fazla olduğu ve biriken plağın uzaklaştırılmasının güç olduğu rapor edilmiştir. (65) Konak savunma faktörleri de hastalık şiddetinde önemli rol oynamaktadır. Diş eti dokusundaki mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizması arasında çoğu zaman bir denge mevcuttur. Bu denge mikroorganizmalar lehine bozulduğunda, yavaş ilerleyen hastalık şiddetlenerek daha fazla kemik yıkımı ve nihayetinde diş kaybıyla sonuçlanmaktadır. (83)

Kronik periodontitis hastalarında mikrobiyal dental plak miktarı ile periodontal dokulardaki yıkım orantılıdır. (65,84,85) Kronik periodontitis, etkilediği bölgenin büyüklüğüne göre lokalize ve generalize olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Ataşman kaybı ve kemik yıkımı gözlenen alan %30 ve %30'dan daha az ise lokalize kronik periodontitis, %30'dan daha fazla ise generalize



kronik periodontitistis olarak sınıflandırılmaktadır. Bunun dışında; meydana gelen klinik ataşman kaybı miktarına göre hastalığın şiddeti hafif, orta ve şiddetli olmak üzere derecelendirilmiştir. Klinik ataşman kaybı 1-2 mm'den fazla değil ise hafif, 3-4 mm ise orta düzeyde, 5 mm veya daha fazla ise şiddetli periodontitis olarak belirtilmektedir. (4)

### ***2.3. Agresif Periodontitis***

Agresif periodontitis (AP) genellikle 35 yaş altında sistemik olarak sağlıklı bireyleri etkileyen yıkıcı bir periodontal hastalıktır. (86) Klinik seyri her ne kadar benzer olsa da; hastalığın başlama yaşı, ilerleme hızı, şiddeti, subgingival floranın yapısı, konak cevabındaki farklılıklar, tedaviye verilen yanıtta değişiklikler ve ailesel geçiş göstermesiyle kronik periodontitisten ayrılmaktadır. (87)

Agresif periodontitis kronik periodontitis gibi plağa bağlı bir enfeksiyon olmakla birlikte doku yıkımının çoğundan bakteri plağına karşı gelişen konak yanıtı sorumlu tutulmaktadır. Agresif periodontitisteki doku yıkımı mikrobiyal, çevresel, genetik ve konağa ait faktörlerden etkilenmektedir. (88) Bu hastalığa ait birincil özellikler, periodontal yıkımla ilişkilendirilebilecek herhangi bir sistemik hastalığın eşlik etmemesi, hızlı ataşman kaybı ve kemik yıkımı gerçekleşmesi ve bireyler arasında ailesel geçiş göstermesidir.(89) Ayrıca plak miktarı ile hastalık şiddetinin tutarsız olması, mikrobiyal dental plak içerisinde artmış *A.a* seviyelerin bulunması, bazı durumlarda hastalık ilerleyişinin kendiliğinden durması, fagosit fonksiyon anormalliklerine ve artmış seviyelerde PGE2 ve IL 1 $\beta$  üreten aşırı duyarlı makrofajlara rastlanması agresif periodontitisin ikincil özellikleri olarak kabul edilmektedir. (90) Hastalık lokalize ve generalize olarak iki gruba ayrılmıştır. (90)

#### ***2.3.1. Lokalize agresif periodontitis (LAP)***

Hastalık genellikle puberte döneminde başlar. Bir tanesi 1. molar olmak üzere, kesici ve 1. molar dişlerden en az ikisini ve 1. molar ve kesici dişlerin dışında en fazla iki dişi daha etkileyen, aproksimal kemik yıkımlarıyla karakterize bir hastalıktır. Enfekte ajanlara karşı güçlü serum antikor yanıtı meydana gelmektedir. (88) Radyografik olarak birinci molarlar ve kesici dişlerde vertikal kemik kayıpları

görülmektedir ve aynı zamanda 2. premolar dişin distalinden 2. molar dişin mezialine kadar uzanan ark şeklinde karakteristik bir kemik kaybı da görülebilir. (88)

### *2.3.2. Generalize agresif periodontitis (GAP)*

Birinci molarlar ve kesiciler dışında en az 3 dişte daha interproksimal ataşman kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Yıkımlar episodik şekilde ilerlemekte, hızlı yıkım dönemlerinin takip eden haftalar, aylar veya yıllar süren sakinlik dönemleri bulunmaktadır. Enfekte eden ajanlara karşı zayıf serum antikor yanıtı meydana gelmektedir.(87) Hastalık aktif yıkım dönemlerindeyken şiddetli akut enflamasyona bağlı ülser, ateş kırmızısı renkte ve büyümüş diş etleri gözlenir. Kendiliğinden veya hafif uyarılarla başlayan kanamalar olur. Periodontal cep içinde pü oluşumu önemli bir klinik bulgudur. Hastalık pasif dönemdeyken dişetleri klinik olarak sağlıklı bir doku görüntüsü sergilese de sondalamada derin periodontal ceplere rastlanır. Ender olarak kilo kaybı, depresyon ve halsizlik gibi sistemik belirtiler görülebilmektedir. (90)

## ***2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi***

Geçtiğimiz 100 yılda periodontal hastalıkların patogenezi anlamaya yönelik yapılan kapsamlı mikrobiyolojik analizler ve deneysel gingivitis çalışmaları, dental plak bakterilerinin periodontal dokulardaki enflamatuvar yanıt için en önemli etiyolojik ajan olduğu bilgisini vermektedir. (10,55) Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, gingival enflamasyonun kronik periodontitisin bir parçası olduğunu ve gingivitisin kronik periodontitisten önce oluştuğunu göstermektedir. (55,91) Bakteri plağı gingivitise neden olmakla birlikte, kronik periodontitisin gelişip gelişmemesini konak yanıtını belirlemektedir. Konak yanıtının kapsamı ise sistemik durumlar, endojen hormonlar, genetik faktörler, ilaçlar ve beslenme bozukluklarından etkilenebilmektedir. (55)

### *2.4.1. Kronik periodontitis patogenezi*

### *Kronik periodontitisin mikrobiyal patogenezi*

İnsan vücudunun 10<sup>14</sup>'ten fazla çeşit hücreden oluştuğu ve bunların yalnızca %10'unun memeli hücresi olduğu bildirilmektedir. Deri, ağız, sindirim ve üreme yolları gibi vücutta erişebildikleri tüm yüzeylere kolonize olan mikroorganizmalar yerleşik mikrobiyotayı oluşturmaktadır. (92) Yerleşik mikrobiyotaya ile konağın sürekli etkileşim halinde olması ve bu etkileşimlerin konak sağlığına çoğu zaman olumlu yönde katkı sağlamasının (84) yanı sıra bazı durumlarda mikrobiyatadaki ekolojik dengenin değişimi bakteriyel çeşitlilikteki değişikliklere, potansiyel patojenik bakterilerin aşırı çoğalmasına ve konağa yararlı olan türlerin azalmasına yol açmaktadır. (93) Konağın hem komensal hem de patojen bakterileri tanıyabilmesi, tetik (vijilans) ve tolerans mekanizmalarını gerektirir. Böylece konak dokularına zarar verebilecek bir reaksiyona neden olmaksızın enfeksiyonun yayılımını önleyecek uygun bir tepki verilmektedir. Mikropların konak tarafından doğrudan tanınması, mikrobiyal ilişkili moleküler paternlerin (MAMP) patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanımlanmasıyla gerçekleşmektedir. (94)

Günümüzde ağızda yaklaşık 900 tür mikroorganizma tespit edilmiştir. (95) Bu mikroorganizmaların çoğu mukoza ve diş yüzeyine kolonize olup, biyofilm olarak adlandırılan, üç boyutlu ve yapısal olarak çeşitli türlerin bir araya gelmesiyle oluşan organize yapının içinde yer almaktadırlar. (84,85) Sadece oral kaviteye özgü olarak mukozal yüzeylerin epitelyal bariyerleri sert, yüzeyi dökülmeyen yapılar tarafından kesintiye uğramaktadır. Mukoza yüzeylerinde düzenli olarak gerçekleşen deskuamasyon, mikrobiyal yükün nispeten daha az kalmasını sağlarken, diş ve protezler gibi durgun, hareketsiz bölgelerde ve erişilmesi güç alanlarda çok sayıda mikroorganizma kolonize olmaktadır. (55) Bir yüzeye bağlanma ya da yapışma birçok mikroorganizmanın hayatta kalma stratejisidir. (55) Bakteriyel gen ekspresyonunun, biyofilm oluşuktan sonra belirgin bir şekilde değişebileceği belirtilmiştir. Bu durum mikroorganizmaların bir yüzeye bağlandıktan sonra radikal olarak farklı bir fenotip kazanabilmesine olanak tanımaktadır. (85) Böylece mikrobiyal topluluğun özellikleri bileşen topluluğun özelliklerinden daha farklı olabilmektedir. (96) Bu durum bir biyofilm içinde yer aldığı takdirde duyarlı bakterilerin bile, çeşitli inhibitör ajanlara karşısında alternatif metabolik stratejiler kullanabilmesine olanak tanımaktadır. (96) Biyofilmlerde yaşayan bakteriler

arasında fiziksel temas, metabolik değişim, küçük sinyal molekölü aracılı iletişim yollarıyla genetik bilgi alış verişı veya yeterli çoğunluğu algılama (quorum sensing) olarak bilinen etkileşimler gerçekleşmektedir. (97) Dahası bakterilerin spesifik konak reseptörlerine bağlanması, konağın hücre gen ekspresyonunda da önemli değişiklikler meydana getirebilmektedir. (85) Konak yerleşik mikroorganizmaların birçoğunu yıkıcı enflamatuvar yanıt oluşturmaksızın tolere edebilirken patojenlere karşı da etkili bir savunma geliştirmektedir. (98)

Bir biyofilm olan dental plağın yapısı hakkında elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalardan önemli bilgiler edinilmiş ve birçok farklı türdeki mikroorganizmayı içeren bu organize yapı anlaşılmıştır. (99) Ağız hijyen uygulamalarının yerine getirilmesinden saniyeler sonra tükürük ve DOS kaynaklı glikoproteinler, fosfoproteinler, amilaz gibi enzimler, prolin ve histidinden zengin proteinler diş yüzeylerine yapışarak pelikül oluşumunu sağlamaktadırlar. Pelikül oluşumu bakterilerin diş yüzeylerine tutunmasına aracılık etmektedir. Pelikül kaplı diş yüzeyine adheziner aracılığıyla ilk olarak Actinomiçes türleri ve streptokoklar gibi gram-pozitif fakültatif bakteriler tutunmaktadırlar. Bu bakteri türleri erken kolonizerler olarak adlandırılmaktadır. (100) Ardından daha fazla patojenik özelliklere sahip *F.nucleatum* (*F. nucleatum*), *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A.a.* gibi bakteriler erken kolonizelere tutunarak ikincil kolonizasyonu gerçekleştirirler. (101) *F.nucleatum* erken kolonize olan bakterilerle geç kolonize olanlar arasında bir köprü görevi görmektedir. (97) Bakterilerin bu şekilde birbirine tutunması “koaggregasyon” olarak adlandırılmaktadır. (102) Dental plakta başlangıçta baskın flora gram-pozitif aerob iken zamanla gram-negatif anaerob flora baskın hale gelmektedir. (103)

Periodontal hastalıkların başlamasında ve gelişmesinde rol oynayan periodontopatojenler ve onların ürettiği toksinler konak savunma sistemini harekete geçirir. (104) Periodontal hastalığın temel iki formu olan gingivitis ve periodontitis dento-gingival marjinde bakteri birikimi sonucu gelişmektedir. (13) Fakat birçok enfeksiyon hastalığından farklı olarak periodontal hastalıklar eksojen bir patojenin edinilmesi yerine kommensal bakterilerin aşırı çoğalması yoluyla gerçekleşir. (105) Periodontal patojenler normal ağız mikroflorasının bir parçası olduklarından periodontitis endojen ya da fırsatçı bir enfeksiyon olarak da tanımlanabilir. (97)

Robert Koch tarafından 1884 yılında ilk kez bir hastalık ile bir mikroorganizma arasında nedensellik ilişkisi kurmak için gereken ölçütler ortaya atılmıştır. Bu ölçütler şöyledir:

1. Mikroorganizma tüm hastalıklı organizmalarda yüksek oranda bulunmalı, sağlıklı organizmalarda ise bulunmamalıdır.
2. Mikroorganizma hastalıklı organizmadan izole edilip, saf kültürde büyütülmelidir.
3. Kültüre edilen mikroorganizmalar sağlıklı bir organizmaya aktarıldığında hastalığa yol açmalıdır.
4. Mikroorganizma ile aşınarak deneysel hastalık geliştirilen konak organizmadan mikroorganizma tekrar izole edildiğinde hastalık etkeninin orijinal mikroorganizma ile aynı olduğu tespit edilmelidir. (106)

Koch ölçütleri Socransky ve arkadaşları tarafından periodontolojiye uyarlanarak 'periodontopatojen' tanımı yapılmıştır. (8) Günümüzde bir mikroorganizmanın, periodontopatojen olarak kabul edilmesi için Socransky tarafından modifiye edilen Koch ölçütlerine uyması gerekmektedir.

1. İlişki: Periodontal hastalıkta söz konusu mikroorganizma yüksek sayıda olmalı; buna karşın periodontal olarak normal kişilerde bu mikroorganizmalar ya bulunmamalı ya da çok az sayıda görülmeli.
2. Eliminasyon: Uygulanan tedavi ile mikroorganizmalar periodontal lezyonlardan uzaklaştırıldığında klinik iyileşme gerçekleşmeli.
3. Konak yanıtı: Hastaların serum, tükürük ve DOS'larında mikroorganizmaya karşı özel antikorlar ve hücrel immun yanıt gelişmiş olmalı.
4. Virülans faktörleri: Mikroorganizmanın yol açtığı hastalığın histopatolojisine uygun virülans faktörlerine sahip olduğu *in vitro* olarak gösterilebilmeli.

5. Hayvan deneyleri: Uygun bir hayvan modelinde subgingival bölgeye mikroorganizma yerleştirildiğinde; enflamasyon, bağdokusu yıkımı ve kemik kaybı gibi hastalığın bazı özelliklerinin gelişmesine neden olabilmeli. (8)

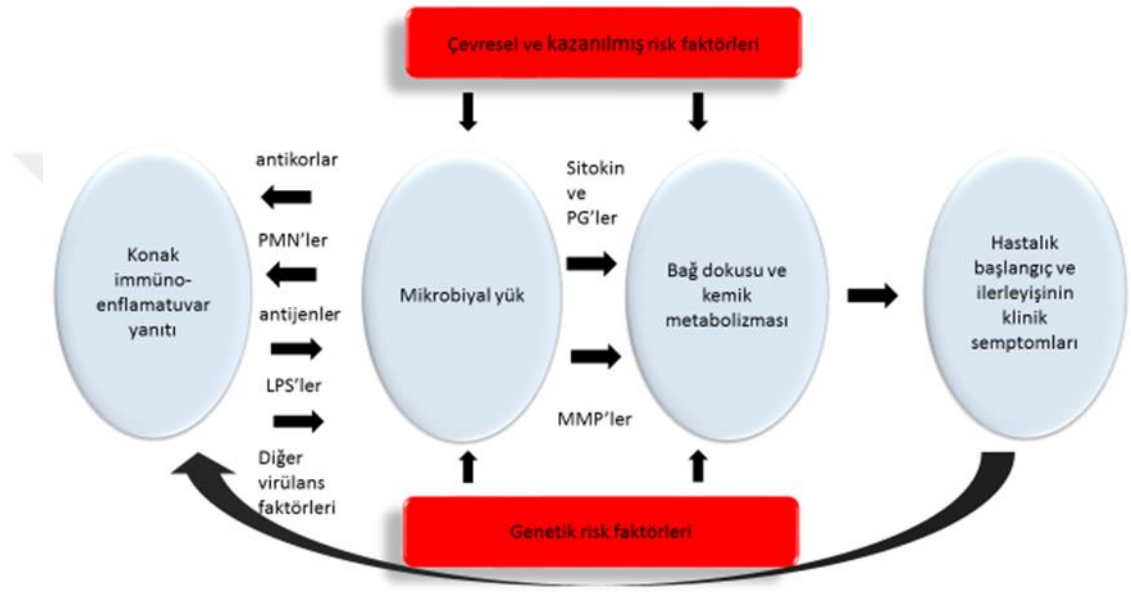
Günümüzde mikrobiyal tanı yöntemlerinden elde edilen verilere göre A.a, *P.gingivalis*, *T.denticola*, *T.forsythia*, *P.intermedia*, *Parvimonas micra*, *F.nucleatum* ve *Eubacterium nodatum* gibi bakteriler periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesi ile ilişkilidir. (15) Diğer taraftan ağız boşluğunda yer alan bütün mikroorganizmalar patojenik özellikte olmayıp *Streptococcus sanguis* ve *Actinomyces naeslundii* gibi konakla uyumlu ve hatta periodontal sağlıkla ilişkilendirilen türlerin varlığı da saptanmıştır. (15)

Periodontal hastalıklara sebep olan bakteriler konak dokularındaki yıkıcı etkilerini sahip oldukları virülans faktörleri ile doğrudan ya da konak yanıtını harekete geçirerek dolaylı olarak göstermektedirler. (16) Doğrudan etkilerini konak doku hücrelerinin metabolizmalarına etki eden veya büyümesini engelleyen amonyak, volatil sülfür bileşikleri, yağ asiti ve peptitler gibi molekülleri salgılayarak gerçekleştirmektedirler. (107) Bakterilerin türüne göre salgılanan virülans faktörleri farklı olabilmekle beraber, periodontal hastalık oluşumunda yer alan bakterilerden çoğunlukla kollajenaz, tripsin benzeri enzim, aril sülfataz, fibronektin yıkıcı enzim ve fosfolipaz A enzimleri salınmaktadır. (9) Periodontopatojen bakteriler periodontal doku yıkımındaki dolaylı etkilerini yerleştikleri dokuda elastaz ve MMP'ler gibi konak dokuya ait proteinazların salgılanmasını uyarak göstermektedirler. (16)

#### *Kronik periodontitiste konak yanıtı*

Belirli mikroorganizmaların hastalığın ilerleyici formlarıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar varken, diğer taraftan hastalığın ilerlemediği bireylerde de bu mikroorganizmaların tespit edilebiliyor olması, periodontitis gelişiminin bakterilerin varlığından çok, bağışıklık yanıtı ve enflamasyon sürecinin belirgin bir sonucu olduğunu göstermektedir. (108) Konak dokuları, diş eti oluşunda biriken biyofilmlerin beraberinde getirdiği bakteriyel saldırıyı kontrol etmek amacıyla kronik

immünoenflamatuvar bir yanıt geliştirmektedir. (59) Mikrobiyal ataklara karşı periodontal dokularda ortaya çıkan ilk enflamasyon yanıtı, patolojiden çok fizyolojik bir savunma mekanizması olarak düşünülmektedir. (109) Bu konak yanıtı, bir yandan periodontal dokuları lokal mikrobiyal saldırılara karşı koruyarak derin dokulara patojen mikroorganizmaların yayılmasını önlerken, diğer yandan çevresindeki hücrelere ve ekstraselüler matrikse zarar vererek diş eti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde yıkıma neden olmaktadır. (71) (Bkz. Şekil 1)



Şekil 1: Kronik periodontitis patogenezinin şematik gösterimi (45)

Periodontal hastalıklarda doku yıkımı gelişigüzel bir seyir izlememektedir. Bugün geçerli olan görüş, tüm gingivitisler periodontitise dönüşmezken; tüm periodontitislerin öncesinde mutlaka bir gingivitis öyküsünün var olduğu şeklindedir. (16) Gingivitisten periodontitise geçiş mekanizması net bir şekilde açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte, plak kompozisyonundaki değişimin bu durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. (110) Plak kompozisyonunun patojen bakteriler lehine farklılaşması konak yanıtının hem miktarını hem de mekanizmasını değiştirerek periodontal dokularda belirgin bir yıkıma yol açmaktadır. (13) Plak patojenitesinin farklılaşmasının yol açtığı immün yanıt değişimi ile gingivitisin periodontitise dönüşümü büyük ölçüde açıklansa da yaş, sistemik ve lokal faktörler,

genetik özellikler, stres ve hormonal durum gibi bireysel farklılıkların bu mekanizmaya etki ettiği de bilinmektedir. (111)

Konak savunma mekanizması enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan ‘doğal immünite ve sonrasında işleme daha yavaş katılan ancak enfeksiyonlara karşı daha özgül ve etkin savunma sağlayan ‘edinsel (adaptif) immüniteden’ oluşmaktadır. Doğal immünite epitelyal bariyer, kompleman sistemi, fagositik lökositler, dentrik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerden oluşmaktadır. Edinsel immünite, B lenfositlerinin ürettiği antikorların aracılık ettiği humoral immünite ve T lenfositlerinin aracılık ettiği hücresel immüniteden oluşmaktadır. (112)

### *Doğal immünite*

Patojenlerin vücudun hücre ve dokularına girmesini önleyen çok çeşitli mekanik, kimyasal ve mikrobiyolojik bariyerler enfeksiyonlara karşı savunmayı oluşturmaktadır. Oral mukoza epitelinin keratinositleri, tükürük ve DOS ağız boşluğunun altta yatan dokularını ve özellikle de periodonsiyumu korur. Kommensal mikrobiyotanın (dental plak bakterileri gibi) koruyucu bağışıklık tepkilerini uyarması sebebiyle enfeksiyonlara karşı korunmada önemli olabileceği düşünülmektedir. (16)

Bakteri ürünleri dokulara girdiğinde, doğal immün yanıtın hücresel ve moleküler öğeleri etkinleştirilir. Patojenik mikroorganizmaların tanınması ve efektör hücre (Nötrofiller) ve moleküllerin (kompleman sistem) toplanması etkili doğal immünitenin merkezini oluşturur. Doğal immün yanıtlar çok çeşitli sitokinler, kemokinler ve hücre yüzey reseptörleri tarafından düzenlenir. Doğal immünitenin uyarılması enflamasyona yol açmaktadır. (16) Doğal immüniteye dahil olan hücreler şunlardır:

- Makrofajlar ve PMN’ler, temel işlevleri mikropların yutulması ve yok edilmesi olan profesyonel fagositik hücrelerdir.
- Dentritik hücreler, profesyonel antijen sunan hücreler ve adaptif bağışıklığın aktivatörleridir.



- Doğal öldürücü hücreler, doğal sitotoksik lenfositler olarak da tanımlanmaktadır ve yapısı bozulan ya da virüsle enfekte olan konak hücrelerini öldürürler. (16)

Adaptif ve doğal immün yanıtlar, *in vivo* olarak, enfeksiyonlara karşı konak savunmasının birbirini tamamlayan parçalarıdır. Yani doğal immünitinin, adaptif immünite uyarıldıktan sonra etkisiz hale gelmesi söz konusu değildir. (112) Doğal immünite, daha spesifik bir adaptif immün yanıtın harekete geçirilmesi için gereklidir. Ayrıca konak-mikrobiyal etkileşimlerin yönetiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Doğal bağışıklık sistemi birkaç dakika gibi hızlı bir sürede harekete geçirilir ve enfeksiyonun ilk saatleri ve günlerinde savunmadan sorumludur. Diğer taraftan, adaptif immünitede yeterli bir hücresel veya humoral yanıt oluşması için en az 7-10 gün gerekmektedir. (112) Konak hücrelerinin ciltte ve mukozal yüzeylerde yaşayan mikrobiyal hücrelerden 10 kat daha az olması nedeniyle doğal bağışıklığın bu rolü çok önemlidir. Konak yanıtının enfeksiyonu ortadan kaldırıp temizlemesine veya konağın, mikroplar ile arasındaki homeostatik dengeyi korumak için kendi kendini baskılamasına immün sistemin vijilans ve tolerans mekanizmaları karar vermektedir. (16)

Tolerans mekanizmalarının komensal/patojenik olmayan bakterilere karşı konak yanıtının modülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. (113) Doğal bağışıklık sisteminin karşılaştığı öncelikli zorluk, sınırlı sayıda hücre yüzeyi reseptörü bulunan konak hücreleri ile çok sayıda periodontal patojen arasında ayırım yapmaktır. Ayrıca mikrobiyal patojenlerin konak tanıma mekanizmalarından kaçmaya yönelik mutasyon geçirme yetenekleri de bulunmaktadır. Doğal bağışıklık sistemi, ökaryot hücrelerde bulunmayıp patojen hücrelerin üzerinde yer alan ve MAMP olarak adlandırılan yapıların tanınması yoluyla bu zorlukların üstesinden gelmektedir. MAMP'ler patojenin konak savunmasından kurtulmasında önemli rollere sahiptirler ve yüksek mutasyon oranı göstermezler. (114)

Birçok PRR yıllardan beri bilinmesine rağmen toll benzeri resöpterlerin (TLR'lerin) keşfedilmesine kadar işlevleri açıklanamamıştır. TLR'ler doğal immün sistem tarafından mikrobun tanınması ve doğal ve kazanılmış immün yanıtlar arasında köprü oluşturulması gibi kritik rollere sahiptir. TLR'lerin doğal immün

yanıtı aktive etmek için çeşitli MAMP'ları tanımalarının yanı sıra hasarlı dokudan türetilen endojen moleküllere bağlanabildikleri, enflamasyon ve adaptif immün yanıtlarında rol oynadıkları bildirilmektedir. (113)

### *Adaptif immünite*

Adaptif immünite, doğal immün yanıtları bastıran enfeksiyonlara karşı odaklanmış ve yoğun bir savunma sağlamak için gelişmiştir. Doğal immüntenin, enflamatuvar yanıt ortaya çıkarmak için enflamatuvar ajanların ve toksik ürünlerinin hızla tespit edilmesi ve mikrobik istilacıların elimine edilmesi veya sınırlandırılması süreçlerini aktive etme özelliği bulunmaktadır. Buna ilaveten, adaptif immün yanıtı başlatma ve modüle etme gibi kilit bir rolü de bulunmaktadır. Doğal immünite, adaptif immün yanıt etkinleştirildiğinde kapatılmaz, aksine, mikroplara karşı sonraki savunmalar için desteklenir. Öte yandan, adaptif immüniteden gelen hücreler PRR'leri salgılayarak MAMP'lara tepki veririler. Bu şekilde immün yanıtın iki kolu arasındaki dinamik etkileşim daha da pekiştirilir. (112)

Adaptif immün yanıt, patojene özgü B ve T lenfositlerinin aktiviteleri ile karakterizedir. (16) Gingivitis ve stabil periodontal lezyonlarda periodonsiyumdaki lökosit popülasyonu çoğunlukla T hücrelerinden oluşmaktadır ve bu T hücreleri biyofilmin mikrobiyal saldırısı karşısında doku homeostazını önetkin olarak korumaktadırlar. (114) Aktif (ilerleyen) periodontitiste B hücreleri ve plazma hücreleri baskın olup, cep oluşumu ve hastalığın ilerleyişi ile ilişkilidirler. (112)

Doğal immüniteden gelen sinyalleri adaptif immüniteye çevirmekten dentritik hücreler sorumludur. Nitekim adaptif immünite, dentritik hücrelerin enfeksiyon alanındaki MAMP'ların tanınması ve sonrasında bölgesel lenf nodlarına taşıyarak majör doku uyum kompleksi (MHC) molekülleri aracılığıyla naif T hücrelerine antijen peptidlerini sunması ile gelişmektedir. Dentritik hücreler lenf nodlarına girdiğinde T hücrelerinin bulunduğu alanlara göç edip, antijene spesifik T hücrelerini bulur ve naif T hücrelerinin yardımcı veya sitotoksik T hücrelerine farklılaşmasını sağlar. (114) T-hücre antijen reseptörü, patojenlerin peptit fragmanlarını tanıyan immünoglobüline benzer membrana bağlı bir moleküldür. T hücre reseptörünün

aktivasyonu immünoglobulin süper ailesinin bir üyesi olan majör doku uyum kompleksini gerektirir. T hücrelerinin farklı alt gruplarının aktivasyonu için, MHC'nin MHC-1 ve MHC-2 olarak bilinen iki ana sınıf molekülü de gerekmektedir. Çeşitli T hücre alt grupları, enfekte olmuş hücreleri öldürür; makrofajları, B hücrelerini ve diğer T hücrelerini aktive eder. T lenfositleri, hücre aracılı immünite olarak adlandırılan gecikmiş aşırı duyarlılığın hücreleridir. (104) B lenfositleri yüzeylerinde antijen reseptörleri olarak işlev gören immünoglobulin moleküllerini taşırlar. B lenfositlerinin aktivasyonundan sonra immünoglobülinin çözünür bir biçimi olan antikor salınımı gerçekleşir (hümorale immünite). Antikorlar ekstrasellüler alanda bulunan patojen ve yabancı maddelere bağlanırlar. Böylece antijenlerin diğer savunma hücreleri tarafından tanınması ve ortadan kaldırılması mümkün olur. (104)

### *Kompleman sistemi*

Kompleman enflamatuvar olayların gelişiminde rol oynar ve vücudun majör savunma sistemlerinden birisidir. Günümüzde komplemanın serum proteinlerinin yaklaşık %10'u oluşturan 16 serum proteininden oluştuğu bilinmektedir. (115) Kompleman proteinlerinin çoğu proteolitik enzimler olup bu enzimlerin 'enzimatik şelale' adı verilen bir sistemle birbiri ardına etkin hale gelmesiyle kompleman sistemi aktif hale gelmektedir. (112)

Kompleman sistemi klasik, lektin ve alternatif olmak üzere üç farklı yolla aktive olur. Alternatif yol doğal immünitenin bir yapı taşı olup patojen yüzeyinde komplemanın uyarılması için antikordan bağımsız bir mekanizma izler. (115) Klasik yol antikorların mikroorganizmalara ya da başka antijenlere bağlanmalarıyla uyarılır. Bu nedenle hümorale edinsel immünitenin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Lektin yolu ise mikroorganizmaların yüzeyinde yer alan glikoproteinlerin, mannoz bağlayıcı lektin adı verilen plazma proteini ile bağlanmasıyla harekete geçmektedir. Etkileşen kompleman proteinleri yeni enzimler geliştirmek amacıyla sistemde yer alan diğer kompleman proteinleriyle kompleksler yaptıkları proteolitik bir sistemi sürdürürler. Böylelikle küçük bir uyarı hızla büyük bir etki oluşturabilecek hale gelir. (115) Her üç yol da komplemanın merkezi yapı taşı olarak nitelendirilen ve C3 adı

verilen bir plazma proteininin uyarımını içerir. (112) C3 'ün ana proteolitik parçası olan C3b'ye ayrışması kompleman yolunda temel olaydır. (115) C3b mikroorganizmaları tamamen kaplar ve fagositik hücrelerin yüzeyinde yer alan C3b reseptörleri aracılığıyla mikroorganizmaların bu fagositik hücelere kolaylıkla bağlanmasını sağlar. Böylece kompleman proteinleriyle kaplanmış mikroorganizmalar hızlı bir şekilde fagosite edilir. Mikroorganizmaların, fagositik hücre yüzeylerindeki reseptörlerce tanınan moleküller ile kaplanması işlemine opsonizasyon adı verilmektedir. (112)

Kompleman sisteminin C5a ve C3a gibi proteolitik ara ürünleri nötrofil ve monositler için kemoatraktandır. Bu şekilde kompleman etkinleşmesinin olduğu alanlara lökositlerin toplanması kolaylaşmaktadır. (115) Kompleman sistemi ya T ve B hücre aktivasyonunun düzenlenerek doğrudan ya da antijen sunan hücreler üzerindeki etkileri yoluyla doğal ve adaptif immüniteler arasında bağlantı kurulmasında kritik görev almaktadır. (80)

Üç etkinleşme yolunun başlangıç aşamaları farklılık gösterse de son evrede ortak akış izlerler. Uyarım yollarının tümü ortak bir son yola yönelir. C3'ün C3b'ye dönüşümü terminal litik membran atak kompleksini (MAC) uyarır. Bu yol patojen membranlarının bozulmasına ve patojenlerin litik ölümüne neden olan, enzimatik olmayan bir sistemdir. (115) MAC, mikroorganizmanın hücre membranı içine girerek zar geçirgenliğini bozar ve mikroorganizmanın ya osmotik olarak erimesine ya da apoptozuna neden olur. (112)

Kompleman sisteminin temel fonksiyonları şu şekilde özetlenebilmektedir:

- Opsonizasyon ve hücre uyarımını
- Kemotaksi ile fagositlerin çekimi
- Adaptif immün yanıtın yönlendirilmesi
- MAC ile doğrudan mikrobiyal öldürme (115)

İmmün sistemin çoğu bileşenlerine benzer olarak kompleman sisteminin de aşırı çalışmasının veya yanlış yerde normal uyarılmasının çeşitli zararlara neden olabileceği bildirilmektedir. Kompleman uyarımı hücre lizisine yol açabildiği için konak hücrelerini potansiyel tehdit edici bir hal alabileceği öne sürülmektedir. (115)

Kompleman hasarının periodontal patogenezde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. (116) Aktif kompleman elemanları, kronik periodontitisli hastaların diş eti oluğu sıvısında, sağlıklı bireylerinkilerle karşılaştırıldığında anlamlı miktarda fazla bulunmuştur. Lokal kompleman aktivasyonunun, C5a ile indüklenen vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenlik, enflamatuvar eksüdanın akışı ve nötrofillerin kemotaktik olarak toplanılması yoluyla periodontal enflamasyonu organize ettiği düşünülmektedir. (115)

#### *2.4.2. Gingivitisin Histopatogenezi*

Plak birikimi süresince diş etlerinde gelişen fonksiyonel ve morfolojik değişimler hayvan ve insan çalışmalarında birçok kez incelenmiştir. Bu değişimler dizisi histopatolojik, radyografik ve ince yapısal özelliklerine ve biyokimyasal ölçümlere göre başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş evre olarak dört aşamada sınıflandırılmıştır. Başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken dönem evreleriyle, yerleşmiş lezyon kronik gingivitisle, ilerlemiş lezyon ise periodontitisle paralellik göstermektedir. (117) Bu aşamalar arasında kesin sınırlar bulunmamaktadır. (16)

#### *Başlangıç lezyonu*

Plak birikiminin başlamasından sonraki 2-4. günler arasında ortaya çıkmaktadır. Lezyon sublinik gingivitis olarak da adlandırılmaktadır. Yalnızca histolojik olaylar görülmektedir. (55) Plağa erken kolonize olan bakterilerin hücre duvar bileşenlerinden lipoteikoik asit ve peptidoglikanlar alternatif yoldan kompleman sistemini aktive etmektedirler. Bu durum C3a ve C5a anafilatoksinlerinin üretimi ile sonuçlanmaktadır. Diş eti sulkusundan doku içine giren anafilatoksinler, mast hücrelerinden histamin gibi vazoaaktif aminlerin salınımına yol açmaktadırlar. (118) Böylelikle diş eti enflamasyonunun ilk bulgusu olan kılcal damarların genişlemesi ve kan akışının artmasıyla oluşan damarsal değişiklikler meydana gelmektedir. (55) DOS akımında artışın gerçekleşmesiyle (117) enflamasyonlu alanlarda artmış kan akımı ve yüksek metabolik hız, dokularda

lokal bir sıcaklık artışına neden olur. (119) DOS'da eksudasyon ve damar dışı proteinlere de raslanmaktadır. (109)

Mast hücreleri aynı zamanda adezyon molekülleri ve TNF- $\alpha$  dahil bir çok sitokini salgılayarak PMN'lerin sırasıyla endotele yapışmasına ve dokulara göçüne aracılık etmektedir. (118) Bağ dokusu, bağlantı epiteli ve diş eti oluşunda artan miktarlarda lökosit görülebilir. (109) PMN'ler diş eti oluşuna girdiğinde biyofilmi oluşturmaya başlayan bakterileri fagosite edememektedir ve bu durumda PMN'ler diş eti oluşuna lizozomal içeriklerini boşaltmaktadırlar. Bu lizozomal enzimler dokulara geri dönerek lokal bağ dokusu yıkımına katılabilmektedirler. (120) Damar çevresindeki kollejende de yıkım gerçekleşmektedir. (16)

PMN'ler 'nötrofil ekstraselüler tuzak' (NET) olarak adlandırılan bazı antimikrobiyal proteinleri salgılayarak patojenlere karşı savunmanın ilk basamağını oluştururlar. (121)

#### *Erken lezyon*

Plak birikiminden yaklaşık 4-7 gün sonra başlangıç lezyonunun ilerlemesiyle gelişmektedir. (5) Erken lezyon klinik olarak erken gingivitis şeklinde görülebilmektedir. Başlangıç lezyonundan kesin çizgilerle ayrılmamaktadır. Zaman geçtikçe kılcal damarların çoğalması nedeniyle klinik eritem bulguları ortaya çıkabilmektedir. Sondalamada kanama görülebilir. (122) Klinik olarak diş eti enflemasyonunun başlamasından 6 -12 gün sonra DOS akışı ve transmigrasyona uğramış lökositlerin sayısı en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. (123)

Bağlantı epitelinin altındaki bağ dokusunda çoğunluğu T lenfositlerinden oluşan lökosit infiltrasyonu görülmesiyle birlikte, (124) nötrofil, makrofaj, plazma ve mast hücrelerine de rastlanmaktadır. Bağlantı epiteline yoğun nötrofil göçü izlenirken aynı zamanda bağlantı epitelinin alttaki bağ dokusuna doğru rete peg oluşturmaya başladığı gözlemlenmektedir. (16) Epitel hücreleri arasındaki alanların genişlemesi, sulkus ve birleşim epitelinin geçirgenliğini artırarak bakteriyel ürünlerin diş eti dokularına daha rahat geçmesine olanak tanır. Bunun sonucunda enflamatuvar yanıt da artmaktadır. (125)

Başlangıç lezyonu ile NET salgılamaya başlayan PMN'lerden ve mast hücrelerinden TNF- $\alpha$  ve IL-17 salınımı endotelial hücre lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi hücre adezyon moleküllerinin de artışına neden olmaktadır. Bu adezyon molekülleri de epitel hücrelerinden IL-8 salınımını uyararak PMN'lerin birleşim epiteli ve diş eti oluğu içersine göçünü hızlandırmaktadırlar. (91)

Bu aşamada oldukça lokalize kalmış olsa da infiltre olmuş alanlardaki kollajenin %60-70'i yıkılmaktadır (13) ve bu durumdan en fazla sirküler ve dentogingival kollajen fibrilleri etkilenmektedir. (126) Kollajen yıkımı, MMP'ler ile ilgilidir. Farklı MMP' ler, enflamasyon başlangıcından sonraki 7 gün süresince ekstrasellüler matriksin remodelasyonundan sorumludur. (127)

Gingivitis gelişimi perivasküler lenfosit /makrofaj infiltrasyonu içermektedir. İnfiltrat baskın olarak CD4: CD:8 oranı 2:1 olan T hücreleri, antijen sunan dentrik hücreler ve fagositik makrofajlardan oluşmaktadır. (64) Sulkuler epitel hücreleri ile birlikte aktif T hücreleri yüksek seviyede MHC sınıf II antijenler açığa çıkartmaktadırlar. Çözülebilir antijen dokuya girdiğinde yerleşik Langerhans hücreleri tarafından alınır ve antijene özgü T hücrelerinin duyarlı olduğu çevresel lenf nodlarına taşınmaktadırlar. Bu hücreler daha sonra antijenin bulunduğu bölgeye geri dönmektedirler. Burada dentrik hücrelerin antijen sunmasından sonra aktif hale gelerek makrofajlarla birlikte plak biyofilmiyle denge oluşturmaktadırlar. (10,66,124)

Gingivitis gelişimi iyi kontrol edilebilen bir immünolojik yanıt olarak kabul edilmektedir. Stabil lezyon içersinde kollajenin parçalanması ataşman kaybı ile sonuçlanmazken, plak uzaklaştırıldığı zaman diş eti dokularında tamir ve remodelasyon görülmektedir. (55)

### *Yerleşmiş lezyon*

Plak birikiminin başlangıcından 2-3 hafta sonra ortaya çıkan gingivitisin son aşaması olan yerleşmiş lezyon, erken lezyondan artmış oranda B hücre ve plazma hücreleri ile ayırt edilebilmektedir. (117) Yerleşik lezyonda bulunan B hücreleri

ağırlıklı olarak IgG1 ve IgG3 alt sınıfında yer almaktadırlar. Yerleşmiş T hücre lezyonu stabil kalırken B hücre /plazma hücre lezyonu ilerlemekte ve periodontal cep oluşumuna yol açmaktadır. (105) Bağ dokusundaki yıkım nedeniyle birleşim epiteli apikale doğru göç etmekte ve bağlantı epiteli cep epiteline dönüşmektedir. Rete-pegler çevredeki bağ dokusu içine doğru gelişmektedirler. (117) Cep epiteli yer yer ülser olup geçirgenliği arttığından mikroorganizma ürünlerinin alttaki bağ dokusuna geçmesi kolaylaşmaktadır. Bağlantı epitelinin diş üzerinden ayrılmaya başlaması biyofilmin daha apikale yerleşmesine olanak sağlamaktadır. (55)

Kronik gingivitis tablosu olarak da bilinen yerleşmiş lezyonda kan damarları tıkanır ve kan o bölgede birikir. Venöz dönüş bozulmuş ve kan akışı yavaşlamıştır. Bu durum diş etlerinde lokalize anoksi gelişmesiyle sonuçlanır. Eritrositler bağ dokusu bölgesinde damar dışına çıkar ve içeriğindeki hemoglobinin parçalanmasıyla koyu kırmızı renk almış diş etlerine mavimsi renk değişikliği eklenir. (128)

Yerleşmiş lezyonu ayıran en önemli özellik, baskın enflamatuvar hücre tipi haline gelen plazma hücrelerinin sayısının artmasıdır. Plazma hücreleri derin bağ dokusunu, kan damarlarının çevresini ve kollajen lif demetlerinin arasını istila etmektedir. (129) Enzim kolajenaz aktivitesinde de artış gerçekleşmiştir. (130) Cep epitelinin geçirgenliğindeki artış ve ülserasyonları mikrobiyal ürünlerin geçişini önemli miktarda kolaylaştırarak IL-1, TNF- $\alpha$  ve PGE2 gibi enflamatuvar sitokinlerin sürekli üretilmesine yol açmaktadır. Enflamatuvar sürecin devam etmesi, bağ dokusu ve kemikte yıkımla sonuçlanmaktadır. (131) Enflamatuvar infiltrat fibröz doku bandı tarafından sarılmaktadır. (55)

Yerleşmiş lezyon kendini iki farklı şekilde göstermektedir: Biri aylarca ya da yıllarca ilerleme kaydetmezken, (55) diğeri giderek daha aktif hale gelerek yıkıcı lezyonlara dönüşmektedir. Ek olarak, yerleşmiş lezyonlar, başarılı periodontal tedavi sonrası tersine çevrilebilmektedir. Flora, yıkıcı lezyonlarla ilişkili formdan periodontal sağlıkla ilişkili forma dönerken, plazma hücrelerinin oranı azalmakta, lenfosit oranı artmaktadır. (132)



### 2.4.3. Kronik Periodontitisin Histopatogenezi

#### *İlerlemiş lezyon*

Temelde yerleşmiş lezyonla aynı hücresel yapılanma ve özelliklere sahiptirler fakat ilerlemiş lezyonda klinik ve histolojik açıdan belirgin bir ataşman kaybı söz konusudur. (117)

Mikroskopik olarak, diş etinde fibrozis bulunmaktadır. Enflamatuvar ve immünopatolojik doku hasarının yaygın belirtileri vardır. (117) İlerlemiş lezyonda bağ dokusunda plazma hücreleri baskınken, nötrofiller de bağlantı epitelindeki hakimiyetlerini sürdürmektedirler. (16) Fibroblastlar IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve PGE2 gibi enflamatuvar sitokinler tarafından uyarılarak öncelikli amacı ekstrasellüler matriksi yıkmak olan MMP'leri üretmektedirler. (25) Geri dönüşümsüz ataşman kaybı ve kemik yıkımı histolojik ve klinik olarak gözlemlenebilir. Enflamatuvar lezyon daha derin dokulara ilerleyerek alveol kemiği etkilemektedir. (16) Ancak infiltrate olmamış fibröz bant krestal kemiğin hemen yanında yer almaktadır, ilerleyici lezyonu sararak çevre dokulardan ayırmaya devam etmektedir. (55)

### 2.5. Kronik Periodontitiste B Hücreleri

Periodontitis, karakteristik olarak büyük oranda B ve plazma hücrelerini içeren bir lezyondur. B hücreleri spesifik antijenler ya da poliklonal aktivatörler tarafından harekete geçirilmektedirler. *P. gingivalis*, *A.a* ve *F. nucleatum* 'u kapsayan bazı periodontopatojenler önemli ölçüde B hücre aktivasyonu gerçekleştirmektedirler. (80)

Mitoz geçiren B hücrelerinin plazma hücresi veya bellek hücresine dönüşümü dış ortamdan gelen pek çok maddeden etkilenmektedir. Burada en önemli nokta B-hücresinin yüzey IgG reseptörlerinin antijenle olan etkileşimleri sonucunda antijene spesifik antikor üretimi gerçekleşmesidir. Bazı durumlarda B hücresi diğer faktörler tarafından da aktive edilir. Bakteri hücre duvarı bileşenleri (LPS) veya uyarılmış mitojenler gibi faktörler poliklonal B lenfosit aktivatörleri olarak

adlandırılmaktadırlar. B hücreleri periodontal hastalık patogeneğinde rol alan pek çok efektör molekül salgırlar. Sentezlenen en önemli molekül Ig'lerdir. (133) Periodontal dokularda üretilen öncelikli immünoglobülin IgG'dir, bunu IgM ve IgA izlemektedir. (59)

Periodontal hastalığı olan bireylerin serum ve DOS'unda *P. gingivalis* ve *A. a'*ya karşı yüksek antikor titreleri saptanmış olmasına karşın hastalık aktivitelerindeki rolleri henüz aydınlatılamamıştır. (59) Yüksek antikor yanıtının hastalık ilerlemesini durdurup, bakteriyel temizleme sağladığı kabul edilmektedir. (88) Ancak periodontal hastalıklarda antikorların biyofilmlerin içine girip subgingival enfeksiyonu elimine ettiğine yönelik bir kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca PMN'ler de biyofilme girememektedirler. Bakteriyel ürünlere karşı üretilen spesifik antikorların subgingival biyofilmi ortadan kaldırmak yerine hastalığı kontrol altında tutucu bir işlevlerinin olduğu düşünülmektedir. (55)

## **2.6. Sitokinler**

Sitokinler immün ve enflamatuvar yanıtları yöneten çözümlür proteinler olup, lökositlerin kendi aralarında ve diğer hücrelerle iletişiminden sorumlu sinyal molekülleridir. (112) Sitokinler dışarıdan gelen uyarılar sonucunda oldukça düşük miktarlarda üretilseler de hedef aldıkları hücre yüzeylerine yüksek bir afiniteyle bağlanırlar. Sitokinler üretildiği hücreyi etkileyerek otokrin, bitişindeki komşu hücreleri etkileyerek parakrin ya da salgılandıkları bölgenin uzağındaki hücreleri etkileyerek endokrin etki gösterebilirler. (112) Belli bir sitokin, çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi göstermektedir. (108) Hücrelerin yaşamasını, çoğalmasını, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını kontrol eden sitokinler, etkilerini hedef hücrelerdeki belirli membran reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir ve hücre içi iletişimi başlatırlar. Hedef hücrelerde gen ekspresyon değişimine neden olan sitokinler, hedef hücrelerin yeni fonksiyonlar geliştirebilmesine ve çoğalmasına olanak sağlarlar. (134) Sitokinlerin temel fonksiyonları bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesidir. (108)

LPS gibi bakteriyel bir yapı taşının TLR veya başka bir mikroorganizma algılayıcı yapılarca tanınması birçok immün sistem hücresinden sitokin salgılanmasına yol açmaktadır. (114) Doğal immün yanıtta bu hücreler çoğunlukla makrofajlar ve dentrik hücreler iken, kazanılmış immün yanıtta ise yardımcı T hücreleridir. (112)

Periodontitis spesifik bakterilere karşı, IL-1, IL-6, IL8, IL-10, IL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin ve enflamasyon medyatörlerinin salınımını kapsayan lokal konak yanıtıyla gelişmektedir. (135) Enflamasyon kaynaklı üretilen sitokinler kendilerine karşı oldukça duyarlı olan epitel, diş eti, periodontal ligament ve kemik hücrelerini etkileyerek enflamasyon ve doku yenilenmesi süreçlerinde aktif rol oynamaktadırlar. (108) Enflamatuvar hücreler ortamda bulunan biyoaktif moleküller ve MAMP'lar tarafından aktive edildikten sonra, periodonsiyumdaki dokuların homeostazını etkileyen çeşitli enflamasyon medyatörleri üretilir. (21) Periodontal dokulardaki enflamatuvar uyarılara yanıt olarak hastalıklı alanlarda yoğun olarak bulunan nötrofiller, monositler/makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositleri tarafından TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-11 ve IL-17 gibi proenflamatuvar sitokinler ile PGE2 gibi periodontal kemik remodelasyonunda patolojik sonuçlara yol açan çeşitli sinyal molekülleri üretilmektedir. (136)

Enflamatuvar yanıtın net etkisi proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile belirlenir. IL-4, IL-10, IL-13, IL-16, interferon- $\beta$ / $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-1ra, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi sitokin yapısındaki moleküller antienflamatuvar süreçleri düzenlemektedirler. (137)

Sitokin aktivitesine sahip olmasına karşın henüz tanımlanmamış birçok molekül olduğu düşünülmektedir. İnsan genomunda tanımlanan birçok gen bilinen herhangi bir fonksiyonu olmayan proteinleri kodlamaktadır. (138) Bağışıklık tepkilerine aracılık eden birçok reseptörün tanımlanmamış ligandlara sahip oldukları bilinmekle birlikte, bu ligandların birer sitokin oldukları düşünülmektedir. (139)

Sitokinler, kendi seviyelerinde gerçekleşen değişimler ile diğer biyokimyasal sistemler ile iletişime girmektedir. Bu iletişim, immün yanıtlar üzerinde önceden tahmin edilemeyen etkiler yaratmaktadır. Sitokinlerin iletişim fonksiyonu, bu medyatörlerin çeşitliliği ve karmaşıklığının tanımlanmasıyla ortaya çıkarılmıştır.

(105) Periodontal patojenlere karşı immün yanıtların sürdürülmesinde ve hastalığın ilerlemesinde bireysel farklılıklar bulunmasının bu prensip ile açıklanabileceği düşünülmektedir. (108) Sitokinler, periodontal hastalığa karşı immün yanıtların başlatılması, organizasyonu ve sürdürülmesinde merkezi role sahip olup, önemli tanısal hedefler olarak gösterilmektedir. (60) Bununla birlikte literatürde periodontal hastalığıdaki sitokin profiline ilişkin çok sayıda çalışma bulunmasına karşın, yayınlarda bu konuyla ilgili kesin bir açıklama hala bulunmamaktadır. Sitokin profiliyle ilgili raporlarda değişkenliklerin bulunmasının bir nedeni olarak periodontal hastalığın tanımlanmasında ve özellikle de aktif olarak ilerleyen hastalık alanlarının belirlenmesinde karşılaşılan güçlükler gösterilmektedir. (16)

Periodontal hastalıklarla ilişkili sitokin profili *in vivo* değişkenlik göstermekle birlikte, hem Th1 hem de Th2 tipi sitokinleri içermektedir. Enflamasyonlu gingival dokularda yer alan makrofajlarda IL-1 $\beta$ , IL-8 ve TNF- $\alpha$  mRNA'sı saptanırken, periodontal yıkım gerçekleşen dokularda ayrıca Th2 sitokini olan IL-4 ve pleiotropik bir protein olan IL-6 da gözlenmektedir. (114)

Aktif kemik yıkımı görülmeksizin yalnızca marjinal diş eti dokularında enflamasyon bulunan gingivitis veya aktif kemik yıkımının gerçekleştiği periodontitis gibi farklı tipteki her bir periodontal hastalığın karakteristik bir sitokin profili bulunmaktadır. (82) Buradan yola çıkılarak, Th1 tipi sitokinleri genellikle gingivitis; Th2 sitokinler ise periodontitis lezyonlar ile ilişkilendirilmiştir. (114) Fakat bu ayırım net değildir. Th1 ve Th2 sitokinlerinin her ikisi, hem gingivitis hem de periodontitisten etkilenen dokularda üretilebilmektedir. Baskın sitokin profilinin gerçekte doku yıkım aktivitesini yansıtıyor olduğu öne sürülmektedir. (108) Öncelikli hedefi bakterileri ve bakterilere ait metabolik yan ürünleri azaltmak olan geleneksel periodontal tedavinin IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın seviyelerinde belirgin bir azalmayla sonuçlandığını rapor eden çalışmalar, sitokinlerin periodontal hastalığın ilerleyişine aracılık eden biyolojik medyatörler oldukları görüşünü desteklemektedirler. (140) İmmün ve enflamatuvar süreçler başlatıldıktan ve kompleks sitokin ağı kurulduktan sonra, MAMP'lara veya konak kaynaklı sitokinlere bir yanıt olarak; periodonsiyumun hem mineralize hem de mineralize olmayan dokularının parçalanmasında doğrudan rol oynayan çeşitli enflamatuvar moleküller üretilmektedir. (21)

Sitokinlerin çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. Fonksiyonlarına göre sitokinlerin sınıflandırılması Tablo-1’de gösterilmiştir.(141)

**Tablo 1:** Fonksiyonlarına göre sitokinlerin sınıflandırılması (141)

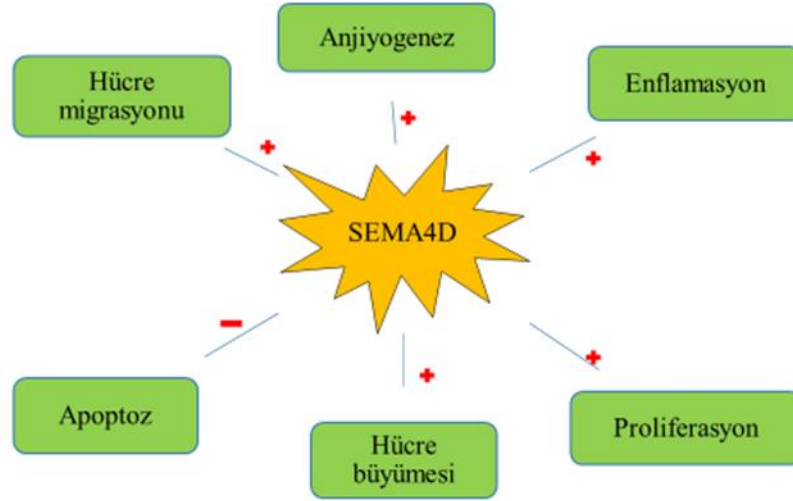
<b>Kemotaktik</b>	IL-8, MCP-1
<b>Pro-enflamatuvar</b>	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,IL-6, IL-17,IL-2 ,IL-3
<b>Anti-enflamatuvar</b>	IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13
<b>Büyüme faktörleri</b>	PDGF, EGF, FGF, IGF, VEGF
<b>İmmüno-regülatör</b>	IFN- $\gamma$ , IL-2, 4, 5, 7

### 2.7. Semaforin 4D (SEMA4D)

Semaforinler ilk olarak akson rehberlik faktörleri olarak tanımlanan yapısal özelliklerine göre 8 alt sınıfa ayrılmış 20’ den fazla üyeden oluşan bir protein ailesidir. (35) Araştırmalar, bu proteinlerin immün yanıtların düzenlenmesi, (41,142) anjiyogenez, (143) tümör metastazı (144) ve kemik metabolizması (38,42) gibi birçok fizyolojik sürece dahil olduklarını göstermektedir. Çeşitli yönlerden immün yanıtlara karışan semaforinler "immün semaforinler" olarak adlandırılmaktadır. (145) Ayrıca hem sinir hem de immün sistemler üzerindeki fonksiyonları göz önünde bulundurularak son zamanlarda "nöroimmün semaforinler" terimi de kullanılmaya başlanmıştır. (73,145) İmmün semaforinlerin multipl skleroz, hava yolu hipersensitivitesi, Wegener granülomatozu ve RA gibi immünolojik bozukluklarda önemli roller oynadığı rapor edilmiştir. (9,10) İmmün semaforinlerin, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde oynadığı kritik rollerin belirlenmesi bu molekülleri birçok hastalık için olası terapötik hedef haline getirmiştir. (35)

SEMA4D / CD100, bağışıklık sisteminde rol aldığı gösterilen ilk semaforindir. (35) Semaforinler üzerine yapılan öncü çalışmalar SEMA4D’nin büyük oranda T hücrelerinden salındığını ortaya koymaktadır. (142,146) SEMA4D,

B hücre aktivasyonu ve B hücrelerinden antikor üretiminin uyarılmasını arttırmaktadır. (35) Dendritik hücrelerden de salınan SEMA4D, antijene spesifik T hücrelerinin desteklenmesinde (145) ve monositlerin sitokin üretimini uyarılmasında (39) yer almaktadır. Ayrıca SEMA4D, epitel bütünlüğünün düzenlenmesindeki retrograd sinyallere aracılık etmektedir. (147) (Bkz. Şekil 2)



Şekil 2: Semoforinlerin işlevleri (35)

SEMA4D'nin membrana bağlı ve fonksiyonel olarak çözünebilen iki formu belirlenmiştir. (148) Bununla birlikte SEMA4D'nin sinir, immün, endotel ve epitel hücreleri üzerindeki etkilerine aracılık eden, Plexin B1 / B2 reseptörlerini yanı sıra (37) CD72 reseptöründe tanımlanmıştır. (42)

Semoforinlerin proenflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IL-6) üretiminin güçlendirilmesi yoluyla enflamasyonu şiddetlendirdikleri bilinmektedir. SEMA4D'nin çok sayıda otoimmün hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir. (35) SEMA4D'nin immün yanıt ve nöroinflamasyonun düzenlenmesindeki kritik rollerinin araştırıldığı bir çalışmada SEMA4D eksikliği olan farelerin, deneysel otoimmün ensefalomyelit gelişimine direnç gösterdikleri belirtilmektedir. (37) Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada deneysel otoimmün artirit modelinde anti-SEMA4D antikor tedavisinin otoimmün artiriti baskıladığı ve proenflamatuvar sitokin üretimini azalttığı rapor edilmiştir. (149) RA'li hastaların

sinovyal sıvı ve serumlarındaki SEMA4D sitokin seviyelerinin osteoartritli (OA) hastalarla ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, RA'lı hasta grubundaki SEMA4D seviyelerinin her iki gruba göre anlamlı miktarda yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmada RA' da hastalık aktivitesini gösteren Hastalık aktivite skoru ile SEMA4D seviyelerinin doğrudan ilişkili olduğu da rapor edilmiştir. (150)

SEMA4D' nin optimal bir Th2 yanıtının gerçekleşmesi için gerekli temel moleküllerden biri olduğu da belirtilmektedir. (35) SEMA4D geninde defekt oluşturulmuş fareler, doğal fenotipli fareler (kontrol) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubundaki farelerle aynı alerjen ajana maruz bırakılan SEMA4D gen defektli farelerde eozinofilik akciğer enflamasyonda belirgin bir azalma olduğu rapor edilmiştir. Azalan alerjik enflamatuvar yanıt, azalmış bronkoalveolar lavaj sıvısı, IL-5, IL-13 ve TGF-1 $\beta$  düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. SEMA4D, Th2 kaynaklı akciğer patolojisinin önemli düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır. (151) Ayrıca lenfosit aktivasyonundan sonra doğal olarak üretilen çözünebilir formdaki SEMA4D'nin B hücrelerinde etkili bir kostimülatör fonksiyona sahip olduğu bildirilmektedir. (151)

SEMA4D'nin proanjijojenik aktivitesi birçok yeni çalışmada gösterilmektedir. (143,144,149) Endotel hücreleri üzerinde sentezlenen Plexin B1 reseptörünün SEMA4D molekl ile birleşmesi, endotel hücre migrasyonuna ve tümör kaynaklı anjiyogenezise aracılık etmektedir. (152) Kemik iliği hücreleri tarafından üretilen SEMA4D'nin kan damarı olgunlaşmasının yanı sıra, tümör büyümesine katkıda bulunduğu da bildirilmektedir. (147) İleri solid tmrl hastalara anti-SEMA4D antikor enjeksiyonu ile yapılan yeni bir klinik araştırmada, hastalık ilerlemesi olmaksızın hastanın hayatta kalma oranı ile ilgili umut verici sonuçların elde edildiği rapor edilmektedir. (153)

Semaforinler osteoklast ve osteoblast hücreleri arasında oluşan hücre-hücre iletişimi ile doğrudan ilişkili moleküllerdir. (38,42,154) Genetik bir hayvan çalışmasından elde edilen veriler osteoklastlardan salınan SEMA4D'nin osteoblastlarda yer alan Plexin-B1 reseptörü aracılığıyla kemik oluşumunda anahtar düzenleyici olarak görev aldığını göstermiştir. (39) SEMA4D'nin osteoblastlar

üzerindeki reseptörü Plexin-B1'e bağlanması, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sinyalini bastırıp, osteoblast hareketliliğini artırarak kemik oluşumunu inhibe etmektedir. (38) SEMA4D'nin aşırı salınımı osteoblast olgunlaşmasını baskılamaktadır. Ayrıca SEMA4D osteoblastların hareketliliğini arttırarak bu hücreleri kemik remodelasyon alanından uzaklaştırmaktadır. Böylece kemik remodelasyonu döngüsünü önemli ölçüde değiştirmektedir. (39) Osteoklastlardaki SEMA4D salınımı engellenmesi osteoblastlarda anlamlı derecede yüksek alkalen fosfataz, mineralizasyon ve kemik diferansiyasyon aktivitesinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Ayrıca deney hayvanlarına uygulanan anti SEMA4D antikor tedavisinin postmenopozal osteoporoz modelindeki kemik kaybını önemli ölçüde önlediği rapor edilmiştir. Bu nedenle SEMA4D araştırmacılar tarafından kemik kitlesini arttırıcı ilaçların geliştirilmesi için yeni bir terapötik hedef olarak gösterilmektedir. (39,155) Oral kavitede semaforinlerin salınımı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır.

### ***2.8. Periodontal Hastalıklarda Otoimmünite***

Normal bir immün sistem çok sayıda farklı mikroba karşı yanıt oluştururken bireyin öz antijenlerine karşı yanıt oluşturmamaktadır. (112) Öz antijenlerle karşılaştığında lenfositlerin yanıt vermemesi olarak da bilinen immün toleranstan sorumlu mekanizmanın bozulması nedeniyle organizmanın kendine ait bileşenlerine karşı bir immün yanıt oluşturması otoimmünite olarak tanımlanmaktadır. (156) 1965 yılında, Brandtzaeg ve Kraus tarafından immünglobülin üreten plazma hücrelerinin periodontal lezyon alanlarında gösterilmesiyle, adaptif immünitenin periodontal hastalığın patogeneze karıştığı ilk kez gösterilmiştir. (157) Daha sonra yapılan çok sayıda araştırma sonucunda otoimmünitenin periodontal hastalığın bir özelliği olduğu anlaşılmıştır. (158) Otoreaktif T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), ısı şok proteinleri, otoantikorlar ve genetik faktörlerin periodontal hastalığın otoimmün bileşeni üzerinde önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir. (159)

Periodontal hastalıkta otoimmünitenin rolünü belgeleyen hem hayvan hem de insan çalışmaları bulunmaktadır. Çalışmalarda çoğunlukla kollajene karşı gelişen



otoantikörlerin varlığı bildirilmektedir. (160) Antikollajen tip 1 ve tip 3 antikörler periodontitisli hastaların diş eti örneklerinde gösterilmiştir. (161) Gingival fibroblastların bozulmuş kollajeni fagosite edebildikleri bilinmektedir. Antikollajen antikörlerinin bu fagositoz olayını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. (55) Bunun yanı sıra, yapılan bir araştırmada tip 1 kolajene özgü T hücre klonları periodontitisli hastaların enflamasyonlu dokularında tespit edilmiştir. (162) Periodontal hastalıklı bireylerin T hücre popülasyonundaki azalma spontan lenfoblastik proliferasyonun B hücre komponentinde bir artışa neden olur. (159)

Periodontal hastalıkta *P. gingivalis*'in GroEL'i (bakterilerde protein katlanmasından sorumlu bir protein) ve insan ısı şok proteini 60 arasında çapraz reaktivite olduğu bildirilmektedir. (158) Isı şok proteini 60'ın yanısıra *P. gingivalis*'e ait çapraz reaktif T hücrelerinin de periodontitis lezyonlarında biriktiği gösterilmiştir. (114) Bu veriler, ısı-şok proteini 60'a hem hücre aracılı spesifik bir immün yanıt gelişmesinin hastalık sürecinde önemli rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. (114)

CD1d1, majör doku uyumluluk kompleksi antijenlerine benzeyen moleküllerden oluşan bir protein ailesidir. Klasik majör doku uyumluluk kompleks ürünlerinin aksine, fare ve insan CD1d1 molekülleri glikolipid antijenlerini sararak onların doğal öldürücü T hücrelerine sunulmasını sağlar. (163) Doğal öldürücü T hücrelerinin incelendiği immünohistolojik bir çalışmada, doğal öldürücü T hücrelerinden salınan Va24-JaQ adlı T hücre reseptör frekansının periodontitis lezyonlarında, gingivitisli dokular veya periferik kana kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Doğal öldürücü T hücreleri aynı zamanda CD1d + hücreleri ile ilişkili görünmektedir ve bu hücrelerin periodontal hastalıkta düzenleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir. (114)

Diyabetik hastalarda periodontitis gelişme riskinin yüksek olduğu günümüzde iyi bilinmekle birlikte bu duruma yol açan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Mahamed ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada, insan tip 1 diyabeti taklit eden deneysel fare diyabet modelinde, CD4 + T hücrelerinin oral mikrobiyal saldırılar karşısında hiperaktif bir tepki gösterdiği bildirilmektedir. (164) Bu verilerin

diyabetik hastalarda periodontitis gibi mikrobiyal enfeksiyonlara yatkınlığın potansiyel nedenlerinin açıklanmasına ışık tutacağı düşünülmektedir. (159)

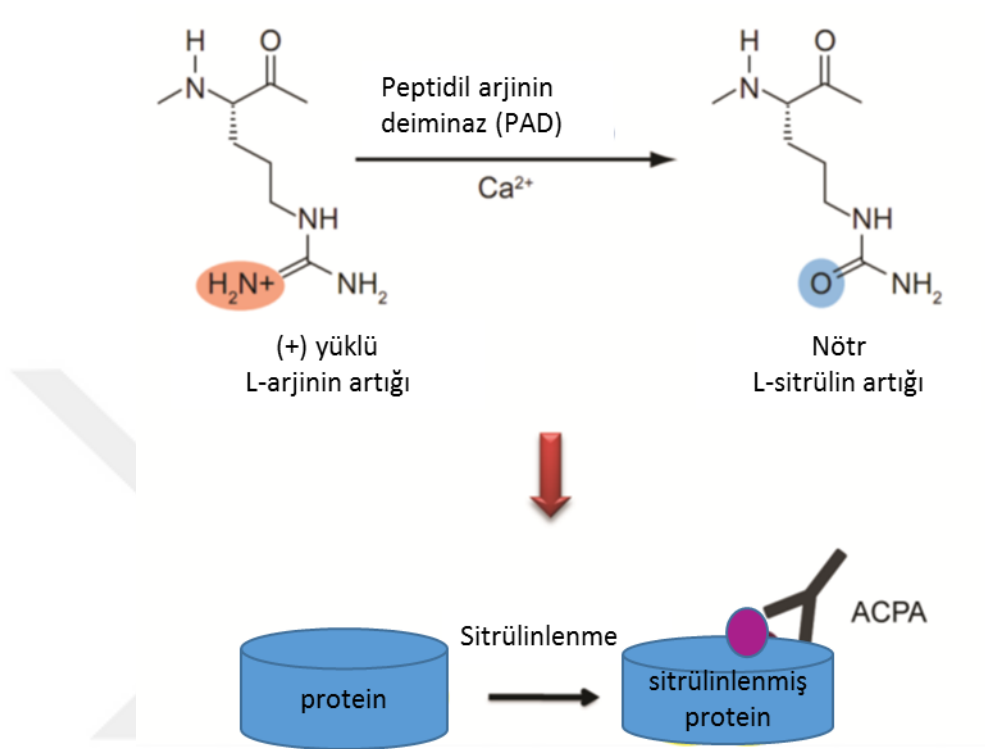
Periodontitis patogenezinde yer alan otoimmünitenin olası nedenleri şu şekilde sıralanmaktadır: (160)

- Antijen sunumuyla bağlantılı molekülerin artmış ekspresyonu
- Değiştirilmiş T yardımcı veya T supresör hücre fonksiyonu
- Belirsiz nedenlerle otoantikorlar üretme kabiliyetine sahip hücrelerin poliklonal aktivasyonu
- Antijenlerin genetik determinantlarının yapısal özellikleri
- Çapraz reaktif antikorların üretimine yol açan öz antijenler ile bakteriyel veya viral çapraz reaktivite
- Genetik yatkınlık faktörleri

### ***2.9. Peptidil-arjinin deiminaz (PAD2)***

PAD' lar, memelilerde PAD1, PAD2, PAD3, PAD4 ve PAD6 olmak üzere beş farklı izoforma sahip kalsiyum bağımlı bir enzim ailesidir. (165) PAD'lar, posttranslasyonel modifikasyonla oluşan proteinler olup, pozitif yüklü proteine bağlı arjinin ve metilarjinin kalıntılarını, nötr olan ve ribozomlarda kodlanmayan sitrülün kalıntılarına dönüştürür. Bu olay sitrülünlenme ya da deiminasyon olarak adlandırılmaktadır. (165) (Bkz. Şekil 3) PAD izoformları özellikle katalitik bölgelerinde oldukça benzer (28) olmakla birlikte, farklı hücre ve dokularda farklı şekilde salınır, farklı fizyolojik rollere sahiptir ve farklı substratlara ilgi gösterirler. (166) Arjinin ve metilarjinin kalıntılarının PAD enzimleriyle sitrülünlenmesi, hedef substratların üçüncül yapısını etkiler ve protein-protein etkileşimlerini değiştirir. Bunun sonucunda çeşitli hücresel süreçler etkilenir. (165) Proteinlerin sitrülünlenmesi üzerine yapılan çeşitli araştırmalardan edinilen bulgular, PAD'ların ve dolayısıyla protein sitrülünlenmesinin genel olarak enflamasyon ile ilişkili olduğunu ve RA, multipl skleroz, sistemik skleroz, Alzheimer hastalığı, sedef hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı da dahil olmak üzere birtakım otoimmün hastalıklarda ve enflamatuvar koşullarda seviyelerinin arttığını göstermektedir. (28,35) Ayrıca

literatürde hayvanlarda ve insanlarda görülen birçok karsinom türünde PAD 'ların çeşitli rolleri olduğuna dair birçok yeni bilgi ortaya çıkmaktadır. (165)



Şekil 3: PAD tarafından arjininin sitriline dönüştürülmesi ve ACPA oluşumu (167)

Anti sitrülünlenmiş protein antikorları (ACPA), RA için oldukça spesifikdir ve RA etiyojisinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. (167) ACPA'ların, PAD2 tarafından sitrülünlenmiş özantijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluşturduğu (152) ve bu komplekslerin sinoviyal makrofajlara bağlanmasının PAD2 salınımını arttırdığı düşünülmektedir. (168) Kompleman sistemi de aktive eden bu immün komplekslerin, ACPA üreten B hücrelerinin, plazma hücrelerine diferansiyasyonunu uyararak (169) T hücrelerine öz antijenlerin sunumunu da artırabileceği öne sürülmektedir. (28)

PAD'ların ve sitrülünlenmiş proteinlerin RA patogeneziindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, araştırmacılar ACPA'lar ve otoreaktif T hücreleri tarafından tanınan sitrülünlenmiş öz antijenlerin genel olarak enflamasyonla ilişkili olduğu konusunda hemfikirdirler. (28,170,171) RA'ya eşlik eden enflamasyon, pro-enflamatuvar uyarılar ve artmış hücre ölümünün protein sitrülünlenmesinin oluşmasına izin verdiği düşünülmektedir. (28) Hücre membranlarının bozulması

sonucu hücre içinden hücre dışına ya da tam tersi yönde gerçekleşen kalsiyum akışının ortamdaki kalsiyum içeriğini PAD'ların katalitik aktiviteye sahip olmasına yetecek kadar yükseltmesiyle sonuçlanacağı ve bu durumun intrasellüler veya ekstrasellüler sitrülünlenme olaylarının gerçekleşmesine neden olacağı öne sürülmektedir. (146,169)

PAD2' nin ayrıca, bir hücre iskelet elemanı olan vimentini makrofajlarda sitrülünleyerek, hücre iskeletinin parçalanmasına ve sonunda hücrelerin apoptozise gitmesine neden olduğu bildirilmektedir. Vimentinin sitrülünlenmesi immün ve tümör hücrelerinin migrasyonunu etkilediği saptanmıştır. Ayrıca PAD2' nin IKKg adlı bir proteini sitrülünleyip, NF-kB aktivitesini baskılayarak makrofaj sitokin sinyalini değiştirdiği bulunmuştur. Bu şekilde IKKg sitrülünlenmesinin tümörle ilişkili makrofajlar ve kanser hücreleri arasındaki karşılıklı iletişimi etkilediği düşünülmektedir. (165)

Sitrülünlenmiş proteinler ve intrasellüler PAD2 seviyesinin sinovyal sıvıdaki ACPA seviyeleriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir. (172) Ekstrasellüler bir protein olan sitrülünlenmiş fibrinojen, RA hastalarının sinovyal sıvılarında tespit edilmiş, ancak OA hastalarında tespit edilememiştir. (173) Yapılan *in vitro* bir çalışmada hücresiz sinovyal sıvının, fibrinojenin etkili bir şekilde sitrülünlenmesini sağlayabilecek enzimatik aktiviteye sahip PAD2' yi içerdiği gösterilmiştir. (166) Ayrıca Kinloch ve ark. yaptıkları klinik çalışmada PAD2, PAD4 ve sitrülünlenmiş proteinlerin RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında mevcut olduğunu, ancak osteoartritli hastalarınkinde olmadığını bildirmişlerdir. (170) RA ve osteoartritli hastalar üzerinde yapılan başka bir klinik çalışmada, ACPA-pozitif RA'lı hastaların hücresiz sinovyal sıvı örneklerindeki PAD2 seviyelerinin, ACPA-negatif RA'lı hastalar ve osteoartritli hastalarınkilerle karşılaştırıldığında anlamlı miktarda fazla olduğu rapor edilmektedir. Aynı çalışmada sinovyal sıvıdaki PAD2 seviyeleri ile RA hastalık aktivite skorlarının ve serum ACPA seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmektedir. (169)

Foulquier ve ark. hem OA'da hem de RA 'da sinovyal sıvıdaki PAD2 seviyelerinin lökosit sayıları ile pozitif korelasyona sahip olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle araştırmacılar sinovyal sıvıda çeşitli lökosit alt grupları tarafından

üretileen ekstraselüler PAD2 seviyelerinin, enflamasyonlu eklemlerdeki lökosit sayısını yansıtabileceğini öne sürmektedirler. (174)

Posttranslasyonel modifikasyon yoluyla oluşan proteinlerin RA' daki otoantijenlerin kaynağı olduğunun anlaşılmasından sonra, ACPA'ların RA için sensitif ve spesifik belirteçler oldukları keşfedilmiştir. ACPA, RA hastalarının yaklaşık % 70'inde bulunur, hastalık ilerlemesi ile ilişkilidir. Hatta hastalığın klinik başlangıcından yıllar önceden saptanabilir olduğu söylenmektedir. (175)

İnsan parazitik prokaryotik organizmalar arasında *P. gingivalis* kendine ait PAD (pPAD) ürettiği ortaya konmuş tek canlıdır. (176) *P. gingivalis*, hem yeni epitoplara yaratarak konak proteinlerini, hem de kendine ait proteinleri değiştirme potansiyeline sahiptir. Böylelikle *P. gingivalis*, moleküler taklit ve epitop yayılması yoluyla otoimmüniteyi tetiklemektedir. Kemirgen artrit modelinde hem insan PAD enzimi hem de pPAD ile süitrülenlenmiş aenolaz ile ayrı ayrı aşılama yapıldığında her iki grupta da da benzer patolojinin gerçekleştiği izlenmiştir. (176) Dolayısıyla konağa ait proteinler, konağa ait PAD veya pPAD'ın herhangi biri tarafından sitrülenlendiğinde, sitrülenlenmiş konak proteinlerine komşu proteinlere karşı da immün tolerans kaybedilerek (epizod kayması yolu) ACPA oluşumu gelişir. Sitrülenlenmeyle modifiye duyarlı bir bireyde, bir sonraki tetikleme RA'ya neden olabilir. (176)

Hem insan PAD' ları (PAD I-IV), hem pPAD, hem de sitrüllenlenmiş proteinler RA olmaksızın ağız mukozasında ve periodonsiyumda saptanmışlardır. (30)

ACPA pozitif RA hastalarının ACPA negatif RA hastalarına göre orta ve şiddetli periodontitis geçirme olasılıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. (177) Bu nedenle, periodontal hastalıkların immüntoleransı ihlal edeceği ve otoimmüniteyi etkileyebileceği yönünde göstergeler bulunmaktadır. Bununla birlikte, periodontitis, sitrülenlenme, ACPA ve otoimmünite arasındaki ilişki tamamen açık değildir. (61)

ACPA'nın ilk defa 1964'te bukkal epitel hücrelerinde keşfedilmesinin ardından (178) ağız boşluğunda periodontal epitelin de sitrülenlenmiş proteinleri içerebileceği düşüncesine dayanılarak periodontitisin, ACPA oluşumunu

uyarabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. (179) Yakın zaman önce, RA'da periodontitis varlığının ACPA pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (177) Periodontitisin ACPA oluşumunu uyardığını destekleyen başka kanıtlar da bulunmaktadır. Birincisi, hem periodontitis hem de ACPA oluşumu sigara (63,180) ve ortak HLA-DR4 epitopu gibi benzer çevresel ve genetik risk faktörlerini paylaşmaktadır. (43) İkincisi, periodontitiste çok önemli bir patojen olan *P. gingivalis*, bir pPAD enzimini içerdiği bilinen tek bakteridir. (176) Sitrülinlenmiş proteinlerin oluşumu PAD enzimleri tarafından katalize edilir. Bu nedenle, *P. gingivalis* tarafından oluşturulan pPAD, sitrülinlenmiş protein oluşumuna neden olabilir. Bu proteinlere karşı bir antikor tepkisi ortaya çıkarabilir. (30) Dahası, sitrülinlenmiş a-enolaz peptid 1, RA'da önemli bir otoantijen olarak düşünülmektedir. Bu immünodominant peptid periodonsiyumda *P. gingivalis* tarafından sitrülinlenmiş a-enolaz ile % 82 benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla, sinoviyal sıvıda bulunan sitrülinlenmiş a-enolaza karşı ACPA yanıtı, periodonsiyumda *P. gingivalis* 'ten üretilen sitrülinlenmiş a-enolaz ile uyarılabilir. (181) *P. gingivalis* 'e karşı antikor titreleri, RA hastalarının ACPA titreleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. (34) Bu durum *P. gingivalis* 'in PAD yoluyla enolazı sitrülinleyerek veya başka bir şekilde ACPA oluşumuna neden olduğuna işaret etmektedir. Periodontitisin ACPA oluşumunun uyarıcısı olduğuna yönelik üçüncü bir kanıt da, periodontitiste otoantikor oluşumunun sık görüldüğü gerçeğidir. Çarpıcı biçimde, periodontitiste üretilen otoantikorlar temel olarak kollajeni hedef alır. (182) Dahası, sitrülinlenmenin, immün toleransı bozma yeteneği olduğu bilinmektedir. (167) ACPA'lar, iki veya daha fazla farklı sitrülinlenmiş peptidi tanıyabilmektedirler. (183) Bu nedenle, periodonsiyumda başlatılan sitrülinlenmiş kollajene karşı bir otoantikorun (ACPA), sinoviyal sıvıdaki sitrülinlenmiş kollajen ile çapraz reaksiyona girebileceği öne sürülmektedir. (30)

## **2.10. Matris Metalloproteinazlar (MMP)**

Ekstrasellüler matris, hücrelerin bir arada tutulmasını sağlayan, pek çok protein, hormon, proteoglikan ve büyüme faktörleri içeren, hücrelerin özel fonksiyonları gerçekleştirebilmesi için hücre içi sinyal yolları ile etkileşmelerini

sağlayan, birçok biyolojik olayda etkisi olan, hücreler arası boşlukları dolduran karmaşık ve dinamik bir yapıdır. (181) Hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimleri, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu bir takım proteolitik enzim sistemi tarafından düzenlenmektedir. (184) Bu enzimler ekstrasellüler matriks yapısının bütünlüğünü düzenleyerek matriks moleküllerinin oluşturduğu sinyallerin kontrolünde, hücrelerin migrasyonunda, proliferasyonunda, farklılaşmasında ve apoptozisinde temel rol oynarlar. (184)

Matriks metalloproteinazlar (MMP' ler), yaklaşık 28 enzimden oluşan, hücre-matriks kompozisyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan ekstrasellüler proteazlardır. MMP' ler, kollajenleri de içeren ekstrasellüler matriks moleküllerini parçalayabilen çinko bağımlı enzim aileleridir. (27) MMP'ler latent formda salgılanırlar ve moleküler yapılarındaki çinko-sistein bağının ayrılması ile aktifleşirler. (185) Bu durum, nötrofiller tarafından üretilen katepsin G gibi proteazlarla sağlanır. (183) MMP'lerin isimlendirilmesi, her enzimin kendi spesifik substratına sahip olduğu algısına dayanmaktadır; MMP'ler, kollajenazlar, jelatinazlar / tip IV kollajenazlar, stromelisinler, matrilysinler, membran tip metalloproteinazlar ve diğerleri şeklinde sınıflandırılmaktadırlar. (184) (Bkz. Tablo 2)

MMP'ler anti-enflamatuvar özelliklere sahip olan proteinaz inhibitörleri tarafından inhibe edilir. Serumda bulunan kilit rollerdeki MMP inhibitörleri, glikoprotein  $\alpha$ 1-antitripsin ve  $\alpha$ 2-makroglobülin, karaciğer tarafından üretilen ve çok çeşitli proteinazları inaktive edebilen büyük bir plazma proteinini içermektedir. (186) Dokularda bulunan MMP inhibitörleri, metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) olarak adlandırılmaktadır. Bunların arasında periodontal hastalıkta en önemli rolü TIMP-1 almaktadır. (184) TIMP' lar fibroblastlar, makrofajlar, keratinositler ve endotel hücreleri tarafından üretilir. (187) MMP' ler ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması bağ dokusu matriksinin yıkımıyla sonuçlanır. (186) Periodonsiyumda MMP' lerin aşırı ve uzamış salınımı, bağ dokusunun yapısal bileşenlerinin önemli ölçüde parçalanmasına ve dolayısıyla hastalığın klinik belirtilerinin şiddetlenmesine yol açmaktadır. (16) MMP' ler, ekstrasellüler matriksin yıkımı ve yeniden şekillenmesini ilgilendiren birçok fizyolojik ve patolojik olaydan sorumlu enzimlerin başında gelmektedirler. MMP' ler, kanser ve ateroskleroz, romatoid artrit, osteoporöz, multiple skleroz, amfizem, nefrit ve

karaciğer fibrozunda olduğu kadar periodontitisin patofizyolojisinde de önemli rol oynarlar. (185)

**Tablo 2:** Matriks metalloproteinazlar, matriks substratları, biyoaktif substrat ve aktivitesi





<b>Proteaz</b>	<b>MMP numarası</b>	<b>Matriks substratı</b>
Kollajenaz-1	MMP-1	Kollajen tipleri III>I>II,VII,X Jelatin Entaktin Agrekan Tenaskin Bağlantı proteinleri
Kollajenaz-2	MMP-8	Kollajen tipleri I>II>III>VII,X Jelatin Entaktin Tenaskin Agrekan
Kollajenaz-3	MMP-13	Kollajen tipleri II>III>I>VII,X Jelatin Entaktin Agrekan Tenaskin
Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen tipleri I,II,III Jelatin
Jelatinaz-A	MMP-2	Denatüre kollajenler (jelatin) Elastin Fibronektin Kollajen tipleri I,IV,V,VII,X,XI Laminin-5 Agrekan Brevikan Nörokan BM-40 Vitronektin $\alpha$ 2-makroglobülin
Jelatinaz-B	MMP-9	Denatüre kollajenler (jelatin) Elastin Fibronektin Kollajen tipleri I,IV,V,VII,X,XI Laminin Agrekan Vitronektin Bağlantı proteinleri

**Tablo 2:** Matriks metalloproteinazlar, matriks substratları, biyoaktif substrat ve aktivitesi (devamı)

<b>Proteaz</b>	<b>MMP numarası</b>	<b>Matriks substratı</b>
MT1-MMP	MMP-14	Kollajen tipleri I,II,III Jelatin Fibronektin Vitronektin
MT2-MMP	MMP-15	Proteoglikan
MT3-MMP	MMP-16	Kollajen tip III Fibronektin
MT4-MMP	MMP-17	Jelatin Fibrin Fibrinojen
MT5-MMP	MMP-24	Fibronektin Proteoglikanlar Jelatin
MT6-MMP	MMP-25	Jelatin Kollajen tip IV Fibrin Fibronektin Laminin-1 Proteoglikanlar
Stromelisin-1	MMP-3	Agrekan Laminin Fibronektin Kollajenin üçlü heliks yapısı göstermeyen kısımları Tip II,III,IV,V,IX,X,XI Jelatin Entaktin Tenaskin Vitronektin Fibrin/fibrinojen Bağlantı proteinleri Elastin
Stromelisin-2	MMP-10	
Stromelisin-3	MMP-11	Agrekan Laminin Fibronektin

**Tablo 2:** Matriks metalloproteinazlar, matriks substratları, biyoaktif substrat ve aktivitesi (devamı)

<b>Proteaz</b>	<b>MMP numarası</b>	<b>Matriks substratı</b>
Matrilisin	MMP-7	Agrekan
		Laminin
		Fibronektin
		Kollajenin üçlü heliks yapısı göstermeyen kısımları
		Tip II,III,IV,V,IX,X,XI
		Jelatin
		Entaktin
		Tenaskin
		Vitronektin
		Fibrin/fibrinojen
Matrilisin-2	MMP-26	Kollajen tip IV Jelatin Fibronektin Fibrinojen
Metalloelastaz	MMP-12	Elastin
		Fibronektin
		Fibrin/fibrinojen
		Laminin
		Proteoglikan
		Jelatin Vitronektin Myelin bazik protein
RASI, Stomelisin-4	MMP-19	Jelatin
		Fibronektin
		Tenaskin
		Kollajen tip IV
		Laminin
		Entaktin
		Fibrin/fibrinojen
Enamelisin	MMP-20	Amelogenin, Agrekan, COMP
XMMP	MMP-21	Bilinen matriks substratı yok
	MMP-22	
	MMP-27	
CA-MMP	MMP-23A,B	Jelatin
Epilysin	MMP-28	Bilinen matriks substratı yok

MMP' ler sağlıklı dokularda düşük düzeyde sentezlenirler. Çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve proenflamatuvar sitokinler MMP'lerin aktivasyonunu artırır. (185) Sağlıklı dokularda, MMP' ler esas olarak fibroblastlar tarafından üretilir ve

bunlar periodontal bağ dokusunun devamlılığında rol oynar. MMP' leri kodlayan genlerin transkripsiyonu, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler tarafından düzenlenir. (188)

MMP' ler, bağ dokusu homeostazında ve hastalık patogenezinde temel bir rol oynamaktadır ve periodontitisle ilgili geniş biyolojik etkilere sahiptirler. (16) MMP'l er periodontal doku hasarında kilit rol oynamaktadırlar ve periodonsiyumda fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, osteoklastlar, nötrofiller ve makrofajlar tarafından salgılanır. (187) MMP' ler *A.a* ve *P. gingivalis* gibi bazı periodontal patojenler tarafından da üretilir, ancak bakteriyel olarak üretilen bu MMP 'lerin periodontal hastalık patogenezinin katkıları göreceli olarak azdır. Periodontal dokulardaki MMP aktivitesinin büyük bir çoğunluğu konak enflamatuvar hücrelerine aittir. (16)

### 2.10.1. Matriks metalloproteinaz 8

Periodontitisteki baskın MMP' ler MMP-8 ve MMP-9 olup nötrofiller tarafından salgılanmaktadırlar. (27) MMP-8, tip 1, 2 ve 3 kollajenlerin hepsini hidrolize etse de, tip 1 kollajeni diğerlerine göre daha hızlı yıkıma uğratar ve periodontitisteki yıkımın esas kollajenazıdır. MMP-8, kemik iliğindeki PMNL olgunlaşması sırasında sentezlendikten sonra glikozillenir ve spesifik hücre içi granüllerde depolanır. (189) MMP-8 nötrofillerin dışında sitokinle uyarılmış mezenşimal hücreler, gingival fibroblastlar, endotelyal hücreler, odontoblastlar, epitel hücreleri, makrofajlar, kanserli hücreler ve plazma hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından da sentezlenebilmektedir. (189)

MMP' lerin periodontal dokuların yıkımında anahtar medyatör olması nedeniyle, periodontal dokulardaki ve DOS' taki varlığı günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir.(27,187,189,190) MMP-8'in latent formunun gingivitis ile ilişkili olduğu bulunurken periodontitisteki doku yıkımından aktif MMP-8'in sorumlu olduğu gösterilmiştir. (191) Ayrıca periodontitis ve periimplantitisli hastaların DOS'unda baskın MMP olarak PMNL kaynaklı MMP-8 ve MMP-9 olduğu çalışmalarda rapor edilmiştir. (27,190) Periodontitisli bireylerdeki DOS ve diş eti kollajenaz aktivitesinin, sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (23,130,191) Kraft-Neumarker ve ark. generalize kronik periodontitisli hastalardan aldıkları DOS örneklerini ELİSA yöntemiyle incelemişler ve aktif MMP-

8 seviyeleri ile periodontal cep derinliği arasında anlamlı bir ilişki belirlemişlerdir. (192) Konopka ve ark.'nın gerçekleştirdiği 30 generalize kronik periodontitis ve 21 sağlıklı bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada ise, cerrahisiz periodontal tedavinin DOS IL-1 $\beta$ , IL-8 ve MMP- 8 seviyelerine etkisini araştırmışlardır. DOS rnekleri tedavi öncesinde, tedavi sonrası 1. ve 4. haftada alınarak ELİSA ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde kronik periodontitis grubunda IL-1 $\beta$ , IL-8 ve MMP-8 seviyeleri yüksek bulunurken periodontal tedavi sonrası bu medyatörlerin anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. (193)

Literatürde periodontal hastalıklarda artan kollajenaz aktivitesinin başarılı bir periodontal tedavi ile azaldığı görülmektedir. (194–196)

### ***2.11. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi***

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, faz I tedavi, başlangıç tedavisi, etkene yönelik tedavi olmak üzere birçok isim ile anılmaktadır. (197) Cerrahi olmayan periodontal tedavinin amacı diş eti ve periodontal hastalıklara katkıda bulunan mikrobiyal etiyoloji ve faktörleri mümkün olan en büyük ölçüde değiştirmek ya da ortadan kaldırmaktır. Böylelikle hastalığın ilerlemesi durdurulur ve dentisyon sağlıklı durumuna geri döndürülür. (194)

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, kanıta dayalı Amerikan Periodontoloji uygulama kılavuzları tarafından, kapsamlı bir günlük plak kontrol rejiminin başlatılması, periodontal-sistemik ilişkilerin gerektiği gibi yönetimi, supra ve subgingival bakteri plak biyofilmi ve diş taşlarının uzaklaştırılması, gerekli olduğu durumlarda kimyasal ajanların kullanılması ve lokal faktörlerin ortadan kaldırılması olarak tanımlanmıştır. (199)

Bu prosedürler hastalığın derecesine bakılmaksızın periodontal tedavide gereklidir. Birçok durumda, periodontal sağlığın iyileştirilmesi için yalnızca cerrahi olmayan periodontal tedavi gerekmekte veya cerrahi tedavi için hazırlık safhasını oluşturmaktadır. Etkene yönelik, cerrahi olmayan periodontal tedavinin amacı, patojenik biyofilmlerin, toksinlerin ve diş taşlarının uzaklaştırılması ve biyolojik

açından kabul edilebilir bir kök yüzeyinin yeniden kurulmasını amaçlayan yaklaşım olarak belirtilmiştir. (197)

Etkili bir ağız hijyeninin uygulaması tüm alanlara kolaylıkla ulaşılmasını gerektirmektedir. Bu durum diş yüzeylerinin diş taşı ve diğer tüm düzensizliklerden arındırılmış olmasıyla sağlanabilmektedir. Aşağıdaki unsurlar, cerrahi olmayan periodontal tedaviyi oluşturmaktadır: (16)

1. Diş taşının tamamen uzaklaştırılması
2. Uygun olmayan restorasyonların ve protezlerin düzeltilmesi veya değiştirilmesi
3. Çürük lezyonların restorasyonu
4. Ortodontik diş hareketleri
5. Gıda sıkışma alanlarının tedavisi
6. Oklüzal travmanın tedavisi
7. Umutsuz dişlerin çekimi
8. Gerekli plak örneklemeleri ve duyarlılık testleri yapıldıktan sonra muhtemel antimikrobiyal ajanların kullanımı

Periodontal hastalıkların ilerleyişinin plak ve diş taşı miktarıyla ilişkisi ilk olarak 1950'li yıllarda rapor edilmiş ve cep derinliği ve enflamasyonun azaltılmasında birinci basamak tedavi olarak diş yüzeylerindeki tüm eklentilerin uzaklaştırılması fikri ilk kez ortaya atılmıştır. (200,201) Daha sonra enflamatuvar süreçlerde bakteriyel plağın aldığı merkezi rolün keşfedilmesiyle birlikte, bakterilerden salınan enzim ve endotoksinlerin doğrudan periodonsiyum hasarı oluşturduğu ortaya çıkarılmıştır. (202,203) Bugün kabul edilen görüş; diş yüzeylerinde ve diş eti oluşunda biriken sınırlı sayıdaki periodontal patojenin çoğu periodontal hastalık formunu başlatabileceği, ancak diş destek dokularının yıkımından büyük oranda konak yanıtının sorumlu olduğu şeklindedir. (13) Bununla birlikte plak birikimiyle ilgili kabul edilen görüşte de ilerleme kaydedilmiştir. Bakteriyel plağın karmaşık biyofilm yapısında bulunduğu ve diş taşının bakteriyel

biyofilmi barındırabilecek bir plak retansiyon faktörü olduğu iyi bilinmektedir. (8,58,110) Pratik açıdan bakıldığında diş taşının klinik olarak tespit edilmesi bölgedeki enflamasyonun büyük olasılıkla devam edeceği anlamına gelmektedir. (204) Bu nedenle patojenik bakterileri barındırabilecek yüzey düzensizliklerinin mümkün olduğunca giderilmesi için diş taşlarının tamamen uzaklaştırılması görüşü kabul görmektedir. (55) Yapılan bir araştırmada subgingival diş taşına klorheksidin dezenfeksiyonu yapılmasından sonra subgingival diş taşı üzerinde epitelyal tutunma gerçekleştiği gösterilmiştir. (205)

A.



B.



**Resim 3:** Kronik periodontitiste cerrahi olmayan periodontal tedavi ile iyileşme **A:** KP hastasının başlangıç klinik görüntüsü **B:** KP hastasının cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.aydaki klinik görüntüsü

Başlangıçta kök yüzeyi düzleştirilmesi uygulamasının temeli bakteriyel endotoksinlerin sement içine penetre oldukları düşüncesine dayanmaktaydı. (206) Bu nedenle kök yüzeylerinden sadece biyofilm ve diş taşlarının değil; altındaki sementin

de kaldırılması düşünölmekteydi. Ancak yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar; endotoksinlerin sement içine penetre olmadığı ve sadece yüzejde gevşek olarak tutunduğunu göstermiştir. (207–209) Bu nedenle kök yüzeylelerinin agresif olarak düzleştirilmesi görüşü terk edilerek, cep/kök enstürmantasyonunun, etkin şekilde biyofilmi bozması ve diş taşlarını uzaklaştırması; aynı zamanda en az seviyede sement dokusunun kaldırması hedeflenmektedir. (55)

Hastalık patogenezi ve ilerleyişini etkileyen faktörlere yönelik bilgide önemli gelişmeler olmasına rağmen, diş yüzeylelerinden eklemlerin uzaklaştırılması amacıyla yapılan geleneksel mekanik debridman uygulamaları periodontal tedavinin ayrılmaz parçası olmayı sürdürmektedir. (198,210)

### ***2.12. Diş eti oluğu sıvısı (DOS)***

Epitel örtüsü ve diş yüzeyle arasında ortaya çıkan DOS'un varlığı, 100 yılı aşkın bir süredir bilinmesine rağmen, sıvının kesin doğası, kökeni ve içeriği tartışma konusu olmuştur. (211) Brill ve Krasse, 1950'lerin sonlarında yaptıkları hayvan çalışmasında, diş eti oluğuna yerleştirilen filtre kağında sistemik dolaşıma enjekte edilen bir boyayı tespit etmişlerdir. (212) Daha sonra Egelberg, gingival uyarımı takiben kan damarlarının vasküler geçirgenliğinde bir artış olduğunu ve bu durumun diş eti oluğunda sıvı birikimiyle sonuçlandığını gözlemlemiştir. (213) 1970'li yıllardaki çalışmalarda, DOS'da yer alan, konak yanıtına ait enzimler ve diğer belirteçler tanımlanmıştır. (214) Boylamsal klinik çalışmalarda periodontitisin epizodik doğasının belirlenmesi (215) ve periodontal hastalığın ilerlemesinde konak yanıtının öneminin anlaşılmasından (71) sonra DOS içeriğindeki değişimle periodontitisin aktif fazlarını belirtebilecek ve klinik kullanıma uygun bir tanı testi araştırması başlamıştır. (78)

#### ***2.12.1. DOS'un oluşumu***



Brill 'in yaptığı çalışmalarda DOS'un savunma mekanizmalarının önemli bir bileşeni olduğunu öne sürmüştür. (212) Brill ortaya attığı bu hipotezi, diş eti oluşu bölgesine deneysel olarak yerleştirilen, işaretlenmiş karbon parçacıklarının ve bakterilerin DOS tarafından yıkanarak uzaklaştırıldığını göstermesiyle desteklemiştir. (216) Buna ek olarak, DOS'un sistemik dolaşıma giren konak kökenli antibakteriyel maddelerin veya antibiyotiklerin diş eti oluşu boşluğuna iletilmesinde önemli rolü olduğunu saptamıştır. (217) Araştırmacı ayrıca diş eti marjininin mekanik uyarımının, DOS üretiminde artışa neden olup, gingival sağlığı korunmada önemli yere sahip olduğunu bildirmektedir. (218)

Bu kapsamlı çalışmalar Egelberg'in, diş eti oluşu ve bağlantı epitelinin altında yer alan damarların histolojik yapısını inceleyen kapsamlı çalışmalar dizisi ile desteklenmiştir. Egelberg deneylerinde, işaretlenmiş karbon parçacıklarını içeren süspansiyonu köpeklerin damar içine enjekte ettikten sonra diş eti dokularını histolojik olarak incelemiştir. Bu incelemelerin sonunda kontrol örnekleri olan sağlıklı doku örneklerinde, karbon parçacıklarının kılcal damarlarda ve küçük venüllerde kaldığını, bununla birlikte akut enflamasyon bulunan doku örneklerinde ise partiküllerin hücreler arası boşluklarda izlendiğini rapor etmiştir. (213) Mekanik veya kimyasal uyarıların sağlıklı diş etlerindeki kapiller permeabiliteyi ve DOS akışını artırdığını saptamıştır. Karbon parçacıklarının yalnızca DOS örnekleri toplamak için kullanılan filtre kağıdının genişliğine karşılık gelen bölgelerde biriktiğini gözlemlemiştir. Egelberg bu durumu diş eti dokularının hafif mekanik uyarılara bile duyarlılığının bulunmasıyla açıklamıştır. Araştırmacı bir diğer incelemesinde hava ile kurutulduğunda veya sistemik histamin uygulandığında hafif enflamasyonlu diş eti dokularının DOS üretimini artırdığını, sağlıklı diş etinin ise bu uyarılara nadir olarak yanıt verdiğini saptamıştır. Bunun sonucunda kronik enflamasyonlu diş eti ile sağlıklı diş etinin uyarıların karşısında farklı derecelerde yanıt verdiğini bildirmiştir. (213) Brill ve Egelberg'in çalışmaları, DOS oluşumunun, bağlantı epiteli ve sulküler epitelin altında yer alan damarların geçirgenliğindeki artıştan kaynaklandığının kanıtı şeklinde yorumlanmıştır. (219)

Pashley, diş eti oluşunda üretilen ilk sıvının, ozmotik bir fark sonucu interstisyel sıvının diş eti oluşu bölgesine geçişiyle oluştuğunu söylemektedir. Başlangıçtaki bu proenflamatuvar sıvıyı, transuda olarak kabul etmekten,

uyarılma durumunda ise bu sıvının enflamatuvar eksuda haline geldiğini bildirmektedir. (220) Pashley' ye göre enflamasyonun olmaması: düşük vasküler permeabilite, düşük DOS akışı ve lenf damarları tarafından yüksek oranda tutulum ile sonuçlanmaktadır. Plak makromolekülleri, ozmotik bir farka, vasküler geçirgenliğin artmasına ve bazal membran değişikliklerine neden olarak sıvıların dokulara geçişini ve DOS üretimini arttırmaktadır. Pashley tarafından önerilen bu modelde, DOS üretiminin kılcal damarlardan dokulara geçişini ve bu sıvının lenfatik sistem tarafından geri alımını yönettiğini öngörülmektedir. Kılcal damarlardan dokulara sıvı geçiş oranı lenfatik geri alım oranını aştığında, sıvı ödem şeklinde birikir ve / veya bölgeye DOS olarak bırakılır. Dolayısıyla plak kaynaklı moleküllerin birikimi nedeniyle sulkular kompartmanın ozmotik basıncı doku sıvısınınkini aşarsa, sağlıklı durum olsa bile DOS akışında net bir artış olacaktır. (220)

DOS protein konsantrasyonu ile ilgili daha sonra yapılan çalışmalar, enflamasyonlu diş etinin, serum protein konsantrasyonuna benzer bir protein konsantrasyonuna sahip olduğunu ortaya koymaktadır. (219) Çoğu protein DOS'da belirgin olarak daha düşük olmasına rağmen incelenen iki sıvıdaki proteinler arasında güçlü bir kovaryasyon tespit edildiğinden; DOS'un serumun bir enflamatuvar eksudası olduğu düşünülmektedir. (221) Bununla birlikte, sağlıklı gingival oluktan toplanan küçük miktarlardaki sıvı, interstisyel sıvıya benzer protein konsantrasyonuna sahiptir. (222) Başlangıç sıvısı birikiminin, ozmotik bir fark sonucu üretilen interstisyel sıvının bir transüdasını temsil ettiği ve daha sonraki sıvının ise gerçek bir eksudayı temsil ettiği düşünülmektedir. (219) Tekli protein konsantrasyonlarını değerlendiren çalışmalar göstermektedir ki; proteinler DOS'da serumla karşılaştırıldığında daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. (221) Literatürde DOS transuda halindeyken daha düşük konsantrasyonlarda protein içermesi; eksuda formuna geçerken ise protein konsantrasyonunun serum konsantrasyonlarına yaklaşmasının gerektiği bildirilmektedir. (219)

### *2.12.2. DOS'un işlevleri*

DOS akışı terimi sıvının hem diş eti oluşuna giriş yönündeki akımını hem de oluktan dış ortama doğru akışını tanımlar. (223) DOS' un diffüzyonu için ana akış yönü, önce bazal membrandan daha sonra da birleşim epitelindeki geniş hücrelerarası boşluklardan geçerek sulkusa ulaşma şeklindedir. DOS' un kendine özgü ve benzersiz bir akış seyri bulunmaktadır. (224) Bu akış oldukça küçük hacimlidir ve bir saat içinde ancak birkaç mikrolitre düzeyinde gerçekleşir. (223) DOS akışı sağlıklı bireylerde sıg cepler için 3-8 µl/saat, orta düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde ortalama olarak 20 µl/saat ve ileri düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde 137 µl/saat olarak tespit edilmiştir. (223) Uitto, periodontitisli alanlarda DOS akışının, periodontal olarak sağlıklı alanlarla kıyaslandığında yaklaşık 30 kat artabileceğini rapor etmektedir ve etkili bir periodontal tedavi sonrası DOS akış hızının sağlıklı alanlardaki düzeye inmesi gerektiğini bildirmektedir. (225)

DOS serum, lökositler, ağız bakterileri ve periodonsiyumun yapısal hücrelerinden kaynaklanan maddelerin kompleks bir karışımıdır. (226) DOS' a ait tüm bu bileşenler, önce sulkusa daha sonra da ağız boşluğuna taşınmaktadır. Birleşim epitelinin nispeten geniş hücrelerarası boşlukları DOS için bir depo (*rezervuar*) niteliğindedir. Böylelikle bakterilerin epitel içine girişini önlerken, bakteriyel kaynaklı enzimlere, metabolik yan ürünlere ve diğer antijenik maddelere karşı da bir diffüzyon bariyeri işlevi görür. Ayrıca antikorlar, kompleman bileşenleri ve diğer konak kaynaklı enzimler ve DOS'un kendisi için bir diffüzyonel geçiş yolu oluşturarak bu bileşenlerin sulkusa geçişini sağlar. (227) Birleşim epiteli bu özellikleri ile enflamatuvar hücrelerin, immünolojik konak savunması bileşenlerinin ve DOS' un diş eti kenarına ulaşmasına izin verir. Birleşim epitelinin fonksiyonları arasında DOS akışının sağlanması da bulunmaktadır. (224)

Hem içeriği hem de akış yönü göz önüne alındığında DOS' un bölgesel savunma için önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir. (219,224,226) Küçük hacimlerdeki DOS akışı periodontal mikroçevre üzerinde büyük etkilere sahiptir. (219) Bakteriyel plak sürekli olarak kan kaynaklı hümmoral ve hücrenel konak yanıt bileşenlerini içeren bir DOS akışına maruz kalmaktadır. (226) Dolayısıyla DOS oluşumu ve akışı, bakteri birikimini azaltan mekanik bir faktör olarak diş eti oluşundaki bakterilerin kontrolünde önemli bir mekanizmadır. (104) Artan DOS akışı bakteri kolonilerini ve metabolizma ürünlerini sulkustan yıkayarak uzaklaştırır

ve bu şekilde konak savunmasına katkıda bulunur. (224) Mekanik temizleme etkisine ek olarak DOS, içerdği doğal ve kazanılmış immün molekülleri ile hemostazın oluşturulmasına da yardımcı olmaktadır. (226) DOS ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunması bileşim epitelinin yapısının sürdürülmesinde de özel bir role sahiptir. (223) Bu eksudanın dışa yönelen akışı, dentogingival alandaki diş yüzeyine tutunmamış bakterileri temizler. Böylelikle bakteriyel metabolik yan ürünlerin ve toksinlerin konsantrasyonları azaltılırken, DOS'daki antimikrobiyal bileşenler ve enzimler doğrudan bakteriyel kolonizasyon bölgesine taşınırlar. DOS'un dentogingival boşluğu sürekli yıkaması, antikorlar ve kompleman enzimleri gibi serum kaynaklı antimikrobiyal bileşenleri bölgeye taşıması nedeniyle subgingival plak yüzeyindeki bakteriler sürekli olarak antimikrobiyal bileşenlerin etkisine maruz kalmaktadır. (227)

İmmünoglobulinlerin diş etinde DOS aracılığıyla yerel bir koruma etkisi varken, tükürüğe karışarak ağız boşluğuna geçmeleri sonucunda genel ağız savunmasına da katkıda bulunurlar. DOS akışının enflamatuvar durumlarda artış göstermesi, içerik açısından enflamatuvar yanıtın kaynak alan bir ürün zincirinin de tükürüğe katılmasına neden olur. (228)

DOS'un koruyucu fonksiyonlar ile tezat oluşturacak şekilde bakteriler için besin ögesi sayılabilecek maddelere de sahip olduğu söylenmektedir. (85) DOS'un esas olarak konak hücreleri için bir büyüme ortamı olarak işlev görüyor olmasıyla birlikte, subgingival bakteriler için de mükemmel bir besin kaynağı olabileceği ve bazı patolojik bakteri suşlarının proliferasyonu için gerekli faktörleri içerebileceği düşünülmektedir. (227)

### *2.12.3. DOS'un içeriği*

DOS içeriği genel olarak; hücresel bileşenler, elektrolitler, organik bileşenler, bakteriyel-metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri, immünoglobülinler, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. DOS'un organik içeriği genel olarak seruma benzer ancak lokal olarak üretilen ürünleri (örn: immünoglobülin ve

kompleman bileşenleri) de taşır. Ayrıca DOS' da normal olarak serumda bulunmayan metabolik ürünler de bulunur ve bazı bakteriyel ürünler DOS'un karakteristik özelliklerini oluştururlar. (24)

#### *Hücresel bileşenler*

DOS içeriği, diş yüzeyine tutunmuş bakteriyel biyofilm ile periodontal dokulardaki hücreler arasındaki etkileşim sonucunda belirlenir. (76) Sıvının hücresel içeriği esas olarak epitel hücreleri, lökositler ve bakterilerden oluşur. Ayrıca DOS'da virüslerin de varlığı tanımlanmıştır. (229–231)

DOS' da, diş eti oluşuna komşu plak bakterileri, DOS' un oluk dışına akışı ile sulkustan yıkanarak pasif olarak uzaklaştırılan epitel hücreleri, göç eden savunma hücreleri (PMNL'ler, monosit/makrofajlar, lenfositler) ve eritrositler bulunur. (227) Tüm epitellerde olduğu gibi sulkuler epitel ve birleşim epitelinde de yapım ve yıkımın bir arada seyrettiği bir döngünün (*turn-over*) bulunması dökülmüş epitel hücrelerinin DOS'daki varlığını açıklamaktadır. (219) DOS' daki birleşim epiteli ve sulkuler epitel kaynaklı bu hücreler sürekli yenilenerek, kendilerine tutunmuş olan bakterilerin temizlenmesine yardımcı olur. DOS' da eritrosit veya kırmızı kan hücrelerinin bulunması ise ilerleyici nitelikteki enflamasyonun bir özelliği olarak mikro-damarsal bir hasarın işareti olarak bildirilmektedir. (227)

Tükürük mikroskopik olarak incelendiğinde epitel hücrelerinin yanı sıra lökositlere de rastlanmaktadır. Ağız boşluğundaki lökositlerin diş eti oluşundan geldiği ve bu bölgenin ağız boşluğuna lökosit geçişindeki esas nokta olduğu düşünülmektedir. Diş eti oluşuna doğru PMNL' ler sürekli bir göç halinde bulunmaktadır. DOS' da yaklaşık %95 oranında PMNL, %2-3 oranında monosit veya makrofaj ve %1-2 oranında lenfosit bulunduğu rapor edilmektedir. (227) DOS' daki lökositlerin %90'ından fazlasını nötrofiller oluşturmaktadır. Ayrıca nötrofil sayıları sağlıklı sulkus hastalıklı cep formuna dönüşürken yaklaşık 15 kat artmaktadır. (225)

*Elektrolitler, organik bileşenler, bakteriyel ürünler, metabolik ürünler, immünoglobulinler ve sitokinler*

DOS' da saptanan başlıca elektrolitler sodyum, potasyum ve kalsiyumdur. Ayrıca flor, fosfat, magnezyum da bulunmaktadır. (232) Karbonhidratlardan glukozun varlığı (233) yanında DOS içeriğinde birçok protein yapısında madde de bulunmaktadır. (219) DOS' daki protein konsantrasyonu sabit değildir, Ancak genel bir kanı olarak başlangıçta sıvının düşük düzeyde protein içerdiği ve lokal olarak ozmotik farkın oluşturduğu interstisyel sıvıyı yansıttığı, diş etindeki damarların geçirgenliğinin artması ile daha fazla total protein içeren klasik bir enflamatuvar eksudaya dönüştüğü düşünülmektedir. (219)

PGE2 gibi vazodilatasyon ve kemik rezorbsiyonuna yol açan ve kollajen sentezini inhibe eden maddeler de sıvı içeriğinde bulunmaktadır. (234,235) DOS' un yaptığı mekanik yıkama etkisi ile birlikte bakterilere karşı antibakteriyal bir savunma sağlar. (219) DOS' daki antikor düzeyleri bölgesel enfeksiyonun kısmi immunoregülasyonunu sağlar. Antikorların miktarı ise enfeksiyon düzeyini ve potansiyel olarak hastalığın ilerlemesini yansıtmaktadır. (226) DOS' da birçok serum ve bölgesel kompleman bileşeni (sağlıkta C3 ve C4) de bulunmaktadır. (226) DOS' da laktoferrin ve myeloperoksidaz gibi PMNL' den enflamasyon varlığında salınan antibakteriyal faktörler de bulunmaktadır. (236) Sitokinler de DOS içeriğinin önemli bir bölümünü oluştururlar. İnterlökinler, TNF- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$  DOS' da yer alan ve periodontal hastalıkların patogenezinin daha iyi tanımlanması açısından yoğun şekilde incelenme alanı bulan bileşenlerdir. (237)

#### *Enzimler ve enzim inhibitörleri*

DOS' da serum proteinleri, enflamasyon medyatörleri, konak yıkım ürünleri ve mikrobiyal metabolitler yanında matriksi oluşturan proteoglikanlar, lipitler, proteinler ve karbonhidratları yıkıma uğratan enzimler de vardır. DOS' daki enzimler ve inhibitörlerinin gingivitis ve periodontitis patogenezinin açıklama açısından önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Enzimler konak veya bakteri kaynaklı olabilirler. (225) Bu enzimler arasında kollejenazlar, elastaz asit ve alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, myeloperoksidaz sayılabilir. (238)

### *Diğer bileşenler*

DOS' da çeşitli büyüme faktörleri de bulunmaktadır. DOS' da epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ , platelet türevli büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bulunmaktadır. (239)

### *İlaçlar*

Sistemik olarak uygulanan ilaçların DOS' a geçişi uzun süredir bilinen ve oldukça iyi tanımlanmış bir mekanizmadır. Doksisisiklin, minosiklin ve tetrasiklin DOS' da varlığı tespit edilen başlıca antibiyotiklerdir. (240) Spiramisin ve metronidazolün DOS' daki düzeylerinin periodontopatojenik bakteri inhibisyonuna karşı gerekli olan konsantrasyon düzeyinin üzerine çıktığı ve bu düzeyin uzun süre devam ettiği görülmüştür. Spiramisinin DOS'daki konsantrasyonunun seruma göre daha yüksek bir düzeye ulaştığı bildirilmiştir. (241)

### *DOS'un periodontal hastalık ile ilişkisi*

DOS hacminin, doku enflamasyonu ile birlikte, sulkuler epitelin geçirgenliği ve ülserleşmesi ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Orta dereceli veya şiddetli enflamasyonlu alanlarda, daha az enflamasyonlu bölgelere kıyasla, daha büyük bir DOS hacmiyle karşılaşmaktadır. Fakat artmış DOS hacminin periodontal dokudaki yıkım riski ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. (242)

Diğer kronik hastalıklara benzer şekilde, periodontitis, aktif doku yıkımı ve durgunluk dönemlerinin birbirini izlediği epizodlarla karakterize bir hastalıktır. Armitage, periodontal hastalık ilerlemesinin olası tanısız belirteçleri olarak 65' ten fazla DOS bileşeni tanımlamıştır. (63) Loos ve Tjoa, DOS' da mevcut olan periodontitisin olası tanı belirteçlerini araştırdıkları çalışmada alkalen fosfataz,  $\beta$ -glukuronidaz, katepsin B, kollajenaz-2 (MMP-8), jelatinaz (MMP-9), dipeptidil peptidazlar ve elastazı tanımlamışlardır. (243)

Alveolar kemik ve periodontal ligament remodelasyonunda rol oynayan membrana bağlı bir glikoprotein olan alkalen fosfataz, DOS 'daki varlığı iyi bilinen

bir enzimdir. DOS' daki kaynağının öncelikle PMN'ler olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı diş eti ve deneysel gingivitis oluşturulmuş örnekler karşılaştırıldığında, DOS' da benzer seviyelerde alkalın fosfataz bulunduğu tespit edilmektedir. (244) Ancak boylamsal bir klinik çalışmanın sonuçları, klinik ataşman kaybı meydana gelmeden önce DOS' da alkalın fosfataz düzeylerinin arttığını ve DOS' daki toplam alkalın fosfataz miktarının aktif cep bölgelerinde diğer alanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. (245)

Sistein bir proteaz olan ve DOS' da esas olarak makrofajlardan kaynaklı olarak bulunan katepsin B analizinin, kronik gingivitis periodontitisten ayırt etmek için kullanıldığı bildirilmektedir. (246) Nötrofil elastaz, lizozomal granüllerde bulunan güçlü bir proteolitik enzimdir. DOS' daki elastaz seviyeleri, deneysel gingivitisin uyarılması ile artmaktayken, plak kaldırılmaya başlandığında azalmaktadır. (247) Eley ve Cox, DOS' daki artmış elastaz seviyesinin periodontal ataşman kaybını önceden haber verebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada destekleyici periodontal tedavi altında olan periodontitisli hastaların uzun süreli gözlenmesi ile DOS' daki elastazın klinik ataşman kaybıyla pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. (248)

PGE2, araşidonik asit metabolizmasının bir yan ürünüdür ve önemli bir proenflamatuvar medyatördür. Siklooksijenaz enzimi etkisiyle çeşitli hücre membranlarından salınmaktadır. Etkilerinin bazıları, enflamatuvar hücre kemotaksisi, kollajenaz salınımının indüksiyonu, vazodilatasyon ve osteoklast aktivasyonu olup, bunların hepsi doğrudan veya dolaylı olarak dişleri destekleyen dokularının kaybına neden olur. PGE2' nin ağrı reseptörlerine etkisi de bulunmaktadır ve normal ağrı uyaranlara karşı periodonsiyumda artmış bir tepki oluşturur. PGE2 ilk olarak 1970' lerin ortalarında DOS' da tanımlanmıştır. (249) Offenbacher ve ark. 'nın gingivitisli hastalarla periodontitisli hastaların DOS örneklerini karşılaştırdıkları çalışmada iki hasta grubu arasında PGE2 konsantrasyonu açısından anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca orta ve şiddetli periodontitisli hastalarda artan PGE2 konsantrasyonu ile klinik ataşman seviyesi arasında pozitif bir korelasyon da bulmuşlardır. (250)



#### 2.12.4. DOS' un biyodinamik özellikleri ve DOS hacminin etkileyen faktörler

Hacimsel açıdan, DOS hacmi ve DOS akışı iki ayrı ölçümü tanımlamaktadır. (24) DOS akışı (veya akış hızı/oranı) denildiğinde sıvının diş eti oluşuna/cebe akış hareketi akla gelmelidir. Bu akış saatte birkaç mikrolitreden oluşmaktadır. Sıvı akışı bir oran ölçütüdür. Burada belirlenmiş bir zamanda belirlenmiş bir sınırdan geçen hacim miktarı kastedilmektedir. DOS hacmi ise belirli bir zaman diliminde sulkus veya cep içinde bulunan sıvı miktarıdır. Bu nedenle DOS' la ilgili çalışmalarda gölgenmiş DOS (g-DOS) ve aktif DOS (a- DOS) kavramlarına rastlanmaktadır. (223) Sığ sulkusta düşük DOS akış hızı (<3 µl/saat) ve aynı zamanda düşük g-DOS (0.05 µl) hacmi bulunur. Derin ceplerde ise g-DOS hacmi fazladır (>1.5 µl) ve daha fazla DOS akışı oranı (44 µl/saate kadar) bulunur. g-DOS ve a-DOS farklı olmalarına rağmen literatürde birbirileri yerine kullanıldıkları görülmektedir. (223) Bir bölgede DOS hacmi sabit değildir ve sıvının hacmini/akış hızını etkileme potansiyeline sahip birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında seks hormonları, sıvının sirkadyen ritmi, periodontal hastalıklar, periodontal tedaviler, sistemik hastalıklar ve DOS örnekleme yöntemleri sayılabilir.

#### 2.12.5. DOS toplama yöntemleri

##### *Diş eti oluşu yıkama yöntemi*

Bu teknikte diş eti oluşuna, Hanks' in dengeli tuz çözeltisi gibi, genellikle sabit hacimli, izotonik bir solüsyon perfüze edilir. Buradan toplanan sıvı seyreltilmiş DOS' u temsil etmekte ve hem hücreler hem de plazma proteinleri gibi çözülebilir bileşenleri içermektedir. (219) Gingival yıkama yönteminde iki farklı teknik kullanılmıştır. En basit yöntem, interdental papillaya 10ml Hanks' in dengeli tuz çözeltisinin damlatılması ve yeniden emilmesinin sağlanmasıyla gerçekleştiren yöntemdir. (251) İki enjeksiyon iğnesi kullanılmaktadır. Toplama iğnesi vakumlama süresince sıvıyı örnekleme tüpünün içerisine boşaltır. (238)

Diğer bir yöntem, diş eti dokularını ağzın geri kalan bölgelerinden izole eden özel bir akrilik stentin yapımını içermektedir. Bu yöntemde dokular peristaltik bir pompa ve bir tuz çözeltisi kullanılarak 15 dakika boyunca yıkanmaktadır. Daha sonra

seyreltilmiş DOS elde edilmektedir. (219) Bu tekniğin en büyük dezavantajı, aspirasyon ve yeniden aspirasyon prosedürleri sırasında sıvıların tamamının geri kazanılmaması olasılığının bulunmasıdır. Diğer bir dezavantajı da kesin seyreltme faktörü belirlenemediğinden, DOS hacminin doğru bir şekilde ölçülmesinin mümkün olmamasıdır. (219)

#### *Kılcal tüpler ve mikropipetler*

İlgili bölgenin izolasyonu ve kurutulmasının ardından, iç çapı bilinen kılcal tüpler dış eti oluşunun girişine sokulur. Oluktan gelen DOS, kılcal etki ile boruya göç eder ve iç çap bilindiği için toplanan sıvının hacmi, DOS' un hareket ettiği mesafenin ölçülmesiyle doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir. (219) Bu teknik, hacmi doğru olarak belirleyebildiğinden ve DOS' un seyreltilmemiş bir örneğini elde etmeye olanak sağladığından ideal bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu teknikte DOS toplanacak alanlar enflamasyonlu olmadığı ve çok miktarda DOS içermediği sürece, kısa bir süre içinde yeterli miktarda DOS toplamının zor olduğu bildirilmektedir. (219)

#### *Kağıt şeritler*

Çalışmalarda devamlı olarak seçilen bir metottur. Ekstrasulkuler veya intrasulkuler teknikle sulkus içine veya dışına kağıt şeritler yerleştirilmektedir. (238) Emici kağıt şeritler, cep içerisine (intrasulkular metod) veya cebin girişine yerleştirilerek (ekstrasulkular metod ) cep sıvısı toplanabilir. Brill uyguladığı teknikte filtre kağıtlarını cep içerisine hafif dirençle karşılaşana kadar yerleştirmiştir. Bu metod cep epiteline bir miktar iritasyon yapabilir ki bu da sıvı akışını etkileyebilir. (252)

### ***2.13. Periodontal Hastalık ve Romatoid Artrit İlişkisi***

RA, periodontitis ile benzer bir patogenezi paylaşan, (253,254) sinovyumda enflamasyon ile karakterize, eklem yıkımına yol açan, bir çok organı etkileyen

sistemik, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. (255) Romatoid artrit etiyopatogenezi tam bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, cinsiyet, enfeksiyöz ajanlar, otoimmünite, hücrel immün mekanizmalar, kontrolsüz apoptoz ve bazı sitokinler hastalık oluşumu ve ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır. (74) RA ve periodontitis arasında prognoz, genetik yatkınlık, patogenez gibi birçok ortak özellik bulunmaktadır. (177) Benzer düzeydeki eklem disfonksiyonuna sahip RA ve OA' lı hasta grupları karşılaştırıldığında RA 'lı hasta grubunun yaklaşık üç kat fazla periodontitis oranı gösterdiği bildirilmektedir. (177)

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda RA' nın periodontal yıkımın ilerlemesinde bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. (177,253,254) Benzer şekilde, periodontitisin de çeşitli mekanizmalarla RA patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. (33) Periodontal bakteriler de dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz ajanın RA etiolojisindeki rolü birçok kez araştırılmıştır. (34,61,179) Rosenstein ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *P.gingivalis*, *P.melaninogenica*, *A.a.*, *B.forsythus* ve *P.intermedia* gibi periodontopatojenlere karşı oluşan antikor seviyeleri RA' lı hastalarda ve kontrol grubunda değerlendirilmiş ve RA grubunda yüksek seviyede oldukları tespit edilmiştir. Bu bakterilere karşı sinoviyal sıvıda ve serumda yüksek düzeyde antikor bulunması, bu iki hastalık arasında önemli bir bağlantı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. (179)

Günümüzde RA' nın patogenezini anlamaya yönelik yapılan çalışmalar sigara kullanımı, hastalık şiddeti ve periodontal hastalık ile ilişkisi bilinen, sitrülenmiş petidleri hedef alan ACPA' lar üzerine odaklanmaktadır. (256) Yakın tarihli çalışmalar, özellikle sitrülenmiş vimentini hedefleyen ACPA' ların osteoklast öncüllerinin olgun kemik resorpsiyon hücrelerine farklılaşmasını destekleyerek kemik kaybına doğrudan aracılık edebileceğini bildirmektedir. (257) Garner ve ark.'nın yaptıkları klinik çalışmada RA' lı hastalardaki artmış alveol kemik kaybının sitrülenmiş vimentin ve histonu hedef alan ACPA' ların yüksek serum konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, ACPA pozitif RA hastalarının, demografik olarak RA ile benzer olan OA' lı hastalara göre daha fazla şiddetli alveol kemik kaybı gösterme olasılığı bildirmişlerdir. (256)

Periodonsiyumun *P.gingivalis*'e ait PAD aktivitesi aracılığıyla sitrülünlenmiş proteinlere potansiyel kaynak sağlayarak ACPA oluşumuna yol açmaktadır. (30,33,61,168,173,175,258,259) Bu nedenle ACPA pozitif RA hastalarında, periodontitisin eklem dışı bir hastalık göstergesi olabileceği düşünülmektedir. (256) Ayrıca *P.gingivalis* 'in osteoblastlarda nükleer faktör-kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünü artırarak kemik rezorpsiyonunu doğrudan stimüle ettiği gösterilmiştir. (260)

Hem RA hem de periodontitis patogeneğinde birçok sitokin ve MMP'lerin görev aldığı bilinmektedir ve bu moleküllerin çoğunluğu her iki hastalık için ortaktır. (261) Periodontitis ve RA'nın benzer sitokin profilleri vardır. RA' da olduğu gibi periodontistide de hastalık ilerleyişinde yüksek seviyede IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar sitokinler bulunurken, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi anti-enflamatuvar sitokinler düşük seviyede bulunurlar. (253) TNF- $\alpha$  ve IL -6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin bloke edilmesini amaçlayan RA tedavilerinin hem periodontal hem de RA durumunu iyileştirdiği bildirilmektedir. (262–264) RA tedavisinde kullanılan antiromatizmal ilaçlar ve anti-TNF- $\alpha$ 'nın periodontal enflamatuvar mediatörler üzerindeki etkileri tutarsız bulunmuş olsa da bu ilaçların anti-enflamatuvar etkisi her iki hastalığın da düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. (262)

Doku yıkımı hem RA' da hem de periodontistide tek yönlü değildir. Her iki hastalıkta doku yıkımı, MMP ler ve onların inhibitörlerinin dengesine bağlıdır. Fizyolojik olarak dengede olan kemik yıkımı ve yapımı, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve PGE2 gibi kemik yıkımı yapan medyatörlerin katkısıyla kemik yıkımı yönünde bozulmaktadır. (261) Yine her iki hastalıkta konak cevabı, monosit/Thücre cevabını düzenleyen genler tarafından kontrol edilir. Ayrıca bu hastalıklara neden olan etiyolojik antijenler, enflamatuvar yanıt ve doku yıkımının miktarını ve antikor yanıtın koruyucu özelliğini değiştirebilmektedir. (261)

RA'daki enflamasyonun, CRP, ESR, RF ve trombosit partikül konsantrasyonu (TPC) gibi birçok sistemik belirteci bulunmaktadır. (150) RA ve juvenil idiyomatik artrit hastalarında yükselmiş RF, CRP ve ESR seviyeleriyle birlikte artmış periodontal ataşman kaybı ve derin periodontal cep varlığı tespit edilmiştir. (265) Silvestre ve ark. 'nın yaptıkları klinik çalışmada RA' lı hastalarda yapılan

cerrahi olmayan periodontal tedavinin, sistemik sitokin düzeylerinde düşüşün yanı sıra ESR' de ve hastalık aktivite skorlarında düzelme sağladığını göstermişlerdir. (266) Bunlara ek olarak literatürde cerrahi olmayan periodontal tedavinin RA ve periodontitisli hastalarda IL-1 $\beta$ , serum TNF- $\alpha$  seviyelerinin, DOS hacmini ve RA'nın hastalık aktivite düzeylerini düşürdüğünü gösteren çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. (267–271)

Bu çalışmada araştırılması düşünülen SEMA4D sitokini ve PAD2 enziminin periodontal sağlıkta ve çeşitli periodontal hastalıklardaki DOS ve serum düzeylerini tespit etmek amacıyla yapılan diagnostik bir çalışmaya ve ayrıca başlangıç periodontal tedavinin bu sitokinler üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. Bu çalışmada periodontal açıdan sağlıklı, plağa bağlı gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerin a) DOS'unda ve serumda SEMA4D, PAD2 ve MMP8 düzeylerini belirlemek, b) başlangıç periodontal tedavinin bu sitokinler ve enzimler üzerine olan etkisini incelemek ve c) bu sitokin ve enzimlerin birbirleri ile ve klinik parametreler ile arasındaki olası ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

SEMA4D' nin yıkıcı enflamatuvar hastalıklardaki, özellikle de RA' daki aktif enflamasyonlu alanlarda lokal olarak arttığını, RA 'daki aktif ve pasif enflamasyonlu lezyonlar arasında anlamlı farklılıklar gösterdiğini, osteoblastik hareketliliği artırarak kemiğin yeniden şekillenmesinin başlangıç aşamasında kemik yapımını baskıladığı ve RA tedavisi için potansiyel bir hedef olarak gösterildiğini ifade etmiştik. Yine hem memeli mononükleer fagositer hücreleri hem de *P.gingivalis* tarafından üretilen PAD2 enziminin oluşturduğu sitrüllemiş protein artıklarının serum seviyelerinin RA'nın klinik semptomları ortaya çıkmadan yıllar önce yükseldiğinden, bu protein artıklarının B hücre aktivasyonunu tetikleyerek hümmoral immün yanıtın ortaya çıkmasına sebep olduklarından ve bu nedenle de hastalığın erken tanısında kullanılabilecek çok önemli antijenik belirteçler olarak düşünüldüklerinden, ayrıca bu enzimin RA'da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan DAS-28, ESR ve CRP oranlarıyla pozitif korelasyona sahip olduğundan bahsetmiştik. RA ile periodontitis arasında; IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi benzer proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokin profiliyle karşılaşılması; her iki hastalık seyrinde birbiri ardına gelen aktif ve pasif epizodların izlenmesi; nötrofil aktivasyonunun hem RA

hem de periodontitis patogenezinde rol oynaması ve periodontitis patojenesine dahil olan belli bakterileri türlerinin özellikle de *P. gingivalis*' in RA patojenesine de dahil olması gibi birçok benzerlik bulunmaktadır. Tüm bu benzerlikler göz önüne alındığında SEMA4D ve PAD2' nin periodontitis patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu biyolojik medyatörlerin RA' nın aktif yıkım dönemlerinde artıyor olması, periodontitisin aktif ve pasif dönemlerinin birbirinden ayırt edilmesinde de kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Çalışmanın sonucunda olası anlamlı farklılıklarda, SEMA4D ve PAD2 periodontal hastalıkların teşhisinde, periodontitisin aktif ve pasif dönemlerinin ayırt edilmesinde diagnostik bir belirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutabilmekle beraber ileride yapılacak olan periodontal tedavilerde bu proteinler tedavi stratejileri geliştirilmesine yardımcı olabilirler.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Grupları**

Bu çalışmada yer alan gönüllüler İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine Nisan 2017 – Eylül 2017 tarihleri arasında başvuran periodontal olarak sağlıklı, plağa bağlı kronik gingivitisli ve kronik periodontitisli bireyler arasından seçilmiştir.

Çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirildi. (Tarih: 9.2.2017 Karar No: 20 )

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

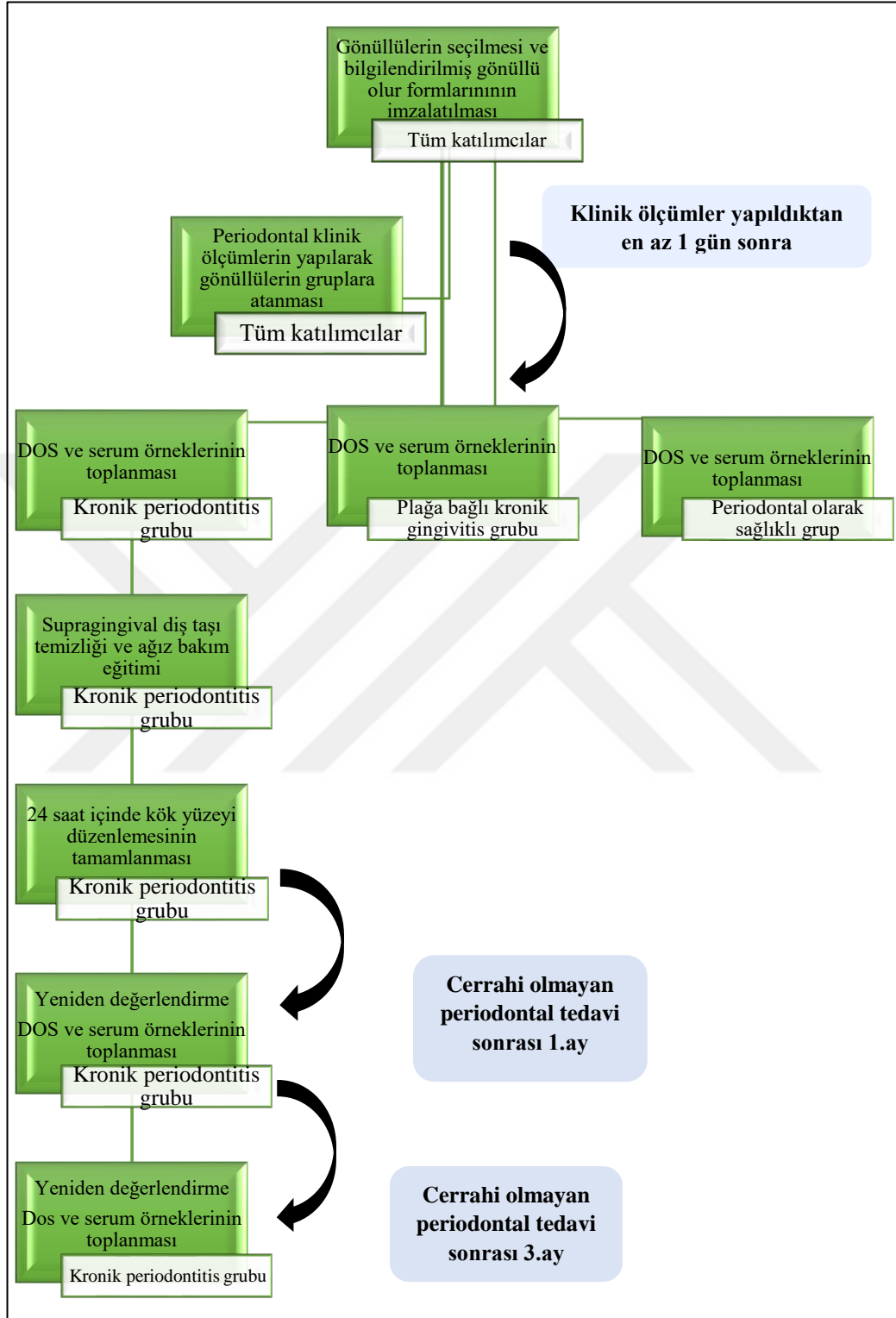
- Sistemik olarak sağlıklı
- Sigara kullanmayan
- Son 3 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olan
- Hamile ve laktasyon döneminde olmayan
- Kalp pili, epilepsi pili vb. taşımayan
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olan
- Ağızında en az 20 diş bulunan
- Periodontitis grubu için; her bir yarım çenede en az 2 dişte  $\geq 5$  mm sondalama cep derinliği olan ve  $\geq 4$  mm ataşman kaybı bulunan, radyografik kemik kaybı görülen
- Gingivitis grubu için; her dişin 4 bölgesinde yapılan değerlendirmeye göre %20'den fazla alanda sondalamada kanama gösteren,  $< 4$ mm sondalama derinliğine sahip olan ve ataşman kaybı bulunmayan, radyografik kemik kaybı görülmeyen
- Sağlıklı grup için; her dişin 4 bölgesinde yapılan değerlendirmeye göre %20'den daha az alanda sondalamada kanama göstermeyen,  $< 4$ mm sondalama derinliğine sahip olan ve ataşman kaybı bulunmayan, radyografik kemik kaybı görülmeyen bireyler çalışmaya dahil edildi.

#### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Hamile ve laktasyon döneminde olan
- Herhangi bir sistemik hastalığı bulunan
- Sigara kullanan
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olan
- Son 3 ay içerisinde antiinflamatuar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmış olan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Yapılması düşünülen araştırmanın amaçları ve hastalara uygulanacak işlemler katılımcılara anlatıldı. Bilgilendirilen ve çalışmada yer almayı kabul eden bireylerin yazılı onamları alınarak araştırmaya dahil edildi. Detaylı bir sistemik anamnez alındıktan sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda belirtilen kriterlere uygun olarak seçilen, yaşları 20 ile 55 arasında değişen, 20 periodontal olarak sağlıklı, 20 plağa bağlı kronik gingivitisli ve 20 kronik periodontitisli olmak üzere toplam 60 gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın detaylı planı şekil-4’de verilmiştir.





Şekil 4: Çalışma planı

### ***3.2. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi***

Çalışma gruplarındaki hastaların ağızdaki bütün doğal dişlerden sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) ve sondalamada kanama indeksi (SKİ) ölçümleri yapıldı. Sağlıklı ve plağa bağlı kronik gingivitisli hasta gruplarında klinik periodontal değerlendirme birer kez yapıldı. Kronik periodontitis grubunda ise başlangıçta, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasındaki 1. ve 3. aylarda olmak üzere toplam 3 kez klinik periodontal durum değerlendirildi.

#### ***3.2.1. Sondalama cep derinliği (SCD)***

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual 6 noktasından, 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sond ile (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Village, IL, USA) cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep/sulkus tabanından serbest diş eti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçülmüş ve hasta kartlarına kaydedilmiştir.

Her hasta için sondlanabilen cep derinliği ortalaması değerleri , tüm dişlerdeki sondlanabilen cep derinliği değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (6) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

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

**Şekil 5:** Sondalama cep derinliği formülü

#### ***3.2.2. Klinik ataşman seviyesi (KAS)***

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual 6 noktasından, 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sond ile (Nordent

Manufacturing Inc, Elk Grove Vilage, IL, USA) cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep/sulkus tabanından mine-sement sınırına olan mesafe, vestibul ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 noktasından milimetrik olarak ölçüldü. Dişin 6 noktasından ölçülen değerler toplanıp, 6'ya bölünerek dişe ait ortalama KAS hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama KAS toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS hesaplandı.

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

**Şekil 6:** Klinik ataşman seviyesi formülü

### 3.2.3. Sondlamada kanama indeksi (SKI) (1)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin mezial, bukkal, distal ve palatinal/lingual 4 yüzeyinde sond ile sulkus içersinde gezdirilmiştir. Sond cepten /sulkustan çıkarıldıktan 30 saniye SKİ sondalamada kanama görülen bölgeler için pozitif, kanama görülmeyen bölgeler için negatif olarak skorlanmıştır. Tüm ağız için sondlamada kanama değeri yüzde olarak aşağıdaki formüle göre belirlendi.

**Tablo 3:** Sondalamada kanama skorları

+	<b>Sondalamada kanama var</b>
-	Sondalamada kanama yok

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

**Şekil 7:** Sondalamada kanama indeksi formülü

### 3.2.4. Plak indeksi (PI) (2)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı ile oral kavitede bulunan dişlerin 4 yüzeyinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal/lingual) 0,5 mm çapında Williams tipi sond (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Vilage, IL, USA ) kullanılarak plak indeksi skorları kaydedilmiştir.

**Tablo 4:** Plak İndeksi Skorları

<b>0</b>	Diş eti bölgesinde plak yok.
<b>1</b>	Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun diş çevresinde gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.
<b>2</b>	Gözle görülür tarzda, diş eti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı
<b>3</b>	Diş etinde ve diş yüzeyinde yoğun plak varlığı.

Her hasta için plak indeksi ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki plak indeksi değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (4) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

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

**Şekil 8:** Plak indeksi formülü

### 3.2.5. Gingival indeks (GI) (3)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin diş eti sağlığı durumlarını belirlemek için 0,5 mm çapında Williams tipi sond (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Village, IL, USA ) kullanılarak, sondun diş eti kenarında gezdirilmesi ile her dişin 4 bölgesinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal/lingual) gingival indeks değerleri ölçülüp hasta kartlarına işlenmiştir.

**Tablo 5:** Gingival İndeks Skorları

<b>0 Sağlıklı diş eti.</b>
<b>1</b> Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondalamada kanama yok.
<b>2</b> Orta dereceli enflamasyon, diş eti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.
<b>3</b> Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

Her hasta için gingival indeks ortalaması değerleri , tüm dişlerdeki gingival indeks değerleri toplamının , mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (4) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

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

**Şekil 9:** Gingival indeks formülü

Tüm bu klinik ölçümler tek bir klinisyen tarafından ölçülerek hasta kartlarına işlendi. Klinik periodontal indekslerin kaydı periodontal olarak sağlıklı ve plağa bağlı kronik gingivitisli hasta gruplarında bir kez yapıldı. Kronik periodontitisli hasta grubunda ise başlangıçta, cerrahi olmayan tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda olmak üzere toplam 3 kez klinik periodontal indeksler ölçüldü.

### **3.3. Biyokimyasal Örneklerin Elde Edilmesi**

Sağlıklı ve plağa bağlı kronik gingivitisli hasta gruplarından birer kez DOS ve serum örnekleri toplandı. Kronik periodontitis grubunda ise, başlangıçta, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında 1. ve 3. aylarda olmak üzere toplam 3 kez DOS ve serum örnekleme yapıldı.

#### **3.3.1. DOS örneklerinin eldesi**

DOS örnekleri periodontal olarak sağlıklı bireylerden rastgele seçilen 4 farklı dişin birer yüzeyinden, plağa bağlı kronik gingivitisli hastalardan 4 farklı dişte, Gİ değeri 2 ve SKİ (+) olan toplam 4 bölgeden, klinik indeksler alındıktan en az 1 gün sonra toplanmıştır. (272)

Kronik periodontitisli hastalarda DOS örnekleme klinik indeksler alındıktan 1 gün sonra , en derin periodontal ceplerin olduğu 4 bölgeden; başlangıçta, cerrahi olmayan tedavi sonrası 1. ve 3. ayda olmak üzere toplam 3 kez yapılmıştır. 20 bireyden oluşan KP grubunda SCD  $\geq 5$ mm olan, örnekleme yapılan periodontal cepler başlangıçta sondalamada kanama gösteren (aktif lezyon olduğu öngörülen) ve kanama göstermeyen (pasif olduğu öngörülen) iki ayrı şekilde gruplandırılmıştır.

DOS örnekleri bu amaçla özel olarak hazırlanmış kağıt stripler (Periopaper®, Proflow. Incorporated 1500 New Horizons Blvd. Amityville, New York, USA) kullanılarak ağızda en fazla cep derinliğine sahip 4 bölgeden toplandı. Örnek alınacak bölge irritasyon yaratmayacak şekilde tükürük kontaminasyonundan kaçınmak amacıyla pamuk rulolar yardımıyla izole edildi, örnek alınacak dişlerdeki supragingival plak steril kretuvarlarla (Hu-Friedy Manufacturing Co. Inc, Chicago, IL, USA) uzaklaştırıldı ve hava spreyi ile hafifçe kurutuldu. Kağıt stripler 1-2 mm.' den fazla olmayacak şekilde gingival oluk / periodontal cep girişine yerleştirilerek örnekleme yapıldı. (273) (Bkz. Resim 4) Kanla veya tükürük ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi.



**Resim 4:** DOS örneklemesinin yapıldığı

Her bir kağıt şerit sulkusta/cepte 30 saniye tutulduktan sonra toplanan DOS hacminin hesaplanması için her bir kağıt şerit hiç zaman kaybedilmeden Periotron 8000 cihazı ( Oraflow PO Box 219, Plainview, NY, USA) ile değerlendirildi (Resim 5). 16 saniye içerisinde periotron değerleri okundu. Elde edilen periotron skorları bilgisayar programı kullanılarak mikrolitre ( $\mu$ l) birimine çevrilip kaydedildi. (!) Her bir kağıt şeritin periotrona okutulmasından önce üretici firmanın tavsiyesi doğrultusunda periotron elektrotları alkollü pamuk ile silinerek kurutuldu. Kuru bir periopaper ile 00 skoru kontrol edildi. Böylece iki okuma işlemi arasında elektrotların tamamen kuru olması sağlandı. Bu işlemle hastadan elde edilen dört şerit önceden numaralandırılmış aynı eppendorf tüpün içerisine konularak, tüpler parafin bant ile izole edildikten sonra, örnekler önce  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de daha sonra analiz

gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. (274) Bu işlem kronik periodontitis grubunda 1. ve 3. ayda aynı şekilde tekrarlandı.



**Resim 5:** Kliniğimizde kullandığımız periotron cihazı

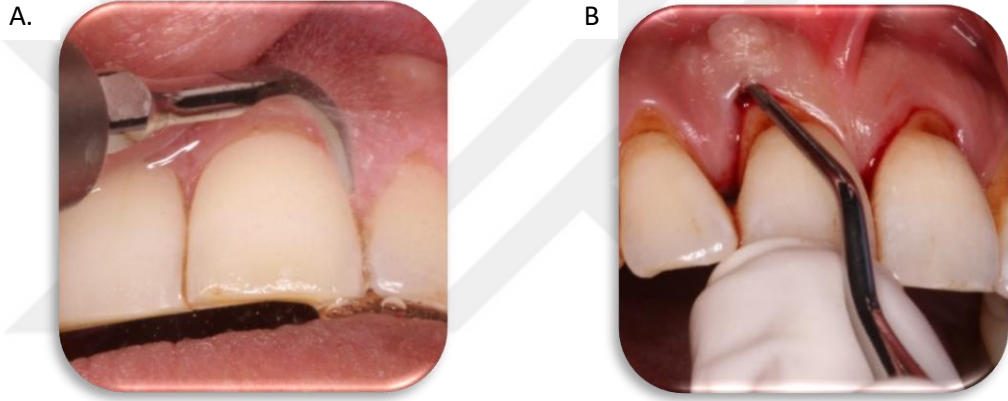
### 3.3.2. Serum örneklerinin eldesi

Araştırmaya katılmayı kabul eden periodontal olarak sağlıklı, plağa bağlı kronik gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerin ilk seansta tüm ağız klinik ölçümlerinin yapılmasından 1 gün sonra serum sitokin düzeylerinin analizi için tüm bireylerden Vacutainer® firmasına ait hemogram tüplerine 5 ml. kan alınarak 1200 rpm (round per munite = devir/dakika) 'de 8 dakika santifüj edilerek serumu ayrıştırıldı. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak ELISA işlemlerinin yapılacağı tarihe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı. Bu işlem kronik periodontitis grubunda cerrahi olmayan tedavi sonrası 1. ve 3.ayda aynı şekilde tekrarlandı.

### 3.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcılara öncelikle periodontal hastalığın ne olduğu ve nedenleri ile ilgili bilgi verildi, daha sonra periodontal

hastalık etkeni mikrobiyal dental plağın nasıl uzaklaştırılması gerektiği anlatıldı. Buna göre; günde 2 defa, orta sertlikte bir diş fırçası ile dişlerini günde en az 2 kez fırçalamaları gerektiği, (55) hem hasta ağızlarında plak boyayıcı ajanlar ile mikrobiyal dental plağın boyanıp gösterilmesiye, hem de modeller üstünde uygulamalı olarak anlatıldı. Diş fırçasını 45 ° derece açı ile diş - diş eti birleşimine yaslayıp hafif yatay dairesel hareketler yaparak bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerde fırçalama yaptıktan sonra oklüzal yüzeylerde fırçayı ileri geri hareket ettirerek diş yüzeylerinin temizlenmesi sağlandı. (275) Ayrıca etkin bir arayüz temizliği için yapılması gerekenler anlatıldı. (55)



**Resim 6:** Cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamaları A: Ultrasonik aletlerle diş yüzeyi temizliği işlemi, B:Gracey küretlerle kök yüzeyi düzenlemesi işlemi

DOS ve serum örnekleme yapıldıktan sonra kronik periodontitisli hasta grubuna ultrasonik aletler (EMS, Swiss Dental Academy, Switzerland) ve el aletleri (Hu-Friedy Manufacturing Co. Inc, Chicago, IL, USA) ile diş taşı temizliği yapıldı. Hastalara ağız bakımı eğitimi anlatılıp bir sonraki seans için randevu verildi. Bir sonraki tedavi seansında subgingival kök yüzeyi düzenlemesine başlanıp yaklaşık 24 saat içerisinde tamamlandı. Mekanik periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik veya antiinflamatuvarlar gibi ilaçlar kullanılmadı.



### **3.5. Laboratuvar İşlemleri**

DOS ve serum örneklerinden MMP8, SEMA4D ve PAD2 biyolojik belirteçlerinin seviyelerinin tayini ELISA yöntemi ile İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

#### **3.5.1. DOS örneklerinin ELISA için hazırlanması**

DOS örneklerine 200 mikrolitre PBS-T (%0.05 Tween 20 ve Fosfat Buffer Saline karışımı) eklendikten sonra 240 rpm'de 15 dakika orbital çalkalayıcı üzerinde bekletilip 4°C'de 5000 rpm'de 3 dk santrifüj edildi. 300 mikrolitre daha PBS-T eklendikten sonra 1 gece beklenip ertesi gün 4°C'de 2 dakika 13000 rpm'de santrifüj edildi.

#### **3.5.2. Serum örneklerinin hazırlanması**

Hastaların brakial venöz damarından vakumlu tüplere alınan kan 1200 devir/8 dakika santrifüjlenmiş serum kısmı çalışmaya kadar -80°C'de bekletildi. Çalışma yapılacağı zaman çıkarılıp oda ısısına getirilen serum örnekleri ELISA için direkt olarak kullanıldı.

#### **3.5.3. PAD 2 analizi**

PAD2 antikoru ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetlendi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek bir saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik elisa cihazında PADI 2 elisa kiti (referans no:DZE201125471, lot:201707, Sunred bio, China) kullanıldı.

#### 3.5.4. MMP 8 ve SEMA4D analizi

Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetlendi. 90 dk 37°C de inkübe edildi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklendi 1saat 37°C' de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek yarım saat 37°C' de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C' de karanlıkta inkübasyon sonrası H2SO4 kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELİSA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik elisa cihazında MMP 8 Elisa kiti (Katolog no: E-EL-H1450, lot no: AK0017JUL11063, Elabscience, USA) ve Semaverin4 ( Katolog no:E-EL-H2252, AK0017JUL11064, Elabscience, USA) kullanıldı.

#### 3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi istatistik paket programı kullanılarak (SPSS v.20.0; IBM, Chicago, IL, USA) gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro–Wilk normalite testi ile değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren veriler için gruplar arası analizde tek yönlü varyans analizi ile çoklu karşılaştırmalar için Duncan testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için gruplararası analizde Kruskal–Wallis testi ile çoklu karşılaştırmalar için Dunn's test kullanıldı.

Periodontitis grubunda, tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal parametrelerdeki grup içi değişiklikler veriler normal dağılım gösteriyorsa tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermiyor ise Friedman testi ile çoklu karşılaştırmalar için Wilcoxon testi kullanıldı. Tedavi sonrası aktif ve pasif periodontal cep gruplarının gruplararası analizi bağımsız gruplarda sample T testi ile yapıldı. Sonuçların korelasyon analizi için Pearson (normal dağılım gösteren veriler) ve Spearman (normal dağılım

göstermeyen veriler) korelasyon testi uygulandı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Periodontal olarak sağlıklı 20, plağa bağlı gingivitisli 20 ve kronik periodontitisli 20 gönüllünün katılımıyla çalışmamız tamamlandı. Kronik periodontitis grubundaki gönüllülerin 3 aylık takip sürecinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Araştırmamızda elde edilen bulgular hem klinik hem de laboratuvar verileri bakımından incelenmiştir. Ayrıca bu bulgular gruplar arasında karşılaştırmalı olarak da değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yer alan gruplara ait sayı, yaş, cinsiyet ve diş sayısı dağılımı Tablo-6' da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Gruplara göre gönüllülerin sayı, yaş, cinsiyet ve diş sayısı bilgileri

ÇALIŞMA GRUBU	GÖNÜLLÜ SAYISI	DİŞ SAYISI (±standart sapma)	YAŞ ORTALAMASI (±standart sapma)	CİNSİYET	
				ERKEK	KADIN
SAĞLIKLI (K)	20	27,5±0,82	32,4±7,01	14	6
GİNGİVİTİS (G)	20	27,05±1,79	30,45±8,02	11	9
KRONİK PERİODONTİTİS (KP)	20	25,11±2,78	44,83±5,72	10	10

Çalışmamız yaş ortalamaları 32,4 (±7,01) olan 6 kadın, 14 erkekten oluşan K grubu, yaş ortalamaları 30,45 (±8,02) olan 9 kadın, 11 erkekten oluşan G grubu ve yaş ortalamaları 44,83 (±5,72) olan 10 kadın, 10 erkekten oluşan KP grubu üzerinde yürütüldü. Gönüllülere ait diş sayısı ortalamaları K grubu için 27,5 (±0,82), G grubu için 27,05 (±1,79) ve KP grubu için 25,11 (±2,78)'di. Ortalama diş sayısı hesaplamasına yirmi yaş dişleri dahil edilmedi.

#### 4.1. Klinik Bulgular

##### 4.1.1. Tüm gruplarda tüm ağız klinik periodontal bulgular

Çalışma gruplarına ait tüm ağız SCD, KAS, Gİ, Pİ, SKİ ve DOS hacim değerleri ve bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo-7' de toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 7:** K, G grubu ile KP grubu hastalarının başlangıç ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	SAĞLIKLI (K)	GİNGİVİTİS (G)	KRONİK PERİODONTİTİS (KP)	p değeri
(ortalama ± standart sapma)				
SCD (mm)	1,22±0,24 <sup>a</sup>	2,20±0,31 <sup>b</sup>	3,14±0,52 <sup>c</sup>	p < 0,001
KAS (mm)	1,22±0,24 <sup>a</sup>	2,20±0,31 <sup>b</sup>	3,65±1,12 <sup>c</sup>	p < 0,001
Gİ	0,38±0,30 <sup>a</sup>	1,54±0,25 <sup>b</sup>	1,51±0,61 <sup>b</sup>	p < 0,001
Pİ	0,58±0,36 <sup>a</sup>	1,46±0,29 <sup>b</sup>	1,42±0,54 <sup>b</sup>	p < 0,001
SKİ (%)	4,1±3,90 <sup>a</sup>	49,4±14,82 <sup>b</sup>	46,38±27,53 <sup>b</sup>	p < 0,001
DOS HACMİ (µl)	0,53±0,38 <sup>a</sup>	1,57±0,63 <sup>b</sup>	1,96±1,07 <sup>b</sup>	p < 0,001

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluğu sıvısı

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, p<0.001

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre tüm ağız SCD ve KAS değerleri KP grubunda G ve K grubuna göre, G grubunda da K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ( p < 0,001). Tüm ağız Gİ, Pİ, SKİ ve DOS hacmi değerleri G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken G ve KP grupları arasında bu parametreler açısından fark bulunmamaktadır ( p < 0,001).

##### 4.1.2. Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal bulgular

Kronik periodontitis grubundan örnek alınan cepler, SKİ'lerinin (+) veya (-) olmasına göre aktif periodontal cep (APC) ve pasif periodontal cep (PPC) olarak iki alt gruba ayrılıp istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Çalışma gruplarındaki örnek

alınan dişlere ait ortalama SCD, KAS, Gİ, Pİ, SKİ ve DOS hacmi değerleri ve bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 8’ de toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 8:** Örnek alınan dişlere ait, KP grubunun başlangıç klinik periodontal parametreleri ile K ve G grubunun klinik periodontal parametrelerinin ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmaları

ÖRNEKLENEN DİŞ	SAĞLIKLI (K)	GİNGİVİTİS (G)	KRONİK PERİODONTİTİS (KP)		p değeri
			AKTİF PERİODONTAL CEP (APC)	PASİF PERİODONTAL CEP (PPC)	
(ortalama ± standart sapma)					
SCD (mm)	1,25±0,26 <sup>a</sup>	2,12±0,51 <sup>b</sup>	4,10±0,49 <sup>c</sup>	3,42±0,46 <sup>d</sup>	p < 0,001
KAS (mm)	1,25±0,26 <sup>a</sup>	2,12±0,51 <sup>b</sup>	4,57±0,73 <sup>c</sup>	3,75±0,45 <sup>d</sup>	p < 0,001
Gİ	0,38±0,31 <sup>a</sup>	1,66±0,19 <sup>b</sup>	1,93±0,56 <sup>c</sup>	1,26±0,09 <sup>d</sup>	p < 0,001
Pİ	0,58±0,36 <sup>a</sup>	1,79±0,33 <sup>b</sup>	1,84±0,37 <sup>b</sup>	0,98±0,29 <sup>c</sup>	p < 0,001
SKİ (%)	4,1±3,90 <sup>a</sup>	73,43±12,47 <sup>b</sup>	75±25 <sup>b</sup>	29,68±4,41 <sup>c</sup>	p < 0,001
DOS HACMİ (µl)	0,53±0,38 <sup>a</sup>	1,57±0,63 <sup>b</sup>	2,42±1,11 <sup>c</sup>	1,39±0,74 <sup>d</sup>	p < 0,001

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, p<0.001

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre örnek alınan dişlerdeki SCD, KAS ve Gİ değerleri APC grubunda PPC, G ve K gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. PPC, G ve K gruplarının her üçünün arasında bu üç parametre açısından istatistiksel farklılık tespit edilmiştir ( p < 0,001). Pİ ve SKİ parametreleri açısından G grubu ile APC grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamışken APC ile PPC grupları arasında bu iki parametre açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. S grubuna ait ortalama Pİ ve SKİ değerleri diğer üç gruptan anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir ( p < 0,001).

#### 4.1.3. KP grubunda başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası tüm ağız klinik periodontal bulgular

KP grubunun başlangıç ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarındaki tüm ağız periodontal klinik bulguları ve bu bulguların grup içi karşılaştırılmaları Tablo-9’ da toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 9:** KP grubunun tüm ağız klinik periodontal parametrelerinin başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırmaları

KRONİK PERİODONTİTİS (KP)	BAŞLANGIÇ	1. AY	3. AY	p değeri
	ortalama ±standart sapma			
SCDmm	3,14±0,52 <sup>a</sup>	2,28±0,40 <sup>b</sup>	2,39±0,23 <sup>b</sup>	p<0,001
KASmm	3,65±1,12 <sup>a</sup>	2,86±0,87 <sup>b</sup>	3,07±0,67 <sup>b</sup>	p<0,001
Gİ	1,51±0,61 <sup>a</sup>	0,45±0,39 <sup>b</sup>	0,37±0,30 <sup>b</sup>	p<0,001
Pİ	1,42±0,54 <sup>a</sup>	0,45±0,34 <sup>b</sup>	0,50±0,26 <sup>b</sup>	p<0,001
SKİ	46,38±27,53 <sup>a</sup>	15,38±9,43 <sup>b</sup>	16,11±10,45 <sup>b</sup>	p<0,001
DOS HACMİ µl	1,96±1,07 <sup>a</sup>	0,81±0,65 <sup>b</sup>	0,79±0,57 <sup>b</sup>	p<0,001

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluğu SIVISI

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, p<0.001

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

KP grubunun tüm ağız periodontal klinik parametrelerinin tamamında tedavi sonrası 1.ay ve 3.aydaki değerler başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede azalmış bulunurken, 1.ay ile 3. aydaki değerler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ( p < 0,001).

#### 4.1.4. KP grubunda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal parametrelerinin başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları

KP grubunda örnekleme yapılan cepler başlangıçta sondalamada kanama göstermesine (aktif lezyon olduğu öngörülen) ve kanama göstermemesine (pasif olduğu öngörülen) göre sırasıyla aktif periodontal cep (APC) ve pasif periodontal cep (PPC) olarak iki alt gruba ayrılıp istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Çalışma gruplarındaki örnek alınan dişlere ait SCD, KAS, Gİ, Pİ, SKİ ve DOS hacmi değerleri ve bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırmaları Tablo 10' da toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 10:** APC ve PPC gruplarında örnek alınan dişlere ait klinik periodontal parametrelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları

ÖRNEKLENEN DİŞLER	BAŞLANGIÇ	1. AY	3.AY	p değeri
	ortalama ± standart sapma			
<i>SCD mm</i>				
APC	4,10±0,49 <sup>a</sup>	2,71±0,55 <sup>b</sup>	2,67±0,45 <sup>b</sup>	p<0,001
PPC	3,42±0,46 <sup>a</sup>	2,51±0,38 <sup>b</sup>	2,55±0,34 <sup>b</sup>	p<0,001
p değeri	0,009	0,389	0,537	
<i>KAS</i>				
APC	4,57±0,73 <sup>a</sup>	3,60±1,10 <sup>b</sup>	3,69±0,97 <sup>b</sup>	0,001
PPC	3,75±0,45 <sup>a</sup>	2,86±0,65 <sup>b</sup>	3,02±0,38 <sup>b</sup>	0,002
p değeri	0,014	0,118	0,087	
<i>Gİ</i>				
APC	1,93±0,56 <sup>a</sup>	0,76±0,53 <sup>b</sup>	0,55±0,50 <sup>b</sup>	p<0,001
PPC	1,26±0,09 <sup>a</sup>	0,32±0,16 <sup>b</sup>	0,46±0,19 <sup>b</sup>	p<0,001
p değeri	0,005	0,036	0,648	
<i>Pİ</i>				
APC	1,84±0,37 <sup>a</sup>	0,7±0,44 <sup>b</sup>	0,65±0,35 <sup>b</sup>	p<0,001
PPC	0,98±0,29 <sup>a</sup>	0,42±0,39 <sup>b</sup>	0,49±0,44 <sup>b</sup>	0,008
p değeri	p<0,001	0,197	0,411	
<i>SKİ</i>				
APC	75±25 <sup>a</sup>	25±16,92 <sup>b</sup>	21,25±16,97 <sup>b</sup>	p<0,001
PPC	29,68±4,41 <sup>a</sup>	15,62±8,83 <sup>b</sup>	22,65±10,53 <sup>ab</sup>	0,005
p değeri	p<0,001	0,176	0,841	
<i>DOS HACMİ µl</i>				
APC	2,42±1,11 <sup>a</sup>	1,07±0,77 <sup>b</sup>	0,85±0,73 <sup>b</sup>	p<0,001
PPC	1,39±0,74 <sup>a</sup>	0,48±0,25 <sup>b</sup>	0,71±0,33 <sup>ab</sup>	0,003
p değeri	0,041	0,058	0,639	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

APC: Aktif periodontal cep grubu, PPC: Pasif periodontal cep grubu

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, p<0.001

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

APC grubunda SCD, KAS, Gİ, Pİ ve SKİ değerlerinin tedavi sonrası 1.ay ve 3.ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (p<0.05). APC grubunun tedavi sonrası 1.ay ve 3.aydaki SCD, KAS, Gİ ve Pİ değerleri



karşılaştırıldıklarında ise istatistiksel olarak benzer oldukları bulunmuştur ( $p>0.05$ ). PPC grubunda da SCD, KAS, Gİ ve Pİ değerlerinin tedavi sonrası 1.ay ve 3.ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ( $p<0.05$ ). PPC grubunun tedavi sonrası 1.ay ve 3.aydaki SCD, KAS, Gİ ve Pİ değerleri karşılaştırıldıklarında ise istatistiksel olarak benzer oldukları bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

SKİ ve DOS hacim değerleri açısından grup içi karşılaştırma yapıldığında APC grubundaki tedavi sonrası 1.ve 3.aydaki değerlerin benzer olup bu değerlerin başlangıçtakilerden anlamlı derecede düşük oldukları görülmüştür ( $p < 0,001$ ). PPC grubundaki tedavi sonrası 1.aydaki SKİ ve DOS hacmi değerleri tedavi sonrası başlangıca göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).Tedavi sonrası 3.aydaki değerlerin ise hem tedavi sonrası 1.aydaki hem de başlangıçtaki değerlerle benzer olduğu görülmüştür. ( $p>0.05$ ).

#### 4.2.Biyokimyasal Bulgular

Araştırmamızda çalışma gruplarının DOS SEMA4D, PAD2, MMP 8 total miktarları ve konsantrasyon seviyeleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırılarak incelendi.

##### 4.2.1. Tüm gruplara ait biyokimyasal bulgular

KP grubuna ait başlangıç değerleri ile K ve G gruplarına ait DOS SEMA4D, PAD2, MMP 8 total miktarları ve konsantrasyon seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo-11 ve Tablo-12’da gösterilmiştir.

**Tablo 11:** KP grubu hastalarının başlangıç ortalama biyokimyasal parametreleri ile K ve G grubu hastalarının ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktarı açısından gruplar arası karşılaştırmaları

<i>DOS TOTAL MİKTAR</i>	<b>SAĞLIKLI (K)</b> (ortalama $\pm$ standart sapma)	<b>GİNGİVİTİS (G)</b> (ortalama $\pm$ standart sapma)	<b>KRONİK PERİODONTİTİS (KP)</b> (ortalama $\pm$ standart sapma)	<b>p değeri</b>
SEMA4D (pg/30sn)	200,42 $\pm$ 111,70 <sup>a</sup>	413,14 $\pm$ 209,89 <sup>b</sup>	371,33 $\pm$ 189,10 <sup>b</sup>	0,001
PAD2 (pg/30sn)	4299,82 $\pm$ 1238,76 <sup>a</sup>	5409,67 $\pm$ 1437,19 <sup>b</sup>	5224,04 $\pm$ 1126,16 <sup>b</sup>	0,019
MMP8 (pg /30 sn)	11,95 $\pm$ 11,73 <sup>a</sup>	29,36 $\pm$ 16,96 <sup>b</sup>	34,03 $\pm$ 21,29 <sup>b</sup>	p<0,001

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D,  
PAD2: Peptidil arginin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi,  $p<0.001$

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

DOS total miktarları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında G ve KP gruplarındaki SEMA4D seviyeleri, K grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede fazla tespit edilmiştir. ( $p=0.001$ ) SEMA4D seviyeleri açısından G ve KP grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ).

PAD2'nin DOS total miktarı açısından G ve KP grupları arasında istatistiksel benzerlik bulunurken ( $p>0.05$ ) bu iki gruptaki PAD2 seviyelerinin K grubunkinden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,019$ )

MMP8'in DOS total miktarı G ve KP gruplarında sağlıklı gruba kıyasla yüksek tespit edilmiş ( $p<0.001$ ) fakat G ve KP gruplarındaki seviyeleri benzer bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

**Tablo 12:** K, G grubu ile KP grubu hastalarının başlangıç ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS ve serum konsantrasyonu açısından gruplar arası karşılaştırmaları

<i>DOS</i> <i>KONSANTRASYON</i>	<b>SAĞLIKLI (K)</b> <b>(ortalama ±</b> <b>standart sapma)</b>	<b>GİNGİVİTİS (G)</b> <b>(ortalama ±</b> <b>standart sapma)</b>	<b>KRONİK</b> <b>PERİODONTİTİS</b> <b>(KP)</b> <b>(ortalama ±</b> <b>standart sapma)</b>	<b>p</b> <b>değeri</b>
SEMA4D (pg/μl)	1834,48±912,04 <sup>a</sup>	1166,34±601,91 <sup>b</sup>	1092,33±953,62 <sup>b</sup>	0,013
	<b>ortanca</b> <b>(min.-max.)</b>	<b>ortanca</b> <b>(min.-max.)</b>	<b>ortanca</b> <b>(min.-max.)</b>	
PAD2 (pg/μl)	33953,35 (11143,35- 257384,54) <sup>a</sup>	15063,76 (6372,06-41093,65) <sup>b</sup>	11065,78 (5645,03-30797,12) <sup>b</sup>	$p<0,001$
MMP8 (pg /μl)	102,59 (0-890,14)	76,95 (21,73-180,78)	78,39 (13-308,82)	0,897
<i>SERUM</i> <i>KONSANTRASYON</i>	<b>(ortalama ±</b> <b>standart sapma)</b>	<b>(ortalama ±</b> <b>standart sapma)</b>	<b>(ortalama ±</b> <b>standart sapma)</b>	
SEMA4D (pg/μl)	6,52±4,88 <sup>a</sup>	19,97±3,32 <sup>b</sup>	11,81±5,88 <sup>c</sup>	$p<0,001$
	<b>ortanca</b> <b>(min.-max.)</b>	<b>ortanca</b> <b>(min.-max.)</b>	<b>ortanca</b> <b>(min.-max.)</b>	
PAD2 (pg/μl)	371,96 (0-904,08)	115,61 (0-1630,63)	332,06 (61,46-1480,34)	0,204
MMP8 (pg /μl)	3,2 <sup>a</sup> (0-15,30)	3,31 <sup>a</sup> (0,40-5,94)	29,88 <sup>b</sup> (8.18-86.39)	$p<0,001$

DOS: Diş eti oluşu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D,

PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum,

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi,  $p < 0.001$  Kruskal–Wallis testi  $p < 0.001$

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

DOS konsantrasyonları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SEMA4D seviyelerinin G ve KP grubunda, K grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ( $p = 0.013$ ). SEMA4D seviyeleri açısından G ve KP grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ( $p > 0.05$ ).

PAD2'nin DOS konsantrasyonları incelendiğinde G ve KP grupları arasında istatistiksel benzerlik bulunduğu görülmüştür ( $p > 0.05$ ). Bu iki grup sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında DOS PAD2 konsantrasyonlarının G ve KP gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. ( $p < 0.001$ )

MMP 8'in DOS konsantrasyonları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2. KP grubunda örneklenen cepler hastalık aktivitesine göre ayrıldığında tüm gruplara ait biyokimyasal bulgular

APC ve PPC gruplarına ait başlangıç değerleri ile K ve G gruplarına ait DOS SEMA4D, PAD2, MMP 8 total miktarları ve konsantrasyon seviyeleri gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo-13 ve Tablo-14 'de gösterilmiştir.

**Tablo 13:** APC, PPC, K ve G gruplarının biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktarı açısından ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmaları

DOS TOTAL MİKTAR	SAĞLIKLI (K) (ortalama ± standart sapma)	GİNGİVİTİS (G) (ortalama ± standart sapma)	KRONİK PERİODONTİTİS (KP) (ortalama ± standart sapma)		p değeri
			AKTİF PERİODONTAL CEP (APC) (ortalama ± standart sapma)	PASİF PERİODONTAL CEP (PPC) (ortalama ± standart sapma)	
SEMA4D (pg/30sn)	200,42±111,70 <sup>a</sup>	413,14±209,89 <sup>b</sup>	455,20±208,78 <sup>b</sup>	266,50±90,51 <sup>a</sup>	$p < 0,001$
PAD2 (pg/30sn)	4299,82±1238,76 <sup>a</sup>	5409,67±1437,19 <sup>b</sup>	6026,28 ±8235,07 <sup>b</sup>	4221,25±338,77 <sup>a</sup>	0,001
	<b>ortanca (min.-max.)</b>	<b>ortanca (min.-max.)</b>	<b>ortanca (min.-max.)</b>	<b>ortanca (min.-max.)</b>	
MMP8 (pg/30sn)	9,52 (0-38,59) <sup>a</sup>	23,97 (9,74-70,40) <sup>b</sup>	21,23 (12,84-69,74) <sup>b</sup>	35,41 (12,14-59,74) <sup>b</sup>	0,001

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D,  
 PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8  
 Min.: Minimum, Maks.: Maksimum,  
 Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi,  $p < 0.001$ , Kruskal-Wallis testi  $p < 0.001$   
 \*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

DOS total miktarları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SEMA4D seviyelerinin G ve APC gruplarında benzer olduğu bulunmuştur. G ve APC'deki SEMA4D seviyeleri K ve PPC gruplarınınkinden yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). PPC ve K grupları arasında DOS SEMA4D total miktarı açısından farklılık olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

DOS PAD2 total miktar seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında SEMA4D'ye benzer şekilde G ve APC grupları arasında istatistiksel benzerlik olduğu görülmektedir ( $p > 0.05$ ). PAD 2 seviyeleri G ve APC gruplarında K ve PPC gruplarına göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ( $p = 0.001$ ). K ve PPC grupları arasında DOS PAD2 total miktarı açısından farklılık olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

DOS MMP 8 total miktarları G, APC ve PPC gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ( $p = 0.001$ ). G, APC ve PPC grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında DOS'daki total MMP 8 miktarları benzer bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 14:** APC ve PPC alt gruplarının başlangıç biyokimyasal parametreleri ile K ve G gruplarının biyokimyasal parametrelerinin DOS konsantrasyonları açısından ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmaları

DOS KONSANTRASYON	SAĞLIKLI (K) (ortalama $\pm$ standart sapma)	GİNGİVİTİS (G) (ortalama $\pm$ standart sapma)	KRONİK PERİODONTİTİS (KP) (ortalama $\pm$ standart sapma)		p değeri
			AKTİF PERİODONTAL CEP (APC) (ortalama $\pm$ standart sapma)	PASİF PERİODONTAL CEP (PPC) (ortalama $\pm$ standart sapma)	
SEMA4D (pg/ $\mu$ l)	1834,48 $\pm$ 912,04 <sup>a</sup>	1166,34 $\pm$ 601,91 <sup>ab</sup>	1103,33 $\pm$ 1050,28 <sup>b</sup>	1113,54 $\pm$ 861,12 <sup>b</sup>	0,035
	<b>ortanca</b> (min.-max.)	<b>ortanca</b> (min.-max.)	<b>ortanca</b> (min.-max.)	<b>ortanca</b> (min.-max.)	
	33953,35	15063,76	9465,31	13391,87	
PAD2 (pg/ $\mu$ l)	(11143,35- 257384,54) <sup>a</sup>	(6372,06- 41093,65) <sup>b</sup>	(59068,98 - 27093,11) <sup>b</sup>	(5645,03- 30797,12) <sup>b</sup>	$p < 0,001$
	102,59	76,95	51,47	136,99	
MMP8 (pg/ $\mu$ l)	(0-890,14)	(21,73-180,78)	(13-209,74)	(21,98-308,82)	0,503

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D,  
 PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8  
 Min.: Minimum, Maks.: Maksimum,

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi,  $p < 0.001$  Kruskal–Wallis testi  $p < 0.001$   
\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

DOS'daki konsantrasyonlar açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SEMA4D seviyelerinin en yüksek K grupta yer aldığı görülmektedir. APC ve PPC gruplarındaki SEMA4D seviyeleri benzer olup K grubundakilerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p = 0.035$ ). G grubundaki SEMA4D seviyesi sağlıklı grupla karşılaştırıldığında bir miktar düşük olsa da istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ). G grubu ile APC ve PPC grupları arasında da anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

DOS'daki PAD2 konsantrasyonları G, APC ve PPC gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). G, APC ve PPC grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında PAD2 konsantrasyon seviyeleri benzer bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

MMP 8'in DOS konsantrasyonları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.3. KP grubunda tedavi sonrası biyokimyasal bulgular

KP grubunda örneklenen dişlerin başlangıç ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarındaki biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktar ve konsantrasyon seviyelerinin grup içi karşılaştırılmaları Tablo-13 ve Tablo-14' de toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 15:** KP grubu hastalarının biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktar seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırılmaları

<i>DOS TOTAL MİKTAR</i>				
	<b>BAŞLANGIÇ</b>	<b>1. AY</b>	<b>3. AY</b>	<b>p değeri</b>
	<b>ortalama ± standart sapma</b>			
SEMA4D	382,44±187,51 <sup>a</sup>	211,84±126,39 <sup>b</sup>	270,53±138,21 <sup>ab</sup>	0,003
PAD2	5224,04±1126,16 <sup>a</sup>	4655,25±681,17 <sup>b</sup>	5052,31±1109,87 <sup>a</sup>	0,04
MMP8	37,03±21,29 <sup>a</sup>	15,91±7,42 <sup>b</sup>	24,79±10,25 <sup>a</sup>	0,004

DOS: Diş eti oluşu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D,  
PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8  
Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi,  $p < 0.001$   
\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

SEMA4D, DOS total miktar seviyelerinin 1.aydaki ortalama seviyesinin başlangıca göre anlamlı miktarda azaldığı görülmüştür (p=0.003). 1.ay ile 3.ay arasında bir miktar artış gerçekleşmiş olsa 3.aydaki ortalama seviye hem başlangıç hem de 1.aydakiyle istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p>0.05).

PAD2 ve MMP 8 DOS total miktar seviyeleri 1.ayda başlangıca göre anlamlı miktarda azalmıştır (p<0.05). Fakat 3. aya gelindiğinde başlangıca benzer seviyelere dönülmüştür (p>0.05).

**Tablo 16:** KP grubu hastalarının biyokimyasal parametrelerinin DOS ve serum konsantrasyon seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırılmaları

	<b>DOS KONSANTRASYON</b>			
	<b>BAŞLANGIÇ</b>	<b>1. AY</b>	<b>3.AY</b>	<b>p değeri</b>
	<b>ortanca (min-max)</b>			
SEMA4D	674,68 (266,79-3371,73)	998,95 (225,93-3818,06)	1455,99 (186,96-6232,86)	0,128
	<b>ortalama ± standart sapma</b>			
PAD2	14164,34 ±8060,57 <sup>a</sup>	33937,79 ± 21209,44 <sup>b</sup>	33929,90±17256,43 <sup>b</sup>	p<0,001
MMP 8	104,30±89,11	126,08±101,20	166,23±93,52	0,09
	<b>SERUM KONSANTRASYON</b>			
	<b>ortalama ± standart sapma</b>			
	<b>ortanca (min-max)</b>			
SEMA4D	11,81±5,88	11,52±6,52	11,89±9,28	0,985
	<b>ortalama ± standart sapma</b>			
PAD2	332,06 <sup>a</sup> (61,46-1480,34)	131,71 <sup>b</sup> (40,43-706,63)	156,72 <sup>a</sup> (71,90-1649,76)	0,006
MMP8	29,88 <sup>a</sup> (8,18-86,39)	9,80 <sup>b</sup> (5,69-76,94)	7,37 <sup>b</sup> (2,90-55,80)	0,001

DOS: Diş eti oluşu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D,

PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum,

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, p<0.00,1 Kruskal-Wallis testi p<0.001

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

KP grubunun DOS konsantrasyonları incelendiğinde SEMA4D ve MMP8 seviyelerinde herhangi bir zaman aralığında anlamlı bir değişimin olmadığı görülmüştür (p>0.05). Birinci aydaki PAD2 seviyeleri ise başlangıçla karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir artış gerçekleştirmiştir (p<0.001) 1.ay ve 3.ay arasında ise anlamlı bir değişim olmamıştır (p>0.05).

4.2.4. Kronik periodontitis grubundaki örneklelenen cepler hastalık aktivitesine göre ayrıldığında tedavi sonrası biyokimyasal bulgular

APC ve PPC gruplarına ait DOS SEMA4D, PAD2, MMP 8 total miktarları ve konsantrasyon seviyelerinin gruplar içi ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo-17 ve Tablo-18 'da gösterilmiştir.

**Tablo 17:** APC ve PPC gruplarında biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktar seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırmaları

	<b>DOS TOTAL MİKTAR</b>			<b>p değeri</b>
	<b>BAŞLANGIÇ</b>	<b>1. AY</b>	<b>3.AY</b>	
ortalama ± standart sapma				
<b>SEMA4D</b>				
APC	455,20±208,78 <sup>a</sup>	254,97±129,41 <sup>b</sup>	321,45±154,86 <sup>ab</sup>	0,038
PPC	266,50±90,51	157,94±106,23	206,87±85,00	0,114
<i>p değeri</i>	0,03	0,107	0,08	
<b>PAD2</b>				
APC	6026,28±835,07 <sup>a</sup>	4337,21±502,51 <sup>b</sup>	4317,28±566,26 <sup>b</sup>	p<0,001
PPC	4221,25±338,77	4324,66±556,14	5346,11±1549,75	0,125
<i>p değeri</i>	p<0,001	0,961	0,33	
<b>MMP8</b>				
APC	33,52±23,90 <sup>a</sup>	16,10±6,96 <sup>b</sup>	20,69±5,42 <sup>ab</sup>	0,036
PPC	34,66±19,14 <sup>a</sup>	15,67±8,44 <sup>b</sup>	29,91±12,79 <sup>ab</sup>	0,036
<i>p değeri</i>	0,914	0,907	0,05	

DOS: Diş eti oluşu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

APC: Aktif periodontal cep grubu, PPC: Pasif periodontal cep grubu

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, p<0.001

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

APC grubunda SEMA4D, PAD2 ve MMP 8 DOS total miktar seviyeleri başlangıç ve tedavi sonrası 1.ay arasında anlamlı oranda azalma göstermiştir. (p<0.05) Tedavi sonrası 3. ay SEMA4D ve MMP 8 seviyeleri başlangıç ve 1.ay seviyelerine benzer bulunmuştur (p>0.05). PAD2'nin tedavi sonrası 3.ay seviyesi ise 1.aydakine benzer oranda tespit edilmiştir (p>0.05).

PPC grubunda SEMA4D ve PAD2 total miktar seviyeleri açısından herhangi bir zaman aralığında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). MMP 8 DOS total miktar seviyesi başlangıç ve tedavi sonrası 1.ay arasında anlamlı oranda azalma göstermiştir ( $p=0.036$ ). Tedavi sonrası 3. ay MMP 8 seviyeleri başlangıç ve 1.ay seviyelerine benzer tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 18:** APC ve PPC gruplarında biyokimyasal parametrelerinin DOS konsantrasyon seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırmaları

	<b>DOS KONSANTRASYON</b>			<b>p değeri</b>
	<b>BAŞLANGIÇ</b>	<b>1. AY</b>	<b>3. AY</b>	
	ortalama $\pm$ standart sapma			
<b>SEMA4D</b>				
<i>APC</i>	1103,33 $\pm$ 1050,28	1257,97 $\pm$ 868,91	2141,28 $\pm$ 1631,12	0,06
<i>PPC</i>	1113,54 $\pm$ 861,12	1400,49 $\pm$ 1115,49	1325,08 $\pm$ 744,90	0,818
<i>p değeri</i>	0,983	0,764	0,21	
<b>PAD2</b>				
<i>APC</i>	12953,81 $\pm$ 7774,73 <sup>a</sup>	25217,05 $\pm$ 17250,97 <sup>ac</sup>	33847 $\pm$ 20519,27 <sup>bc</sup>	0,003
<i>PPC</i>	15677,50 $\pm$ 8681,25 <sup>a</sup>	44838,71 $\pm$ 21573,04 <sup>b</sup>	34033,53 $\pm$ 13484,46 <sup>b</sup>	0,003
<i>p değeri</i>	0,493	0,04	0,983	
<b>MMP8</b>				
<i>APC</i>	79,49 $\pm$ 74,27	92,46 $\pm$ 61,97	156,71 $\pm$ 114,49	0,121
<i>PPC</i>	135,30 $\pm$ 101,07	168,11 $\pm$ 127,67	178,14 $\pm$ 63,99	0,694
<i>p değeri</i>	0,195	0,117	0,643	

DOS: Diş eti oluşu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

APC: Aktif periodontal cep grubu, PPC: Pasif periodontal cep grubu

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi,  $p<0.001$

\*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

APC ve PPC gruplarında SEMA4D ve MMP 8 DOS konsantrasyon seviyeleri açısından herhangi bir zaman aralığında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). APC grubunda PAD 2 seviyesinde başlangıç ile tedavi sonrası 1.ay arasında anlamlı bir fark bulunamamışken ( $p>0.05$ ), başlangıç ile tedavi sonrası 3. ay arasında ise anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.003$ ) PPC grubunda PAD2 DOS konsantrasyon seviyeleri başlangıç ve tedavi sonrası 1.ay arasında anlamlı fark görülmüştür ( $p=0,03$ ). Tedavi sonrası 3.ay seviyesi 1.aydakine benzer bulunmuştur ( $p>0.05$ ).



### **4.3. Korelasyonlar**

#### **4.3.1. Çalışma Geneli Klinik Korelasyonlar**

Çalışma gruplarında tüm ağız ve örnek toplanan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin kendi arasındaki Pearson korelasyon sonuçları Tablo 19’ da verilmiştir.

**Tablo 19:** Klinik parametrelerin kendi arasındaki Pearson korelasyonu



		SCD	KAS	Gİ	PI	SKİ	ÖRNEK DIŞ SCD	ÖRNEK DIŞ KAS	ÖRNEK DIŞ Gİ	ÖRNEK DIŞ PI	ÖRNEK DIŞ SKİ	DOS HACMI
SCD	Korelasyon Katsayısı	1	,927**	,745**	,650**	,705**	,889**	,878**	,793**	,584**	,687**	,669**
	p değeri		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
KAS	Korelasyon Katsayısı	,927**	1	,656**	,590**	,674**	,838**	,847**	,686**	,432**	,608**	,559**
	p değeri	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,000
Gİ	Korelasyon Katsayısı	,745**	,656**	1	,749**	,879**	,588**	,564**	,939**	,758**	,860**	,642**
	p değeri	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
PI	Korelasyon Katsayısı	,650**	,590**	,749**	1	,848**	,553**	,510**	,777**	,870**	,784**	,574**
	p değeri	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
SKİ	Korelasyon Katsayısı	,705**	,674**	,879**	,848**	1	,591**	,561**	,854**	,764**	,858**	,647**
	p değeri	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
ÖRNEK DIŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,889**	,838**	,588**	,553**	,591**	1	,979**	,651**	,471**	,534**	,655**
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
ÖRNEK DIŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,878**	,847**	,564**	,510**	,561**	,979**	1	,635**	,450**	,513**	,599**
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000
ÖRNEK DIŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	,793**	,686**	,939**	,777**	,854**	,651**	,635**	1	,788**	,918**	,687**
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
ÖRNEK DIŞ PI	Korelasyon Katsayısı	,584**	,432**	,758**	,870**	,764**	,471**	,450**	,788**	1	,824**	,554**
	p değeri	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
ÖRNEK DIŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,687**	,608**	,860**	,784**	,858**	,534**	,513**	,918**	,824**	1	,671**
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	,669**	,559**	,642**	,574**	,647**	,655**	,599**	,687**	,554**	,671**	1
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, PI: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Çalışma gruplarında örnek toplanan dişlere ve tüm ağza ait periodontal klinik parametrelerin tamamı kendi arasında çok güçlü pozitif korelasyon göstermektedir.

### 4.3.2. Çalışma geneli biyokimyasal korelasyonlar

**Tablo 20:** Biyokimyasal parametrelerin kendi arasındaki Spearman korelasyonu

			DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON		
			MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D
DOS TOTAL MİKTAR	MMP8	Korelasyon katsayısı	1,000	,178	,324*	,584**	-,211	-,125	,391**	,054	,283*
		p değeri		,182	,013	,000	,112	,352	,002	,685	,031
	PAD2	Korelasyon katsayısı	,178	1,000	,214	-,171	-,112	-,295*	,036	-,081	,210
		p değeri	,182		,107	,198	,403	,025	,788	,546	,114
	SEMA4D	Korelasyon katsayısı	,324*	,214	1,000	-,186	-,468**	,143	,123	-,057	,290*
		p değeri	,013	,107		,162	,000	,284	,359	,668	,027
DOS KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon katsayısı	,584**	-,171	-,186	1,000	,519**	,431**	,172	,157	-,053
		p değeri	,000	,198	,162		,000	,001	,197	,240	,692
	PAD2	Korelasyon katsayısı	-,211	-,112	-,468**	,519**	1,000	,674**	-,172	,078	-,294*
		p değeri	,112	,403	,000	,000		,000	,196	,562	,025
	SEMA4D	Korelasyon katsayısı	-,125	-,295*	,143	,431**	,674**	1,000	-,115	,153	-,241
		p değeri	,352	,025	,284	,001	,000		,390	,251	,069
SERUM KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon katsayısı	,391**	,036	,123	,172	-,172	-,115	1,000	,219	,059
		p değeri	,002	,788	,359	,197	,196	,390		,098	,660
	PAD2	Korelasyon katsayısı	,054	-,081	-,057	,157	,078	,153	,219	1,000	-,206
		p değeri	,685	,546	,668	,240	,562	,251	,098		,120
	SEMA4D	Korelasyon katsayısı	,283*	,210	,290*	-,053	-,294*	-,241	,059	-,206	1,000
		p değeri	,031	,114	,027	,692	,025	,069	,660	,120	

DOS: Diş eti oluşu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matris metalloproteinaz 8  
\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirilmesinin sonuçlarına göre;

1. DOS MMP 8 total miktarı ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon
2. DOS PAD2 total miktarı ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon
3. DOS SEMA4D total miktarı ile DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü, DOS PAD2 konsantrasyonu ile negatif çok güçlü korelasyon

4. DOS MMP 8 konsantrasyonu ile DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 20)

#### 4.3.3. Çalışma geneli klinik ve biyokimyasal korelasyonlar

**Tablo 21:** Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki Spearman korelasyonu

		DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON		
		MMP8	PAD	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D
SCD	Korelasyon Katsayısı	,424**	,287*	,492**	-,118	-,615**	-,382**	,449**	,142	,329*
	p değeri	,001	,029	,000	,377	,000	,003	,000	,286	,012
KAS	Korelasyon Katsayısı	,435**	,258	,501**	-,077	-,573**	-,332*	,459**	,147	,344**
	p değeri	,001	,050	,000	,568	,000	,011	,000	,272	,008
Gİ	Korelasyon Katsayısı	,381**	,395**	,552**	-,118	-,476**	-,274*	,152	-,081	,547**
	p değeri	,003	,002	,000	,378	,000	,038	,254	,544	,000
Pİ	Korelasyon Katsayısı	,343**	,390**	,381**	-,094	-,465**	-,385**	,186	-,112	,588**
	p değeri	,008	,002	,003	,483	,000	,003	,162	,404	,000
SKİ	Korelasyon Katsayısı	,379**	,388**	,505**	-,173	-,550**	-,411**	,176	-,119	,627**
	p değeri	,003	,003	,000	,193	,000	,001	,187	,375	,000

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu SIVISI

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

**Tablo 21:** Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki Spearman korelasyonu (devamı)

		<i>DOS</i> <i>TOTAL MİKTAR</i>			<i>DOS</i> <i>KONSANTRASYON</i>			<i>SERUM</i> <i>KONSANTRASYON</i>		
		MMP8	PAD	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D
<i>ÖRNEK</i> <i>DİŞ</i> <i>SCD</i>	Korelasyon Katsayısı	,409**	,186	,351**	-,111	-,631**	-,476**	,529**	,158	,293*
	p değeri	,001	,162	,007	,408	,000	,000	,000	,237	,026
<i>ÖRNEK</i> <i>DİŞ</i> <i>KAS</i>	Korelasyon Katsayısı	,412**	,181	,356**	-,095	-,607**	-,453**	,529**	,136	,307*
	p değeri	,001	,174	,006	,480	,000	,000	,000	,308	,019
<i>ÖRNEK</i> <i>DİŞ</i> <i>Gİ</i>	Korelasyon Katsayısı	,324*	,462**	,548**	-,222	-,549**	-,355**	,096	-,154	,583**
	p değeri	,013	,000	,000	,095	,000	,006	,473	,249	,000
<i>ÖRNEK</i> <i>DİŞ</i> <i>PI</i>	Korelasyon Katsayısı	,364**	,491**	,403**	-,089	-,427**	-,378**	,173	-,194	,637**
	p değeri	,005	,000	,002	,506	,001	,003	,195	,145	,000
<i>ÖRNEK</i> <i>DİŞ</i> <i>SKİ</i>	Korelasyon Katsayısı	,329*	,422**	,623**	-,241	-,609**	-,367**	,128	-,162	,666**
	p değeri	,012	,001	,000	,069	,000	,005	,339	,224	,000
<i>DOS</i> <i>HACMI</i>	Korelasyon Katsayısı	,346**	,442**	,530**	-,472**	-,905**	-,718**	,179	-,127	,388**
	p değeri	,008	,001	,000	,000	,000	,000	,179	,343	,003

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

1. Tüm ağız SCD ile DOS MMP 8 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 total miktarları arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız Gİ ile DOS MMP 8, PAD2 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon,

3. Tüm ağız Pİ ile DOS MMP 8, PAD2 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon,

4. Tüm ağız SKİ ile DOS MMP 8, PAD2 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon,

5. Örnek alınan dişlerdeki SCD ile DOS MMP 8 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon,

6. Örnek alınan dişlerdeki KAS ile DOS MMP 8 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon,

7. Örnek alınan dişlerdeki Gİ ile DOS MMP 8 total miktarları arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

8. Örnek alınan dişlerdeki SKİ ile DOS PAD2 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon,

9. DOS hacmi ile DOS MMP 8, PAD2 ve SEMA4D total miktarları arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8, PAD2 ve SEMA4D konsantrasyonları arasında negatif çok güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 21)

4.3.4. K, G ve KP gruplarında tüm ağız ve örnekleme dişlerde klinik korelasyonlar

**Tablo 22:** K, G ve KP gruplarında tüm ağız ve örnekleme dişlerde klinik parametrelerin Pearson korelasyonları

		SCD	KAS	Gi	Pi	SKİ	ÖRNEK DIŞ SCD	ÖRNEK DIŞ KAS	ÖRNEK DIŞ Gi	ÖRNEK DIŞ Pi	ÖRNEK DIŞ SKİ	DOS HACMI	
SAĞLIKLI (K)	SCD	Korelasyon Katsayısı	1	1,000**	,143	,479*	,535*	,961**	,961**	,144	,479*	,535*	,171
		p değeri		0,000	,548	,033	,015	,000	,000	,544	,033	,015	,471
	KAS	Korelasyon Katsayısı	1,000**	1	,143	,479*	,535*	,961**	,961**	,144	,479*	,535*	,171
		p değeri	0,000		,548	,033	,015	,000	,000	,544	,033	,015	,471
	Gi	Korelasyon Katsayısı	,143	,143	1	,234	,447*	,188	,188	,999**	,234	,447*	-,044
		p değeri	,548	,548		,321	,048	,428	,428	,000	,321	,048	,855
	Pi	Korelasyon Katsayısı	,479*	,479*	,234	1	,556*	,385	,385	,247	1,000**	,556*	-,062
		p değeri	,033	,033	,321		,011	,093	,093	,293	0,000	,011	,794
	SKİ	Korelasyon Katsayısı	,535*	,535*	,447*	,556*	1	,505*	,505*	,444*	,556*	1,000**	,403
		p değeri	,015	,015	,048	,011		,023	,023	,050	,011	0,000	,078
	ÖRNEK DIŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,961**	,961**	,188	,385	,505*	1	1,000**	,190	,385	,505*	,287
		p değeri	,000	,000	,428	,093	,023		0,000	,422	,093	,023	,220
	ÖRNEK DIŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,961**	,961**	,188	,385	,505*	1,000**	1	,190	,385	,505*	,287
		p değeri	,000	,000	,428	,093	,023	0,000		,422	,093	,023	,220
	ÖRNEK DIŞ Gi	Korelasyon Katsayısı	,144	,144	,999**	,247	,444*	,190	,190	1	,247	,444*	-,044
		p değeri	,544	,544	,000	,293	,050	,422	,422		,293	,050	,852
ÖRNEK DIŞ Pi	Korelasyon Katsayısı	,479*	,479*	,234	1,000**	,556*	,385	,385	,247	1	,556*	-,062	
	p değeri	,033	,033	,321	0,000	,011	,093	,093	,293		,011	,794	
ÖRNEK DIŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,535*	,535*	,447*	,556*	1,000**	,505*	,505*	,444*	,556*	1	,403	
	p değeri	,015	,015	,048	,011	0,000	,023	,023	,050	,011		,078	
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	,171	,171	-,044	-,062	,403	,287	,287	-,044	-,062	,403	1	
	p değeri	,471	,471	,855	,794	,078	,220	,220	,852	,794	,078		

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gi: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluğu

SIVISI

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

**Tablo 22:** K, G ve KP gruplarında tüm ağız ve örneklenen dişlerde klinik parametrelerin Pearson korelasyonları (devamı)

		SCD	KAS	GI	PI	SKİ	ÖRNEK DIŞ SCD	ÖRNEK DIŞ KAS	ÖRNEK DIŞ GI	ÖRNEK DIŞ PI	ÖRNEK DIŞ SKİ	DOS HACMI	
GINGİVİTİS (G)	SCD	Korelasyon Katsayısı	1	1,000**	,273	-,343	-,392	-,184	-,184	,331	-,026	,312	-,135
		p değeri		0,000	,244	,139	,087	,436	,436	,154	,914	,180	,571
	KAS	Korelasyon Katsayısı	1,000**	1	,273	-,343	-,392	-,184	-,184	,331	-,026	,312	-,135
		p değeri	0,000		,244	,139	,087	,436	,436	,154	,914	,180	,571
	GI	Korelasyon Katsayısı	,273	,273	1	-,427	,103	-,141	-,141	,152	,080	,153	-,306
		p değeri	,244	,244		,060	,667	,554	,554	,523	,737	,518	,190
	PI	Korelasyon Katsayısı	-,343	-,343	-,427	1	,486*	,069	,069	-,074	,330	-,083	-,098
		p değeri	,139	,139	,060		,030	,773	,773	,755	,155	,727	,682
	SKİ	Korelasyon Katsayısı	-,392	-,392	,103	,486*	1	,102	,102	-,219	,230	-,292	-,151
		p değeri	,087	,087	,667	,030		,668	,668	,354	,329	,212	,524
	ÖRNEK DIŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	-,184	-,184	-,141	,069	,102	1	1,000**	-,049	,176	-,054	,061
		p değeri	,436	,436	,554	,773	,668		0,000	,838	,458	,820	,797
ÖRNEK DIŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	-,184	-,184	-,141	,069	,102	1,000**	1	-,049	,176	-,054	,061	
	p değeri	,436	,436	,554	,773	,668	0,000		,838	,458	,820	,797	
ÖRNEK DIŞ GI	Korelasyon Katsayısı	,331	,331	,152	-,074	-,219	-,049	-,049	1	-,147	,784**	-,002	
	p değeri	,154	,154	,523	,755	,354	,838	,838		,536	,000	,993	
ÖRNEK DIŞ PI	Korelasyon Katsayısı	-,026	-,026	,080	,330	,230	,176	,176	-,147	1	,029	,158	
	p değeri	,914	,914	,737	,155	,329	,458	,458	,536		,904	,505	
ÖRNEK DIŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,312	,312	,153	-,083	-,292	-,054	-,054	,784**	,029	1	,033	
	p değeri	,180	,180	,518	,727	,212	,820	,820	,000	,904		,891	
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	-,135	-,135	-,306	-,098	-,151	,061	,061	-,002	,158	,033	1	
	p değeri	,571	,571	,190	,682	,524	,797	,797	,993	,505	,891		

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

GI: Gingival indeks, PI: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluğu

SIVISI

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)



**Tablo 22:** K, G ve KP gruplarında tüm ağız ve örneklenen dişlerde klinik parametrelerin Pearson korelasyonları (devamı)

		SCD	KAS	GI	PI	SKİ	ÖRNEK DIŞ SCD	ÖRNEK DIŞ KAS	ÖRNEK DIŞ GI	ÖRNEK DIŞ PI	ÖRNEK DIŞ SKİ	DOS HACMI	
KRONİK PERİODONTİTİS (KP)	SCD	Korelasyon Katsayısı	1	,736**	,610**	,504*	,742**	,728**	,633**	,767**	,343	,689**	,534*
		p değeri		,001	,007	,033	,000	,001	,005	,000	,163	,002	,022
	KAS	Korelasyon Katsayısı	,736**	1	,439	,436	,681**	,473*	,502*	,496*	,033	,601**	,196
		p değeri	,001		,068	,070	,002	,047	,034	,036	,898	,008	,435
	GI	Korelasyon Katsayısı	,610**	,439	1	,705**	,905**	,302	,282	,880**	,556*	,772**	,581*
		p değeri	,007	,068		,001	,000	,223	,257	,000	,016	,000	,011
	PI	Korelasyon Katsayısı	,504*	,436	,705**	1	,821**	,320	,184	,660**	,772**	,728**	,473*
		p değeri	,033	,070	,001		,000	,195	,464	,003	,000	,001	,047
	SKİ	Korelasyon Katsayısı	,742**	,681**	,905**	,821**	1	,452	,398	,857**	,553*	,873**	,558*
		p değeri	,000	,002	,000	,000		,060	,102	,000	,017	,000	,016
	ÖRNEK DIŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,728**	,473*	,302	,320	,452	1	,779**	,525*	,289	,643**	,633**
		p değeri	,001	,047	,223	,195	,060		,000	,025	,245	,004	,005
	ÖRNEK DIŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,633**	,502*	,282	,184	,398	,779**	1	,570*	,370	,684**	,356
		p değeri	,005	,034	,257	,464	,102	,000		,014	,131	,002	,147
ÖRNEK DIŞ GI	Korelasyon Katsayısı	,767**	,496*	,880**	,660**	,857**	,525**	,570*	1	,644**	,871**	,633**	
	p değeri	,000	,036	,000	,003	,000	,025	,014		,004	,000	,005	
ÖRNEK DIŞ PI	Korelasyon Katsayısı	,343	,033	,556*	,772**	,553*	,289	,370	,644**	1	,649**	,385	
	p değeri	,163	,898	,016	,000	,017	,245	,131	,004		,004	,115	
ÖRNEK DIŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,689**	,601**	,772**	,728**	,873**	,643**	,684**	,871**	,649**	1	,645**	
	p değeri	,002	,008	,000	,001	,000	,004	,002	,000	,004		,004	
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	,534*	,196	,581*	,473*	,558*	,633**	,356	,633**	,385	,645**	1	
	p değeri	,022	,435	,011	,047	,016	,005	,147	,005	,115	,004		

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

GI: Gingival indeks, PI: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

K grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile tüm ağız KAS, örneklenen dişlere ait SCD, örneklenen dişlere ait KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız Pİ, tüm ağız SKİ, örneklenen dişlere ait Pİ ve örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız KAS ile tüm ağız SCD, örneklenen dişlere ait SCD ve örneklenen dişlere ait KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız Gİ, tüm ağız SKİ, örneklenen dişlere ait Gİ ve örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

3. Tüm ağız Gİ ile örneklenen dişlere ait Gİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız SKİ, örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

4. Tüm ağız Pİ ile örneklenen dişlere ait Pİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız SCD, tüm ağız KAS, tüm ağız SKİ ve örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

5. Tüm ağız SKİ ile örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız SCD, tüm ağız KAS, tüm ağız Gİ, tüm ağız Pİ, örneklenen dişlere ait SCD, örneklenen dişlere ait KAS, örneklenen dişlere ait Gİ ve örneklenen dişlere ait Pİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

6. Örneklenen dişlere ait SCD ile örneklenen dişlere ait KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

7. Örneklenen dişlere ait KAS ile örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

8. Örneklenen dişlere ait Gİ ile örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

9. Örneklenen dişlere ait Pİ ile örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

G grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile tüm ağız KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız SKİ ile tüm ağız Pİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

3. Örneklenen dişlere ait SCD ile örneklenen dişlere ait KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

4.Örneklenen dişlere ait Gİ ile örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,  
KP grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile

Tüm ağız KAS, tüm ağız Gİ, tüm ağız SKİ, örneklenen dişlere ait SCD, örneklenen dişlere ait KAS, örneklenen dişlere ait Gİ ve örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız Pİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız KAS ile

Tüm ağız SKİ, örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örneklenen dişlere ait SCD, örneklenen dişlere ait KAS, örneklenen dişlere ait Gİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

3. Tüm ağız Gİ ile

Tüm ağız SCD, tüm ağız Pİ, tüm ağız SKİ örneklenen dişlere ait Gİ, örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örneklenen dişlere ait Pİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

4. Tüm ağız Pİ ile

Tüm ağız Gİ, tüm ağız SKİ, örneklenen dişlere ait Gİ, örneklenen dişlere ait Pİ ve örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız SCD arasında pozitif güçlü korelasyon,

5. Tüm ağız SKİ

Örneklenen dişlere ait Gİ, örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örneklenen dişlere ait Pİ arasında pozitif güçlü korelasyon

6. Örneklenen dişlere ait SCD ile örneklenen dişlere ait KAS ve örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örneklenen dişlere ait Gİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

7. Örneklenen dişlere ait KAS ile

Örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örneklenen dişlere ait Gİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

8. Örneklenen dişlere ait Gİ ile

Örneklenen dişlere ait Pİ, örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon

9. Örneklenen dişlere ait Pİ ile

Örneklenen dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon

10. DOS hacmi ile

Örneklenen dişlere ait SCD, örneklenen dişlere ait Gİ, örneklenen dişlere ait SKİ, arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız SCD, tüm ağız Gİ, tüm ağız Pİ, tüm ağız SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 22)

#### 4.3.5. K, G ve KP gruplarında biyokimyasal parametrelerin grup içi korelasyonları

**Tablo 23:** K, G ve KP gruplarında biyokimyasal parametrelerin grup içi Spearman korelasyonları

SAĞLIKLI (K)			DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON			
			MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	
	DOS TOTAL MİKTAR	MMP8	Korelasyon katsayısı	1,000	,137	-,103	,834**	,302	,062	,122	-,235	-,044
			p değeri		,564	,666	,000	,195	,794	,608	,319	,855
		PAD2	Korelasyon katsayısı	,137	1,000	,056	,116	,372	-,005	,190	,269	-,056
			p değeri	,564		,813	,627	,106	,985	,423	,252	,813
		SEMA4D	Korelasyon katsayısı	-,103	,056	1,000	-,439	-,622**	,056	,039	,106	-,291
			p değeri	,666	,813		,053	,003	,816	,870	,656	,213
	DOS KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon katsayısı	,834**	,116	-,439	1,000	,636**	,395	,087	-,151	,171
			p değeri	,000	,627	,053		,003	,084	,714	,525	,470
		PAD2	Korelasyon katsayısı	,302	,372	-,622**	,636**	1,000	,496*	,157	,065	,217
			p değeri	,195	,106	,003	,003		,026	,510	,786	,359
		SEMA4D	Korelasyon katsayısı	,062	-,005	,056	,395	,496*	1,000	,015	,055	,059
			p değeri	,794	,985	,816	,084	,026		,950	,818	,806
SERUM KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon katsayısı	,122	,190	,039	,087	,157	,015	1,000	,349	,640**	
		p değeri	,608	,423	,870	,714	,510	,950		,131	,002	
	PAD2	Korelasyon katsayısı	-,235	,269	,106	-,151	,065	,055	,349	1,000	,559*	
		p değeri	,319	,252	,656	,525	,786	,818	,131		,010	
	SEMA4D	Korelasyon katsayısı	-,044	-,056	-,291	,171	,217	,059	,640**	,559*	1,000	
		p değeri	,855	,813	,213	,470	,359	,806	,002	,010		

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matris metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

**Tablo 23:** K, G ve KP gruplarında biyokimyasal parametrelerin grup içi Spearman korelasyonları

(devamı)

		DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON				
		MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D		
GİNGİVİTİS (G)	DOS TOTAL MİKTAR	MMP8	Korelasyon	1,000	,076	,123	,671**	-,011	-,116	,355	,295	-,137
			p değeri		,750	,605	,001	,965	,627	,125	,207	,565
		PAD2	Korelasyon	,076	1,000	-,048	-,145	,333	-,218	-,208	-,040	-,023
			katsayısı									
		p değeri		,750		,840	,541	,151	,356	,378	,867	,925
	SERUM KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon	,671**	-,145	-,165	1,000	,471*	,186	,301	,526*	-,212
			p değeri	,001	,541	,486		,036	,431	,198	,017	,369
		PAD2	Korelasyon	-,011	,333	-,194	,471*	1,000	,346	-,083	,205	,081
			katsayısı									
		p değeri		,965	,151	,413	,036		,135	,729	,385	,734
DOS KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon	-,116	-,218	,674**	,186	,346	1,000	-,068	,365	-,299	
		katsayısı										
	p değeri		,627	,356	,001	,431	,135		,777	,113	,200	
	PAD2	Korelasyon	,355	-,208	-,087	,301	-,083	-,068	1,000	,133	,220	
		p değeri	,125	,378	,715	,198	,729	,777		,577	,352	
SERUM KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon	,355	-,208	-,087	,301	-,083	-,068	1,000	,133	,220	
		p değeri	,125	,378	,715	,198	,729	,777		,577	,352	
	PAD2	Korelasyon	,295	-,040	,069	,526*	,205	,365	,133	1,000	-,679**	
		katsayısı										
	p değeri		,207	,867	,774	,017	,385	,113	,577		,001	
SEMA4D	Korelasyon	-,137	-,023	-,170	-,212	,081	-,299	,220	-,679**	1,000		
	katsayısı											
p değeri		,565	,925	,474	,369	,734	,200	,352	,001			

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matris metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

**Tablo 23:** K, G ve KP gruplarında biyokimyasal parametrelerin grup içi Spearman korelasyonları

(devamı)

			DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON			
			MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	
KRONİK PERİODONTİTİS (KP)	DOS TOTAL MİKTAR	MMP8	Korelasyon	1,000	-,056	,095	,691**	,169	,244	,391	,050	-,222
			p değeri		,826	,708	,002	,502	,330	,108	,845	,376
		PAD2	Korelasyon	-,056	1,000	,210	-,558*	-,441	-,394	-,086	-,505*	,143
			katsayısı									
		p değeri	,826		,403	,016	,067	,106	,735	,032	,572	
		SEMA4D	Korelasyon	,095	,210	1,000	,005	-,030	,670**	,096	-,119	-,011
	katsayısı											
	p değeri	,708	,403		,984	,906	,002	,705	,639	,964		
	DOS KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon	,691**	-,558*	,005	1,000	,752**	,622**	,317	,240	-,170
			p değeri	,002	,016	,984		,000	,006	,200	,336	,499
		PAD2	Korelasyon	,169	-,441	-,030	,752**	1,000	,653**	,121	,075	-,038
			katsayısı									
p değeri		,502	,067	,906	,000		,003	,633	,766	,880		
SEMA4D		Korelasyon	,244	-,394	,670**	,622**	,653**	1,000	,135	,082	,011	
	katsayısı											
p değeri	,330	,106	,002	,006	,003		,593	,748	,964			
SERUM KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon	,391	-,086	,096	,317	,121	,135	1,000	-,135	-,480*	
		p değeri	,108	,735	,705	,200	,633	,593		,593	,044	
	PAD2	Korelasyon	,050	-,505*	-,119	,240	,075	,082	-,135	1,000	-,321	
		katsayısı										
	p değeri	,845	,032	,639	,336	,766	,748	,593		,194		
	SEMA4D	Korelasyon	-,222	,143	-,011	-,170	-,038	,011	-,480*	-,321	1,000	
katsayısı												
p değeri	,376	,572	,964	,499	,880	,964	,044	,194				

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

K grubunda

1. DOS MMP 8 konsantrasyonu ile DOS MMP 8 total miktarı, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

2. DOS PAD2 konsantrasyonu ile DOS SEMA4D total miktarı arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon,

G grubunda

1. DOS MMP 8 total miktarı ile DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü konsantrasyon,
2. DOS SEMA4D total miktarı ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü konsantrasyon,
3. DOS MMP 8 konsantrasyonu ile DOS PAD2 konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon,

KP grubunda

1. DOS MMP 8 total miktarı ile DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü konsantrasyon,
2. DOS PAD2 total miktarı ile DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü konsantrasyon,
3. DOS SEMA4D total miktarı ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü konsantrasyon,
4. DOS MMP 8 konsantrasyonu ile DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü konsantrasyon,
5. DOS PAD2 konsantrasyonu ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü konsantrasyon (Bkz. Tablo 23)

*4.3.6. K, G ve KP gruplarında klinik ve biyokimyasal (DOS) parametrelerin grup içi korelasyonları*

**Tablo 24:** K, G ve KP gruplarında klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyon sonuçları

		<i>DOS</i>			<i>DOS</i>			<i>SERUM</i>			
		<i>TOTAL MİKTAR</i>			<i>KONSANTRASYON</i>			<i>KONSANTRASYON</i>			
		MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D	
SAĞLIKLI (K)	SCD	Korelasyon Katsayısı	-,245	,007	,053	-,302	-,308	-,441	,442	,467*	,530*
		p değeri	,298	,976	,824	,196	,186	,052	,051	,038	,016
	KAS	Korelasyon Katsayısı	-,245	,007	,053	-,302	-,308	-,441	,442	,467*	,530*
		p değeri	,298	,976	,824	,196	,186	,052	,051	,038	,016
	Gi	Korelasyon Katsayısı	,154	-,003	-,018	,138	,025	-,025	-,305	-,354	-,233
		p değeri	,516	,991	,938	,563	,917	,917	,191	,125	,324
	Pi	Korelasyon Katsayısı	,104	,149	-,448*	,169	,084	-,359	,174	-,033	,452*
		p değeri	,661	,531	,048	,475	,724	,120	,463	,892	,046
	SKi	Korelasyon Katsayısı	,058	-,086	,199	-,110	-,495*	-,477*	,015	,066	,248
		p değeri	,808	,720	,401	,644	,026	,034	,949	,782	,293
	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	-,257	-,120	,046	-,328	-,352	-,445*	,322	,334	,406
		p değeri	,275	,616	,848	,158	,128	,049	,166	,150	,076
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	-,257	-,120	,046	-,328	-,352	-,445*	,322	,334	,406
		p değeri	,275	,616	,848	,158	,128	,049	,166	,150	,076
	ÖRNEK DİŞ Gi	Korelasyon Katsayısı	,151	-,013	-,020	,132	,014	-,032	-,311	-,362	-,236
		p değeri	,525	,956	,932	,580	,952	,892	,183	,116	,317
	ÖRNEK DİŞ Pi	Korelasyon Katsayısı	,104	,149	-,448*	,169	,084	-,359	,174	-,033	,452*
		p değeri	,661	,531	,048	,475	,724	,120	,463	,892	,046
	ÖRNEK DİŞ SKi	Korelasyon Katsayısı	,058	-,086	,199	-,110	-,495*	-,477*	,015	,066	,248
		p değeri	,808	,720	,401	,644	,026	,034	,949	,782	,293
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	-,182	,057	,743**	-,651**	-,826**	-,594**	-,069	-,011	-,352	
	p değeri	,442	,811	,000	,002	,000	,006	,772	,962	,128	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gi: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKi: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluğu sıvısı

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

**Tablo 24:** K, G ve KP gruplarında klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyon sonuçları (devamı)



		<i>DOS</i> <i>TOTAL MİKTAR</i>			<i>DOS</i> <i>KONSANTRASYON</i>			<i>SERUM</i> <i>KONSANTRASYON</i>			
		MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D	
<b>GINGİVİTİS (G)</b>	<i>SCD</i>	Korelasyon Katsayısı	-,055	,035	,663**	-,038	,062	,663**	-,117	,326	-,281
		p değeri	,818	,883	,001	,872	,796	,001	,622	,160	,230
	<i>KAS</i>	Korelasyon Katsayısı	-,055	,035	,663**	-,038	,062	,663**	-,117	,326	-,281
		p değeri	,818	,883	,001	,872	,796	,001	,622	,160	,230
	<i>Gi</i>	Korelasyon Katsayısı	,056	,209	-,008	,294	,321	,129	,203	,199	-,029
		p değeri	,813	,377	,972	,209	,167	,589	,390	,401	,902
	<i>Pi</i>	Korelasyon Katsayısı	-,178	-,191	-,422	-,021	,047	-,244	,255	-,178	,268
		p değeri	,454	,421	,064	,930	,845	,300	,279	,454	,253
	<i>SKİ</i>	Korelasyon Katsayısı	-,047	,116	-,684**	,146	,240	-,448*	,247	-,108	,402
		p değeri	,843	,625	,001	,539	,308	,047	,294	,649	,079
	<i>ÖRNEK DİŞ SCD</i>	Korelasyon Katsayısı	,236	-,299	-,126	,173	-,377	-,090	,430	,261	-,187
		p değeri	,318	,200	,598	,466	,101	,705	,058	,267	,429
	<i>ÖRNEK DİŞ KAS</i>	Korelasyon Katsayısı	,236	-,299	-,126	,173	-,377	-,090	,430	,261	-,187
		p değeri	,318	,200	,598	,466	,101	,705	,058	,267	,429
	<i>ÖRNEK DİŞ Gi</i>	Korelasyon Katsayısı	-,214	,412	,146	-,226	,143	,039	-,196	,000	,098
		p değeri	,366	,071	,540	,339	,549	,871	,408	,999	,682
	<i>ÖRNEK DİŞ Pi</i>	Korelasyon Katsayısı	,016	,234	-,198	,108	,048	-,138	,270	-,117	,209
		p değeri	,947	,321	,402	,651	,841	,561	,249	,622	,375
<i>ÖRNEK DİŞ SKİ</i>	Korelasyon Katsayısı	-,242	,114	,273	-,196	-,080	,124	,070	-,167	,233	
	p değeri	,304	,633	,245	,408	,739	,602	,770	,481	,323	
<i>DOS HACMİ</i>	Korelasyon Katsayısı	,249	,387	,178	-,484*	-,654**	-,575**	-,020	-,344	,114	
	p değeri	,289	,091	,452	,031	,002	,008	,932	,138	,633	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gi: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

**Tablo 24:** K, G ve KP gruplarında klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyon sonuçları (devamı)

		DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON			
		MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D	
		KRONİK PERIODONTİTİS (KP)	SCD	Korelasyon Katsayısı	-,052	,625**	,191	-,513*	-,515*	-,333	-,278
p değeri	,839			,006	,448	,030	,029	,176	,265	,399	,478
KAS	Korelasyon Katsayısı		-,034	,379	,414	-,240	-,077	,179	-,414	-,218	,075
	p değeri		,893	,121	,088	,336	,760	,478	,088	,385	,766
Gi	Korelasyon Katsayısı		-,295	,560*	,567*	-,492*	-,315	,046	-,112	-,108	,020
	p değeri		,234	,016	,014	,038	,203	,855	,657	,669	,938
Pi	Korelasyon Katsayısı		,022	,722**	,489*	-,267	-,242	,018	-,291	-,114	,237
	p değeri		,930	,001	,040	,285	,334	,945	,241	,653	,344
SKi	Korelasyon Katsayısı		-,266	,662**	,575*	-,434	-,215	,087	-,275	-,152	,056
	p değeri		,286	,003	,013	,072	,392	,732	,270	,547	,826
ÖRNEK DIŞ SCD	Korelasyon Katsayısı		-,244	,632**	,214	-,607**	-,523*	-,328	-,269	-,307	,043
	p değeri		,328	,005	,393	,008	,026	,184	,280	,215	,864
ÖRNEK DIŞ KAS	Korelasyon Katsayısı		-,254	,566*	,277	-,494*	-,225	-,070	-,293	-,534*	,242
	p değeri		,309	,014	,266	,037	,369	,782	,237	,022	,334
ÖRNEK DIŞ Gi	Korelasyon Katsayısı		-,470*	,698**	,310	-,709**	-,430	-,246	-,171	-,180	,144
	p değeri		,049	,001	,211	,001	,075	,325	,496	,475	,567
ÖRNEK DIŞ Pi	Korelasyon Katsayısı	-,091	,794**	,315	-,312	-,085	-,088	-,057	-,389	,168	
	p değeri	,719	,000	,203	,208	,738	,728	,822	,110	,506	
ÖRNEK DIŞ SKi	Korelasyon Katsayısı	-,272	,796**	,460	-,610**	-,411	-,122	-,259	-,321	,297	
	p değeri	,276	,000	,055	,007	,090	,631	,300	,195	,232	
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	-,166	,685**	,061	-,794**	-,938**	-,678**	-,127	-,269	,092	
	p değeri	,510	,002	,810	,000	,000	,002	,616	,280	,717	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gi: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKi: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluğu sıvısı

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

K grubunda;

1. Tüm ağız Pİ ile DOS SEMA4D total miktarı arasında negatif güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız SKİ ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

3. Örnek dış SCD ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

4. Örnek dış KAS ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

5. Örnek dış SKİ ile DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu, arasında negatif güçlü korelasyon,

6. DOS hacmi ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü, DOS MMP 8, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon

G grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile DOS SEMA4D total miktarı, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız KAS ile DOS SEMA4D total miktarı, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

3. Tüm ağız SKİ ile DOS SEMA4D total miktarı arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

4. DOS hacmi ile DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon

KP grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız Gİ ile DOS PAD2 total miktarı, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon

3. Tüm ağız Pİ ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon,

4. Tüm ağız SKİ ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon,

5. Örnek dış SCD ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

6. Örnek dış KAS ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

7. Örnek dış Gİ ile DOS MMP 8 total miktarı arasında negatif güçlü korelasyon, DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

8. Örnek dış Pİ ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

9. Örnek dış SKİ ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

10. DOS hacmi ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 24)

#### 4.3.7. APC ve PPC gruplarında grup içi klinik korelasyonlar

**Tablo 25:** APC ve PPC gruplarında tüm ağız ve örneklenen dişlere ait klinik parametrelerin grup içi Pearson korelasyon sonuçları

			ÖRNEK DİŞ SCD	ÖRNEK DİŞ KAS	ÖRNEK DİŞ Gİ	ÖRNEK DİŞ Pİ	ÖRNEK DİŞ SKİ	DOS HACMİ
AKTİF PERIODONTAL CEP (APC)	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	1	,606	,289	-,404	,458	,396
		p değeri		,063	,419	,247	,184	,257
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,606	1	,375	-,065	,551	-,010
		p değeri	,063		,286	,858	,099	,979
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	,289	,375	1	,324	,784**	,574
		p değeri	,419	,286		,361	,007	,082
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	-,404	-,065	,324	1	,005	,128
		p değeri	,247	,858	,361		,990	,724
	ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,458	,551	,784**	,005	1	,567
		p değeri	,184	,099	,007	,990		,087
	DOS HACMİ	Korelasyon Katsayısı	,396	-,010	,574	,128	,567	1
		p değeri	,257	,979	,082	,724	,087	
PASİF PERIODONTAL CEP	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	1	,840**	,208	-,380	,041	,698
		p değeri		,009	,622	,352	,924	,054
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,840**	1	,080	-,456	-,124	,489
		p değeri	,009		,850	,256	,769	,218
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	,208	,080	1	,415	,703	-,120
		p değeri	,622	,850		,307	,052	,777
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	-,380	-,456	,415	1	,626	-,344
		p değeri	,352	,256	,307		,097	,404
	ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,041	-,124	,703	,626	1	,042
		p değeri	,924	,769	,052	,097		,921
	DOS HACMİ	Korelasyon Katsayısı	,698	,489	-,120	-,344	,042	1
		p değeri	,054	,218	,777	,404	,921	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

APC grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile tüm ağız KAS, tüm ağız SKİ, rnek diş Gİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,
  2. Tüm ağız KAS ile tüm ağız SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,
  3. Tüm ağız Gİ ile tüm ağız SKİ, rnek diş Gİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek diş SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,
  4. Tüm ağız Pİ ile tüm ağız SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,
  5. Tüm ağız SKİ ile örnek diş Gİ, rnek diş SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,
  6. rnek diş Gİ ile örnek diş SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,
  7. DOS hacmi ile tüm ağız Gİ arasında pozitif güçlü korelasyon
- PPC grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile tüm ağız KAS arasında pozitif güçlü korelasyon,
2. Tüm ağız Gİ ile tüm ağız SKİ pozitif çok güçlü korelasyon,
3. Tüm ağız Pİ ile örnek diş Pİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,
4. rnek diş SCD ile örnek diş KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 25)

#### 4.3.8. APC ve PPC gruplarında biyokimyasal (DOS) korelasyonlar

**Tablo 26:** APC ve PPC gruplarında biyokimyasal parametrelerin grup içi Spearman korelasyon sonuçları

			DOS			DOS				
			TOTAL MİKTAR			KONSANTRASYON				
			MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D		
AKTİF PERİODONTAL CEP (APC)	DOS	TOTAL MİKTAR	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	1,000	-,153	-,213	,869**	,201	,097
			p değeri		,672	,555	,001	,578	,789	
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	-,153	1,000	-,477	-,514	-,459	-,752*	
			p değeri	,672		,163	,129	,182	,012	
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	-,213	-,477	1,000	,006	-,055	,794**	
			p değeri	,555	,163		,987	,881	,006	
	DOS	KONSANTRASYON	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	,869**	-,514	,006	1,000	,576	,455
			p değeri	,001	,129	,987		,082	,187	
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	,201	-,459	-,055	,576	1,000	,491	
			p değeri	,578	,182	,881	,082		,150	
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	,097	-,752*	,794**	,455	,491	1,000	
			p değeri	,789	,012	,006	,187	,150		
PASİF PERİODONTAL CEP (PPC)	DOS	TOTAL MİKTAR	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	1,000	-,214	,643	,476	,048	,500
			p değeri		,610	,086	,233	,911	,207	
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	-,214	1,000	-,810*	-,500	-,381	-,643	
			p değeri	,610		,015	,207	,352	,086	
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	,643	-,810*	1,000	,595	,310	,762*	
			p değeri	,086	,015		,120	,456	,028	
	DOS	KONSANTRASYON	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	,476	-,500	,595	1,000	,881**	,952**
			p değeri	,233	,207	,120		,004	,000	
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	,048	-,381	,310	,881**	1,000	,810*	
			p değeri	,911	,352	,456	,004		,015	
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	,500	-,643	,762*	,952**	,810*	1,000	
			p değeri	,207	,086	,028	,000	,015		

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matris metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

APC grubunda;

1. DOS MMP 8 total miktarı ile DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon,
2. DOS PAD2 total miktarı ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,
3. DOS MMP 8 konsantrasyonu ile DOS PAD2 konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon,
4. DOS SEMA4D konsantrasyonu ile DOS PAD2 konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon

PPC grubunda;

1. DOS MMP 8 konsantrasyonu ile DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon
2. DOS PAD2 konsantrasyonu ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 26)



#### 4.3.9. APC ve PPC gruplarında klinik ve biyokimyasal korelasyonlar

**Tablo 27:** KP grubunda klinik parametrelerin biyokimyasal parametrelerle Spearman korelasyon sonuçları

			DOS			DOS		
			TOTAL MİKTAR			KONSANTRASYON		
			MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D
AKTİF PERİODONTAL CEP (APC)	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	-,445	,304	-,182	-,486	-,255	-,316
		p değeri	,197	,394	,614	,154	,476	,374
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	-,401	,073	,079	-,273	,236	,200
		p değeri	,250	,840	,829	,446	,511	,580
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	-,768**	,494	,043	-,875**	-,365	-,334
		p değeri	,009	,147	,907	,001	,300	,345
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	-,019	,540	,025	-,185	-,018	-,049
		p değeri	,960	,107	,946	,610	,960	,893
	ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	-,765**	,339	,449	-,788**	-,455	-,006
		p değeri	,010	,339	,193	,007	,186	,987
	DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	-,280	,758*	-,115	-,685*	-,879**	-,612
		p değeri	,434	,011	,751	,029	,001	,060
PASİF PERİODONTAL CEP (PPC)	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,435	,910	,799	,691	,844	,548
		p değeri	8	8	8	8	8	8
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,649	,453	,528	,608	,756	,365
		p değeri	8	8	8	8	8	8
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	,097	,928	,650	,650	,928	,717
		p değeri	8	8	8	8	8	8
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	,157	,978	,286	,888	,490	,978
		p değeri	8	8	8	8	8	8
	ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,338	,782	,374	,782	,902	,620
		p değeri	8	8	8	8	8	8
	DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	,911	,352	,456	,004		,015
		p değeri	8	8	8	8	8	8

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

APC grubunda;

1. Tüm ağız Gİ ile DOS MMP 8 total miktarı arasında negatif güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,
2. rnek diş Gİ ile DOS MMP 8 total miktarı, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,
3. rnek diş SKİ ile DOS MMP 8 total miktarı, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,
4. DOS hacmi ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

PPC grubunda;

1. DOS hacmi ile DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, (Bkz. Tablo 27)

#### 4.3.10.KP grubunda tedavi sonrası klinik korelasyonlar

**Tablo 28:** KP grubunda tedavi sonrası tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik parametrelerin grup içi Pearson korelasyon sonuçları

		SCD	KAS	Gi	Pi	SKİ	ÖRNEK DIŞ SCD	ÖRNEK DIŞ KAS	ÖRNEK DIŞ Gi	ÖRNEK DIŞ Pi	ÖRNEK DIŞ SKİ	DOS HACMI
SCD	Korelasyon Katsayısı	1	,664**	,760**	,714**	,779**	,850**	,644**	,766**	,596**	,724**	,624**
	p değeri		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
KAS	Korelasyon Katsayısı	,664**	1	,509**	,469**	,618**	,458**	,707**	,471**	,246	,457**	,256
	p değeri	,000		,000	,000	,000	,001	,000	,000	,073	,001	,062
Gi	Korelasyon Katsayısı	,760**	,509**	1	,835**	,920**	,681**	,506**	,907**	,718**	,792**	,737**
	p değeri	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pi	Korelasyon Katsayısı	,714**	,469**	,835**	1	,861**	,676**	,444**	,785**	,876**	,774**	,657**
	p değeri	,000	,000	,000		,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000
SKİ	Korelasyon Katsayısı	,779**	,618**	,920**	,861**	1	,679**	,521**	,844**	,712**	,879**	,682**
	p değeri	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
ÖRNEK DIŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,850**	,458**	,681**	,676**	,679**	1	,707**	,775**	,654**	,790**	,674**
	p değeri	,000	,001	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
ÖRNEK DIŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,644**	,707**	,506**	,444**	,521**	,707**	1	,621**	,475**	,586**	,383**
	p değeri	,000	,000	,000	,001	,000	,000		,000	,000	,000	,004
ÖRNEK DIŞ Gi	Korelasyon Katsayısı	,766**	,471**	,907**	,785**	,844**	,775**	,621**	1	,752**	,866**	,796**
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
ÖRNEK DIŞ Pi	Korelasyon Katsayısı	,596**	,246	,718**	,876**	,712**	,654**	,475**	,752**	1	,751**	,600**
	p değeri	,000	,073	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
ÖRNEK DIŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,724**	,457**	,792**	,774**	,879**	,790**	,586**	,866**	,751**	1	,723**
	p değeri	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	,624**	,256	,737**	,657**	,682**	,674**	,383**	,796**	,600**	,723**	1
	p değeri	,000	,062	,000	,000	,000	,000	,004	,000	,000	,000	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gi: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

1. Tüm ağız SCD ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
2. Tüm ağız KAS ile tüm ağız klinik parametreler ve örnek alınan dişlere ait SCD, KAS, Gİ, SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon
3. Tüm ağız Gİ ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
4. Tüm ağız Pİ ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
5. Tüm ağız SKİ ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
6. rnek alınan dişlere ait SCD ile örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
7. rnek alınan dişlere ait KAS ile örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
8. rnek alınan dişlere ait Gİ ile örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
9. rnek alınan dişlere ait Pİ ile örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
10. rnek alınan dişlere ait SKİ ile örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon
11. DOS hacmi ile tüm ağız SCD, Gİ, Pİ, SKİ ve örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 28)

#### 4.3.11. KP grubunda tedavi sonrası biyokimyasal korelasyonlar

**Tablo 29:** KP grubunda tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin grup içi Spearman korelasyon sonuçları

			DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON		
			MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D	MMP8	PAD2	SEMA4D
DOS TOTAL MİKTAR	MMP8	Korelasyon katsayısı	1,000	-,017	,297*	,605**	-,006	,273*	,176	,058	,130
		p değeri		,905	,029	,000	,963	,046	,203	,675	,349
	PAD2	Korelasyon katsayısı	-,017	1,000	,050	-,235	-,015	-,331*	,059	,061	-,042
		p değeri	,905		,722	,088	,915	,015	,670	,663	,761
	SEMA4D	Korelasyon katsayısı	,297*	,050	1,000	-,151	-,445**	,321*	,092	-,074	,142
		p değeri	,029	,722		,276	,001	,018	,507	,597	,306
DOS KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon katsayısı	,605**	-,235	-,151	1,000	,738**	,639**	,036	-,085	,038
		p değeri	,000	,088	,276		,000	,000	,793	,540	,785
	PAD2	Korelasyon katsayısı	-,006	-,015	-,445**	,738**	1,000	,558**	-,119	-,117	-,059
		p değeri	,963	,915	,001	,000		,000	,390	,399	,672
	SEMA4D	Korelasyon katsayısı	,273*	-,331*	,321*	,639**	,558**	1,000	-,088	-,095	,160
		p değeri	,046	,015	,018	,000	,000		,527	,496	,248
SERUM KONSANTRASYON	MMP8	Korelasyon katsayısı	,176	,059	,092	,036	-,119	-,088	1,000	-,106	-,015
		p değeri	,203	,670	,507	,793	,390	,527		,444	,914
	PAD2	Korelasyon katsayısı	,058	,061	-,074	-,085	-,117	-,095	-,106	1,000	-,228
		p değeri	,675	,663	,597	,540	,399	,496	,444		,098
	SEMA4D	Korelasyon katsayısı	,130	-,042	,142	,038	-,059	,160	-,015	-,228	1,000
		p değeri	,349	,761	,306	,785	,672	,248	,914	,098	

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2,

MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

1. DOS MMP 8 total miktarı ile DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon,

2. DOS SEMA4D total miktarı ile DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon,

3. DOS MMP 8 konsantrasyonu ile DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

4. DOS PAD2 konsantrasyonu ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, (Bkz. Tablo 29)

*4.3.12. KP grubunda tedavi sonrası klinik parametrelerle biyokimyasal parametrelerin korelasyonu*

**Tablo 30:**KP grubunda tedavi sonrası klinik parametrelerin biyokimyasal parametrelerle Spearman korelasyon sonuçları

		DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON			SERUM KONSANTRASYON		
		MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D
		SCD	Korelasyon Katsayısı	,169	,356**	,356**	-,300*	-,442**	-,283*	,367**
	p değeri	,222	,008	,008	,028	,001	,038	,006	,644	,827
KAS	Korelasyon Katsayısı	,075	,323*	,386**	-,105	-,122	,083	,083	-,070	,069
	p değeri	,588	,017	,004	,451	,380	,549	,551	,614	,622
Gi	Korelasyon Katsayısı	,123	,242	,471**	-,387**	-,557**	-,264	,195	,093	,040
	p değeri	,375	,078	,000	,004	,000	,054	,157	,504	,777
Pi	Korelasyon Katsayısı	,285*	,119	,509**	-,257	-,550**	-,110	,111	,085	,163
	p değeri	,036	,392	,000	,060	,000	,430	,423	,543	,239
SKi	Korelasyon Katsayısı	,144	,256	,457**	-,320*	-,478**	-,193	,160	,059	,049
	p değeri	,298	,062	,001	,018	,000	,161	,248	,674	,725
ÖRNEK DIŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,267	,253	,379**	-,215	-,474**	-,253	,509**	-,113	,149
	p değeri	,051	,065	,005	,119	,000	,065	,000	,416	,281
ÖRNEK DIŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,146	,205	,384**	-,147	-,290*	-,052	,318*	-,334*	,209
	p değeri	,293	,137	,004	,289	,033	,709	,019	,014	,128
ÖRNEK DIŞ Gi	Korelasyon Katsayısı	,165	,200	,467**	-,406**	-,646**	-,303*	,425**	-,031	,197
	p değeri	,234	,147	,000	,002	,000	,026	,001	,822	,153
ÖRNEK DIŞ Pi	Korelasyon Katsayısı	,269*	,180	,425**	-,253	-,520**	-,160	,193	-,027	,124
	p değeri	,049	,194	,001	,064	,000	,247	,162	,848	,371
ÖRNEK DIŞ SKi	Korelasyon Katsayısı	,286*	,252	,432**	-,258	-,527**	-,223	,384**	-,121	,245
	p değeri	,036	,066	,001	,060	,000	,106	,004	,384	,074
DOS HACMI	Korelasyon Katsayısı	,020	,229	,447**	-,759**	-,969**	-,609**	,150	,139	,043
	p değeri	,883	,096	,001	,000	,000	,000	,278	,317	,756

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gi: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKi: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

1. Tüm ağız SCD ile DOS PAD2 total miktarı, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA 4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon

2. Tüm ağız KAS ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

3. Tüm ağız Gİ ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

4. Tüm ağız Pİ ile DOS MMP 8 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

5. Tüm ağız SKİ ile SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

6. Örnek dış SCD ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

7. Örnek dış KAS ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

8. Örnek dış Gİ ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

9. Örnek dış Pİ ile DOS MMP 8 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

10. Örnek dış SKİ ile DOS MMP 8 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon



11. DOS hacmi ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon (Bkz. Tablo 30)



*4.3.13. APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası klinik parametrelerin Pearson korelasyonu*

**Tablo 31:** APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası klinik parametrelerin Pearson korelasyon sonuçları

			ÖRNEK DİŞ SCD	ÖRNEK DİŞ KAS	ÖRNEK DİŞ Gİ	ÖRNEK DİŞ Pİ	ÖRNEK DİŞ SKİ	DOS HACMİ
AKTİF PERİODONTAL CEP (APC)	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	1	,620**	,764**	,712**	,857**	,664**
		p değeri		,000	,000	,000	,000	,000
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,620**	1	,559**	,418*	,546**	,262
		p değeri	,000		,001	,022	,002	,162
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	,764**	,559**	1	,755**	,881**	,808**
		p değeri	,000	,001		,000	,000	,000
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	,712**	,418*	,755**	1	,773**	,612**
		p değeri	,000	,022	,000		,000	,000
	ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,857**	,546**	,881**	,773**	1	,732**
		p değeri	,000	,002	,000	,000		,000
	DOS HACMİ	Korelasyon Katsayısı	,664**	,262	,808**	,612**	,732**	1
		p değeri	,000	,162	,000	,000	,000	
PASİF PERİODONTAL CEP (PPC)	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	1	,904**	,765**	,404*	,541**	,623**
		p değeri		,000	,000	,050	,006	,001
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,904**	1	,643**	,308	,458*	,444*
		p değeri	,000		,001	,143	,024	,030
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	,765**	,643**	1	,636**	,779**	,646**
		p değeri	,000	,001		,001	,000	,001
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	,404*	,308	,636**	1	,550**	,356
		p değeri	,050	,143	,001		,005	,088
	ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,541**	,458*	,779**	,550**	1	,493*
		p değeri	,006	,024	,000	,005		,014
	DOS HACMİ	Korelasyon Katsayısı	,623**	,444*	,646**	,356	,493*	1
		p değeri	,001	,030	,001	,088	,014	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gi: Gingival indeks, Pi: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluğu

SIVISI

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

APC grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon

2. Tüm ağız KAS ile tüm ağız SCD, Gİ, SKİ, rnek alınan dişlere ait KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tüm ağız Pİ, rnek alınan dişlere ait SCD, Gİ, SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

3. Tüm ağız Gİ ile tüm ağız tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait SCD, Gİ, Pİ, SKİ, rnek alınan dişlere ait KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait KAS arasında pozitif güçlü korelasyon,

4. Tüm ağız Pİ ile tüm ağız SKİ, rnek alınan dişlere ait SCD, Gİ, Pİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon

5. Tüm ağız SKİ ile örnek alınan dişlere ait KAS arasında pozitif güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait SCD, Gİ, Pİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

6. rnek alınan dişlere ait SCD ile örnek alınan dişlere ait tüm klinik parametreler arasında pozitif çok güçlü korelasyon

7. rnek alınan dişlere ait KAS ile örnek alınan dişlere ait Gİ, SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait Pİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

8. rnek alınan dişlere ait Gİ ile örnek alınan dişlere ait Pİ, SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

9. rnek alınan dişlere ait Pİ ile örnek alınan dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

10. DOS hacmi ile tüm ağız SCD, Gİ, Pİ, SKİ, rnek alınan dişlere ait SCD, Gİ, Pİ, SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,

PPC grubunda;

1. Tüm ağız SCD ile tüm ağız tüm klinik parametreler, örnek alınan dişlere ait SCD, KAS, Gİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız KAS ile tüm ağız Gİ, örnek alınan dişlere ait SCD arasında pozitif güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait KAS arasında pozitif çok güçlü korelasyon,
3. Tüm ağız Gİ ile tüm ağız Pİ, SKİ, örnek alınan dişlere ait SCD, Gİ, Pİ, SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait KAS arasında pozitif güçlü korelasyon,
4. Tüm ağız Pİ ile tüm ağız SKİ, örnek alınan dişlere ait Gİ, Pİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait SCD, SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,
5. Örnek alınan dişlere ait SCD ile örnek alınan dişlere ait KAS, Gİ, Pİ, SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait Pİ arasında pozitif güçlü korelasyon,
6. Örnek alınan dişlere ait KAS ile örnek alınan dişlere ait Gİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon,
7. Örnek alınan dişlere ait Gİ ile örnek alınan dişlere ait Pİ, SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,
8. Örnek alınan dişlere ait Pİ ile örnek alınan dişlere ait SKİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon,
9. DOS hacmi ile tüm ağız Gİ arasında pozitif güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait SCD, Gİ arasında pozitif çok güçlü korelasyon, örnek alınan dişlere ait KAS, SKİ arasında pozitif güçlü korelasyon, (Bkz. Tablo 31)

#### *4.3.14. APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyonu*

**Tablo 32:** APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyon sonuçları

				<i>DOS</i> <i>TOTAL MİKTAR</i>			<i>DOS</i> <i>KONSANTRASYON</i>		
				MMP 8	PAD2	SEMA4D	MMP 8	PAD2	SEMA4D
<i>AKTİF PERIODONTAL CEP (APC)</i>	<i>DOS</i> <i>TOTAL MİKTAR</i>	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	1,000	,227	,063	,634**	,198	,217
			p değeri		,227	,741	,000	,295	,248
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	,227	1,000	,161	-,302	-,340	-,440*
			p değeri	,227		,395	,105	,066	,015
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	,063	,161	1,000	-,234	-,380*	,254
			p değeri	,741	,395		,213	,038	,176
	<i>DOS</i> <i>KONSANTRASYON</i>	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	,634**	-,302	-,234	1,000	,831**	,699**
			p değeri	,000	,105	,213		,000	,000
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	,198	-,340	-,380*	,831**	1,000	,737**
			p değeri	,295	,066	,038	,000		,000
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	,217	-,440*	,254	,699**	,737**	1,000
			p değeri	,248	,015	,176	,000	,000	
<i>PASİF PERIODONTAL CEP (PPC)</i>	<i>DOS</i> <i>TOTAL MİKTAR</i>	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	1,000	-,223	,726**	,492*	-,311	,267
			p değeri		,296	,000	,015	,139	,207
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	-,223	1,000	-,290	-,049	,355	-,318
			p değeri	,296		,169	,820	,089	,130
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	,726**	-,290	1,000	,281	-,411*	,479*
			p değeri	,000	,169		,184	,046	,018
	<i>DOS</i> <i>KONSANTRASYON</i>	MMP 8	Korelasyon Katsayısı	,492*	-,049	,281	1,000	,617**	,720**
			p değeri	,015	,820	,184		,001	,000
		PAD2	Korelasyon Katsayısı	-,311	,355	-,411*	,617**	1,000	,375
			p değeri	,139	,089	,046	,001		,071
		SEMA4D	Korelasyon Katsayısı	,267	-,318	,479*	,720**	,375	1,000
			p değeri	,207	,130	,018	,000	,071	

DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

APC grubunda;

1. MMP8 DOS total miktarı ile MMP8 DOS konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon
2. MMP8 DOS konsantrasyonu ile DOS PAD2 konsantrasyonu ve DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon
3. PAD2 konsantrasyonu ile DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon

PPC grubunda;

1. MMP8 DOS total miktarı ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon
2. DOS MMP8 total miktarı ile DOS PAD2 konsantrasyonu ve DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon

#### *4.3.15. APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyonu*

**Tablo 33:** APC ve PPC gruplarında tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyon sonuçları

			DOS TOTAL MİKTAR			DOS KONSANTRASYON		
			MMP 8	PAD 2	SEMA 4D	MMP 8	PAD 2	SEMA 4D
AKTİF PERİODONTAL CEP	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,267	,634**	,306	-,276	-,520**	-,383*
		p değeri	,154	,000	,100	,140	,003	,037
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,139	,361*	,269	-,061	-,118	,017
		p değeri	,464	,050	,150	,749	,534	,930
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	-,063	,541**	,390*	-,548**	-,650**	-,466**
		p değeri	,741	,002	,033	,002	,000	,009
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	,301	,523**	,440*	-,220	-,478**	-,274
		p değeri	,106	,003	,015	,242	,007	,144
	ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,097	,526**	,380*	-,375*	-,552**	-,367*
		p değeri	,611	,003	,038	,041	,002	,046
PASİF PERİODONTAL CEP	DOS HACMİ	Korelasyon Katsayısı	-,133	,531**	,365*	-,815**	-,962**	-,772**
		p değeri	,484	,003	,047	,000	,000	,000
	ÖRNEK DİŞ SCD	Korelasyon Katsayısı	,286	-,178	,332	-,039	-,357	-,126
		p değeri	,176	,405	,113	,856	,087	,558
	ÖRNEK DİŞ KAS	Korelasyon Katsayısı	,232	-,120	,205	-,020	-,297	-,197
		p değeri	,274	,575	,337	,926	,159	,355
	ÖRNEK DİŞ Gİ	Korelasyon Katsayısı	,456*	-,274	,481*	-,113	-,593**	-,092
		p değeri	,025	,195	,017	,599	,002	,669
	ÖRNEK DİŞ Pİ	Korelasyon Katsayısı	,308	-,316	,253	-,174	-,545**	-,058
		p değeri	,143	,132	,232	,415	,006	,787
ÖRNEK DİŞ SKİ	Korelasyon Katsayısı	,502*	-,212	,458*	-,030	-,510*	-,054	
	p değeri	13	320	24	891	11	804	
DOS HACMİ	Korelasyon Katsayısı	,257	-,056	,313	-,685**	-,932**	-,534**	
	p değeri	,226	,794	,137	,000	,000	,007	

SCD: Sondalama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondalamada kanama indeksi, DOS: Diş eti oluşu sıvısı

SEMA4D: Semaforin 4D, PAD2: Peptidil arjinin deiminaz 2, MMP8: Matriks metalloproteinaz 8

\* (p<0,05) \*\* (p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

APC grubunda;

1. Örneklenen dişlere ait SCD ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

2. Örneklenen dişlere ait KAS ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon

3. Örneklenen dişlere ait Gİ ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

4. Örneklenen dişlere ait Pİ ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

5. Örneklenen dişlere ait SKİ ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

6. DOS hacmi ile DOS PAD2 total miktarı arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

PPC grubunda;

1. Örneklenen dişlere ait Gİ ile MMP 8 total miktarı, SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

2. Örneklenen dişlere ait Pİ ile DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,



3. Örneklenen dişlere ait SKİ ile MMP 8 total miktarı, SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS PAD2 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

4. DOS hacmi ile DOS MMP 8 konsantrasyonu, DOS PAD2 konsantrasyonu, DOS SEMA4D konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, (Bkz. Tablo 33)



## **1. TARTIŞMA**

Diş eti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sement dokularından oluşan periodonsiyum, yapım ve yıkım süreçlerinin eş zamanlı yer aldığı dinamik bir yapıdır. Periodontal dokular, ağız ortamında bulunan mikroorganizmalar ile sürekli olarak karşılaşmakta ve bu mikroorganizmaların sayısındaki artış, türlerindeki çeşitlilik ve/veya değişiklik periodontal bağ dokusunda mikroorganizmalara karşı enflamatuvar bir yanıt gelişmesine neden olmaktadır. (276)

Periodontal hastalıklar dişler üzerinde biyofilm gelişimi ile başlayan, mikroorganizma-konak etkileşimleri sonucu diş çevreleyen ve destekleyen dokularda yıkımla sonuçlanan çok faktörlü enfeksiyöz bir grup hastalıktır. (72,91)

Periodontal hastalıkların patogeneğinde yer alan temel etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak mikroorganizmaları olsa da hastalığın gelişmesi ve doku yıkımının gerçekleşmesi için mikroorganizma-konak savunması arasındaki etkileşimlerin kilit rol oynadığı iyi bilinmektedir. (91) Dişler üzerinde mikrobiyal dental plak birikimi ile bakterilerin periodontal cep bölgesinde sayıca artması patojen bakterilerin konak dokuya etkilerini başlatmaktadır. (277)

Mikroorganizmaların virülans faktörleri olarak tanımlanan kendilerine ait bir takım faktörler aracılığıyla konak dokuları etkileyebildikleri birçok çalışmada gösterilmiştir. (110,134) Patojen bakteriler aynı zamanda bu virülans faktörleri ve salgıladıkları enzimler ile konak dokularını uyararak, konak dokularından da çeşitli biyolojik medyatörlerin salgılanmasına yol açmaktadırlar. (9) Böylece ilgili mikroorganizmalar konak dokularının yıkımına hem kendilerine ait virülans faktörleri ile doğrudan, hem de konak hücrelerini uyarıp, salgılattıkları doku yıkıcı enzimler ile dolaylı etki etmektedirler. (89) Bu nedenle hastalıkların ortaya çıkışında patojen türlerin varlığı kadar konak savunma sistemleri ile aralarındaki dengenin de önemli olduğu düşünülmektedir. (89)

Konak immün sisteminde yer alan epitel bariyer, tükürük, DOS, PMN' ler ve makrofaj gibi savunma elemanları patojen mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluştururken aynı zamanda konak savunması tarafından kendi dokularını yıkıma uğratacak bir takım biyokimyasal faktörler de ortama salınmaktadır. (108)

Konak, mikroorganizma ürünlerine karşı çeşitli enflamatuvar belirteçleri üreterek ve kompleman sistemini harekete geçirerek yanıt verir. (135) Periodontopatojen mikroorganizmalara maruz kalan periodonsiyumda gelişen enflamatuvar yanıtın sonucu olarak MMP' ler, diğer konak enzimleri, sitokinler ve prostaglandinler gibi enflamatuvar moleküller, nötrofiller, lenfositler, fibroblastlar, makrofajlar/monositler, endotelyal hücreler, keratinositler, epitelial hücreler ve osteoblastlardan salınmaktadır. (91)

Periodontal hastalık patogenezindeki sitokin yanıtının hastalığın ilerlemesinde kilit role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Uygun olmayan bir sitokin yanıtının immün dengeyi, doku yıkımını artıracak yönde değiştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine neden olacağı düşünülmektedir. (108) Periodontal hastalıkların patogenezine ait olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda immuno-enflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol alan konak hücrelerince salınan sitokinler, prostanooidler, enzimler ve bunların birbirleri üzerine etkilerine odaklanılmıştır. (278,279) Fakat diğer kronik enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalıklarda da konak yanıtını etkileyen mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. (280)

Bu çalışmada DOS ve serumda MMP8, PAD2 ve SEMA4D seviyelerinin değerlendirilmesi, karşılaştırılması ve aynı zamanda klinik parametreler ile olası korelasyonu ve ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası değişimleri ve klinik parametrelerle olası korelasyonlarının araştırılması amaçlandı. Bu bağlamda DOS ve serumda tespit edilecek biyolojik belirteç miktarlarının çeşitli faktörlerden etkilenme ihtimali göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri belirlendi. Periodontal dokuların sistemik hastalık durumlarından etkilenebileceği ve bireylerin sistemik durumlarının periodontal hastalık görülme sıklığına ve şiddetine etki edebileceği bildirilmektedir. (53,281–283) Bu nedenle çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm bireylerin öncelikle sistemik olarak sağlıklı olmalarına dikkat edilerek, DOS ve serumda tespit edilebilecek biyokimyasal parametrelerin bu faktörlerden etkilenme olasılığı elimine edildi. Kadın bireyler için ayrıca hamilelik veya laktasyon döneminde olmama koşulları da arandı.

Periodontal hastalıklarda sigara kullanımının konak yanıtını etkilediği, bakteriyel etkenlere karşı konak savunma sisteminde defektlere neden olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. (284) Sigara kullanan bireylerde, periodontal hastalıklara artmış yatkınlık ve daha şiddetli periodontitis gelişimi gözlenmektedir. (285) Ayrıca sigara kullanımının lokal ve sistemik olarak üretilen sitokin seviyelerini etkilediği de düşünülmektedir. (286) Bunlarla birlikte DOS miktarının sigara kullanımından etkilendiği, sigara kullanan bireylerin kullanmayan bireylere göre daha düşük DOS miktarına sahip oldukları da bildirilmektedir. (287) Bu veriler göz önünde bulundurularak çalışmaya sigara kullanmayan bireyler dahil edilmiştir.

Sistemik antibiyotik ve antienflamatuvar ilaç kullanımının periodontal patojen bakterilerin ve konak hücrelerinin sitokin yanıtını etkileyebildiği bildirilmiştir. (261) DOS hacmi ve içeriğinin antienflamatuvar ilaçlar (288) ve antibiyotiklerden (240) etkilenebildikleri bilinmektedir. Literatürde çalışmaya dâhil edilme kriterlerinde sıklıkla bu tür ilaçların kullanılmadığı bir süre zarfından bahsedilmektedir. Fakat bahsedilen bu süre çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çalışmalara dahil edilen bireylerin genelde son 1 ay, (250) son 2 ay, (289) son 3 ay (240) ve son 6 ay (290) gibi farklı zaman zarflarında ilaç kullanılmadığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamıza katılacak olan bireylerin son 3 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Çalışmamıza dahil edilecek yaş aralığı her ne kadar en düşük 18 ve en yüksek 60 olarak belirlenmiş olsa da K ve G grubuna dahil edilen bireylerin yaş ortalamalarının KP grubuna yakın olarak seçilmesine dikkat edildi. Bu nedenle çalışmamızda yaş ortalamalarının kontrol grubunda 32,4 ( $\pm 7,01$ ), G grubunda 30,45 ( $\pm 8,02$ ) ve KP grubunda 44,83 ( $\pm 5,72$ ) olduğu belirlendi.

Periodontal hastalıkların güncel son sınıflamasına göre diş eti hastalıkları ve periodontitisler olarak iki ayrı grupta incelenmektedir. Diş eti hastalıklarından plağa bağlı diş eti hastalığı grubuna giren gingivitis, dişler üzerinde plak birikimi ile başlayan; klinik olarak dişetlerinde kızarıklık, ödem ve fizyolojik bıçak sırtı şeklinin değişimi ile karakterize olan periodontal ataşman kaybı ve cep oluşumunun gözlenmediği bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. (77) Periodontitis ise mikrobiyal

plaktaki spesifik mikroorganizmaların veya mikroorganizma gruplarının neden olduğu, diş etinde enflamasyon, cep oluşumu ve/veya çekilme, klinik ataçman ve alveoler kemik kaybı ile karakterize olan diş destek dokularının enflamatuvar bir hastalığıdır. Daha sonrasında da dişlerde mobilite, yer değiştirme ve dişin kaybıyla sonuçlanabilmektedir. (291) Klinik olarak periodontitis artmış cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve radyografik kemik kaybının izlenmesi ile kendini göstermektedir. (277) Çalışmamızda dahil edilen bireylerin periodontal durumlarını ve KP grubundaki bireylere yapılan tedavinin etkinliğini, tedavi öncesi ve sonrası 1. ve 3. ayda klinik parametrelerdeki değişimi objektif şekilde değerlendirebilmek amacı ile Gİ, (3) Pİ, (2) SKİ, (291) SCD ve KAS ölçülerek kaydedildi. Kullanılan bu indeksler yaygın olarak kullanılmaları ve diğer çalışmalar ile karşılaştırma olanağı vermesinden dolayı tercih edildi.

Gingivisten periodontitise geçiş mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Sabit kalan gingival enflamasyonun, periodontitis için uygun ortam hazırladığı düşünülmektedir. (13) Yalnızca gingivitisin uzun süre devam ettiği alanlarda periodontitis geliştiğinin gözleniyor olması periodontitis gelişimi için gingivitisin kesinlikle gerekli bir öncü olduğunun göstergesidir. (292) Gingivitis tedavisinde her ne kadar plağın uzaklaştırılması ve/veya kontrolü öncelikli yaklaşım olarak ele alınsa da plağa bağlı gingivitise yatkınlığın yeterli plak kontrolünün sağlandığı durumlarda bile klinik olarak devam edebileceği bildirilmiştir. (66) Bu bilgiler ışığında mekanik tedavi ile bakteriyel biyofilm uzaklaştırılmış ve optimal plak kontrolü sağlanmış olsa da bozulmuş konak yanıtının periodontal dokular için hastalığın ilerlemesinde bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle periodontal hastalıkların tedavisinde yalnızca hastalığın klinik semptomları üzerine odaklanmak yerine konak modülasyonuna yönelik bir tedavi yaklaşımının daha doğru olabileceği ileri sürülmektedir. (293) MMP8, PAD2 ve SEMA4D seviye değişikliklerinin farklı yıkım derecelerine sahip periodontal durumların değerlendirilmesine olanak sağlaması amacıyla çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı K grubu ile G ve KP hastaları seçilerek 3 grup oluşturuldu. KP grubuna başlangıç periodontal tedavisi uygulanıp takip edildi.

Geleneksel olarak periodontal hastalıkların tanısında bireylerin sistemik ve dental muayenelerinden, Pİ, Gİ, SCD, KAS, SKİ' yi içeren klinik periodontal

ölçümler ve radyografik incelemelerden yararlanılmaktadır. (294) Fakat yapılan çalışmalarda klinik ölçümlerin periodontal hastalığa yatkınlığı ve hastalık aktivitesini değerlendirmede, periodontal hastalığın o andaki durumu ile ilgili bilgi verdiği ifade edilmiştir. Periodontal hastalık tanısının sert doku kaybı henüz ortaya çıkmadan önce konulabilmesi ya da var olan doku kaybının zaman içindeki değişiminin tam anlamıyla izlenebilmesi laboratuvar yöntemleri ile konak doku yanıtının analiz edilmesiyle sağlanabilmektedir. Gerçekte günümüzde tıbbın birçok alanındaki araştırmacılar, yaygın klinik hasar oluşmadan önce hastalık sürecinin varlığını gösterebilecek, yüksek özgünlük ve duyarlılığa sahip, hasta başı kullanıma uygun ideal bir tanı belirteci arayışı içindedirler. (295)

DOS ve serumdaki enflamatuvar konak yanıtı ile ilişkili moleküler belirteçleri inceleyen çok sayıda çalışmada birçok sitokinin mevcut periodontal durumun tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir. (235,286) Bizim çalışmamızda da enflamasyonla ilişkili MMP8, PAD2 ve SEMA4D'nin DOS ve serum seviyelerinin değerlendirilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda DOS' un periodontal hastalık aktivitesinde enflamatuvar belirteç seviyelerinin tespiti için ideal bir biyolojik sıvı olduğu vurgulanmıştır. (296–299) DOS kan plazmasından köken alan, (226) diş eti oluşunda farklı kompozisyonlarda bulunan (224) ve diş eti oluşunun ekolojisini belirleme özelliğine sahip eksuda özelliklerini taşıyan bir biyolojik sıvıdır. (223) Yapılan çalışmalarda, DOS' un bağ dokusundaki mikrosirkülasyon aracılığı ile periodontal dokulara, oradan da diş eti oluşuna geçerek, doku yıkım enzimlerini, sitokinler ve bakteri ürünlerini içerdiği rapor edilmiştir. (227) DOS içeriğindeki hücresel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, lökositler, virüsler ve yan ürünleri), (222,227,229) elektrolitler, (245) bakteriyel-metabolik ürünler, (223) sitokinler, (290) konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri (asit fosfataz, alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aril sülfataz vb.), (245,247) ve immünoglobulinler (226) nedeniyle lokal enflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalığın lokal durumunun saptanmasında önemli role sahiptir.

DOS' un biyodinamik özelliklerinin günümüzde daha iyi anlaşılması DOS ile ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. (223) Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada DOS

kullanılmış, DOS içeriği ve miktarının periodontal hastalıkla birlikte değişime uğradığı gösterilmiştir.(24,78,295)

Çalışmamızda klinik parametrelerin ölçülmesi sırasında oluşan mekanik travma ve hastalıklı gruplarda enflamasyona bağlı sondalamada kanama oluşması nedeniyle, DOS örnekleri klinik ölçümlerin yapılmasından en az 1 gün sonra toplandı. (300) Konuyla ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde literatürde ideal DOS örnekleme süresinin henüz saptanmamış olduğu görülmektedir. İdeal DOS örnekleme süresi henüz saptanmamıştır. Örnekleme süreleri literatürde 3 sn (301), 5 sn (301,302), 15 sn (298,303), 20 sn (303,304), 25 sn (305), 30sn (242), 1 dk (306), 90 sn (307), 2 dk (308), ve 3 dk (309) gibi süreler göze çarpmaktadır. Yine ilgili araştırmalar incelendiğinde, süre konusunda herhangi bir bilgi vermeyen (240) veya görsel olarak belli bir DOS miktarı elde edilene kadar örneklemenin devam ettirildiği (310) çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda DOS örnekleme süreleri farklılık göstermektedir. (311) Ancak genel görüş örnekleme süresinin uzatılmasının mekanik irritasyon ve kontaminasyon riskini artacağı yönündedir. (211,242) Bölgede DOS akışında artışa yol açacak irritasyon yaratmaksızın yeterli miktarda örnek toplamak için uygun olan süre 30 sn olarak bildirildiğinden (300) DOS örnekleri için örnekleme süresi 30 sn olarak belirlendi.

Çalışmamızda DOS örnekleme için hızlı, kullanımı kolay ve doğru uygulandığında en az travmatik yöntem olan kağıt şeritler ile örnekleme yöntemi tercih edildi. (211) Kâğıt şerit yöntemi ile DOS elde edilmesinde kağıt şeritlerin gingival oluk / periodontal cep içine ya da dışına konumlandırılan farklı metodlar kullanılmaktadır. (211) Bizim çalışmamızda kağıt stripler 1-2 mm. den fazla olmayacak şekilde gingival oluk / periodontal cep girişine yerleştirilerek örnekleme yapıldı. (273) DOS örnekleme yapılırken, cep içerisinden gelen sıvının tümü toplanan DOS örneğini oluşturmaktadır. Enflamatuvar eksuda, kan, tükürük veya subgingival plağın DOS örneğine karışması toplanan DOS hacmini arttırabilmektedir. (312) Kan, tükürük veya eksuda ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir.

DOS örnekleme yapılırken toplanan hacim çoğunlukla 1µl' den küçüktür ve bu küçük hacimlerin saptanmasında buharlaşma önemli bir sorun haline gelmektedir.

(211) Buharlaşma olması elde edilen örnekteki DOS hacminin azalmasına, DOS hacmi/içeriği açısından hatalı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. (313) Buharlaşmayı en aza indirmek için kağıt şeritlerdeki DOS hacmi Periotron cihazı ile ölçüldükten hemen sonra kağıt şeritler steril eppendorf tüplerine konulmuştur. Tüplerin ağzı parafin bantlarla sıkıca sarılarak tüp içeriğinin dış ortamdaki izole olması sağlanmıştır.

Kâğıt şeritler ile DOS elde edilmesi sonrasında, sıvı hacminin değerlendirilmesi DOS ile yapılan çalışmalarda çok önemli bir yere sahiptir. (24) Kliniğimizde DOS hacimlerinin ölçümünde kullandığımız cihaz Periotron 8000®'dir (Proflow Inc, Amityville, N.Y., ABDOraflow Inc, Plainview, N.Y, ABD). Periotron 8000; DOS hacminin ölçülebilmesine imkan veren çeşitli emici kağıt şeritlerin kullanılmasına izin verecek şekilde dizayn edilmiş mikro nem ölçen elektronik bir alettir. DOS hacmini elektriksel olarak tespit eden bir cihazdır ve kâğıt şeritteki DOS miktarını elektriksel kapasitans değişimleri ile belirler. (211) Periotron cihazı kullanarak DOS hacmi saptanırken, periotron ünitesi biriminin  $\mu\text{l}$ ' ye çevrilmesinde cihazlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Periotron 8000® cihazında bu aşama bir bilgisayar programı aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. (314) Çalışmamızda Periotron cihazının PÜ olarak ölçtüğü DOS hacimleri ilgili bilgisayar programı kullanılarak  $\mu\text{l}$  karşılığına dönüştürülmüştür.

DOS konsantrasyonu doğrudan DOS hacminden etkilenmektedir. Bu nedenle periodontal hastalıklarda DOS içeriğindeki sitokin seviyelerinde meydana gelen değişimleri değerlendirmede total miktarlar, konsantrasyon miktarından daha anlamlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir. (78) Ayrıca periodontal hastalık durumlarında klinik bulgu olarak DOS hacminin artması incelenen sitokin ve proteinin DOS konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır. (315) Bu nedenle çalışmamızda DOS MMP8, PAD2 ve SEMA4D bulguları total miktar üzerinden değerlendirildi.

Periodontal hastalıkla ilişkili olduğu düşünölen biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesinde DOS' un toplama tekniği kadar analiz yöntemi de büyük önem taşımaktadır. DOS içeriğinin tespitinde kullanılacak yöntemin çok küçük hacimlerde çok az miktarda bulunan mediyatörleri saptayabilecek yüksek özgüllüğe ve hassasiyette sahip olması beklenmektedir. (89) ELİSA, DOS içeriğindeki sitokinlerin



yeterli ve güvenilir tespitini sağlaması nedeniyle periodontolojide sık olarak kullanılmaktadır. (316) Bizim çalışmamızda DOS ve serumda MMP8, PAD2 ve SEMA4D seviyeleri ELISA ile analiz edildi. Mevcut bilgilerimize göre DOS'da PAD2 ve SEMA4D seviyelerinin incelenmesi açısından çalışmamız literatürde ilk olma özelliği göstermektedir. DOS içeriğinde bulunan MMP8'in ise ELISA yöntemi kullanılarak değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. (192,196,317-319)

Yapılan çalışmalarda periodontal mikroorganizmalar ve konak yanıt arasındaki etkileşimlerde rol oynayan medyatörlerin çeşitli mekanizmalarla sistemik enflamatuvar yanıt oluşumuna da katıldığı birçok kez gösterilmiştir. (9,17,88,116,320,321) Periodontal dokularda yer alan patojen bakterilerin LPS'leri sistemik dolaşıma katılarak uzak organlarda immün cevabı tetikleyebilir. (300) Aynı zamanda çeşitli sitokinler ve akut faz proteinleri de sistemik dolaşıma geçebilmektedir. Bu yollar üzerinden periodontal hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve RA gibi kronik hastalıkların patogeneziyle ilişkilendirilmiştir. (322) Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklarda ağız bakterilerinin virülans faktörlerinden olan ısı şok proteinlerindeki lokal artışa yanıt olarak oluşan anti-ısı şok protein antikörlerinin sistemik dolaşıma girebildiği ve kompleman aktivasyonu ile sistemik enflamasyona yol açabildiği gösterilmiştir. Bu şekilde periodontopatojenler arteriyel duvarlarda ateroskleroz, eklemlerde artirit ya da mukoza membranlarında Behçet Hastalığı gibi sistemik enflamatuvar hastalıkların patogeneziyle ilişkilendirilmiştir. (323) Diğer birçok mikroorganizmada olduğu gibi periodontopatojenler de kendi yapısal proteinlerini taklit eden antijenler ekspres edebilirler. İmmün sistemle karşılaştıklarında bu moleküller benzerlik doğal olarak kendi antijenlerine yanıt vermez olan T hücrelerini aktive eder. Aktive olmuş bu T hücreleri periferik dokulara doğru yeniden dolaşıma girebilir. Periferik dokularda aktive olmuş T hücreleri kendi antijenlerine karşı otoimmün enflamatuvar yanıt başlatabilir. (323) TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin lokal konsantrasyonları arttığında genel dolaşıma girerler ve karaciğerin CRP dahil akut faz proteinleri yapmasına neden olurlar. CRP bir opsonin gibi iş görerek, makrofajların fagositoz yapımını artırır. CRP aynı zamanda zarar görmüş hücrelere de bağlanarak komplemanı aktive edebilir. Makrofajlar CRP tarafından uyarıldıklarında pıhtılaşmayı başlatan bir doku faktörü salgıyı yaparlar. Serum CRP düzeyi vücutta enfeksiyon ve enflamasyonun

bir göstergesidir. (324) Bunların yanı sıra periodontal hastalıklarda bakteri ve/veya ürünlerinin enflame periodontal dokulardan konak immün hücrelerini aşarak sistemik dolaşıma geçebildiği, periferik kandaki monositlerin bakteriyel etkilere karşı pro-enflamatuvar sitokin üretiminde artış gerçekleştirdiği rapor edilmiştir. (191) Literatürdeki bu veriler göz önünde bulundurulduğunda periodontal hastalığın lokal enflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen, sistemik dolaşımı da etkileyebileceği düşünülmüş, çalışma gruplarımızda yer alan bireylerden DOS örneklerine ek olarak serum örneklerinden MMP8, PAD2 ve SEMA4D seviyeleri incelenmiştir. Bu amaçla klinik ölçümlerin ve DOS örneklemelerinin yapılışı ile uyumlu olarak K ve G gruplarında birer kez; KP grubunda başlangıç, cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben 1. ve 3. aylarda olmak üzere 3 defa kan örnekleri alınıp sentifüj edilerek serum kısımları inceleme için ayrıştırılmıştır. (325,326)

Sondalamada kanama, periodontal durumun değerlendirilmesinde kullanılan indeks sistemleri içinde objektif, enflamasyon varlığını işaret eden bir parametredir.(2) SKİ, diş etinin iltihabi değişikliklerinin ve gözle doğrudan muayenenin mümkün olmadığı periodontal cep tabanındaki iltihabi lezyonun varlığının objektif olarak belirlenmesinde kullanılan bir indekstir. (327,328) Periodontal sulkusta çok hafif bir mekanik uyarı (0.25 N) ile kanama meydana gelmesi birleşim epiteli ve bağ dokusundaki var olan enflamasyon ve cebin yumuşak doku duvarındaki ülserasyonu gösteren önemli bir bulgudur. (210) Sondalamada kanama görülen inatçı gingivitis alanlarının periodontal ataşman kaybı ve diş kaybı için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. (329) Yapılan çalışmalarda kanamanın, renk değişimi veya diğer görsel enflamasyon bulgularından daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir. (330,331) Erken gingival enflamasyonun tanısında sondalamada kanama muayene eden hekimin daha az öznel tahminini gerektirmesinden dolayı renk değişimine göre daha objektif bir işaret olarak kabul edilmektedir. (332) Bu nedenle, sondalamada kanama, klinisyenler ve epidemiyologlar tarafından hastalığın prevalansını ve ilerlemesini ölçmek, tedavinin sonuçlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. (327,333,334) Sondalamada kanama varlığının, klinik ataşman kaybı için iyi bir pozitif tanısal gösterge olarak kabul edilemeyeceği fakat sondalamada kanama yokluğunun gelecekteki ataşman kaybının mükemmel bir negatif belirleyicisi olduğu bildirilmektedir. (335) Kronik periodontitis, ağız içindeki etkilenen tüm bölgelerde

eşit şiddette ilerlememektedir. Bazı alanlarda hastalık uzun süreler boyunca durgun kalabilir, bazılarında ise daha hızlı ilerleyebilir. (336) Aktif doku yıkımı ve durgunluk dönemlerinin birbirini izlediği epizodlarla karakterize olan orta veya ileri dereceli periodontitis lezyonlarında sondalama sırasında kanama olması aktif doku yıkımının bir işareti olarak düşünülmektedir. (63)

Periodontal ceplerin sondalanmasından sonra kanama varlığının "aktif" bir hastalık sürecini temsil ettiğini ve bu işaretlerin yokluğunun ise " pasif " hastalık göstergesi olabileceği bildirilmektedir. (125,337) Çalışmamızda kronik periodontitis grubunda örnekleme yapılan ceplerin hastalık aktivitesi başlangıçta sondalamada kanama olup olmamasına göre klinik gözleme dayalı, subjektif bir değerlendirmeyle öngörüldü. Böylelikle KP grubunda örneklenen toplamda 80 adet cep bölgesi 40 adet APC ve 40 PPC olarak iki alt gruba ayrılıp, ayrıca istatistiksel değerlendirme yapıldı. Serum ve DOS gibi biyolojik sıvılarda periodontal hastalıkların ana etkeni olan mikrobiyal dental plağa karşı gelişen konak doku yanıtının göstergelerinin araştırılması hastalık aktivasyonu ve prognozu açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda, literatürde aktif enflamasyon göstergesi olarak bildirilen MMP8, PAD2 ve SEMA4D seviyelerinin sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerden alınan serum ve DOS örneklerine yansıyor yansımadığı, buna ek olarak kronik periodontitisli bireylere uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası bu sitokinlerin başlangıç seviyelerine göre değişimleri araştırılmıştır. Ayrıca bu biyolojik medyatörlerin otoimmün enflamatuvar hastalıkların aktif yıkım dönemlerinde artıyor olması, periodontitisin aktif ve pasif dönemlerinin birbirinden ayırt edilmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

### ***5.1. Tüm gruplarda tüm ağız klinik parametre sonuçlarının tartışılması***

Çalışma grupları K, G ve KP bireyleri kapsadığı için yaptığımız bu çalışmanın sonucuna baktığımızda başlangıç klinik indeks değerlerinin gruplararası çoklu karşılaştırmada anlamlı fark göstermesi beklenen bir bulgudur. (Tablo 7) Bunun yanı sıra DOS hacminin K, G ve KP grupları arasında farklı olduğu, periodontal sağlıklı durumundan gingivitis ve kronik periodontitise doğru gidildikçe DOS hacminin arttığı bulunmuştur. Periodontal hastalıklardaki DOS 'un miktarsal

artışı litaretürde yer alan ve doğruluğu benimsenmiş pek çok bulgu ile uyumludur. (309,338,339)

Tüm ağız Gİ, Pİ, SKİ ve DOS hacmi değerleri G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olmasına rağmen G ve KP grupları arasında bu parametreler açısından fark bulunamamıştır. Bu duruma KP grubunun, sondalamada kanama göstermeyen, aktif enflamasyon bulgularının olmadığı fakat SCD  $\geq 5$ mm olan ceplerin dahil edildiği PPC grubunu da içermesinin neden olduğu düşünülmektedir. Öyle ki klinik parametreler açısından APC ile PPC grupları arasında karşılaştırma yapıldığında Gİ ve SKİ değerlerinin bu iki grupta anlamlı farklılığa sahip olduğu görülmektedir.

### ***5.2. Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal sonuçların tartışılması***

KP grubundaki örneklenen dişler APC ve PPC gruplarına ayrılıp istatistiksel analiz yapıldığında gruplar arasında başlangıç DOS hacimleri açısından anlamlı fark bulunduğu görülmektedir. Ayrıca APC ve PPC grupları arasında başlangıç Gİ değerleri açısından da anlamlı farklılık göstermektedir. Bu durum DOS'un enflamasyonda artışı ile ilişkili olmasıyla (78,211,227) açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda örnek alınan dişlerdeki SCD değerlerinin APC grubunda PPC grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunması Davenport ve ark.'nın, çalışmasının klinik sonuçları ile uyumludur. Davenport ve ark. yaptıkları klinik çalışmada periodontal lezyonlarda sondalamada kanama olmasının periodontal hastalığın aktif dönemini, kanama olmamasının ise pasif dönemini temsil ettiğini belirtmişlerdir. Buna göre lezyonlardan aktif olduğu düşünülenler Grup A ve pasif olduğu düşünülenler ise Grup B olarak ikiye ayrılıp klinik parametreler ve histolojik kesitler gruplar arası karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda SCD grup B'de grup A'ya göre anlamlı derece düşük tespit edilmiş fakat KAS iki grupta benzer bulunmuştur. (337) Bizim çalışmamızda örnek alınan dişlerdeki SCD değerlerinin APC grubunda PPC grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmasının 'sond ucu penetrasyonu fenomeni'(340) kaynaklı olduğu düşünmekteyiz. Şiddetli derecede

enflamasyonlu bağlantı epiteli ve bu epitelin hemen apikalinde yer alan kısmen yıkılmış bağ dokusu fibrilleri periodontal sondun penetrasyonuna minimal bir direnç gösterebilir. Bu durumdan en çok aktif yıkımın gerçekleştiği APC grubu etkilenmiş olması muhtemeldir. Bu nedenle SCD aktif lezyonlu dişlerde yüksek ölçülmüş olabilir.(340–342)

Çalışmamızda APC ve PPC gruplarında Gİ açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu durum, APC grubuna dahil edilen diş bölgelerinin sondalamada kanama göstermiş, PPC grubuna dahil edilen diş bölgelerinin ise sondlamada kanama göstermemiş alanlardan seçilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Elde ettiğimiz bu bulgu yine Davenport ve ark.'nın çalışmasının sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Davenport, grup A'daki Gİ'in grup B'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. (337) Ayrıca APC ile PPC grupları arasında başlangıç Pİ değerleri açısından da farklılık bulunmaktadır. Hasta anamnezleri ve klinik kayıtların yer aldığı hasta kartları incelendiğinde PPC grubunda yer alan bireylerin büyük çoğunluğunun en az 1 yıl önce olmak üzere, daha önceden bizim kliniğimizde cerrahisiz periodontal tedavi hizmeti aldığı tespit edilmiştir. APC grubundaki bireylerin ise ya ilk defa bu çalışma kapsamında cerrahisiz periodontal tedavi aldıkları ya da yakın zaman içinde herhangi bir klinikte bu tedaviyi almadıkları kayıtlarına rastlanılmıştır. PPC grubunda Pİ'nin düşük olması hastaların daha önceden ağız bakımı konusunda motive edilmiş olmasıyla açıklanabilir.

### ***5.3. Kronik periodontitis grubunda tedavi sonrası tüm ağız klinik parametrelerin tartışılması***

Periodontal tedavi prosedürleri öncelikle hastalara hastalık etkeninin ve hastalığın türünün anlatılmasını da içeren ağız bakım eğitimi ile diş yüzeyi temizliği ve/veya kök yüzeyi düzenlenmesi işlemlerini içeren cerrahisiz periodontal tedavi ile başlamaktadır. (16) Periodontal tedavi sonrası DOS ve serum gibi vücut sıvılarında incelenecek belirteçlerin düzeyinin doğru olarak saptanabilmesi için iyileşme sürecinin tamamlanmış olması gerekmektedir. Literatürde cerrahisiz periodontal tedaviden sonra periodontal dokularda görülen klinik değişimlerin değerlendirilmesi için ideal zamanın cerrahisiz tedavi sonrası en erken 4. haftada başladığı

belirlenmektedir. (343–345) Enflamatuvar sürecin başarıyla kontrol edilmesi, zararlı biyofilmin yeniden kurulmasını ve periodontal ataşman hasarları önlemek veya tersine çevirmek için mekanik debridmanın yaklaşık olarak her 3 ayda bir gerçekleştirilmesi gerektiği söylenmektedir. (55) Cerrahisiz periodontal tedavinin klinik sonuçlarının değerlendirilmesi uzun dönem prognozun belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Periodontal dokularda iyileşmenin cerrahisiz periodontal tedaviden sonraki 9 aya kadar devam ettiği gösterilmişse de (346) iyileşmenin büyük bölümünün ilk 3 aylık dönem içinde gerçekleştiği bildirilmektedir. (347)

Bizim çalışmamızda da incelenecek biyolojik belirteçler için biyokimyasal örneklerin toplanması ve klinik iyileşme sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla kontrol seansları KP grubunda cerrahisiz periodontal tedaviden sonraki 1. ve 3. ay olarak seçildi. Çalışmamızda KP grubunun tüm ağız SCD, KAS, Gİ, Pİ ve SKİ parametrelerinin tamamında tedavi sonrası 1. ve 3.aydaki değerler başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma bulunmuştur.

Tüm klinik parametrelerin başlangıca göre kontrol seanslarında anlamlı oranda azalmış olması, etkili bir cerrahisiz periodontal tedavi sonrası uzun bağlantı epiteli ve diş etindeki sıkışma ile birlikte SCD'de azalma, KAS'da kazanç sağlandığı, epitel ve bağ dokusundaki enflamasyonun çözüldüğü, cep tabanı ve cep yumuşak doku duvarında iyileşme gerçekleştiği (210,348,349) ve ağız bakım uygulamaları sayesinde rekolonizasyonun önlenmiş veya geciktirilmiş olmasıyla açıklanabilir. (350)

#### ***5.4. KP grubunda tedavi sonrası örneklenen dişlerdeki klinik parametrelerin tartışılması***

Araştırmanın klinik sonuçları değerlendirildiğinde, cerrahisiz periodontal tedavinin hem aktif hem de pasif ceplerde SCD, KAS, Gİ ve Pİ değerlerinde 1 ve 3.aylarda anlamlı azalma sağladığı görülmektedir. SKİ ve DOS hacimlerinin hem APC hem de PPC grubunda tedavi sonrası 1.ve 3.aydaki değerlerinin başlangıca göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Tedavi sonrası 3.aydaki değerlerin ise hem tedavi sonrası 1.aydaki hem de başlangıçtaki değerlerle benzer olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlar doğrultusunda, cerrahisiz periodontal tedavinin 3 aylık takipte aktif ve pasif periodontal ceplerde benzer sonuçlar gösterdiği söylenebilir. Çalışmamızın klinik sonuçları bugüne kadar yayımlanmış olan birçok çalışma ile uyumludur. (12,346,347)

## **5.5. Biyokimyasal bulguların tartışılması**

### **5.5.1. PAD2 bulgularının tartışılması**

Mevcut literatür bilgilerimize göre DOS ve serum örneklerinde PAD2 enziminin farklı periodontal durumlarda ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası değişimlerini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

RA ve periodontitis arasında prognoz, genetik yatkınlık, patogenezi gibi birçok ortak özellik bulunmaktadır. *P.gingivalis*'e ait DNA, RA'lı hastaların sinovyal sıvı ve plazma örneklerinden izole edilmiştir. (53) Daha önceki birçok çalışmada RA hastalarında, artmış anti-*P. gingivalis* antikor düzeyleri yüksek serum CRP ve RF konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. (49,58,179,351) Hitchon ve ark. RA hastalarında diğer periodontal patojenlere özgü antikorlara kıyasla anti-*P.gingivalis* antikor düzeylerinde anlamlı artış olduğunu bildirmektedirler. (352)

Diğer bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi RA patogeneziinde çok sayıda otoantikor yer almakla beraber bu otoantikorların çoğunluğunu RA'ya özgü ACPA oluşturmaktadır. ACPA'nın, RA hastalarının % 70'inde bulunduğu, hastalık ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve hastalığın klinik başlangıcından yıllar önceye kadar saptanabildiği bildirilmiştir. (46) Günümüzde RA' yı diğer artritlik bozukluklardan ayıran bir tanı aracı olarak kullanılan (175,176,353) ACPA, enflamasyonlu eklemlerinin sinovyal sıvısında üretilir ve fibrin, vimentin ve fibrinojen başta olmak üzere, konağa ait proteinlere karşı otoantikor üretmesi yönünde immün sisteme hatalı sinyaller gönderir. (354)

Proteinlerin sitrülünlenmesi, polipeptid zincirlerindeki arjinin kalıntılarını deiminasyonla çıkartılıp yerine sitrülün kalıntılarını yerleştiren PAD isimli bir grup enzim tarafından gerçekleştirilir. (32) Bugüne kadar, insan DNA'sında kodu olduğu tespit edilen beş PAD geni ( PADI-1, 2, 3, 4 ve 6) tanımlanmıştır. (28) Bu enzim

ailesinden olan PAD2 iskelet kası, beyin, dalak ve salgı bezlerinde yaygın olarak salınmakta ve oldukça bol miktarda bulunmaktadır. Tüm insan PAD enzimleri içinde yalnızca PAD2 ve PAD4 hematopoietik hücrelerden de salınmaktadır. (355) Klinik çalışmalarda PAD enzim ailesinden yalnızca PAD2 ve PAD4' ün enflamasyon varlığında hem ekstrasellüler olarak hem de sitoplazma içinde düzeylerinin arttığını rapor edilmektedir.(174,260)

Literatürde sitrülünlenme olayının vimentin, keratin, filagrin, a-enolaz, miyelin bazik protein ve histonlar gibi yapısal proteinlerin yanı sıra sitokin ve kemokinlerde de değişiklik yaptığı ve böylelikle PAD enzimlerinin doğrudan enflamatuvar olayları etkileyebileceği söylenmektedir. (172,174,181) RA' daki aktif enflamasyonlu eklemlerde PAD2' nin, sitrülünlenmiş proteinlerle birlikte sinovyal sıvılar ve sinovyal membranlarda tespit edildiği bildirilmektedir. (28,170,174) Damgaard ve ark.'larının RA ve OA'lı hastalarda, serum ve sinovyal sıvı örneklerindeki PAD2 seviyelerini araştırdığı çalışmada, RA' da PAD2 seviyesi OA'ya göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca RA' daki klinik ve CRP gibi biyokimyasal hastalık aktivite belirteçleri ile sinovyal dokudaki PAD2 seviyelerinin pozitif anlamlı korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada sistemik dolaşımdaki lökosit sayısı, IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleriyle sinovyal sıvıdaki PAD2 arasında da anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. (356) Tüm enflamasyonlu doku alanlarında bulunan monosit/makrofaj ve nötrofillerin PAD2 salınımı da gerçekleştirdikleri gösterilmiştir. (73)

Bizim çalışmamızın sonucunda DOS PAD2 total miktar seviyesi G ve KP gruplarında K grubundakinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca DOS PAD2 total miktar seviyeleri periodontal hastalıklarda enflamasyon şiddetini ölçmekte kullandığımız klinik parametrelerden olan, tüm ağız Gİ, örneklenen dişlere ait Gİ, SKİ ile pozitif yönde çok güçlü, tüm ağız SKİ ile de pozitif yönde güçlü korelasyon göstermektedir. Tüm bu bulgular yukarıda bahsedilen literatürdeki, enflamatuvar hastalıklarda PAD2 düzeyinde lokal bir artışın gerçekleşiyor olması bilgisiyle oldukça uyumludur. Ayrıca örnek alınan dişler sondalamada kanama göstermesine göre aktif ve pasif olarak ayrıldığında, DOS PAD2 total miktar seviyesinin APC grubunda PPC' ye göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmış olduğunu da tespit ettik. Elde ettiğimiz bu bulgu PAD2' nin enflamatuvar



hastalıklarda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilecek potansiyel bir belirteç olabileceği yönündeki literatür görüşünü desteklemektedir. (356) Ayrıca sitrülünlenmenin, fizyolojik olarak keratinositlerin farklılaşmasında rol oynadığı ortaya konulmuştur. PAD enzimi aracılığıyla sitrülünlenmiş proteinlerin enflamasyonsuz epitel dokularında da doğal olarak bulunduğu bildirilmektedir. (30) Bizim çalışmamızda K grubundaki DOS örneklerinde de bir miktar PAD2 enzimi tespit edilmiştir. Bu durumun öncelikli nedeninin sitrülünlenmenin hem normal fizyolojide ve hem de enflamasyon sürecinde yer almasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. (61) K grubunda bir miktar da olsa DOS'da PAD2 enziminin tespit edilmiş olmasının bir diğer nedeni olarak, klinikte periodontal açıdan sağlıklı tanısı konan hastaların gerçekte subklinik gingivitis tablosuna sahip olmaları düşünülebilir. Subklinik gingivitis tablosunda az da olsa enflamasyon bulunacağından bu durumda enflamasyonla ilişkilendirilen PAD2 enziminin tespit edilmesi beklenen bir durumdur.

Damgaard ve ark. sistemik olarak sağlıklı bireylerin serum örneklerinde PAD2'nin ölçülebilir olduğunu tespit etmişler, RA gibi sistemik enflamatuvar hastalıklarda ise dolaşımdaki PAD2 düzeylerinin yükselebileceğini bildirmişlerdir. (169) Bizim çalışmamızda serum örneklerindeki PAD2 konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumun her üç grubun sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz bu sonuca göre periodontal hastalık varlığının serum PAD2 konsantrasyon seviyelerine etkili olmayabileceği düşünülmektedir.

#### *KP grubunda tedavi sonrası PAD2 seviyelerinin tartışılması*

Çalışmamızda KP grubuna uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin DOS PAD2 total miktarına etkisi değerlendirildiğinde; cerrahiz tedavi sonrası 1.ayda DOS PAD2 total miktarında anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. KP grubu hastalarında uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası tüm ağız SCD'deki azalma ile tüm ağız Gİ ve SKİ ile de pozitif çok güçlü korelasyon gösteriyor olması uygulanan bu tedavinin başarılı olduğunu desteklemektedir. Böylelikle enflamasyonlu periodontal dokularda klinik iyileşme gerçekleşirken, uyguladığımız

cerrahisiz periodontal tedavinin enflamasyonla ilişkili olarak PAD2 seviyelerinde azalma sağladığını söyleyebiliriz. Bu bulguyla uyumlu olarak serum PAD2 konsantrasyon seviyeleri de cerrahisiz tedavi sonrası 1. ayda başlangıca göre anlamlı azalmıştır.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. aya gelindiğinde DOS PAD2 total miktarı başlangıçla benzer seviyelere yükselmiştir. KP grubunda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ayda KAS, Pİ ve SKİ' de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artma gerçekleşmiş olması ve periodontal dokularda 3. ayda muhtemel rekolonizasyonun başlamış olması PAD enziminde artışa sebep olmuş olabilir.

APC grubunda başlangıçta yüksek seviyede bulunan DOS PAD2 total miktarının cerrahisiz tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda anlamlı oranda azaldığı görülmektedir. Ayrıca DOS PAD2 total miktarındaki bu azalma ile tedavi sonrası örnek dişlerdeki SCD, Gİ, Pİ, SKİ ve DOS hacmi pozitif çok güçlü korelasyon, KAS pozitif güçlü korelasyon göstermektedir. Tedavi sonrası PAD2 seviyelerindeki azalmanın, enflamasyonla ilişkili klinik parametrelerdeki iyileşme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

PPC grubunda başlangıç ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda DOS PAD2 total miktarında anlamlı fark gözlenmemiştir. PPC grubunda enflamasyonla ilişkili klinik parametrelerin başlangıçta APC grubuna kıyasla düşük olması tedavi sonrası PAD2 seviyelerinde anlamlı değişim olmamasını açıklayabilir.

#### *5.5.2. SEMA4D bulgularının tartışılması*

Mevcut literatür bilgilerimize göre DOS ve serum örneklerinde SEMA4D sitokininin farklı periodontal durumlarda ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası değişimlerini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu açıdan çalışmamız periodontoloji literatürü açısından özgünlük taşımaktadır.

SEMA4D, çeşitli glikoprotein yapısındaki moleküllerden oluşan semoforin ailesinin bir üyesidir. (357) Semaforinler, akson rehberliği, (358) organogenez, (359) vaskülarizasyon, (360) kemik remodelasyonu, (361) tümör progresyonu (362) ve

immünoenflamatuvar yanıtların düzenlenmesi (146,150,363,364) de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadırlar.

Semoforin ailesi içinde, immün sistemde rolü olduğu gösterilen ilk semaforin SEMA4D' dir. (365) SEMA4D' nin otoimmün enflamasyonla yakın ilişkili hastalıklar olan, RA, (150) alerjik astım, (366) otoimmün ensefalomyelit, (367) enflamatuvar vaskülit, (41) enflamatuvar bağırsak hastalıkları, (368) MS, (367) enflamatuvar akciğer hastalıkları (35) ve çeşitli kanserlerin (362) patogeneğinde yer aldığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. SEMA4D' nin immün sistemde kronik enflamasyonda, immün hücrelerin uyarılmasında, immün hücrelerin morfolojilerinin düzenlenmesinde, adezyon, proliferasyon, stabilite ve migrasyon süreçlerinde farklı fonksiyonlar gören kritik düzenleyici bir molekül olduğu söylenmektedir. (35) Hem sinir hem de immün sistemlerdeki işlevsel faaliyetleri göz önüne alınarak SEMA4D için literatürde "immün semaforin" (364) veya "nöroimmün semaforin " (358) ifadeleri kullanılmaktadır.

SEMA4D' nin immün sistemdeki dentritik hücrelerden ve T hücrelerinden salındığı gösterilmiştir. (146,369,370) Bu molekülün immün sistemde çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik roller oynadığı ortaya konmuştur. (371) CD100 olarak da bilinen SEMA4D' nin, *in vitro* dendritik hücrelerin (372) ve Th2 hücrelerinin (151) aktivasyonunu tetiklediği ve B-hücre aracılı antikor üretimini arttırdığı gösterilmiştir. (145) Ayrıca SEMA4D' nin endotel hücrelerinin permeabilitesini ve IL-8 sekresyonunu arttırdığı da rapor edilmiştir. (151)

Optimal bir Th2 yanıtının verilmesi için SEMA4D' nin gerekli olduğu söylenmektedir.(151) Deneysel olarak SEMA4D gen defekti oluşturulan fareler ve doğal tip fareler aynı alerjene maruz bırakıldıklarında, SEMA4D gen defekti olan farelerin daha az alerjik akciğer enflamasyonu sergiledikleri gösterilmiştir. (151) Bunun yanı sıra SEMA4D' nin TNF- $\alpha$  ve IL-6 başta olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin üretimini güçlendirerek, enflamasyonu arttırdığı da bildirilmektedir. Koga ve ark.'nın çalışmasındaki deneysel enflamatuvar artrit modelinde, anti-SEMA4D otoantikoru ile tedavinin, artriti baskıladığı ve proenflamatuvar sitokin üretimini azalttığı gösterilmiştir. (39)

Yoshida ve ark.' larının RA, OA ve kontrol grubu oluşturarak gerçekleştirdikleri klinik çalışmada RA' lı grupta OA ve kontrol grubuna göre serum ve sinovyal sıvıda artmış SEMA4D seviyelerinin tespit edildiği rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, RA grubunda sinovyal sıvıdaki SEMA4D düzeyleri, RA' daki hastalık aktivite skoru ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu nedenle araştırmacı, SEMA4' nin RA' nın aktif ve pasif epizotlarının ayırt edilmesinde kullanılabilecek potansiyel bir hastalık aktivite belirteci olabileceğini bildirmiştir. (150) SEMA4D birçok araştırmacı tarafından immünoenflamatuvar hastalıkların gelecekteki tedavilerinde potansiyel teröpatik bir hedef olarak işaret edilmektedir. (35,142,363)

Bizim çalışmamızın sonucunda DOS total miktarları açısından gruplar arası analiz yapıldığında G ve KP gruplarındaki SEMA4D seviyeleri, K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızın sonucunda; çalışma genelindeki DOS SEMA4D total miktarları ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin tamamı arasında pozitif çok güçlü korelasyon varlığı saptanmıştır. Yukarıda bahsedildiği gibi SEMA4D' nin immünoenflamatuvar yanıtın artılmasındaki kritik rollerini ortaya koyan çok sayıda araştırma bulunmaktadır. (151,364,372) Periodontal hastalık gruplarındaki DOS örneklerinde K grubuna göre yüksek seviyede SEMA4D tespit edilmiş olması, enflamasyon durumunda SEMA4D' nin arttığını gösteren literatürdeki diğer klinik çalışmaların sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Ayrıca SEMA4D' nin B hücre aktivasyonu ve B hücre aracılıklı antikor üretimini düzenlediği gösterilmiştir. (37) Çalışmamızdaki G grubu yerleşmiş lezyonu, KP grubu ise ilerlemiş lezyonu temsil etmektedir.(117) Bu iki lezyonda da dominant savunma hücreleri B lenfosit ve plazma hücreleri olup (117) G ve KP gruplarındaki benzer SEMA4D profili bu iki hücre tipinden kaynaklanmış olabilir.

KP grubundaki örnekleme yapılan cepler, periodontitisin aktif veya pasif epizodunda olma durumu sondaamada kanama sonucuna göre öngörölüp, gruplara ayrıldığında ise APC' de PPC' ye göre anlamlı düzeyde yüksek DOS SEMA4D total miktarı tespit edilmiştir. SEMA4D aktif enflamasyon varlığında immün hücrelerden güçlü bir şekilde salındığı için (365) başlangıçta APC grubunda SEMA4D' nin artmış DOS total miktarlarının saptanması beklenen bir bulgudur. Elde ettiğimiz bu sonuçlar SEMA4D' nin kronik periodontisteki hastalık aktivitesinin

belirlenmesinde kullanılabilecek uygun bir belirteç olabileceği yönündeki hipotezimizi desteklemektedir.

Serum SEMA4D konsantrasyonları G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuç periodontal hastalık varlığının IL-6 ve CRP gibi enflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki düzeylerinde artışa neden olduğunu gösteren daha önceki bulgularla uyumludur. (373) Ayrıca serum SEMA4D konsantrasyonu ile tüm ağız klinik parametrelerin tamamı, örnek alınan dişlere ait Gİ, Pİ, SKİ parametreleri ve DOS hacmi arasında pozitif çok güçlü korelasyon tespit edilmiştir. Serum SEMA4D konsantrasyonu ile örnek alınan dişlere ait SCD ve KAS arasında ise pozitif güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki çeşitli klinik araştırmalarda enflamatuvar hastalıklardaki SEMA4D serum konsantrasyonlarının klinik enflamatuvar parametreleriyle korele olması bulgusunu desteklemektedir. (39,150,151)

Bu bulguların yanı sıra serum örneklerindeki SEMA4D konsantrasyonunun G grubunda KP grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olduğu görülmektedir. Daha önce bahsedildiği üzere serum SEMA4D konsantrasyonlarının tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik Gİ ve SKİ parametreleri ile pozitif çok güçlü korelasyon göstermesi, ayrıca tüm ağız Gİ, SKİ parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, G grubunda KP grubuna göre bir miktar yüksek tespit edilmiş olması, elde edilen bu sonucu açıklayabilir.

SEMA4D immün sistemde fizyolojik olarak da salınan tek semaforin üyesi olduğu bildirilmektedir. (142) Bu anlamda SEMA4D ve immün yanıtları etkileyen reseptörler olan plexin B1/B2 arasındaki etkileşim bilinmektedir. (374) Çalışmalarda, genellikle endotel hücrelerinde membrana bağlı şekilde bulunan SEMA4D' nin, aktive edilmiş T hücrelerinde plexin B2 ligandı için bir reseptör görevi gördüğü ve bu etkileşimin yara iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir. (374) Bunun yanı sıra Masayuki ve ark. nötrofil aracılı vasküler enflamasyonun gelişmesinde SEMA4D' nin önemli rol oynadığını ortaya koymuş ve nötrofil SEMA4D reseptörünün, endotel hücre yüzeylerinde bulunan plexin B2 ligandı ile etkileşerek, enflamatuvar yanıtları engellediğini göstermiştir. (41) Nötrofillerin

endotel ile yakın temasta bulunduğu küçük damarlarda, bu etkileşimin nötrofillerin aşırı aktivasyonunu en aza indirdiği bildirilmektedir. Endotel hücre membranında yer alan SEMA4D resöptörünün bloke olmasının (41,375) nötrofil aracılı vasküler enflamasyonun gelişimi patogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir. (41) Bizim çalışmamızda K grubundaki DOS ve serum örneklerinde de bir miktar SEMA4D enzimi tespit edilmiş olmasının SEMA4D' nin aynı zamanda fizyolojik immün olayları düzenleme özelliğinden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumun bir diğer nedeni olarak, klinikte periodontal açıdan sağlıklı tanısı konan hastaların gerçekte subklinik gingivitis tablosuna sahip olmaları düşünülebilir. Subklinik gingivitis tablosunda az da olsa enflamasyon bulunacağından bu durumda enflamasyonla ilişkilendirilen SEMA4D enziminin tespit edilmesi beklenen bir durumdur.

#### *KP grubunda tedavi sonrası SEMA4D seviyelerinin tartışılması*

Çalışmamızda KP grubuna uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin DOS SEMA4D total miktarına etkisi değerlendirildiğinde, cerrahiz tedavi sonrası 1.ayda DOS SEMA4D total miktarında anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. Ayrıca cerrahisiz tedavi sonrası DOS SEMA4D total miktarında meydana gelen azalma ile tüm ağız ve örneklenen dişlere ait klinik parametrelerin tamamındaki azalma arasında pozitif çok güçlü korelasyon bulunmaktadır. Bu durumda periodontal dokulardaki enflamasyonun çözünmesiyle DOS' daki SEMA4D miktarının azaldığı söylenebilir.

Mevcut veriler, periodontitis hastalarının subgingival floralarında *Entrococcus. faecalis* (*E. faecalis*) kolonizasyonuna sıklıkla rastlanabileceğini göstermektedir. (92,376) Colombo ve ark., kronik periodontitis hastalarının subgingival biyofilm örneklerinde yüksek periodontal patojen prevelansının yanı sıra *E. faecalis* 'in düzeylerini bildirmişlerdir. (92) Souto ve ark. gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında periodontitisli hastalardan elde edilen subgingival biyofilm örneklerinde anlamlı düzeyde *E. faecalis* varlığından söz edilmektedir. Ayrıca SCD, KAS, SKİ ve Pİ ile *E. faecalis* ' in varlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. (377) Bu bilgilere ek

olarak, Wang ve ark. *E. faecalis*' in, SEMA4D ekspresyonunda belirgin bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir. (36) Bizim çalışmamızda cerrahiz tedavi sonrası 1.ayda DOS SEMA4D total miktarında meydana gelen azalmaya periodontal dokulardaki enflamasyonun çözünmesinin yanı sıra, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası subgingival florada *E. faecalis* miktarında meydana gelen olası azalmanın da katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. aya gelindiğinde DOS SEMA4D total miktarı tedavi sonrası 1.aya göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yükselme göstermiştir. KP grubunda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ayda Pİ ve SKİ' de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artma gerçekleşmiş olması ve periodontal dokularda 3. ayda muhtemel rekolonizasyonun başlamış olması ve KP grubunda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3.ayda muhtemel rekolonizasyonun başlamış olması SEMA4D enziminde artışa sebep olmuş olabilir.

#### *KP grubunda örneklenen dişler incelendiğinde tedavi sonrası DOS SEMA4D total miktarlarının tartışılması*

APC grubunda DOS SEMA4D total miktar seviyeleri, başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermektedir. Ayrıca DOS SEMA4D total miktarındaki bu azalma ile örnekleme yapılan dişlerdeki Gİ, Pİ, SKİ ve DOS hacmi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası SEMA4D seviyelerindeki azalmanın enflamasyonla ilişkili klinik parametrelerdeki iyileşme ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz

Tedavi sonrası 3. ayda ise SEMA4D' nin DOS total miktar seviyesinde bir miktar artış gerçekleşmiş olduğu fakat bu artışın başlangıçtaki seviye kadar yüksek olmadığı görülmektedir. DOS' da SEMA4D' nin total miktarındaki bu artışa periodontal dokularda 3.ayda muhtemel rekolonizasyonun başlamış olmasının neden olduğu düşünülmektedir.

PPC grubunda başlangıç ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası 1. ve 3.aylarda DOS SEMA4D total miktarında anlamlı fark gözlenmemiştir. PPC grubunda

enflamasyonla ilişkili klinik parametrelerin başlangıçta APC grubuna kıyasla düşük olması tedavi sonrası SEMA4D seviyelerinde anlamlı değişim olmamasını açıklayabilir.

### *5.5.3. MMP8 bulgularının tartışılması*

Periodontal hastalığın seyri ve tedavi sonrası iyileşmesi sırasında kollajenin parçalanması ile ilişkili doku yıkımı, remodelasyon ve doku tamiri süreçleri meydana gelmektedir. Erken gingivitis sırasında bile, sistemik dolaşımdan damar dışına çıkan enflamasyon hücrelerine yer açmak için periodonsiyumdaki kollajen lifleri parçalanmaktadır. Bu durum kronik hale geldiğinde, lezyon periodontitise ilerler ve periodontal ligamentin kollajen fibrilleri ile destekleyici alveolar kemik birlikte yıkılır. Tüm bu patolojik süreçlerdeki ve ekstrasellüler matriks remodelasyonu gibi fizyolojik süreçlerdeki doku yıkımı matriks metalloproteinaz (MMP) enzimleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. (186,194) MMP'ler, ESM ve bazal membranın neredeyse tüm bileşenlerini parçalayabilir ve patolojik olarak aşırı aktivite göstermeleri, periodontal doku yıkımına yol açabilir.(27,318,378) MMP'ler, gingival enflamasyon sırasında ESM makromoleküllerinde meydana gelen yıkımının çok büyük bir kısmından sorumlu tutulmaktadırlar. (194) Ayrıca bu enzimler, TIMP tarafından kontrol edilmektedirler. Gerçekte, MMP'lerin ve TIMP'ların arasında gelişen bir dengesizliğin periodontiste gözlenen patolojik doku yıkımına yol açtığı düşünülmektedir. (378) MMP'ler ve onların doku inhibitörleri olan TIMP'lar periodonsiyumda lokal olarak üretilmektedir. (130,379) MMP'ler sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve immün mediatörler gibi çeşitli biyoaktif hücreler arası matrix yapısı dışındaki substratları da işleyebilir, bu nedenle hem anti- hem de proenflamatuvar süreçlere aracılık ederler. (378) Bu nedenle, MMP seviyeleri yalnızca doku yıkımının işaretleri olarak değil, aynı zamanda fizyolojik veya antienflamatuvar savunmanın bir parçası olarak da yorumlanmalıdır. (380,381) Geniş bir enzim ailesi olan MMP'lerin 23 tanesinin insanlarda sentez edildiği gösterilmiştir. (382) Substrat özgüllüklerine göre sınıflandırıldığında kollajenaz ailesinin bir üyesi olan MMP-8 (kollajenaz-2), periodontitisin de dahil olduğu birçok enflamatuvar hastalıkta doku yıkımında önemli roller oynamaktadır. (269) DOS'daki kollajenolitik



aktivitenin % 90-95'i de MMP8'den kaynaklandığı düşünölmektedir. (383,384) Sorsa ve ark. (385) ilk olarak, insanlardaki enflamasyonlu diş eti, DOS ve tükürükte kollajenolitik aktiviteyi göstermişler ve interstisyel temel kollajenazın MMP8 olduğunu ortaya koymuştur.

Periodontal enflamasyon sırasındaki bakteri yüküne yanıt olarak, PMN'ler, monositler / makrofajlar enflamasyon alanlarına göç edip, sitoplazmalarındaki granüllerde bulunan MMP8'i ortama bırakırlar. (378) Bu hücrelerin yanı sıra sulkuler epitel hücreleri ve plazma hücrelerinin de MMP-8 kaynağı oluşturduğu bildirilmektedir. (26)

Tonetti ve ark. periodontitis hastalarının % 46'sında MMP8 mRNA'sı göstermişlerdir. (386) MMP8 aktivitesi hem gingivisteki hem de periodontisteki enflamasyonla ilişkilendirilmiştir. (194) Bu bilgiyle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da G ve KP gruplarındaki DOS MMP8 total miktarlar seviyeleri, K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Bununla birlikte mevcut literatürde bu enzimin gingivitis ve periodontitisin ayırt edici tanısında kullanılabilmesine yönelik açık kanıtlar ortaya konamamıştır. (387) Bizim çalışmamız sonucunda G ve KP grupları arasında DOS MMP8 total miktarı açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu durumun nedeni olarak MMP8'in, latent ve aktif formda bulunabilen karmaşık yapıda bir enzim olması düşünölmektedir. Romanelli ve ark. latent MMP8 enziminin gingivitis, aktif MMP8 enziminin ise periodontitis lezyonlarında bulunuyor olabileceğini ve aktif MMP-8 seviyesinin belirlenmesiyle bu iki periodontal hastalık formunun ayırt edilebileceğini belirtmektedir. (194) Bizim çalışmamızda G ve KP grupları arasında DOS MMP8 total miktarı açısından anlamlı fark tespit edilememesinin, MMP8 seviyesinin total olarak (latent +aktif) analiz edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Golub (388) ve Buduneli (389) periodontistite latent MMP-8 enzimini aktif enzim formuna dönüştüren eşsiz bir aktivasyon mekanizması olabileceğini söylemektedirler. Kinane ve ark. MMP'lerin aktif ve latent formlarının ayırt edilememesinin bu belirtecin, gingivisteki enflamasyon ile klinik ataşman ve kemik kaybının eşlik ettiği periodontisteki enflamasyonu ayırt etme yeteneğini etkilediğini söylemektedir. (318) Bunlara ek olarak, DOS'da prepro-form, pro-form ve aktif form

olmak üzere üç formda MMP8 bulunabileceği ve bu üç formun göreceli oranlarının periodontal hastalıklar için bir tanı değeri gösterebileceği rapor edilmektedir.(26)

Bizim çalışmamızda DOS total miktarları açısından gruplar arası analiz yapıldığında G ve KP gruplarındaki MMP8 seviyeleri, K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu bulgu bizim çalışmamızla benzer olan önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Yapılan iki farklı kesitsel klinik çalışmada progresif periodontitis lezyonlarına sahip hastaların DOS örneklerinde, periodontal sağlıklı bireyler ve gingivitisli hastalarınkine kıyasla yüksek seviyede MMP8 aktivitesi bildirmişlerdir. (194,390) Ayrıca çalışmamızın sonucunda; çalışma genelindeki DOS MMP8 total miktarları DOS hacimleri, tüm ağız klinik parametrelerin tamamı ve örnek alınan dişlere ait SCD, KAS, Pİ parametreleri arasında pozitif çok güçlü korelasyon varlığı saptanmıştır. Enflamasyonlu periodonsiyumda, MMP salınımının arttığını bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. (378,391–393) DOS kollajenaz aktiviteleri ile SCD, KAS ve gingival enflamasyonu gösteren klinik belirteçler arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu önceki birçok çalışmada gösterilmiştir. (378,393,394) Yukarıda belirtildiği gibi MMP8 enflamatuvar hücreler olan PMN, monosit/makrofajlardan yoğun olarak salınmaktadır. (378,395)

Periodontal hastalık gruplarındaki DOS örneklerinde K grubuna göre yüksek seviyede MMP8 tespit edilmiş olması ve MMP8 DOS total miktarlarının çalışma genelindeki klinik enflamasyon belirteçleriyle çok güçlü pozitif korelasyon gösteriyor olması, enflamasyonlu alanlarda immün sistem hücrelerinin varlığıyla açıklanabilir.

KP grubundaki örnekleme yapılan cepler, periodontitisin aktif veya pasif epizodunda olma durumu sondalamada kanama sonucuna göre öngörülüp, gruplara ayrıldığında ise APC ve PPC grupları arasında DOS MMP8 total miktarı açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu durumun, çalışmamızda MMP8'in aktif-latent ayrımı yapılmaksızın tamamının analiz edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Serum MMP8 konsantrasyonları KP grubunda G ve K gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu bulgu literatürdeki önceki

çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Sistemik olarak sağlıklı periodontitisli hastalarda, dolaşımdaki MMP8'in düzeylerinin sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerinkine göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. (396,397) Serum örneklerindeki MMP8 konsantrasyonunun KP grubunda G grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olduğu görülmektedir. Ayrıca serum MMP8 konsantrasyonu ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait SCD, KAS parametreleri arasında pozitif çok güçlü korelasyon tespit edilmiştir. SCD ve KAS periodontal hastalığın meydana getirdiği yıkım miktarını belirlemede kullanılan önemli klinik parametrelerdir. Bununla birlikte, yukarıda belirtildiği üzere diş eti bağ dokusundaki ve alveol kemikteki yıkımdan sorumlu ana kolajenazın MMP8 olduğu bilinmektedir. (26,383,384) Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda periodontal bağ dokusunda ve alveol kemikte belirgin yıkım bulunan KP grubunda, ataşman kaybı ve 4mm'den derin ceplerin bulunmadığı G grubuna göre yüksek seviyelerde serum MMP8 konsantrasyonu tespit edilmiş olmasının beklenen bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Bununla birlikte serum MMP8 konsantrasyonu ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik enflamasyon parametrelerinden herhangi biri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Sorsa ve ark. dolaşımdaki MMP8 konsantrasyonunun, sistemik enflamasyonla ilişkili parametrelerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, bu nedenle periodontal hastalıklardaki klinik enflamasyon belirteçleri ile ilişkilendirilmesinin sınırlı olacağını bildirmişlerdir. (26)

Bizim çalışmamızda K grubundaki DOS ve serum örneklerinde de bir miktar MMP8 enzimi tespit edilmiştir. MMP seviyelerinin yalnızca doku yıkımının işaretli olarak değil, aynı zamanda fizyolojik veya antiinflamatuvar savunmanın da bir parçası olarak da yorumlanması gerektiği belirtilmektedir. (380,381) Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri arasında sürekli bir denge söz konusudur. Bu dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması ile matriks yıkımı ve sonuçta patolojik olaylar başlamaktadır. (382) Ayrıca K grubuna dahil edilen hastalara klinikte periodontal olarak sağlıklı tanısı konulmuş olsa da bu hastaların gerçekte subklinik gingivitis tablosu gösterebileceği bilinmektedir. Subklinik gingivitis aşamasında, sistemik dolaşımdan damar dışına çıkan enflamasyon hücrelerine yer açmak için perivasküler

kollajen liflerin parçalandığı bilinmektedir. (186,398) Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda K grubundaki DOS örneklerinde bir miktar MMP8 enzimini tespit edilmiş olması beklenen bir sonuçtur.

#### *KP grubunda tedavi sonrası DOS MMP8 total miktarlarının tartışılması*

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası DOS MMP8total miktar seviyelerinin azaldığı çok sayıda çalışmada rapor edilmiştir. (196,383,394) Çalışmamızda KP grubuna uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin DOS'daki MMP8 total miktar seviyesine etkisi değerlendirildiğinde; cerrahiz tedavi sonrası 1.ayda DOS MMP8 total miktarında anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. Periodontal tedaviden sonra MMP8 düzeylerinin azalması, periodontal ortamdaki bakteri yükünün azaltılmasında cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini göstermektedir. (380,381,399) Tedaviden sonra da fizyolojik seviyelerde bir miktar MMP8'in kalmasının onarım veya koruyucu / savunma fazının başlangıcını yansıttığı düşünülmektedir. (380,400)

KP grubu hastalarına uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası tüm ağız Pİ, örnek alınan dişlere ait Pİ ve SKİ'deki azalma ile DOS MMP8 total miktarındaki azalma arasında pozitif güçlü korelasyon tespit edilmiştir. Periodontal enflamasyon sırasında artan bakteri yüküne bir yanıt olarak, enflamatuvar hücrelerden MMP8 salınımının gerçekleşiyor olması (378,395) ve cerrahisiz periodontal tedaviyi sonrası bakteri yükünün azalmasının, DOS MMP-8 total miktar düzeylerindeki anlamlı azalmalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. aya gelindiğinde DOS MMP8 total miktarı başlangıçla benzer seviyelere yükselmiştir. KP grubunda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ayda Pİ'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artma gerçekleşmiş olması ve periodontal dokularda 3.ayda muhtemel rekolonizasyonun başlamış olması MMP8 enziminde artışa sebep olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda KP grubuna uyguladığımız cerrahisiz periodontal tedavinin başlangıçta yüksek seviyede bulunan serum MMP8 konsantrasyonlarında da anlamlı

bir azalma gerçekleştirdiği görülmektedir. Marcaccini ve ark. sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli hastaların serum örneklerindeki MMP8 seviyesinin cerrahisiz periodontal tedavi öncesi ve sonrasındaki düzeylerini incelediği çalışmasında, MMP8'in sistemik dolaşımdaki konsantrasyonunun cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben azaldığını bildirmiştir. (396) Çalışmamızın bu sonucu Marcaccini ve ark.'nın çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur.

#### *KP grubunda örneklenen dişler incelendiğinde tedavi sonrası DOS MMP8 total miktarlarının tartışılması*

APC ve PPC gruplarındaki DOS MMP8 total miktar seviyeleri cerrahisiz tedavi sonrası 1.ayda anlamlı oranda azalmıştır. KP grubuna uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin APC ve PPC gruplarındaki DOS MMP8 total miktarlarındaki azalmaya benzer oranda etki ettiğini düşünmekteyiz.

#### *5.5.4. Çalışma Geneli Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonlarının Tartışılması*

Çalışmamızda DOS MMP 8 total miktarı ile DOS SEMA4D total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda total SEMA4D (çözünen ve membrana bağlı) analizi yapıldı. Çözünen formdaki SEMA4D ile ADAM metalloproteinazlar arasındaki ilişki olduğu *in vitro* deneylerde ortaya konulmuştur.(143,152,401)

ADAM'lar, yapısında metalloproteinaz ve EGF benzeri alan bulunan, hücre içi sinyal iletiminden sorumlu, N-terminal sinyal sekansı içeren tip I transmembran proteinazlardır. (401) Çeşitli *in vitro* çalışmalarda, ADAM-17'nin aktif trombositler üzerinde SEMA4D salınımını düzenlediği gösterilmiştir. (143,152)

Zhu ve ark. SEMA4D'nin trombosit yüzeyinden salındığını ve metalloproteaz olan ADAM17'nin bu olayın gerçekleşmesi için gerekli olduğunu ortaya koymuşlardır. (143) ADAMTS-4, RA'daki kırıkta yıkımından sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte çözünen formdaki SEMA4D'nin indüksiyonunun

ADAMTS4'e bağımlı olduğu bildirilmektedir. (402) Yoshida ve ark. OA'li hastalarınkine göre RA 'lı hastaların serum örneklerinde artmış TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın yanı sıra artmış ADAMTS-4'ün seviyeleri rapor etmektedirler. (150) Bunlarla birlikte genel olarak metalloproteinazların inhibitörü olan EDTA'nın çözünen formdaki SEMA4D salınımını inhibe ettiği de bildirilmektedir. (403)

Bizim çalışmamızda da periodonsiyumdaki yıkımdan sorumlu temel proteinaz olan MMP8 ile SEMA4D arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. RA'daki enflamasyonlu eklemlerde kıkırdak dokusunun yıkımından sorumlu metalloproteinazlar ile SEMA4D arasında önceki çalışmalarda gösterilmiş olan ilişkiyi periodonsiyumda da gözlemledik. Genel olarak metalloproteinaz yapısındaki enzimlerle SEMA4D arasındaki bağlantının daha iyi aydınlatılması için yeni çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerden alınan serum ve DOS örneklerindeki MMP8, SEMA4D ve PAD2 seviyeleri ve kronik periodontitisli bireylere uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası bu sitokinlerin başlangıç seviyelerine göre değişimleri değerlendirildi. Bu değerlerin klinik parametrelerle ilişkisi ortaya kondu.

1. Tüm ağız ve örneklenen dişe ait klinik ölçümlerde bütün klinik parametreler ve DOS hacminde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Klinik parametreler en yüksek kronik periodontitis grubunda ve en düşük periodontal olarak sağlıklı grupta tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Kronik periodontitis grubuna uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda, tüm ağız klinik parametrelerinin tamamı ve DOS hacimleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ( $p<0,001$ ).

2. Kronik periodontitis grubundaki örnekleme yapılan ceplerin periodontitisin aktif veya pasif epizodunda olması durumu sondalamada kanama varlığına göre öngörülüp, gruplara ayrıldığında, aktif periodontal cep grubunda başlangıçtaki tüm klinik parametreler ve DOS hacimleri pasif periodontal cep grubundan anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Aktif periodontal cep ve pasif periodontal cep gruplarındaki dişlerde cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. ayda klinik parametreler anlamlı oranda iyileşmiş ve DOS hacimleri de anlamlı miktarda azalmıştır ( $p<0,001$ ).

3. DOS SEMA4D, PAD2 ve MMP8 total miktarının gingivitis ve kronik periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. MMP8'in periodontal hastalıkların etiopatogenezinde rol aldığı literatürdeki birçok çalışmada bildirilmiştir. Bunun yanı sıra SEMA4D ve PAD2'nin de periodontal hastalık gruplarında kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde tespit edilmiş olması bu iki sitokinin de periodontal hastalık patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

4. Aktif periodontal cep grubundaki SEMA4D ve PAD2'nin DOS total miktar seviyeleri pasif periodontal cep grubuna göre anlamlı miktarda fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu bulgu immünoenflamatuvar bir hastalık olan romotoid artiritin aktif epizotlarındaki enflamasyonlu eklem

sıvılarında lokal olarak artışı gösterilmiş olan SEMA4D ve PAD2'nin kronik periodontitisli alanlarda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilecek uygun birer belirteç olabilmeleri yönündeki hipotezimizi desteklemektedir.

5. Çalışma genelinde DOS'daki SEMA4D total miktar seviyeleri DOS hacimleri, tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik parametrelerin tamamı ile çok güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgu SEMA4D'nin periodonsiyumdaki immünoenflamatuvar yanıtın doku yıkımının arttırmasında önemli roller üstlendiğini düşündürmektedir.

6. Çalışma genelinde DOS'daki PAD2 total miktar seviyeleri DOS hacimleri, tüm ağız Gİ, Pİ, SKİ ve örnek alınan dişlere ait Gİ, Pİ, SKİ parametreleriyle pozitif çok güçlü korelasyon göstermiştir. Periodonsiyumda enflamasyon varlığında, PAD2'nin DOS'daki miktarlarının klinik enflamasyon parametreleriye uyumlu şekilde artması PAD2'nin periodonsiyumdaki enflamasyonun şiddetini yansıtabileceği hipotezimizi desteklemektedir.

7. Çalışma genelinde DOS'daki MMP8 total miktar seviyeleri DOS hacimleri, tüm ağız klinik parametrelerin tamamı ve örnek alınan dişlere ait SCD, KAS, Pİ parametreleriyle pozitif çok güçlü korelasyon göstermiştir. Bu bulgu MMP8'in periodonsiyumda enflamasyon ve doku yıkım süreçlerinde belirgin etkiye sahip olduğunu yönündeki önceki bulguları desteklemektedir.

8. Çalışma genelinde serum MMP8 ve SEMA4D konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre gingivitis ve kronik periodontitis gruplarında anlamlı miktarda artmış olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Bu bulgu periodontal hastalık varlığında MMP8 ve SEMA4D'nin sistemik enflamatuvar yanıtı katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

9. Kronik periodontitis ve aktif periodontal cep gruplarında cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1.ayda DOS'daki SEMA4D, PAD2 ve MMP8 total miktarlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir ( $p<0,005$ ). Bu bulgu etkili bir cerrahisiz periodontal tedavi sonrası periodontal dokulardaki bakteri yükünün azalması ve enflamasyonun çözünmesinin bu üç



biyokimyasal parametrenin DOS total miktarlar seviyelerine etki edeceğini düşündürmektedir.



# **DETERMINATION OF LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASE 8, SEMAPHORIN 4D AND PEPTIDARGININE DEIMINASE 2 IN SERUM AND GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN PERIODONTALLY HEALTHY, GINGIVITIS AND PERIODONTITIS INDIVIDUALS**

## **SUMMARY**

In this clinical trial, it was aimed to investigate the matrix metalloproteinase-8 (MMP8), semaphorin 4D (SEMA4D) and peptidylarginine deiminase-2 (PAD2) levels in serum and gingival crevicular fluid (GCF) of periodontally healthy (C), gingivitis (G) and chronic periodontitis (CP) individuals. The association of these molecules between each other and with clinical parameters and also the association of the changes in these biochemical and clinical parameters at 1 and 3 months after periodontal therapy were evaluated.

GCF and serum samples were collected from 60 systemically healthy, non-smoker chronic periodontitis (CP group, n = 20), gingivitis (G group, n = 20) and periodontally healthy individuals (C group, n = 20) and all clinical parameters were recorded for all groups at baseline. GCF and serum samplings and clinical records were also repeated at 1 and 3 months after non-surgical periodontal therapy for only CP group. MMP8, SEMA4D and PAD2 levels in the samples were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

All clinical parameters were significantly higher in the CP group than the G and C groups. The GCF total amount of PAD2, SEMA4D and MMP8 total levels were found to be significantly higher in the G and CP groups than in the C group. In addition, when the sampled periodontal pockets in the CP group were divided into active periodontal pocket (APP) and passive periodontal pocket (PPP) groups according to the presence of bleeding on probing at baseline, GCF total amount of PAD2 and SEMA4D were significantly higher in the APP group than in the PPP group. However, no significant difference was found between the APP and PPP groups in terms of the total amount of GCF MMP8. Serum SEMA4D and MMP8 levels were found to be significantly higher in G and CP groups than in C group, and there was no significant difference between groups in terms of serum concentrations of PAD2.

A significant decrease was found in the total amount of GCF PAD2, SEMA4D and MMP8 at 1 month after nonsurgical periodontal treatment in CP group. The total amount of GCF PAD2, SEMA4D and MMP8, which were initially high in the APP group, decreased significantly in the first month after periodontal treatment. In PPP group, there was no significant difference in the total amounts of GCF PAD2 and SEMA4D after treatment compared to baseline, but GCF total amount of MMP8 decreased significantly at 1 month after periodontal treatment. No significant change in serum SEMA4D concentration was detected after periodontal treatment compared to baseline but the PAD2 and MMP8 levels in serum decreased significantly in the first month after nonsurgical periodontal treatment in the CP group.

In our study it was found that SEMA4D and PAD2 may play a role in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis. These molecules may be candidate biomarkers that can be used to distinguish between active and passive periods of periodontitis.

Key words: SEMA4D, PAD2, MMP8, disease activity, chronic periodontitis

***PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI, GİNGİVİTİSLİ VE KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SERUM VE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 8, SEMAFORİN 4D VE PEPTİDİLARGİNİNE DEİMİNAZ 2 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ***

**ÖZET**

Bu klinik çalışmada periodontal olarak sağlıklı (K), gingivitisli (G) ve kronik periodontitisli (KP) bireylerin serum ve diş eti oluğu sıvısındaki (DOS) matriks metalloproteinaz 8 (MMP8), semoforin 4D (SEMA4D) ve peptidilarginin deiminaz 2 (PAD2) seviyelerinin incelenmesi amaçlandı. Bu moleküllerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle olan ilişkileri ve ayrıca periodontal tedavi sonrası 1. ve 3. aylardaki biyokimyasal ve klinik parametrelerdeki değişimler arasındaki ilişki değerlendirildi.

sistemik olarak sağlıklı, sigara içmeyen, kronik periodontitisli (KP grubu, n=20), gingivitisli (G grubu, n=20) ve periodontal olarak sağlıklı (K grubu, n=20) 60 bireyden diş eti oluğu sıvısı ve serum örnekleri toplandı. Ayrıca tüm klinik parametreler başlangıçta tüm gruplar için kaydedildi. Sadece KP grubu için cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. Ve 3. aylarda DOS ve serum örneklemeleri ve klinik kayıtlar tekrarlandı. Örneklerdeki MMP8, SEMA4D ve PAD2 seviyeleri enzim ilintili immün test (ELISA) ile belirlendi.

KP grubunda tüm klinik parametreler, G ve K gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. DOS'daki PAD2, SEMA4D ve MMP8 total miktar seviyelerinin G ve KP gruplarında K grubunkinden anlamlı derecede yüksek saptandı. Ek olarak KP grubundaki örneklenen cepler başlangıçta sondalamada kanama varlığı olmasına göre aktif periodontal cep (APC) ve pasif periodontal cep gruplarına (PPC) ayrıldığında, DOS total PAD2 ve SEMA4D miktarlarının APC grubunda PPC grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu belirlendi. . Bununla birlikte DOS MMP8 total miktarı açısından APC ve PPC grupları arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. SEMA4D ve MMP8'in serum konsantrasyonları, G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeyde saptanmış, PAD2 'nin serum konsantrasyonları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

KP grubuna uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1.ayda DOS PAD2, SEMA4D ve MMP8 total miktarlarında anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. APC grubunda başlangıçta yüksek seviyelerde bulunan DOS PAD2, SEMA4D ve MMP8'in total miktarının cerrahisiz tedavi sonrası 1. ayda anlamlı oranda azaldığı görülmektedir. PPC grubunda başlangıç ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında DOS PAD2 ve SEMA4D total miktarlarında anlamlı bir değişim tespit edilmemişken, DOS MMP8 total miktar seviyesinin cerrahisiz tedavi sonrası 1.ayda anlamlı oranda azaldığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda SEMA4D ve PAD2'nin periodontitis patogenezinde rol oynayabileceği, periodontitisin aktif ve pasif dönemlerinin birbirinden ayırt edilmesinde de kullanılabilecek aday biyolojik belirteçler olabileceği bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** SEMA4D, PAD2, MMP8, hastalık aktivitesi, kronik periodontitis

## KAYNAKLAR

1. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967;38(6 Part II):610–6.
2. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy 11. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta odontol scand.* 1963;22:121–35.
3. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21(6):533–51.
4. Cohen RE. Glossary of periodontal terms., *The American Academy of Periodontology.* 2001;67: 177-179 .
5. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1991;26(3):230–42.
6. Goodson JM, Tanner ACR, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982;9(6):472–81.
7. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial Etiological Agents of Destructive Periodontal Diseases. *Periodontology* 2000.1994; 5(1):78-111
8. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4):322–31.
9. Amano A. Host-parasite interactions in periodontitis: Microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontol* 2000. 2010;54(1):9–14.
10. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol.* 1965;36(3):177–87.
11. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):727–52.
12. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European

- workshop in periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005;32( 6):210–213.
13. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9–11.
  14. Offenbacher S. Periodontal Diseases : Pathogenesis. *J Periodontol*. 1996;1(1):821–78.
  15. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134–44.
  16. Carranza, Newman T. *Clinical Periodontology* 12, ed. 2015;69-80
  17. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis: A review. *J Clin Periodontol*. 2004;31(9):697–707.
  18. Prabhu A, Michalowicz B, Mathur A. Detection of Local and Systemic Cytokines in Adult Periodontitis. *J Periodontol*. 1996; 67(2):515-522
  19. Gregorek H, Kowalski J, Syczewska M. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003;30(12):1046–1052.
  20. Herminajeng E, Sosroseno W, Bird PS, Seymour GJ. The Effects of Interleukin-10 Depletion In Vivo on the Immune Response to *Porphyromonas gingivalis* in a. 2001;72(11):1527-1534.
  21. Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol*. 2008;79(8):1569–76.
  22. Makela M, Salo T, Uitto V, Larjava H. Matrix Metalloproteinases ( MMP-2 and MMP-9 ) of the Oral Cavity : Cellular Origin and Relationship to Periodontal Status. *Journal of Dental Research* 1994;73(8):1397-1406
  23. Konttinen YT, Ainola M, Valleala H, Ma J, Ida H, Mandelin J, et al. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases ( MMP-1 to MMP-20 ) in the synovial membrane : different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. *Ann*

- Rheum Dis. 1999;58(11): 691–697.
24. Hatipoğlu H. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler. EÜ Dişhek Fak Derg. 2010;31(2):69–81.
  25. Sorsa T. Analysis of matrix metalloproteinases , especially MMP-8 , in gingival crevicular fluid , mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016;70(1):142–163.
  26. Kiili M, Wahlgren J, Maisi P. Collagenase-2 ( MMP-8 ) and collagenase-3 ( MMP-13 ) in adult periodontitis : molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. J Clin Periodontol. 2002;29(3):224–232.
  27. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM. Matrix metalloproteinases : Contribution to pathogenesis , diagnosis and treatment of periodontal inflammation. Annals of Medicine. 2006;35(5):306-321
  28. Vossenaar ER, Zendman AJW, Venrooij WJ Van, Pruijn GJM. PAD , a growing family of citrullinating enzymes : genes, features and involvement in disease. Bioessays 2003;25(11):1106–1118.
  29. Miriovsky BJ, Michaud K, Thiele GM, Dell JRO, Cannon GW, Kerr G, et al. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease activity in men with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3)1292–1297.
  30. Nesse W, Westra J, Van Der Wal JE, Abbas F, Nicholas AP, Vissink A, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. J Clin Periodontol. 2012;39(7):599–607.
  31. Janssen KMJ, de Smit MJ, Withaar C, Brouwer E, van Winkelhoff AJ, Vissink A, et al. Autoantibodies against citrullinated histone H3 in rheumatoid arthritis and periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2017;44(6):577–84.
  32. Gudmann NS, Hansen NUB, Jensen ACB, Karsdal MA, Siebuhr AS. Biological relevance of citrullinations : diagnostic , prognostic and therapeutic



- options. *J Autoimmunity*. 2014;48(2):73–79.
33. Nesse W, Westra J, Je VDW, Abbas F, Ap N, Vissink A, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA ( anti-citrullinated protein antibody ) formation. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):599–607.
  34. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, Payne JB, Dell JRO, Yu F, et al. *Porphyromonas gingivalis* and Disease-Related Autoantibodies in Individuals at Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis Rheumatology*. 2012;64(11):3522–30.
  35. Chapoval SP. Semaphorins 4A and 4D in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Res*. 2017;66(2):111–7.
  36. Wang S, Deng Z, Seneviratne CJ, Cheung GSP, Jin L, Zhao B. *Enterococcus faecalis* promotes osteoclastogenesis and semaphorin 4D expression. *Innate Immunity*. 2015; 21(7):1-10
  37. Nojima S, Takegahara N, Nakagawa Y, Kang S, Roland H. Roles of Sema4D – Plexin-B1 Interactions in the Central Nervous System for Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2017; 184(3):1499-1506
  38. Zhang Y, Wei L, Miron RJ, Shi B, Bian Z. Anabolic Bone Formation Via a Site Specific Bone Targeting Delivery System by Interfering With Semaphorin 4d Expression. *J BMR*. 2015;30(2):286–96.
  39. Negishi-koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat Med*. 2011;17(11):1473–80.
  40. Irie N, Takada Y, Watanabe Y, Matsuzaki Y, Naruse C, Asano M. Bidirectional Signaling through EphrinA2-EphA2 Enhances Osteoclastogenesis and Suppresses Osteoblastogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 2009;284(21):14637–14644.
  41. Nishide M, Nojima S, Ito D, Takamatsu H, Koyama S, Kang . Semaphorin 4D

- inhibits neutrophil activation and is involved in the pathogenesis of neutrophil-mediated autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):1–9.
42. Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, Kodama T, Kumanogoh A. Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature* . 2012;485(7396):69–74.
  43. Bonfil J. A “ case control ” study on the ro of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis Identification of types and subtypes using molecular biology. *J Clinical Periodontol.* 1999;26(2):77–84.
  44. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rhuematology.* 1988;31(3):315-324.
  45. Eriksson K. Studies on the relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. 2017: 42-45
  46. Nielen MMJ, Schaardenburg D Van, Reesink HW, Stadt RJ Van De, Horstbruinsma IE Van Der, Koning MHMT De, et al. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis A Study of Serial Measurements in Blood Donors. *Arthritis and Rhuematology.* 2004;50(2):380–386.
  47. Buchs N, Giovine FS, Silvestri T, Vannier E, Duff GW, Miossec P. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis : interaction with their plasma levels. *Genes and Immunity.* 2001;13(2001):222–228.
  48. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe and cigarette smoking as a risk factors for periodontal disease and tooth Loss. *J Periodontol.* 2000;71(12):1874-1881.
  49. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan B V, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis : A Pilot Study. *J Periodontol.* 2010;81(2):223–230.
  50. Pers J, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti – TNF- a Immunotherapy Is

- Inflammation Without Clinical Attachment Loss in Subjects With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2008;79(9):1645–1651.
51. Hart TC, Shapira L, Van TE. Neutrophil Defects as Risk Factors for Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 1994; 65(5):521-529.
  52. Vitkov L, Klappacher M, Hannig M, Wd K. Extracellular neutrophil traps in periodontitis. *J Periodont Res.* 2009;44(2):664–672.
  53. RE Martinez-Martinez, Abud Mendoza C, Patino Marin N. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009;36(12):1004–1010.
  54. Pischon N, Röhner E, Hocke a, N'Guessan P, Müller HC, Matziolis G, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1902–1907.
  55. Lindhe J, Lang N, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 2008. 69-80 p.
  56. Loesche WJ, Grossman NS. Diagnosis and Treatment Periodontal Disease as a Specific, Albeit Chronic Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):727–752.
  57. Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2011;82(10):1424–1432.
  58. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiologigal agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994;5(1):78–111.
  59. Ebersole JL, Dawson D, Emecen-Huja P, Nagarajan R, Howard K, Grady ME, et al. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):52–115.
  60. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Host-response: Understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2011;38(11):44–48.

61. Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, Oliver-Bell J, Butcher JP, Kinane DF, et al. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *J Clin Periodontol*. 2013;40(10):907–915.
62. Brown L J, L e H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 1993;2(1):57–71.
63. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2004;34(1):109–119.
64. Tanner A, Kent R, Maiden MFJ, Taubman MA. Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects. *J Periodontal Res* . 1996;31(3):195–204.
65. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):7–19.
66. Trombelli L, Tatakis DN, Scapoli C, Bottega S, Orlandini E, Tosi M. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: II. Identification of “high-responder” and “low- Responder” subjects. *J Clin Periodontol*. 2004;31(4):239–252.
67. Van der Weijden G, Timmerman M, Danser M, Nijboer A, Saxton C, Van der Velden U. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontal Res*. 2004; 29(3):168-173.
68. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991;62(2):123–131.
69. Vettore M V, Le o ATT, Monteiro Da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2003;30(5):394–402.
70. Monteiro da Silva a M, Oakley D a, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1996;23(8):789–794.

71. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* . 1996;67(10 ):1041–9.
72. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34(3):9–21.
73. Marchant C, Smith M, Proudman S, Haynes D, Bartold P. Effect of *Porphyromonas Gingivalis* on Citrullination of Proteins by Macrophages In Vitro. *J Periodontol*. 2012;84(9):1–15.
74. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(6):727–735.
75. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31(1):3–24.
76. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2003;31(1):167–80.
77. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* . 2005;366(9499):1809–1820.
78. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098(1):216–229.
79. Zambón JJ, Homer S, Genco RJ. Studies of the Subgingival Microflora in Patents with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Periodontal* . 1990;61(11):699–704.
80. Gonzales JR. T- and B-cell subsets in periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):181–200.
81. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M GRJ. Dietary

- vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000;71(8):1215–1223.
82. Tokoro Y, Matsuki Y, Yamamoto T, Suzuki T, Hara K. Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to periodontal diseases. *Clin Exp Immunol.* 1997;107(1):166–174.
  83. Allen PF. Teeth for life for older adults Diagnosis and risk prediction of periodontal diseases Assessment and management of orofacial pain Understanding periodontal diseases : assessment and diagnostic procedures in practice. *Br Dent J.* 2003;194(7):402-403.
  84. Marsh PD. Microbial Ecology of Dental Plaque and its Significance in Health and Disease. *Adv Dent Res.* 1994;8(2):263–271.
  85. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res.* 2004;38(3):204–211.
  86. Brett PM, Zygogianni P, Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D’Aiuto F, et al. Functional Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. *J Dent Res .* 2005;84(12):1149–1153.
  87. Armitage GC, Cullinan M. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010;53(1):12–27.
  88. Kulkarni C, Kinane DF. Host response in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2014;65(1):79–91.
  89. Preshaw PM. Section III : Etiology of Periodontal Diseases Chapter 5 Periodontal Pathogenesis. In: Carranza’s Clinical Periodontology. 2015. p. 76–77.
  90. Kerschull M, Dommisch H. Aggressive Periodontitis. In: Carranza’s Clinical Periodontology. 2015. p. 324–34.
  91. Kinane DF, Attström R. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin*

- Periodontol. 2005;32( 6):130–131.
92. Colombo AP V, Teles RP, Torres MC, Souto R, Jr WR, Mendes MCS, et al. Subgingival Microbiota of Brazilian Subjects with Untreated Chronic Periodontitis. 2002;73(4): 360-369.
  93. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):600–600.
  94. Beutler B, Hoebe K, Du X, Ulevitch RJ. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol*. 2003;74(4):479–85.
  95. Aas J a, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721–5732.
  96. Gilbert P, Allison DG, McBain AJ. Biofilms in vitro and in vivo: do singular mechanisms imply cross-resistance? *J Appl Microbiol* . 2002;92(s1):98S–110S.
  97. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000*. 2006;42(1):47–79.
  98. Hooper SJ, Wilson MJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: A systematic review of the literature. *J Sci Spec head neck*. 2009;31(9):1228-1239.
  99. Auschill TM, Arweiler NB, Netuschil L, Brex M, Reich E, Sculean A. Erratum to ““ Spatial distribution of vital and dead microorganisms in dental biofilms ””. *Arch Oral Biol*. 2001;46(5):471-476.
  100. Kuboniwa M, Lamont RJ. Subgingival biofilm formation. *Periodontol 2000*. 2010;52(1):38–52.
  101. Yao ES, Lamont RJ, Leu SP, Weinberg A. Interbacterial binding among strains of pathogenic and commensal oral bacterial species. *Oral Microbiol*

- Immunol. 1996;11(1):35–41.
102. Nagayama M, Sato M, Yamaguchi R, Tokuda C, Takeuchi H. Evaluation of co-aggregation among *Streptococcus mitis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*. *Lett Appl Microbiol*. 2001;33(2):122–125.
  103. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Sn S, et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*. 1995;49(2):711–745.
  104. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014;64(1):57–80.
  105. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1997;14(296):112–143.
  106. R. K. An Address on Cholera and its Bacillus. *Br Med J*. 1884;1236(2):453–757.
  107. Bom van Noorloos AA, Schipper CA, VAN Steenberghe TJM, de Graaff J, Burger EH. *Bacteroides gingivalis* activates mouse spleen cells to produce a factor that stimulates resorptive activity of osteoclasts in vitro. *J Periodontal Res*. 1986;21(4):440–444.
  108. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: Where to from here? *Acta Odontol Scand*. 2001;59(3):167–173.
  109. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1992;3(2):31–60.
  110. Darveau RP, Tanner a, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997;14(79):12–32.
  111. Mandel ID. the Role and Re- sponsibility of the University and Dental School. *Oral Health Research and Social Justice*. 1997;37(3):133–135.
  112. Abbas AK. Properties and Overwiev of Immune Responses. In: *Cellular and*



- molecular immunology. 2008. p. 1–5.
113. Atassi MZ, Casali P. Molecular mechanisms of autoimmunity. *Autoimmunity*. 2008;41(2):123–132.
  114. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: Homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000*. 2007;43(1):14–40.
  115. Kenneth M, Travers P, Walport M. Chapter 2: Innate Immunity : The First Lines of Defense. *Janeway’s Immunobiol*. 2017;37–73.
  116. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskin MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10(5):497–506.
  117. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):116–151.
  118. Pisetsky DS. The LE cell: crime scene or crime stopper? *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):120-120.
  119. Holthuis AF, Gelskey SC, Chebib FS. The relationship between gingival tissue temperatures and various indicators of gingival inflammation. *J Periodontol*. 1981;52(4):187–189.
  120. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B-M, Bernimoulin J-P, et al. Association Among Rheumatoid Arthritis, Oral Hygiene, and Periodontitis. *J Periodontol* . 2008;79(6):979–86.
  121. Steinberg BE, Grinstein S. Unconventional Roles of the NADPH Oxidase: Signaling, Ion Homeostasis, and Cell Death. *Sci STKE*. 2007;2007(379):11-11.
  122. Amato R, Caton J, Polson a, Espeland M. Interproximal gingival inflammation related to the conversion of a bleeding to a nonbleeding state. *J Periodontol*. 1986;57(2):63–68.

123. J. Lindhe, S. E. Hamp HL. Experimental periodontitis in the Beagle dog.pdf. Vol. 8, Journal of periodontal research. 1973. p. 1–10.
124. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. J Periodontal Res. 1975;10(2):51–64.
125. Seymour GJ, Powell R., Aitken J. Experimental Gingivitis in Histologie Investigation \*. J Periodontol. 1983;54(9):522–8.
126. Hock J, Nuki K. A vital microscopy morphology of study of normal the and inflamed gingiva. J Periodontal Res. 1971;6(2):81–88.
127. Vardar-Sengul S, Arora S, Baylas H, Mercola D. Expression profile of human gingival fibroblasts induced by interleukin-1beta reveals central role of nuclear factor-kappa B in stabilizing human gingival fibroblasts during inflammation. J Periodontol. 2009;80(5):833–849.
128. Hanioka T, Shizukuishi S, Tsunemitsu A. Changes in hemoglobin concentration and oxygen saturation in human gingiva with decreasing inflammation. J Periodontol. 1991;62(6):366–369.
129. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. Aust Dent J. 2009;54(1):2–10.
130. Nomural T, Ishii A, Oishi Y, Kohma H, Hara K. Tissue inhibitors of metalloproteinases level and collagenase activity in gingival crevicular fluid : the relevance to periodontal diseases. 1997; 4(4):231-240.
131. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective n tissue matrix destruction in periodontitis. 2000;14(2):144–157.
132. Lindhe J, Parodi R, Liljenberg B, Fornell J. Clinical and structural alterations characterizing healing gingiva. J Periodontal Res. 1978;13(5):410–424.
133. Firatli E, Meriç H. Polyclonal B Lymphocyte Activation in Periodontal Diseases. İÜ Diş Hekim Fakültesi. 1991;25(2):64–68.
134. Liu YCG, Lerner UH, Teng YTA. Cytokine responses against periodontal

- infection: Protective and destructive roles. *Periodontol 2000*. 2010;52(1):163–206.
135. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* . 2001;6(1):30–40.
  136. Kawai T, Eisen-Lev R, Seki M, Eastcott JW, Wilson ME, Taubman M a. Requirement of B7 costimulation for Th1-mediated inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease. *J Immunol*. 1992;148(2):2102–2109.
  137. Lappin DF, MacLeod CP, Kerr A, Dkk. Anti-Inflammatory cytokine IL-10 and T-cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clin Exp Immunol*. 2001;123(3):294–300.
  138. Dahl CA, Schall RP, He H, Cairns S. Mitogenic and co-mitogenic properties of J Immunol. 1992;148(2):597–603.
  139. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *J Immunol*. 2005;23(5):479–490.
  140. Al-Shammar KF, Giannobile W V., Aldredge WA, Iacono VJ, Eber RM, Wang H-L. Effect of non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol*. 1985;72(8):190–200.
  141. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol* . 2003;74(1):103–110.
  142. Kumanogoh A, Watanabe C, Lee I, Wang X, Shi W, Araki H, et al. Identification of CD72 as a Lymphocyte Receptor for the Class IV Semaphorin CD100. *Immunity* . 2000;13(5):621–631.
  143. Zhu L, Bergmeier W, Wu J, Jiang H, Stalker TJ, Cieslak M, et al. Regulated surface expression and shedding support a dual role for semaphorin 4D in platelet responses to vascular injury. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(5):1621–1626.

144. Meda C, Molla F, De Pizzol M, Regano D, Maione F, Capano S, et al. Semaphorin 4A Exerts a Proangiogenic Effect by Enhancing Vascular Endothelial Growth Factor-A Expression in Macrophages. *J Immunol.* 2012;188(8):4081–4092.
145. Kikutani H, Kumanogoh A. Semaphorins in interactions between T cells and antigen-presenting cells. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(2):159–167.
146. Kumanogoh A, Shikina T, Suzuki K, Uematsu S, Yukawa K, Kashiwamura SI, et al. Nonredundant roles of Sema4A in the immune system: Defective T cell priming and Th1/Th2 regulation in Sema4A-deficient mice. *Immunity.* 2005;22(3):305–316.
147. Schulz E, Klampfl P, Holzapfel S, Janecke AR, Ulz P, Renner W, et al. Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. *Nat Commun.* 2014;5(1):1-11.
148. Barton WA, Himanen JP, Antipenko A, Nikolov DB. Structures of axon guidance molecules and their neuronal receptors. *Adv Protein Chem.* 2004;68(1):65–106.
149. Leonard JE, Fisher TL, Winter LA, Cornelius CA, Reilly C, Smith ES, et al. Nonclinical Safety Evaluation of VX15/2503, a Humanized IgG4 Anti-SEMA4D Antibody. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(4):964–72.
150. Yoshida Y, Ogata A, Kang S, Ebina K, Shi K, Nojima S, et al. Semaphorin 4D contributes to rheumatoid arthritis by inducing inflammatory cytokine production: Pathogenic and therapeutic implications. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1481–1490.
151. Shanks K, Nkyimbeng-Takwi EH, Smith E, Lipsky MM, DeTolla LJ, Scott DW, et al. Neuroimmune semaphorin 4D is necessary for optimal lung allergic inflammation. *Mol Immunol.* 2013;56(4):480–487.
152. Mou P, Zeng Z, Li Q, Liu X, Xin X, Wannemacher KM, et al. Identification of a calmodulin-binding domain in Sema4D that regulates its exodomain shedding in platelets. *Blood.* 2013;121(20):4221–4230.

153. Patnaik A, Weiss GJ, Leonard JE, Rasco D, Sachdev JC, Fisher TL, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a humanized anti-semaphorin 4D antibody, in a first-in-human study of patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):827–836.
154. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the Inhance Consortium. *Head Neck.* 2014;36(10):1228-1239.
155. de Smit MJ, Westra J, Brouwer E, Janssen KMJ, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Commentary: Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: What Do We Know? *J Periodontol .* 2015;86(9):1013–1019.
156. Jiang S, Lechler RI. Regulatory T cells in the control of transplantation tolerance and autoimmunity. *Am J Transplant.* 2003;3(5):516–524.
157. Brandtzaeg P, Kraus F. Autoimmunity and periodontal disease. *Odontol Tidskr.* 1965;73(1):281–393.
158. Ford P, Gemmell E, Walker P, West M, Cullinan M, Seymour G. Characterization of Heat Shock Protein-Specific T Cells in Atherosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(2):259–267.
159. Nair S, Faizuddin M, Dharmapalan J. Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoimmune Dis.* 2014;2014(1):1-7
160. Anusaksathien O, Singh G, Matthews N, Dolby AE. Autoimmunity to collagen in adult periodontal disease: Immunoglobulin classes in sera and tissue. *J Periodontal Res.* 1992;27(1):55–61.
161. Hirsch HZ, Tarkowski A, Miller EJ, Gay S, Koopman WJ, Mestecky J. Autoimmunity to collagen in adult periodontal disease. *J Oral Pathol Med.* 1988;17(10):456–459.
162. Wassenaar A, Reinhardus C, Thepen T, Abraham-Inpijn L, Kievits F. Cloning, characterization, and antigen specificity of T-lymphocyte subsets extracted from gingival tissue of chronic adult periodontitis patients. *Infect Immun.* 1995;63(6):2147–2153.

163. Joyce S, Woods AS, Yewdell JW, Bennink JR, Silva AD De, Alina B, et al. Natural Ligand of Mouse CD1d1: Cellular Glycosylphosphatidylinositol. *Science*. 1998;279(5356):1541–1544.
164. Mahamed DA, Marleau A, Alnaeeli M, Singh B, Zhang X, Penninger JM, et al. G(-) anaerobes-reactive CD4+ T-cells trigger RANKL-mediated enhanced alveolar bone loss in diabetic NOD mice. *Diabetes*. 2005;54(5):1477–1486.
165. McElwee JL, Mohanan S, Horibata S, Sams KL, Anguish LJ, McLean D, et al. PAD2 overexpression in transgenic mice promotes spontaneous skin neoplasia. *Cancer Res*. 2014;74(21):6306–6317.
166. Damgaard D, Senolt L, Nielsen MF, Pruijn GJ, Nielsen CH. Demonstration of extracellular peptidylarginine deiminase (PAD) activity in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using a novel assay for citrullination of fibrinogen. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):1-7.
167. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26(1):651–675.
168. Van Venrooij WJ, Van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1143:268–285.
169. Damgaard D, Palarasah Y, Skjødt K, Catrina AI, Hensen SMM, Pruijn GJM, et al. Generation of monoclonal antibodies against peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) and development of a PAD2-specific enzyme-linked immunosorbent assay. *J Immunol Methods*. 2014;405:15–22.
170. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Ngee HL, Zendman AJW, et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2287–2295.
171. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE, Lofberg R, Ulfgren A-K, Klareskog L, et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1219–1222.

172. De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, Kruithof E, Echols JD, Vandekerckhove B, et al. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2323–2330.
173. Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, Ohsaka M, Inoue T, Yamada R, et al. Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1013–1020.
174. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Sabine Chapuy-Regaud RAB, Marie-Claire Me'chin 1. Peptidyl Arginine Deiminase Type 2 ( PAD-2 ) and PAD-4 but Not PAD-1 , PAD-3 , and PAD-6 Are Expressed in Rheumatoid Arthritis Synovium in Close Association With Tissue Inflammation. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3541–3553.
175. Willemze A, Trouw LA, Toes REM, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(11):633–633.
176. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34–54.
177. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan B V., Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2010;81(2):223–230.
178. Nienhuis RL, Mandema E. A New Serum Factor in Patients With Rheumatoid Arthritis; the Antiperinuclear Factor. *Ann Rheum Dis.* 1964;23:302–305.
179. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2004;28(6):311–318.
180. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis:

- estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):508–511.
181. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated  $\alpha$ -enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3009–30019.
182. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32( 6):87–107.
183. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):490–494.
184. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases : structures , evolution , and abstract. *FASEB J.* 2017;12(12):1075–1095.
185. Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases. *Am Soc Biochem Mol Biol.* 1999;274, No. 3( 30):21491–21494.
186. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol .* 1993;64(5 ):474–484.
187. Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjäderhane L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand.* 2007;65(1):1–13.
188. Macnaults KL, Hutchinsonsli NI, Toccis J. Tocci and N I Hutchinson Discoordinate Expression of Stromelysin , Collagenase , and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases- 1 in Rheumatoid Human Synovial Fibroblasts. *J Biol Chem.* 1990;265(28):17238–45.
189. Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Rönkä H, Sorsa T, Salo T, et al. The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta1. *J Dent Res.* 2000;79(1):77–84.



190. Lauhio a, Salo T, Ding Y, Konttinen YT, Nordström D, Tschesche H, et al. In vivo inhibition of human neutrophil collagenase (MMP-8) activity during long-term combination therapy of doxycycline and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in acute reactive arthritis. *Clin Exp Immunol.* 1994;98(1):21–28.
191. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S, et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol.* 2010;81(1):89–98.
192. Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, et al. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47(1):121–128.
193. Konopka, Pietrzak A, Brzezińska-Błaszczyk E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47(6):681–688.
194. Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CAG. Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun.* 1999;67(5):2319–2326.
195. Sorsa T, Mäntylä P, Rönkä H, Kallio P, Kallis GB, Lundqvist C, et al. Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878(172):130–140.
196. Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mäntylä P, Rönkä H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2000;27(5):366–369.
197. Pleis- M, France A. Principles of periodontology 2013. *Periodontol 2000.* 2013;61(357):16–53.

198. Suvan JE. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol 2000*. 2005;37(25):48–71.
199. Drisko C. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2001;25(1):77–88.
200. Frumker SC, Gardner WM. The Relation of the Topography of the Root Surface to the Removal of Calculus. *J Periodontol*. 1956;27(4):292–295.
201. Waerhaug J. Effect of Rough Surfaces Upon Gingival Tissue. *J Dent Res*. 1956;35(6):323–325.
202. Loë H. Present Day Status and Direction for Future Research on the Etiology and Prevention of Periodontal Disease. *J Periodontol*. 1967;38(6):610–616.
203. Page RC. Periodontal Therapy: Prospects for the Future. *J Periodontol*. 1993;64(8):744–753.
204. Sherman PR, Hutchens LH, Jewson LG, Moriarty JM, Greco GW, McFall WT. The effectiveness of subgingival scaling and root planning. I. Clinical detection of residual calculus. *J Periodontol*. 1990;61(1):3–8.
205. Listgarten MA, Ellegaard B. Electron microscopic evidence of a cellular attachment between junctional epithelium and dental calculus. *J Periodontal Res*. 1973;8(3):143–150.
206. Aleo JJ, De Renzis F a, Farber P a, Varboncoeur a P. The presence and biologic activity of cementum-bound endotoxin. *J Periodontol*. 1974;45(9):672–675.
207. Hughes FJ, Smales FC. Immunohistochemical investigation of the presence and distribution of cementum associated lipopolysaccharides in periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1986;21(6):660–667.
208. Moore J, Wilson M, Kieser JB. The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. *Journal of Clinical Periodontology*. 1986;13(8): 748–751.
209. Cadosch J, Zimmermann U, Ruppert M, Guindy J, Case D, Zappa U. Root

- surface debridement and endotoxin removal. *J Periodontal Res.* 2003;38(3):229–236.
210. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):443–490.
211. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31(1):32–42.
212. Brill N. Influence of Capillary Permeability on. *J Acta Odontol Scand.* 1959;17(1):22–33.
213. Egelberg J. Permeability of the dentogingival blood vessels: III. Chronically inflamed gingivae. *J Periodontal Res.* 1966;1(4):287–296.
214. Attström R, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *J Periodontal Res.* 1970;5(1):48–55.
215. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology.* 1984;11(1): 21–32.
216. Brill N. Removal of particles and bacteria from gingival pockets by tissue fluid. *Acta Odontol Scand.* 1959;17(4):434–440.
217. Brill N. Effect of chewing on flow of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontol Scand.* 1959;17(3):277-284.
218. Brill N, Krasse B. Effect of mechanical stimulation on flow of tissue fluid through gingival pocket epithelium. *Acta Odontol Scand.* 1959;17(2):115–130.
219. Griffiths GS. Formation , collection and significance of gingival crevice. 2003;31(11):32–42.
220. Pashley DH. A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodontal Res.* 1976;11(2):121–134.
221. Tollefsen T, Saltvedt E. Comparative analysis of gingival fluid and plasma by crossed immunoelectrophoresis. *J Periodontal Res.* 1980;15(1):96–106.

222. Curtis MA, Sterne JAC, Price SJ, Griffiths GS, Coulthurst SK, Wilton JMA, et al. The protein composition of gingival crevicular fluid sampled from male adolescents with no destructive periodontitis: Baseline data of a longitudinal study. *J Periodontal Res.* 1990;25(1):6–16.
223. Goodson JM. Gingival crevice fluid - an introduction. *Periodontol* 2000. 2003;31(1):43–54.
224. Pollanen MT, Salonen JI, Uitto V-J. Structure and function of the tooth – epithelial interface in health and disease. *Periodontology.* 2003;31(1):12–31.
225. Uitto V-J. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. 2003;31(213):77–104.
226. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol* 2000. 2003;31(2):135–166.
227. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003;31(1):55–76.
228. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol.* 2002;29(3):189–194.
229. Bass BD, Andors L, Pierri LK, Pollock JJ. Quantitation of hepatitis B viral markers in a dental school population. *J Am Dent Assoc.* 1982;104(5):629–632.
230. Ben-Aryeh H, Ur I, Ben-Porath E. The relationship between antigenaemia and excretion of hepatitis B surface antigen in human whole saliva and in gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol.* 1985;30(1):97–99.
231. Matičič M, Poljak M, Kramar B, Seme K, Brinovec V, Meglič-Volkar J, et al. Detection of Hepatitis C Virus RNA From Gingival Crevicular Fluid and Its Relation to Virus Presence in Saliva. *J Periodontol .* 2001;72(1):11–16.
232. Giannobile W V, Riviere GR, Gorski JP, Tira DE, Cobb CM. Glycosaminoglycans and periodontal disease: analysis of GCF by safranin O. *J Periodontol .* 1993;64(3):186–190.

233. Ciantar M, Spratt D a, Newman HN, Wilson M. Development of an in vitro microassay for glucose quantification in submicrolitre volumes of biological fluid. *J Periodontal Res.* 2002;37(1):79–85.
234. Munksgaard C. Prostaglandin E 2 concentrations in gingival crevicular fluid : observations in untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29(1993):15–20.
235. Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. GCF MMP-8 Levels in Smokers and Non-Smokers With Chronic Periodontitis Following Scaling and Root Planing Accompanied by Systemic Use of Flurbiprofen. *J Periodontol .* 2007;78(10):1954–1961.
236. Buchmann R, Hasilik A, Dyke TE Van, Lange DE. Resolution of Crevicular Fluid Leukocyte Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2002;(9):995–1002.
237. Mathur A, Michalowicz B, Castillo M, Aeppl D. Interleukin 1 Alpha Interleukin 8 and Interferon Alpha.Pdf. *J Periodontal Res.* 1996;31(7):489–495.
238. Akpınar A, Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhur Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Derg.* 2002;5(1):45–48.
239. Giannobile W V., Al-Shammari KF, Sarment DP. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol* 2000. 2000;31(1):125–134.
240. Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis a, Konstantinidis a. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol.* 2000;27(1):53–60.
241. Pa R, A LL, Pichard E, Kinetics CG. Kinetics of spiramycin / metronidazole ( Rodogyi ® ) in human gingival crevicular fluid , saliva and blood. *J Clin Periodontol.* 1994;21(9):595–600.
242. Ozkavaf A, Aras H. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sci.* 2000;42(4):231–238.

243. Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: Do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontol 2000*. 2005;39(1):53–72.
244. Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G. Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol*. 1994;21(5):327–333.
245. Nakashima K, Giannopoulou C, Andersen E, Roehrich N, Brochut P, Dubrez B, et al. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol*. 1996;23(9):832–838.
246. Kennett CN, Cox SW, Eley BM. Investigations into the cellular contribution to host tissue proteases and inhibitors in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 1997;24(6):424–431.
247. Giannopoulou C, Andersen E, Demeurisse C, Cimasoni G. Neutrophil elastase and its inhibitors in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Dent Res*. 1992;71(2):359–363.
248. Eley BM, Cox SW. A 2-year longitudinal study of elastase in human gingival crevicular fluid and periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol*. 1996;23(7):681–692.
249. Goodson JM, Dewhirst FE, Brunetti A. Prostaglandin E2 Levels and Human Periodontal Disease. *Prostaglandins*. 1974;6(1):81–85.
250. Offenbaceer S, Odle BM, van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontal Res*. 1986;21(2):101–112.
251. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res*. 1976;11(1):19–24.
252. Brill N. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *J Acta Odontol Scand*. 1958;16(3):233–245.
253. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between

- rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001;72(6):779–787.
254. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Arthritis and Periodontitis. 2001;(June):779–787.
255. Schett G, Teitelbaum SL. Osteoclasts and Arthritis. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1142–6.
256. Garner EM, Hardy SL, Holmes CM, Arraj RA, Geurs NC, Geisinger ML. Decision Making in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis: Scientific Evidence and Clinical Experience. *Clin Adv Periodontics.* 2016;6(4):208–214.
257. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1791–1802.
258. Karkucak M, Çapkın H, Çakırbay H, Akyüz A, Alver A, Cansu A, Demirok D, Tosun M. Serum Levels of Anti-Citrullinated Protein Antibody ( ACPA ) and TWEAK in Patients with Rheumatoid Arthritis : Association with Disease Activity and Treatment Modalities. 2011;26(3):204–209.
259. Gonzalez SM, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Erickson AR, Johnson PG, et al. Alveolar bone loss is associated with circulating anti-citrullinated protein antibody (ACPA) in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2015;86(2):222–231.
260. Baka Z, György B, Géher P, Buzás EI, Falus A, Nagy G. Citrullination under physiological and pathological conditions. *Jt Bone Spine.* 2012;79(5):431–436.
261. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Gingival Crevicular Fluid and Serum of Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis Patients. *J Periodontol.* 2012;84(1):84–93.
262. Han JY, Reynolds MA. Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Implant Sci.* 2012;42(1):3–12.

263. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1414–1420.
264. Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, et al. Assessment of Interleukin-6 Receptor Inhibition Therapy on Periodontal Condition in Patients With Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85(1):57–67.
265. Miranda L a, Fischer RG, Sztajnbok FR, Figueredo CMS, Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol.* 2003;30(11):969–974.
266. Erciyas K, Sezer U, Üstün K, Pehlivan Y, Kisacik B, Şenyurt SZ, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis.* 2013;19(4):394–400.
267. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of Periodontal Infection Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol.* 2007;13(3):134–137.
268. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol.* 2009;80(4):535–540.
269. Bıyıkoğlu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF, Evrenosoğlu E, et al. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2013;33(10):2607–2616.
270. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):113–122.
271. Roman-Torres CVG, Neto JS, Souza MA, Schwartz-Filho HO, Brandt WC,



- Diniz REAS. An Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Dent J.* 2015;9:150–3.
272. Kardeşler L, Buduneli N, Biyikoğlu B, Çetinkalp Ş, Kütükçüler N. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1 $\beta$ , t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease. *Clin Biochem.* 2008;41(10–11):863–868.
273. Jin L, Söder B, Corbet EF. Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71(June):929–939.
274. Protein- MC. Gingival Crevicular Fluid Levels of With Chronic and Aggressive Periodontitis. *J Periodontol.* 2005;(November):1849–1855.
275. Schlueter N, Klimek J, Saleschke G, Ganss C. Adoption of a toothbrushing technique: A controlled, randomised clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2010;14(1):99–106.
276. Potempa J, Banbula a, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol 2000.* 2000;24:153–192.
277. Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010;53(1):45–54.
278. Bodet C, Andrian E, Tanabe S, Gren D. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: A potential role in connective tissue destructio. *J Cell Physiol.* 2007;212(1):12–22.
279. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1??, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2006;21(4):256–260.
280. Ambili R, Santhi WS, Prasanthila Janam KNP, Radhakrishna M. Expression of Activated Transcription Factor Nuclear Factor- $\kappa$ B in Periodontally

- Diseased Tissues. *J Periodontol.* 1986;76(7):1148–1153.
281. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2008;77(8):1289–1303.
282. Garcia RI, Henshaw MM, Krall E a. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000.* 2001;25(1):21–36.
283. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: Will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000.* 2013;62(1):271–286.
284. Özçaka O, Biçakci N, Pussinen P, Sorsa T, Köse T, Buduneli N. Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis. *Oral Dis.* 2011;17(1):68–76.
285. Calsina G, Ramón J-M, Echeverría J-J. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol.* 2002;29(8):771–776.
286. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels in chronic periodontitis. *Int J Dent.* 2012;2012(2012):1-8.
287. Persson L, Bergström J, Gustafsson a, Asman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol.* 1999;26(1):9–13.
288. Sekino S, Ramberg P, Lindhe J. The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):182–187.
289. Hancock EB, Cray RJ, O’Leary TJ. The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. *J Periodontol .* 1979;50(1):13–19.
290. Özmeriç N, Bal B, Baloş K, Berker E, Bulut S. The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 1998;69(11):1299–1304.
291. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of

- periodontal disease. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(3):154–160.
292. Schätzle M, Loe H, Buegin W, Anerud A, Boysen H, Lang N. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2003;30(10):887–901.
293. Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M. Quantifying oral inflammatory load: Oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2015;50(3):330–336.
294. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009;54(1):11–26.
295. Loos BG. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(11):2106–2115.
296. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):99–104.
297. Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis. 5. Potential inflammatory and immune markers. *Br Dent J.* 1998;184(5):220-223.
298. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol.* 2003;30(2):145–153.
299. Rawlinson A, Grummitt JM, Walsh TF, Ian Douglas CW. Interleukin 1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *J Clin Periodontol.* 2003;30(1):42–48.
300. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival Crevicular Fluid and Plasma Acute-Phase Cytokine Levels in Different Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2012;83(10):1304–1313.
301. Tsuchida K, Kohji H. Clinical Significance of Gingival Fluid Measurement by “Periotron”\*. *J Periodontol.* 1981;52(11):697–700.
302. Griffiths GS, Moulson a M, Petrie a, James IT. Evaluation of osteocalcin and

- pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *J Clin Periodontol.* 1998;25(6):492–498.
303. Oates TW, Graves DT, Cochran DL. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):137–143.
304. Hattingh J, Ho E. The concentration of proteins in human gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 1980;15(1):90–95.
305. Deinzer R, Mossanen BS, Herforth A. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol.* 2000;27(7):481–488.
306. Awawdeh LA, Lundy FT, Linden GJ, Shaw C, Kennedy JG, Lamey P-J. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth. *Eur J Oral Sci.* 2002;110:185–191.
307. Kowashi Y, Jaccard F, Cimasoni G. Sulcular polymorphonuclear leucocytes and gingival exudate during experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 1980;15(2):151–158.
308. Eley\* BM, Cox SW. Cathepsin B/L-, elastase-, tryptase-, trypsin- and dipeptidyl peptidase IV-like activities in gingival crevicular fluid: Correlation with clinical parameters in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 1992;27(1):62–69.
309. Borden SM, Golub LM, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res.* 1977;12(3):160–165.
310. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi JI, et al. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1993;20(3):225–231.
311. Persson GR, Roy C. P. Effect of sampling time and repetition on gingival

- crevicular fluid and aspartate aminotransferase activity. *J Periodontal Res.* 1999;25(4):236–242.
312. Lamster IB, Hartley LJ, Vogel RI. Development of a biochemical profile for gingival crevicular fluid. Methodological considerations and evaluation of collagen-degrading and ground substance-degrading enzyme activity during experimental gingivitis. *J Periodontol.* 1985;56(11):13–21.
313. Jens Martin Herrmann, José Roberto Gonzáles, Andreas Kleinsteuber, Julia Vonholdt JM. Elastase Activity in Gingival Crevicular Fluid of Healthy Volunteers. In: *International Poster Journal of Dentistry and Oral Medicine.* 2001;2001(1): 66.
314. Ciantar M, Caruana DJ. Periotron 8000: calibration characteristics and reliability. *J Periodont Res.* 1998;33(1):259–264.
315. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol.* 1995;66(10):852–859.
316. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000.* 2016;70(1):65–79.
317. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, De Sousa TS, Taba M, Teofilo JM, et al. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2010;37(2):180–190.
318. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, et al. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res.* 2003;38(4):400–404.
319. Atilla G, Sorsa T, Rönka H, Emingil G. Matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) and neutrophil elastase in gingival crevicular fluid of cyclosporin-treated patients. *J Periodontol.* 2001;72(3):354–360.
320. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000.* 2004;34(1):57–83.

321. Project HM. Periodontal disease immunology : Ô double indemnity Õ in protecting the host. *Periodontol* 2000. 2013;62(1):163–202.
322. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(1):30–36.
323. CampS LY, Costalonga M. Systemic disease and the oral microbiota. In: *Oral Microbiology and Immunology*. 2006. p. 361–75.
324. Külekçi G, Gökbuget A. Ağız mikroflorasının genel sağlığa etkisi. *ANKEM Derg*. 2009;23(3):137–145.
325. Thorat M, Pradeep a R, Garg G. Correlation of levels of oncostatin M cytokine in crevicular fluid and serum in periodontal disease. *Int J Oral Sci*. 2010;2(4):198–207.
326. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*. 2010;55(1):70–78.
327. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229—235.
328. Joss A, Adler R, Lang NP. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol*. 1994;21(6):402–408.
329. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol*. 1986;13(6):590–596.
330. Larato DC, Stahl SS, Brown Jr. R, Witkin GJ. The effect of a prescribed method of toothbrushing on the fluctuation of marginal gingivitis. *J Periodontol*. 1969;40(3):142–149.
331. Meitner SW, Zander HA, Iker HP, Polson AM. Identification of inflamed

- gingival surfaces. *J Clin Periodontol.* 1979;6(2):93–97.
332. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 1999;70(1):13–29.
333. Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol.* 1984;55(12):684–688.
334. Carter HG, Barnes GP. The Gingival Bleeding Index. *J Periodontol.* 1974;45(11):801–805.
335. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990;17(10):714–721.
336. Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS. Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *J Clin Periodontol.* 1989;16(10):662–670.
337. Davenport Jr RH, Simpson DM, Hassell TM. Histometric Comparison of Active and Inactive Lesions of Advanced Periodontitis\*. *J Periodontol.* 1982;53(5):285–295.
338. PN P. Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. Risk assessments diagnosis Treat periodontal Dis Abstr Citations BioEntities Hover Help Relat Artic Hover Help Extern Links Hover Help Papapanou PN *J Dent Educ.* 1998;62(10):822–839.
339. Alexander DC., Martin J., King P., Powell J., Caves J, Cohen M. Interleukin-1beta, prostaglandin E2 and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol.* 1996;67(8):755–762.
340. Listgarten MA. Periodontal probing: What does it mean? *J Clin Periodontol.* 1980;7(3):165–176.
341. Spray JR, Garnick JJ, Doles LR, Klawitter JJ. Microscopic demonstration of the position of periodontal probes. *J Periodontol.* 1978;49(3):148–152.

342. Robinson PJ, Vitek RM. The relationship between gingival inflammation and resistance to probe penetration. *J Periodontal Res.* 1979;14(3):239–243.
343. Caton J, Proye M, Polson A. Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. *J Periodontol.* 1982;53(1):420–424.
344. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates REJ. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. *J Periodontol.* 1988;59(12):783–793.
345. Hellström MK, Ramberg P, Krok L, Lindhe J. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1996;23(1):934–940.
346. Brayer WK, Mellonig JT, Dunlap RM, Marinak KW, Carson RE. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol.* 1989;60(1):67–72.
347. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy: II. Severely advanced periodontitis. Vol. 11, *Journal of Clinical Periodontology.* 1984. p. 63–76.
348. Adriaens P a, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000.* 2004;36(21):121–145.
349. Sanz M, Teughels W. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35( 8):3–7.
350. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the Subgingival Microflora After Scaling and Root Planing in Human Periodontitis. *J Periodontol.* 1990;61(9):579–584.
351. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal Treatment Decreases Levels of Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and Citrulline in Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J Periodontol.* 2013;84(12):e74–84.
352. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, Van Der



- Woude D, et al. Antibodies to Porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1105–1112.
353. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(9):543–551.
354. de Pablo P, Dietrich T, Chapple ILC, Milward M, Chowdhury M, Charles PJ, et al. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):580–586.
355. Proost P, Loos T, Mortier A, Schutyser E, Gouwy M, Noppen S, et al. Citrullination of CXCL8 by peptidylarginine deiminase alters receptor usage, prevents proteolysis, and dampens tissue inflammation. *J Exp Med*. 2008;205(9):2085–2097.
356. Damgaard D, Senolt L, Nielsen CH. Increased levels of peptidylarginine deiminase 2 in synovial fluid from anti-CCP-positive rheumatoid arthritis patients: Association with disease activity and inflammatory markers. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):918–927.
357. Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell*. 1993;75(7):1389–1399.
358. Gomez C, Burt-Pichat B, Mallein-Gerin F, Merle B, Delmas PD, Skerry TM, et al. Expression of Semaphorin-3A and its receptors in endochondral ossification: Potential role in skeletal development and innervation. *Dev Dyn*. 2005;234(2):393–403.
359. Behar O, Golden JA, Mashimo H, Schoen FJ, Fishman MCS. Semaphorin III is needed for normal patterning and growth of nerves, bones and heart. *Nature*. 1996;2(1):525–528.
360. Soker S, Takashima S, Hua #, Miao Q, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 Is Expressed by Endothelial and Tumor Cells as an Isoform-Specific Receptor

- for Vascular Endothelial Growth Factor. *Cell*. 1998;92:735–745.
361. Sutton ALM, Zhang X, Dowd DR, Kharode YP, Komm BS, Macdonald PN. Semaphorin 3B is a 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced gene in osteoblasts that promotes osteoclastogenesis and induces osteopenia in mice. *Mol Endocrinol*. 2008;22(6):1370–1381.
362. Sekido Y, Bader S, Latif F, Chen JY, Duh FM, Wei MH, et al. Human semaphorins A(V) and IV reside in the 3p21.3 small cell lung cancer deletion region and demonstrate distinct expression patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(9):4120–4125.
363. Wang X, Kumanogoh A, Watanabe C, Shi W, Yoshida K, Kikutani H. Functional soluble CD100/sema4D released from activated lymphocytes: Possible role in normal and pathologic immune responses. *Blood*. 2001;97(11):3498–3504.
364. Kumanogoh A, Kikutani H. Immune semaphorins: a new area of semaphorin research. *J Cell Sci*. 2003;116(17):3463–3470.
365. Bougeret C, Mansur IG, Dastot H et al. Increased surface expression of a newly identified 150-kDa dimer early after human T lymphocyte activation. *J Immunol*. 1992;148(2):318–323.
366. Kumanogoh A, Marukawa S, Suzuki K, Takegahara N, Watanabe C, Ch'ng E, et al. Class IV semaphorin Sema4A enhances T-cell activation and interacts with Tim-2. *Nature*. 2002;419(6907):629–633.
367. Okuno T, Nakatsuji Y, Moriya M, Takamatsu H, Nojima S, Takegahara N, et al. Roles of Sema4D-Plexin-B1 Interactions in the Central Nervous System for Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol*. 2010;184(3):1499–506.
368. Vadasz Z, Rainis T, Nakhleh A, Haj T, Bejar J, Halasz K, et al. The involvement of immune semaphorins in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBDs). *PLoS One*. 2015;10(5):1–12.
369. Stower H. Metabolism: Eosinophils in energy homeostasis. *Nat Med*.

- 2014;20(7):714–714.
370. Shi W, Kumanogoh A, Watanabe C, Uchida J, Wang X, Yasui T, et al. The class IV semaphorin CD100 plays nonredundant roles in the immune system: defective B and T cell activation in CD100-deficient mice. *Immunity*. 2000;13(5):633–642.
371. Nkyimbeng-Takwi E, Chapoval SP. Biology and function of neuroimmune semaphorins 4A and 4D. *Immunol Res*. 2011;50(1):10–21.
372. Kumanogoh A, Suzuki K, Ch'ng E, Watanabe C, Marukawa S, Takegahara N, et al. Requirement for the Lymphocyte Semaphorin, CD100, in the Induction of Antigen-Specific T Cells and the Maturation of Dendritic Cells. *J Immunol*. 2002;169(3):1175–1181.
373. Marcaccini AM, Meschiari C a, Sorgi C a, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol*. 2009;80(4):594–602.
374. Witherden DA, Watanabe M, Garijo O, Rieder SE, Sarkisyan G, Cronin SJF, et al. The CD100 Receptor Interacts with Its Plexin B2 Ligand to Regulate Epidermal  $\gamma\delta$  T Cell Function. *Immunity*. 2012;37(2):314–325.
375. Yumura W, Itabashi M, Ishida-Okawara A, Tomizawa K, Yamashita J, Kaneshiro Y, et al. A novel mouse model for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Microbiol Immunol*. 2006;50(2):149–157.
376. Souto R, Colombo APV. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients. *J Periodontol*. 2008;79(1):97–103.
377. Renata S, Paula A, Vieira C. Prevalence of *Enterococcus faecalis* in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection. *Arch Oral Biol*. 2008;53(2):155–160.
378. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *Int J Mol Sci*.

2017;18(2):1–12.

379. Tervahartiala T, Pirilä E, Ceponis A, Maisi P, Saio T, Tuterl G, et al. The in vivo Expression of the Collagenolytic Matrix Metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and Matrilysin (MMP-7) in Adult and Localized Juvenile Periodontitis. *J Dent Res.* 2000;79(2):1969–1977.
380. Butler GS, Overall CM. Matrix metalloproteinase processing of signaling molecules to regulate inflammation. *Periodontol 2000.* 2013;63(1):123–148.
381. Giannobile W V. Host-Response Therapeutics for Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2008;79(8s):1592–1600.
382. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827–839.
383. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian a, Kinane DF, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1996;23(12):1127–1132.
384. Ingman T, Sorsa T, Suomalainen K, Halinen S, Lindy O, Lauhio A, et al. Tetracycline Inhibition and the Cellular Source of Collagenase in Gingival Crevicular Fluid in Different Periodontal Diseases. A Review Article. *J Periodontol.* 1993;64(2):82–88.
385. Sorsa T, Uitto V -J, Suomalainen K, Vauhkonen M, Lindy S. Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res.* 1988;23(6):386–393.
386. MS T, K F, NP L, M B. Detection of interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *J Periodont Res.* 1993;28(6):511–513.
387. Munksgaard B. Host-derived diagnostic markers for periodontitis : do they exist in gingival crevice fluid ? 2005;39:53–72.

388. Golub LM, Lee HM, Greenwald R a, Ryan M., Sorsa T, Salo T, et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res.* 1997;46(8):310–319.
389. Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. Metalloproteinase-8 Levels Following Adjunctive Use of Meloxicam and Initial Phase of Periodontal Therapy. 2002;73(1):103–109.
390. Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, Overall CM, Sodek J, McCulloch CAG. Assessment of a Novel Screening Test for Neutrophil Collagenase Activity in the Diagnosis of Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 1999;70(11):1292–1302.
391. Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol.* 2003;74(2):188–195.
392. Liu KZ, Hynes A, Man A, Alsagheer A, Singer DL, Scott DA. Increased local matrix metalloproteinase-8 expression in the periodontal connective tissues of smokers with periodontal disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2006;1762(8):775–780.
393. Uitto VJ, Tryggvason K, Sorsa T. Collagenolytic enzymes in periodontal diseases. *Proc Finn Dent Soc.* 1987;83(3):119–130.
394. Gangbar S, Overall CM, McCulloch CA, Sodek J. Identification of polymorphonuclear leukocyte collagenase and gelatinase activities in mouthrinse samples: Correlation with periodontal disease activity in adult and juvenile periodontitis. *J Periodontal Res.* 1990;25(5):257–267.
395. Uitto V-J, Kimmo S, Sorsa T. Salivary collagenase. Origin, characteristics and relationship to periodontal health. *J Periodontal Res.* 1990;25(3):135–142.
396. Marcaccini AM, Novaes AB, Meschiari CA, Souza SL, Palioto DB, Sorgi CA, et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are

- increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta*. 2009;409(1–2):117–122.
397. Wick P, Mombelli A, Pagano S, Moren X, Giannopoulou C, Mach F. Anti-apolipoprotein A-1 autoantibodies as biomarker for atherosclerosis burden in patients with periodontitis. *J Periodont Res*. 2013;48(1):350–356.
  398. Moxham BJ, Davidovitch Z. The resorption of dentine and cementum in vivo and in vitro. The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. EBSCO Media. 1988;303–311.
  399. Hernández M, Dutzan N, García-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega a, Silva N, et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res*. 2011;90(10):1164–1170.
  400. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38(11):85–105.
  401. Scheller J, Chalaris A, Garbers C, Rose-John S. ADAM17: A molecular switch to control inflammation and tissue regeneration. *Trends Immunol*. 2011;32(8):380–387.
  402. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006;11(July 2016):529–543.
  403. Elhabazi A, Delaire S, Bensussan A, Boumsell L, Bismuth G. Biological activity of soluble CD100. I. The extracellular region of CD100 is released from the surface of T lymphocytes by regulated proteolysis. *J Immunol*. 2001;166(7):4341–4347.

