

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP
BİREYLERİN TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI
ÇÖZÜNEBİLİR ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
RESEPTÖR (SuPAR), GALECTİN-1 VE TÜMÖR NEKROZ
FAKTÖR ALFA (TNF- α) DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ
Dt. İsmail TAŞDEMİR

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM

2019 - İZMİR

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP
BİREYLERİN TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI
ÇÖZÜNEBİLİR ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
RESEPTÖR (SuPAR), GALECTİN-1 VE TÜRÖR NEKROZ
FAKTÖR ALFA (TNF- α) DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ
Dt. İsmail TAŞDEMİR

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM

2019 - İZMİR

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/ 05/2019

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana
Bilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Seçkin ERTUĞRUL
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana
Bilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Şükrü ENHOŞ
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana
Bilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Serhat KÖSEOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim
Dalı

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Cihan YAVUZ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana
Bilim Dalı

ONAY: Bu Doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet KOYU
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversite'ye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.** (Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)
- **Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum** (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)
- **Tezimin/Raporumun..... tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**
- **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

16/05/2019

İsmail TAŞDEMİR

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu , Tez Danışmanım **Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

16/05/2019

İsmail TAŞDEMİR

TEŞEKKÜR

Doktora hayatım boyunca her konuda anlayış gösteren, tüm çalışmalarında yardımını esirgemeyen, tez çalışmamda büyük katkısı bulunan ayrıca eğitimim boyunca bilimsel, mesleki ve insani katkılarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM'a,

Doktora eğitimim boyunca mesleki bilgi, tecrübe ve deneyimlerini paylaşan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Şükrü ENHOŞ, Doç. Dr. Abdullah Seçkin ERTUĞRUL ve Doç. Dr. Serhat KÖSEOĞLU'na,

Tezimin biyokimyasal aşamalarının gerçekleştirilmesinde büyük katkıları bulunan değerli hocam Prof. Dr. Figen NARİN'e, değerli hekim arkadaşım Uzm. Dr. Huriye ERBAK YILMAZ'a,

Dostlukları, yakınlıkları ve yardımları ile yanımda olan halen birlikte çalıştığımız ve mezun olmuş bölümdeki tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm personelimize,

Bütün hayatım boyunca yanımda olan, maddi-manevi desteklerini her zaman hissettiğim aileme,

Meslek hayatımın en yorucu dönemlerden biri olan asistanlık görevim boyunca her zaman yanımda olan ve bana her konuda destek olan eşim Ayşe IRMAK TAŞDEMİR'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İsmail TAŞDEMİR

16/05/2019

ÖZET

FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP BİREYLERİN TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI ÇÖZÜNEBİLİR ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (SuPAR), GALECTİN-1 VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA (TNF- α) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Bu klinik çalışmanın amacı periodontal olarak sağlıklı (K), gingivitisli (G) ve kronik periodontitisli (KP) bireylerin tükürük ve diş eti oluğu sıvısındaki (DOS) çözünebilir ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR), Galectin-1 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) seviyelerinin tespiti ve bu moleküllerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle olan ilişkilerinin incelenmesidir.

Materyal-Metot: 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 tükürük örnekleri toplandı. Çalışma grupları için tüm ağız klinik parametreler sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (PI), gingival indeks (GI) ve sondlamada kanama indeksi (SKİ) ölçümleri yapıldı. Toplanan örneklerdeki SuPAR, Galectin-1 ve TNF- α seviyeleri enzim ilintili immün test (ELISA) ile belirlendi.

Sonuçlar: DOS SuPAR, Galectin-1 ve TNF- α total miktarları KP ve G gruplarında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Bu moleküllerin DOS total miktarları KP ve G grubunda, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tükürük SuPAR konsantrasyonu KP grubunda K ve G grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$). G grubunda K grubuna göre yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Tükürük Galectin-1 seviyeleri tüm gruplarda benzer çıkmıştır.

Çalışmamızda SuPAR ve Galectin-1'in periodontal hastalık patogenezinde rol oynayabileceği, periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılabilecek aday biyolojik belirteçler olabileceği düşünülmektedir.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF SALIVA AND GINGIVAL CREVICULAR FLUID SOLUBLE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR (SuPAR), GALECTIN-1 AND TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) LEVELS IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT PERIODONTAL DISEASES

Introduction-Aim: The aim of this study is; detection of soluble urokinase plasminogen activator (SuPAR), galectin-1 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels in saliva and GCF samples of periodontally healthy, gingivitis and chronic periodontitis patients and the possible correlation between these values and clinical parameters of periodontal diseases.

Material and methods: Samples of whole saliva and GCF were obtained from systemically healthy individuals with gingivitis (n=20), chronic periodontitis (CP) (n=20) and healthy periodontium (n=20). Full-mouth clinical periodontal measurements including probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), gingival index (GI) and plaque index (PI) were also recorded. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine SuPAR, galectin-1 and TNF- α levels in the biological samples

Results: The total amount of SuPAR, galectin-1 and TNF- α in GCF was similar in CP and G groups ($p>0,05$). The total amounts of these molecules in GCF was greater in the G and CP groups compared to the H group ($p<0,05$). The saliva concentration of SuPAR was significantly greater in CP group compared to the G and H groups ($p<0,05$). It was also higher in the G group compared to the H group but there is no significant difference between the groups ($p>0,05$). Salivary galectin-1 levels were similar in the study groups ($p>0,05$).

SuPAR and galectin-1 may play a role in the pathogenesis of periodontal disease, it is thought that these molecules can be candidate biomarkers in diagnosis of periodontal diseases.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Periodonsiyumu Oluşturan Elemanlar.....	3
2.1.1 Dişeti.....	3
2.1.2 Periodontal ligament.....	4
2.1.3 Sement.....	4
2.1.4 Alveoler Kemik.....	4
2.2 Periodontal Hastalıklar ve Hastalık Sınıflaması.....	4
2.3 Periodontal Hastalığın Etiyolojisi.....	7
2.3.1 Plâğın Rolü.....	8
2.3.2 Periodontal Hastalıkların Mikrobiyolojisi.....	8
2.3.3 Bakteri-Konak Etkileşiminde Bakterilerin Rolü.....	10
2.3.4 Bakteri-Konak Etkileşiminde İmmünolojik Faktörler.....	13
2.4 Periodontal Hastalığın Histopatolojisi.....	15
2.5 Gingivitis.....	17

2.6	Kronik Periodontitis	18
2.7	Sitokinler	20
2.7.1	Çözünebilir ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR) 21	
2.7.2	Galectin-1	24
2.7.3	TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa)	26
2.8	Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS).....	26
2.9	Tükürüğün diagnostik önemi.....	28
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1	Çalışma Grupları	30
3.2	Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi	32
3.2.1	Sondlama cep derinliği (SCD)	32
3.2.2	Klinik ataşman seviyesi (KAS).....	32
3.2.3	Sondlamada kanama indeksi (SKİ).....	33
3.2.4	Plak indeksi (PI)	33
3.2.5	Gingival indeks (Gİ).....	34
3.3	Biyokimyasal Örneklerin Elde Edilmesi.....	35
3.3.1	DOS örneklerinin eldesi	35
3.3.2	Tükürük örneklerinin eldesi	36
3.4	Laboratuvar İşlemleri	36
3.4.1	DOS örneklerinin ELISA için hazırlanması.....	37
3.4.2	Tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması.....	37
3.4.3	DOS SuPAR analizi	37
3.4.4	DOS Galectin-1 analizi	37
3.4.5	DOS TNF- α analizi	38
3.4.6	Tükürük SuPAR analizi	38
3.4.7	Tükürük Galectin-1 analizi.....	39

3.5	İstatistiksel Analiz	39
4.	BULGULAR	40
4.1	Klinik Bulgular	40
4.1.1	Tüm gruplarda tüm ağız klinik periodontal bulgular	40
4.1.2	Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal bulgular	41
4.2	Biyokimyasal Bulgular	42
4.2.1	Tüm gruplara ait biyokimyasal bulgular	42
4.3	Korelasyonlar	44
4.3.1	Çalışma Geneli Klinik Korelasyonlar.	44
4.3.2	Çalışma geneli klinik ve biyokimyasal korelasyonlar.....	47
4.3.3	Çalışma geneli biyokimyasal korelasyonlar.....	50
5.	TARTIŞMA	53
5.1	Araştırma Yönteminin Tartışılması.....	53
5.2	Tüm gruplarda tüm ağız klinik parametre sonuçlarının tartışılması	57
5.3	Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal sonuçların tartışılması	57
5.4	Biyokimyasal bulguların tartışılması.....	58
5.4.1	SuPAR bulgularının tartışılması.....	58
5.4.2	Galectin-1 Bulgularının Tartışılması.....	62
5.4.3	TNF- α Bulgularının Tartışılması.....	65
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	68
	KAYNAKLAR.....	71
	EKLER	89
	ÖZGEÇMİŞ	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

A. naeslundii: *Actinomyces naeslundii*

A. viscosus: *Actinomyces viscosus*

dk: dakika

DOS: Diş eti Oluğu Sıvısı

ELISA: Enzyme Linked İmmuno-Sorbent Assay (Enzimle işaretlenmiş immünosorbent testi)

ESM: Ekstrasellüler matriks

Fn: *Fusobacterium nucleatum*

Gİ: Gingival İndeks

IFN- α : İnterferon alfa

IFN- β : İnterferon beta

IFN- γ : İnterferon gama

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobülin

IL: İnterlökin

IL-1 α : İnterlökin-1 alfa

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

l : litre

LAP: Lokalize Agresif Periodontitis

LPS: Lipopolisakkarit

MAC: Membran atak kompleksi

Maks.: Maksimum

MDP: Mikrobiyal dental plak

Min.: Minimum

ml: mililitre

mm: milimetre

MMP: Matriks metalloproteinaz

ng: Nanogram

Pİ: Plak İndeksi
Pi: Prevotella intermedia
Pg: Porphyromonas gingivalis
P. micros: Peptostreptococcus micros
PGE2: Prostaglandin-E2
PMNL: Polimorfonükleer Lökosit
RA: Romatoid artrit
RANKL: Reseptör 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
S.intermedius: Streptococcus intermedius
S.mitis: Streptococcus mitis
S.oralis: Streptococcus oralis
S.sanguis: Streptococcus sanguis
SCD: Sondlama Cep Derinliği
SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi
Ss: Standart sapma
SuPAR: Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (Çözünebilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü)
Td: Treponema denticola
Tf: Tannerella forsythia
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-Beta
TIMP: MMP doku inhibitörü
TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa
u-PA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
u-PAR: Ürokinaz plazminojen aktivatörü reseptörü
VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
 μ l: mikrolitre
 μ m: mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: SuPAR Proteinin Yapısı	22
Şekil 2: Galectin-1'in immün sistem hücreleri üzerine etkileri	25
Şekil 3: Çalışma Planı	31



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Graplara göre gönüllülerin sayı, yaş, cinsiyet ve diş sayısı bilgileri	40
Tablo 2: K, G grubu ile KP grubu hastalarının ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	41
Tablo 3: Örnek alınan dişlere ait K, G grubu ile KP grubu hastalarının ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	41
Tablo 4: KP, K ve G grubu hastalarının ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktarı açısından gruplar arası karşılaştırılmaları	42
Tablo 5: KP, K ve G grubu hastalarının ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS konsantrasyonları açısından ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmaları	43
Tablo 6: Tüm çalışma gruplarının tükürük SuPAR, galectin-1 konsantrasyon seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmaları	44
Tablo 7: Klinik parametrelerin kendi arasındaki Pearson korelasyonu	45
Tablo 8: Klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyon sonuçları	47
Tablo 9: Biyokimyasal parametrelerin kendi arasındaki Spearman korelasyonu	50

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Kâğıt şerit ile DOS örneği toplanması	35
Resim 2: Kliniğimizde kullandığımız periotron cihazı	36



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalık, toplumun her kesimini değişik oranlarda etkileyen, dişin destek dokularını etkileyerek diş kayıplarına yol açan yaygın ve kronik seyirli bir hastalıktır (1-3). Periodonsiyumun en yaygın görülen ve araştırılan hastalıkları plağa bağlı gingivitis ve kronik periodontitistir (4). Mikrobiyal dental plak (MDP) bakterilerince başlatılan bakteri ve ürünlerine karşı konağın verdiği immüno-enflamatuvar cevap sonucu gelişen gingivitis tedavi edilmediği takdirde ataşman kaybı ve cep oluşumu ile karakterize kronik periodontitise dönüşebilmektedir (3, 4).

Periodontal hastalığın teşhisinde, cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlamada kanama (SKİ) gibi klinik periodontal ölçümler ve çeşitli radyografik analizler kullanılmaktadır. Klinik ölçümler, hastalığın şiddeti ile ilgili bilgi verirken, mevcut hastalık aktivitesi hakkında kesin bilgi vermezler (5, 6). Sondlamada kanama, hastalık aktivitesinin klinik göstergesi olarak kabul edilse de hatalı pozitif sonuçlar verebilir (7). Bu sebeplerden dolayı günümüzde periodontal hastalık aktivitesinin ve konak yanıtının belirlenmesinde, serum, DOS ve tükürükteki bir takım biyolojik belirteçler incelenmektedir (8).

Çözünebilir ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR), glikosil fosfotidil inositol bağlı bir membran proteini olan ürokinaz plazminojen aktivötörü reseptörü'nün(uPAR) DI, DII, DIII domainlerinden oluşmuş bir reseptördür (9). SuPAR inflamasyon ve immün aktivasyonun biyolojik bir belirteci olarak tanımlanmıştır (10). SuPAR konsantrasyon ve miktarının artışı, çeşitli hasta popülasyonlarında hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. SuPAR'a ilişkin yapılan çalışmalarda, SuPAR düzeyinin çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda, kanserlerde ve doku yıkımı gibi durumlarda yükseldiği ve hastalık ile ilgili prognozu gösterebildiği bildirilmiştir (11).

Galectinler memelilerde bulunan protein ailelerindedir (12). Galectin ailesi galectin-1, -2, -3, -7, -8, -9, and -12 den oluşmaktadır. Galectinler sitozol ve hücre membranında tespit edilebilmektedir ve diğer sitoplazmik ve nükleer proteinler arası protein-protein etkileşimleriyle hücre fonksiyonların düzenlenmesinde de görev alırlar (13).

Galectin ailesinin bir üyesi olan galectin-1 T lenfosit, B lenfosit, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınan antienflamatuvar bir sitokindir (14, 15). *İn vitro* çalışmalarda galectin-1'in lenfosit ve nötrofillerin migrasyonunu engellediği gösterilmiştir (16, 17). Aynı zamanda galectin-1 aktive T hücrelerini apoptoza götürerek antienflamatuvar etki göstermektedir (18).

TNF- α makrofajlardan salınan proenflamatuvar bir sitokindir (19). Romatoid artrit, pulmoner akciğer hastalığı ve psöriasis gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda serumda TNF- α artmış seviyelerde görülmüştür (20). TNF- α sağlıklı ve periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluşu sıvısında tespit edilebilmektedir (21). TNF- α 'nın artmış konsantrasyonu periodontitiste doku yıkımı ile korelasyon göstermektedir (22). Buda kronik inflamasyonun belirteçlerinden biri olarak TNF- α 'nın önemini artırmaktadır.

Mevcut bilgilerimize göre; literatürde periodontal sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerde SuPAR, galectin-1 sitokin değerlerinin DOS ve tükürük örneklerinde değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; periodontal açıdan sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerin tükürük ve DOS örneklerinde SuPAR, galectin-1 ve TNF- α seviyelerinin saptanması ve bu değerlerin periodontal hastalıkların klinik parametreleri ile olası ilişkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodonsiyumu Oluşturan Elemanlar

Periodonsiyum dişin fonksiyonları sırasında dişe koruma ve gerekli desteği sağlayan dokuların bütünüdür ve başlıca dört temel bileşenden oluşur. Bunlar; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveoler kemiktir (3, 23). Tüm bu bileşenler kendi içlerinde farklı lokasyon, yapı, biyokimyasal ve kimyasal kompozisyonda olmalarına rağmen, fonksiyon sırasında tek bir bütün gibi davranırlar. Yapılan son çalışmalarda periodonsiyum bileşenlerinden birinin ekstraselüler matriksinde oluşan hareketin komşu bileşenlerin aktivitelerini etkileyebildiğini gösterilmiştir. Bu nedenle bileşenlerden birinde meydana gelen patolojik değişim diğer bileşenlerin bakım, tamir ve rejenerasyon gibi fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir (3, 23).

2.1.1 Dişeti

Dişeti dişlerin servikal kısmını çevreleyen ve alveoler proçesi kaplayan çığneme mukozasının bir parçasıdır. Epitel tabaka ve lamina propria adı verilen alttaki bağ dokusu tabakasından oluşur. Dişetin son şekli ve yapısı dişlerin sürmesi sonucu oluşur. Apikal yönde dişeti gevşek ve koyu kırmızı renkli alveoler mukoza ile devam eder. Dişetin alveol mukoza ile birleşim noktasına mukogingival birleşim denir (24, 25).

Dişeti serbest dişeti, interdental dişeti ve yapışık dişeti olmak üzere üçe ayrılır. Serbest dişeti dişeti marjiniinden cep tabanına kadar olan kısımdır. İnterdental dişeti dişlerin kontak noktaları arasında kalan kısımdır. Yapışık dişeti ise gingival marjinle mukogingival birleşim arasında serbest dişeti çıkarılınca kalan kısımdır (24, 25).

Sağlıklı dişeti;

- Gülkurusu pembe renktedir.
- Dişeti papili interproksimal bölgeyi doldurur.
- Dişeti marjini bıçaksırtı şeklindedir.
- Dişeti altındaki kemiğe ve dişe sıkıca yapışmıştır.
- Portakal kabuğu şeklinde görünüme sahiptir.

- Dişeti cebi 1- 2 mm civarındadır (3).

2.1.2 Periodontal ligament

Periodontal ligament diş kökleri ile alveoler kemik arasında uzanan vasküler ve hücreli bağ dokusundan oluşan liflerdir. Periodontal ligament genişliği yaklaşık 0,25 mm dir. Periodontal ligamentin varlığı, çiğneme fonksiyonu ve diğer diş temasları sırasında ortaya çıkan kuvvetlerin alveoler kemiğe dağılmasını ve kuvvetlerin emilimini sağlar (24, 26).

2.1.3 Sement

Sement kök yüzeylerini ve bazen dişin kronunun kökle birleştiği bölgeyi kaplayan özelleşmiş mineralize bir dokudur. Kemikten farklı olarak kan ve lenf damarları içermez ve sinirsel iletme sahip değildir. Diğer mineralize dokularda olduğu gibi organik matrikste gömülü kollojen fibriller içerir. Esas içeriği olan ve hidroksiapatitten oluşan mineralize kısmın oranı %65'tir. Temel görevi periodontal ligamentin köke bağlanmasıdır. Hasar gören kök yüzeylerinin tamirinde de görev alır (26).

2.1.4 Alveoler Kemik

Alveoler kemik dişlerin soketlerini oluşturan ve destekleyen maksilla ve mandibulanın bölümleridir. Alveoler kemik çenelerin bazal kemiğinden uzanır ve dişlerin sürmesiyle birlikte gelişir. Sement ve periodontal ligament ile birlikte dişlerin bağlantı aparatını oluşturur. Ana fonksiyonu dişleri desteklemek ve dişler üzerine gelen kuvvetleri dağıtmaktır (24, 27).

2.2 Periodontal Hastalıklar ve Hastalık Sınıflaması

Periodontal hastalıklar mikrobiyal dental plağa bağlı oluşan, diş çevre dokularında yıkıma neden olabilen kronik enflamatuvar hastalıklardır. Hastalık tedavi edilmediği veya kontrol altına alınmadığı durumlarda alveoler kemik ve klinik ataşman kaybına neden olur (28). Periodontal hastalığı başlaması için spesifik periodontal mikroorganizmaların olması gerekmektedir. Fakat hastalığa bağlı oluşan doku yıkımının miktarı ve hızını konağın verdiği yanıt belirlemektedir (29).

Yapılan kısa dönemli çalışmalarda oral hijyenin ve bakımın bırakıldığı durumda saatler içerisinde temiz diş yüzeylerinde bakteri kolonilerinin oluştuğu gösterilmiştir. 24-48 saat gibi kısa süre içerisinde gingivitisin mikroskobik ve klinik semptomları görülmeye başlar. Fakat bu durum kalıcı değildir. Tekrar oral hijyenin sağlandığı durumlarda semptomlar geri döner ve hastalık iyileşir (30, 31). Fakat oral hijyen sağlanmaz ve hastalık tedavi edilmezse gingivitis periodontitise dönüşebilir (32). Periodontitiste dişi çevreleyen dişeti, kemik ve periodontal ligamentte enfeksiyon nedeniyle yıkım meydana gelir (32). Ancak her gingivitis periodontitise dönüşmez. Bu durum konağın immün yanıtı ve sistemik enlamatuvar durumuna göre kişiden kişiye farklılık gösterebilir (33). Ayrıca aynı hastada farklı dişlerde ve aynı dişin değişik bölgelerinde farklı hızda gelişebilir. Dişlerin ağız içerisindeki konumlarında hastalıktan etkilenme sıklığını etkileyebilir. Mesela üst molarlar alt molarlara göre daha fazla etkilenirken, alt keserlerde üst keserlerden fazla etkilenir. Bu özellikleri ile periodontitis alan spesifik bir hastalık olduğu belirtilmektedir (34).

Ayrıca enflamatuvar yanıtı etkileyen nötrofil fonksiyon bozuklukları ve nötropeni gibi durumlardada bireylerde gingivitisten periodontitise geçiş daha hızlı olmakta ve periodontal dokunun yıkımı daha şiddetli olabilmektedir (35).

Periodontal hastalıkların sınıflamasında günümüze kadar farklı sınıflamalar yapılmıştır. Amerikan periodontoloji akademisinin 1999 yılında yapmış olduğu sınıflama uzun yıllar kullanılmıştır (2).

1999 yılında Uluslararası Periodontoloji Workshop'unda kabul edilen şekliyle periodontal hastalıkların sınıflaması (2)

I. Dişeti hastalıkları

A. Dental plağa bağlı dişeti hastalıkları

1. Sadece dental plağa bağlı gingivitis
2. Sistemik hastalıklar tarafından modifiye edilmiş dişeti hastalıkları
3. İlaçlar tarafından modifiye edilmiş dişeti hastalıkları
4. Beslenme bozukluğu tarafından modifiye edilmiş dişeti hastalıkları

B. Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları

1. Belirli bir bakteriyel kökeni olan dişeti hastalıkları
2. Viral kökenli dişeti hastalıkları

3. Mantar kökenli dişeti hastalıkları
4. Genetik kökenli dişeti hastalıkları
5. Sistemik durumların dişeti belirtileri
6. Travmatik lezyonlar
7. Yabancı madde reaksiyonları
8. Tanımlanmamış 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 ilgili
- C. Tanımlanmamış durumlar

V. Nekrotizan periodontal hastalıklar

- A. Nekrotizan ülseratif gingivitis
- B. Nekrotizan ülseratif periodontitis

VI. Periodonsiyum Apseleri

- A. Periodontal apseler
- B. Perikronal apseler

VII. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis

- A. Kombine periodontal- endodontal lezyonlar

VIII. Gelişimsel veya kazanılmış deformiteler veya durumlar

- A. Plağa bağlı dişeti hastalıklarına /periodontitise yatkınlığı arttıran veya değiştiren lokalize dişe bağlı faktörler
- B. Dişin etrafındaki mukogingival bozukluklar ve durumlar
- C. Dişsiz kretlerdeki mukogingival bozukluklar ve durumlar
- D. Okluzal travma

Amerikan periodontoloji akademisinin'nin 1999 yılında yapmış olduğu sınıflama (2)

2017 yılında Amerikan periodontoloji akademisi ve Avrupa periodontoloji federasyonu yeni bir periodontal hastalık sınıflaması yaparak yayınlamıştır (36).

Periodontal ve peri-implant hastalıklarının ve koşullarının sınıflandırılması 2017

I. Periodontal hastalıklar ve durumlar

A. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar

1. Periodontal sağlık ve gingival sağlık
2. Gingivitis: Dental biofilm kaynaklı
3. Gingival hastalıklar: Dental biofilm kaynaklı olmayan

B. Periodontitis

1. Nekrotizan periodontal hastalıklar
2. Periodontitis
3. Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis

C. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar

1. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar
2. Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar
3. Mukogingival deformateler ve durumlar
4. Travmatik okluzal kuvvetler
5. Diş ve protez kaynaklı faktörler

II. Peri-implant hastalıklar ve durumlar

A. Peri-implant sağlık

B. Peri-implant mukozit

C. Peri-implantitis

D. Peri-implant sert ve yumuşak doku yetersizlikleri

Amerikan periodontoloji akademisi ve Avrupa periodontoloji federasyonu'nun 2017 yılında yapmış olduğu sınıflama (36)

2.3 Periodontal Hastalığın Etiyolojisi

Periodontal hastalıklar diş ve çevre dokularına patojen bakterilerin adezyon ve kolonizasyonu ile meydana gelen enflamatuvar hastalıklardır (37). Enflamasyon başlangıç aşamasında tedavi edilmeyip, ilerlerse alveoler kemik, sement ve

periodontal ligament gibi diş destek dokularında yıkım meydana gelir (38). Hastalığın ilerleyişi ve doku yıkımı doğrudan konak yanıtıyla ilişkilidir (38).

2.3.1 Plağın Rolü

Yapılan klinik çalışmalar oral hijyen prosedürleri yapılarak dişlerin temizlenmesini takiben kısa süre içerisinde bakterilerin temiz diş yüzeylerine kolonize olduğunu göstermişlerdir. Günler içerisinde ise gingivitisin mikroskobik ve klinik belirtileri belirgin hale gelir. Fakat yeterli diş temizliği ve oral hijyen prosedürleri sağlanırsa, enflamasyon gerileyerek sağlıklı duruma tekrar döner (30, 31).

Plağı oluşturan bakteriler çeşitli bakteriyel ürünleri sayesinde enflamasyon oluşumunu indüklerler. Klinik alışmalar gingivitis ve periodontitisin tedavisinde plağın önemini belirtmişlerdir (39, 40). Axelsson ve ark. 300'den fazla bireyle yaptıkları uzun süreli klinik çalışmada, profesyonel yöntemler ve evde bakım ile yapılan plak kontrolü ile 15 yıllık periyotta anlamlı bir klinik ataşman kaybının olmadığını rapor etmişlerdir (41).

Fakat her gingivitis periodontitise ilerlemez, burada plağa bağlı konağın verdiği yanıt belirleyici olmaktadır. Bu nedenle hastalığın patogenezi incelenirken multifaktöriyel bir araştırma gereksinimi ortaya çıkmaktadır (32).

2.3.2 Periodontal Hastalıkların Mikrobiyolojisi

Subgingival plak örneklerinde 800-1000 bakteri türü tespit edilmiştir. Bunların 50 kadarı periodontal patogeneizde ve doku yıkımında rol oynamaktadır (42, 43). Bu türlerin periodontal dokularda yaşayıp yıkıma neden olabilmeleri için subgingival alanda kolonize olabilmeleri gereklidir. Kolonize olabilmeleri için; periodontal dokulara tutunma, çoğalabilme, diğer türlerle yarışabilme ve konak savunma sistemlerinden korunabilme gibi özelliklere sahip olmaları gerekmektedir (40).

Gingival sulkus bakterilerin üremesi ve çoğalması için uygun bir ortamdır. Fakat bakterilerin burada kolonize olabilmeleri için çeşitli konak savunma sistemlerinden kaçabilmeleri gereklidir. Bunlar doğal bağışıklığın spesifik olmayan bir parçası olan tükürük ve DOS 'un yıkıma etkisi ile başlar. DOS ve tükürük

bakterilerin diş ve periodontal dokulara adezyonunu engelleyerek bakteriyel kolonizasyondan korunmaya yardımcı olurlar (32, 44). Ayrıca DOS ve tükürük içerisindeki bazı maddelerin bakteriler üzerinde direk olarak öldürücü etkisi vardır (32, 45).

Eğer bakteriler tükürük ve DOS'un ilk koruma mekanizmalarından kaçmayı başarır ve diş dokularına tutunursa bu durumda farklı konak savunma mekanizmaları devreye girer. Bunlar bakterilerin tutunduğu epitelin soyularak uzaklaşması, adezyonu engelleyici antikorların üretilmesi ve nötrofiller ile direk bakterilerin fagositozudur. Eğer bakteriler bağdokusu içerisine invaze olmayı başarırlarsa bu durumda, nötrofiller, makrofajlar ve B-T lenfositler gibi birçok konak savunma hücresi ile karşılaşrlar. Hastalık yapıcı bakterilerin başarılı olabilmesi için tüm bu savunma mekanizmalarından kurtulmaları gerekmektedir (32, 40).

Periodontal hastalıkta etkin rol oynayan bakterilerin birçoğu gram negatif anaerobik türlerdir. Periodontal dokuların yıkımından büyük oranda sorumlu olan bakteriler *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*), *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*) ve *Treponema denticola* (*T.denticola*)'dır (46).

P. gingivalis kronik periodontitiste sıklıkla görülen bir bakteridir ve özellikle aktif lezyonlarda ve şiddetli yıkım olan vakalarda tespit edilmiştir. Başarılı periodontal tedavi sonrasında sayıları azalırken, rekkürens gösteren bölgelerde yüksek miktarlarda tespit edilmişlerdir (47, 48). Ayrıca *P.gingivalis*'in periodontitisin çeşitli formlarında lokal ve sistemik antikor yanıtını indüklediği belirtilmiştir (49).

P.intermedia seviyelerinin çeşitli periodontitis formlarında yükseldiği belirtilmiştir (50). Kronik periodontitiste artmış *P.intermedia*'a ya karşı artmış serum antikor düzeyleri rapor edilmiştir (47). *T.forsythia* periodontal hastalıklarda yıkımın fazla olduğu bölgelerde, gingivitis ve sağlıklı bölgelere göre yüksek seviyelerde bulunmuştur. Ayrıca aktif ceplerde ve sondlamada kanama görülen bölgelerde de yüksek miktarlarda bulunmuştur (51).

A.a lokalize ve generalize agresif perodontitiste dominant bakteri olarak bilinmektedir ve agresif periodontitis için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (52). Laboratuvar ve kültür ortamlarında zor olarak üretilen *T.denticola* da periodontal hastalıklı bölgeledeki subgingival floranın %30'unu oluşturabilmektedir. Yukarıda

bahsettiğimiz bakteriler periodontal hastalıklarda subgingival plağın önemli üyeleridir (32) .

Periodontal olarak sağlıklı olan bölgelerde primer olarak fakültatif anaerob bakteriler; *Actinomyces*'ler *A. viscosus* ve *Actinomyces naeslundii* (*A.naeslundii*) ve *Streptococcus*'lar *Streptococcus sanguis* (*S.sanguis*), *Streptococcus mitis* (*S.mitis*) baskındır. Az sayıda gram negatif türler, hareketli bakteriler ve spiroketler bulunur (53, 54).

Sadece dental plağa bağlı gelişen gingivite %56 gram pozitif, %44 gram negatif türler vardır ve bunların %59 fakültatif, %41'i anaerobik mikroorganizmalardır. Predominant gram pozitif türler içinde *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *A. naeslundii*, *A. viscosus* ve *Peptostreptococcus micros* (*P.micros*) vardır. Predominant gram negatif türler içinde ise; *F.nucleatum*, *P.intermedia*, *Veillonella parvula* (*V. parvula*), *Capnocytophaga*, *Haemophilus* ve *Campylobacter* türleri bulunmaktadır (55, 56).

Kronik periodontitiste sıklıkla yüksek seviyelerde *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Treponema* ve *Eubacterium* türleri bulunmaktadır. Periodontal yıkımın aktif olduğu alanlarla pasif olduğu alanlar kıyaslandığında ise *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *T. forsythia* ve *F. nucleatum* aktif yıkım olan alanlarda daha fazla bulunmuştur (54, 57).

Agresif periodontitiste ise yüksek seviyelerde *A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *B. capillus*, *Eubacterium brachy*, *spiroketler* ve *Capnocytophaga* türleri bulunur. Agresif periodontitisin lokalize formunda ise *A.actinomycetemcomitans* primer etiyolojik mikroorganizmadır (54, 57)

2.3.3 Bakteri-Konak Etkileşiminde Bakterilerin Rolü

Enflamasyon nedeniyle meydana gelen doku yıkımında çeşitli sinyal molekülleri rol oynamaktadır. Bu moleküller subgingival mikrobiyata kaynaklı ve konak immün-enflamatuvar yanıt kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Her iki grupta göreceli olarak yıkımda etkilidir; fakat doku yıkımının büyük çoğunluğunun konak yanıtıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bakteriler enflamasyonun

başlaması ve devam etmesinde önemli role sahiptir; fakat doku yıkımının küçük bir kısmından sorumludurlar (3, 58).

- **Mikrobiyal Virülans Faktörleri**

Subgingival biyofilm, dişeti ve periodontal dokulardaki enflamatuvar yanıtı başlatır ve sürdürür. Subgingival bakteriler zararlı maddelerin salınımıyla doğrudan doku hasarına katkıda bulunurlar, fakat periodontal patogenezdaki başlıca önemleri, doku hasarına yol açan immün-enflamatuvar yanıtları aktive etmelerinden kaynaklanmaktadır. Bunu da sahip oldukları virülans faktörlerinin yardımıyla oluşturmaktadırlar (3, 58).

- Lipopolsakkaritler

Lipopolisakkaritler (LPS'ler) bir lipit bileşeni (lipit A) ve bir polisakkarit bileşeninden oluşan büyük moleküllerdir. Gram negatif bakterilerin dış membranında bulunurlar ve memelilerde güçlü immün yanıtı neden olurlar. LPS'ler, gram-negatif bakteriyel türlerde yüksek ölçüde bulunurlar ve bakterilerin yapısal bütünlüğünün muhafaza edilmesinde önemli role sahiptirler. Memelilerde bağışıklık sistemleri, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) yoluyla LPS'yi tanımak için özelleşmiştir (3, 59).

TLR-4 gram-negatif bakterilerde bulunan LPS'leri tanır ve CD14 ve MD-2 (lenfosit antijeni 96 olarak da bilinir) dahil olmak üzere birçok hücre yüzey molekülünün bir parçası olarak işlev görür. Bu CD14 / TLR-4 / MD-2 kompleksinin LPS'ler ile etkileşimi, bir dizi hücre içi olayı tetikler. Bunlar; enflamatuvar medyatörlerin (özellikle sitokinlerin) üretiminde artış ve patojenlere karşı etkili immün yanıtların geliştirilmesi için bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasıdır (örneğin, dendritik hücreler). Periodontal hastalıklarda önemli yere sahip olan *P.gingivalis* ilginç şekilde hem TLR-2 hem de TLR-4 tarafından tanınan atipik bir LPS formuna sahiptir (60, 61).

Gram pozitif bakterilerin hücre membranlarında bulunan lipoteikoik asit de immün yanıt oluşumunu uyarır fakat oluşan yanıt LPS'lere göre çok daha az seviyede gerçekleşir. Lipoteikok asit TLR-2 tarafından tanınır. Hem LPS'ler hem de lipoteikoik asit periodontal dokularda enflamatuvar yanıtı uyarır. Bu da vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olarak, kemotaksis ile enflamatuvar hücrelerin bölgeye geçişine ve lökositlerden proenflamatuvar

mediyatörlerin salınmasına neden olur. LPS'ler gingival ve periodontal dokulardaki enflamatuvar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde anahtar role sahiptirler (3, 62).

- Bakteriyel Enzimler ve Zararlı Ürünler

Plak bakterileri, doku hasarına doğrudan katkıda bulunan bir dizi metabolik ürün üretirler. Bunlar, amonyum (NH₃) ve hidrojen sülfür (H₂S) gibi zararlı ajanları ve bütirik asit ve propionik asit gibi kısa zincirli karboksilik asitleri içerir. Bu asitler DOS içeriğinde saptanabilirler ve periodontal hastalığın şiddeti ile orantılı şekilde cep içerisinde bulunurlar. Bu maddelerin konak hücreleri üzerinde kuvvetli yıkıcı etkileri vardır (örneğin, bütirik asit T hücrelerinde, B hücrelerinde, fibroblastlarda ve diş eti epitel hücrelerinde apoptosisi indükler) (63, 64).

Kısa zincirli yağ asitleri, *P. gingivalis* nedeniyle oluşan enfeksiyona doku tahribatı yoluyla yardımcı olabilir ve cep içerisinde kanamayı arttırarak besin kaynağı oluşturabilir. Kısa zincirli yağ asitleri ayrıca bağışıklık hücreleri tarafından sitokin salınımını indükler. Ayrıca LPS, IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlere maruz kalan dokularda enflamatuvar cevabı güçlendirirler (65).

Plak bakterileri, kollajen, elastin ve fibronektin gibi periodonsiyumun yapısal proteinlerini parçalayan proteazlar üretirler. Bu proteazlar proteinleri sindirerek bakterilerin beslenmesi için peptitleri oluştururlar. Bakteriyel proteazlar konak yanıtını bozarak doku bütünlüğünü tehlikeye sokar ve dokulara mikrobiyal invazyonu kolaylaştırır. *P.gingivalis* periodontal pataogenezde rol oynayan iki sınıf sistein proteazı üretir. Bunlar gingipain olarak bilinirler ve bu gingipainler immün-enflamatuvar yanıtı bozarak doku yıkımında rol oynarlar (66).

- Mikrobiyal İnvazyon

Periodontal dokulara bakterilerin invazyonu uzun süre tartışmalı bir konu olmuştur. Histolojik incelemelerde, epitelin hücreler arası boşluklarında bakteriler (koklar, filamentler ve çubuklar) tespit edilmiştir (67). *P. gingivalis* ve *A.a* gibi periodontal patojenlerin bağ dokusunda dâhil olmak üzere gingival dokulara invazyonu bildirilmiştir (68, 69). *F.nucleatum* epitel hücreleri ve konak hücreleri içerisine invazyon göstererek invaziv olmayan bakterilerinde dokulara geçişini kolaylaştırır (70). Ayrıca *A.a'* nin epitel hücrelerini istila ederek hücre içerisinde kalabildikleri rapor edilmiştir (71).

Bununla birlikte, bu bulguların klinik önemi açık değildir. Bazı araştırmacılar, subgingival bakterilerin doku invazyonunun aktif bir süreç olduğunu öne sürmüşken, diğer bazı araştırmacılar sadece bir pasif translokasyon süreci olduğunu düşünmüşlerdir (3). Bakterilerin bu şekilde dokularda invaze olabilmelerinden dolayı, sadece mekanik debritlemenin yeterli olmayacağı, ilave (ilaç, lazer uygulamaları vs) tıropatik yöntemlerin de kullanılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir (72, 73).

Bazı bakteriyel türlerinde bulunan fimbria (özellikle *P. gingivalis*) periodontal patogeneizde rol oynamaktadır. *P.gingivalis* te bulunan fimbria'nın IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımını uyardığı rapor edilmiştir (74).

Bakterilerin konak dokularda kolonize olup yaşamlarını sürdürebilmeleri için, konak savunma sistemlerinden kaçmaları veya konak savunma sistemlerini etkisiz hale getirmeleri gerekmektedir. Dokuya adezyon ve derin dokular içerisine penetrasyon konak savunma sistemlerinden ve sekresyonlarından korunmak için bakterilerin önemli virülans faktörlerindedir. Bunun dışında bakteriler konak savunma sistemlerini etkisiz hale getiren farklı virülans faktörlerine de sahiptirler. Bazı spesifik bakteriler savunma hücrelerinin fagositozunu engellemek için immunoglobulin- parçalayıcı proteaz enzimleri üretirler. *A. actinomycetemcomitans* gibi bazı bakteriler savunma hücrelerini öldüren veya baskılayan lökotosin gibi maddeler üretebilirler (75). Yine *F. nucleatum* ve *T. forsythia* lenfositlerin apoptozunu indükleyerek lenfositlerin ölümüne neden olabilmektedir (76). *P.gingivalis* epitel hücrelerden IL-8 salınımını inhibe ederek nötrofillerin ilgili bölgeye migrasyonunu engeller. Aynı zamanda *P.gingivalis* koruyucu kapsülü sayesinde konak hücresi gibi tanınarak savunma hücrelerinin fagositozundan korunmaktadır (62).

2.3.4 Bakteri-Konak Etkileşiminde İmmünolojik Faktörler

İnsan vücudu doku ve organlara hasar verme eğilimi taşıyan bütün organizmalara ve toksinlere karşı savunma yeteneğine sahiptir. Bu yeteneğe bağışıklık ya da immünite denir. Enflamasyonun başlamasını takiben doğal ve kazanılmış (adaptif) immün sistem harekete geçer (77).

Doğal immün sistem, ilk savunma hattını oluşturur ve konağın kendisinden olmayan bir maddeyi yabancı olarak algılamasını sağlayan ve ondan kurtulmak için harekete geçirdiği çeşitli savunma mekanizmaları olarak tanımlanır. Ayrıca enflamatuvar cevabın başlamasında, ilerlemesinde ve sınırlandırılmasında da doğal immün sistem önemli rol oynar (78). Doğal immün sistem, çeşitli enflamatuvar sitokinler, kemokinler ile fagositik ve doğal öldürücü hücrelerin ortama salınması ile kendini gösterir (79).

Kazanılmış immün sistem ise belirli organizmalara ve toksinlere karşı spesifik antikorları ve duyarlı lenfositleri hazırlayan bir sistemdir. Bu sistemde antijene özgül T ve B lenfositler birincil rol oynar. T lenfositler farklılaşarak; antijen sunan, yardımcı ve sitotoksik T lenfosit olarak görev yapabilirler. B lenfositler ise hücre dışı mikroorganizmaları yok edebilmek için immünglobulinleri salgırlar (80). Doğal immünite, antijenin (mikrobiyal penetrasyonun) karşılaşıldığı bölgede ve yakınında meydana gelirken, kazanılmış immün cevap dalak ve lenf nodları gibi ikincil lenfoid dokularda gerçekleşir. Bu olaylarla birlikte konağın kontrolü altında doku yıkımı süreci başlamış olur (80).

Enfeksiyonun başlaması ile birlikte damarsal değişiklikler olur ve kompleman sistem aktivasyonu gerçekleşir. Kompleman sistemi aktive olunca, birer anaflatoksin olan C3a ve C5a'yı üretir. Anaflatoksinler, mast hücrelerinin ve lökositlerin degranüle olmasını sağlayarak, vasküler değişiklikleri dolaylı olarak tetiklerler. Enflamasyon ilerledikçe, dişeti bağdokusunda mast hücrelerinin sayısı artar. Mast hücreleri uyarıldıklarında IL-4 ve IL-6, transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF β)'yı yapısal olarak kopyalarlar. İnterferonların, IL-6 ve IL-1 ve diğer sitokinlerin kopyalanmasını indüklerler. Bu uyarımlar sonucu endotelial hücrelerden kemokinler ve selektinler salınırlar. Bu işlem lökositlerin göçü için oldukça önemlidir (81).

Kompleman sistemi ve bakteriler yoluyla stimüle olan makrofajlar, TNF, IL-1 ve nötrofil kemotaksisine yol açan IL-8'i ortama salırlar. Bu kombine etkiler nötrofillerin damarlardan ilgili bölgeye göç etmesine neden olur. Nötrofil göçünün kompleman sisteminin ürünü olan C5a, makrofaj kaynaklı IL-8 ve bakteriyel peptitlere karşı geliştiği düşünülmektedir. Nötrofillerden salınan elastaz, kollajenaz, katepsin G, reaktif oksijen türleri ve plazmin lokal doku yıkımlarına neden olur (82).

Makrofajlar, antijenlere ve mikroorganizmalarla ilişkili diğer ajanlara karşı sitokin salgırlar. Bu sitokinler iltihabi yanıtı ve spesifik immün cevabı güçlendirerek doku yıkımını indükler. Doku yıkımı, direk olarak makrofajlardan salınan sitokinler yoluyla olabileceği gibi, indirek olarak fibroblast gibi hücrelerden doku yıkıcı enzimlerin salınımını uyararakta meydana gelebilir. Ek olarak makrofajlar prostaglandin-E2 (PGE2) ve IL-1 β salgılar ve kemik yıkıcı osteoklast hücrelerini uyararak kemik yıkımına neden olurlar (83).

İmmünopatolojinin önemli hücrelerinden olan nötrofiller periodontal enflamasyonda savunma görevi yaparlar. Nötrofiller bakteriler ile karşılaşması sonucu keratinosit, fibroblast ve endotel hücrelerine zarar verir. Nötrofiller proteazları da içeren çeşitli lizozomal enzimleri sentezleyip ortama salarlar. Salınan bu doku yıkıcı enzimler, iltihabi mediatörler ve kemik yıkıcı lipidler ataşman kaybına neden olurlar (84). Agresif periodontitiste meydana gelen hızlı ve şiddetli yıkımda nötrofil hiperaktivitesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (85).

Periodontal hastalıklardaki doku yıkımını kısaca özetleyecek olursak: Mikrobiyal antijenler ve bunların virülans faktörleri konakta hızlı bir iltihabi ve immün yanıt oluşumuna neden olur. Konak bu mikrobiyal ürünlere karşı matiks metalloproteinazlar (MMP), sitokinler, kininler üreterek ve kompleman sistemini aktive ederek cevap verir. Bu mediatörlerin bir kısmı periodontal dokunun yıkımına neden olmaktadır (86).

2.4 Periodontal Hastalığın Histopatolojisi

Periodontal hastalıklarda meydana gelen patolojik süreç mikrobiyal dental plağa bağlı oluşan enflamasyon ve enflamasyona bağlı konağın verdiği yanıt arasındaki ilişkiye bağlıdır. Uzun yıllar boyunca periodontal hastalık patogenezi ile ilgili yapılan birçok çalışmaya göre; mikrobiyal dental plakta bulunan bakterilerin periodontal dokularda enflamatuvar yanıtı neden olan en önemli etiyolojik ajan olduğu anlaşılmıştır (30, 38) .

Doku yıkımı konağın verdiği yanıtla direk olarak ilişkilidir (38, 87). Page ve Schroeder periodontal hastalıkların gelişimini incelemek için yaptıkları çalışmada hastalığın gelişimini klinik ve histopatolojik olarak incelemişler ve hastalık gelişiminde dört evreden bahsetmişlerdir (87).

Bunlar; başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşik lezyon, ileri lezyondur. Başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken dönem klinik ve histopatolojik özellikleri tanımlarken, yerleşmiş lezyon kronik gingivitisini tanımlamaktadır. İlerlemiş lezyon ise periodontitisin klinik ve histopatolojik özelliklerini tanımlar ve bu evre gingivitisten periodontitise geçiş evresidir (87).

Başlangıç lezyonu mikrobiyal dental plak birikimi sonrası 2-4. günlerde görülür ve plak oluşumuna bağlı gelişen akut enflamatuvar bir yanıttır (88, 89). Klinik olarak bulgu vermez (30). Lezyon dişeti oluğu bölgesinde sınırlıdır ve bağ dokusunun en koronal bölümü ve birleşim epitelinin bir kısmı etkilenmiştir. Histolojisinde venlerde, kapillerde, arteriollerde genişleme izlenir. Damar geçirgenliğinde ve dişeti oluğu sıvısı miktarında artış mevcuttur. Sulcular epitel ve birleşim epitelinin altındaki damarlardan birleşim epiteli ve dişeti oluğu sıvısına nötrofil göçü meydana gelir. Bağ dokusunun %5-10'luk kısmı enflamasyondan etkilenmiştir ve etkilenen bağ dokusunda yıkımlar mevcuttur (88-90).

Erken lezyon mikrobiyal dental plak birikimi sonrasında 4-7. günler arasında oluşur. Başlangıç lezyonundaki tablo daha da şiddetlenmiştir. Mononükleer lökositlerin sayısında artış vardır. Lezyon bölgesinde makrofajlar ve T lenfositler (%75) sayıca baskındır. Plazma hücreleri az sayıda görülmektedir. Bağ dokusunun %15'lik kısmı etkilenmiştir ve lezyon bölgesinde kollajenin %60-70'lik kısmı yıkılmıştır. Kollajen yıkımı sonrası yıkım bölgesine sulkular ve birleşim epiteli proliferer olur. Klinik tabloda ise dişetlerinde ödem, eritem ve sondlamada kanama gözlenir (30).

Yerleşik lezyon plak birikimini takiben 2-3. haftada oluşur. Lezyonda baskın hücreler B lenfositler ve plazma hücreleridir. Akut enflamasyonun semptomları görülmektedir fakat kemik yıkımı yoktur. Bağ dokusunda ise yıkım devam etmektedir. Birleşim epitelinin apikale migrasyonu vardır, bazı bölgelerde birleşim epiteli incelmış yer yer devamlılığı kaybolmuştur. Cep formasyonunun erken bulguları gözlenir. Diş etleri klinik olarak ödemli, kanamalı ve kırmızı mavi renkte görülür (91, 92). Yerleşik lezyon evresi bazen çok uzun süreler boyunca ilerlemeden kalabilir ya da artan birikimlerinde etkisiyle ilerleyip ilerlemiş lezyona dönüşür (92). Albander ve ark. yapmış oldukları çalışmada yerleşik lezyondan ilerlemiş lezyona geçiş aşaması için 6 aydan daha uzun bir süre gerektiğini belirtmişlerdir (93).

İlerlemiş lezyonda yerleşik lezyonunun tüm bulguları mevcuttur. İlave olarak alveoler kemik ve periodontal ligamante yıkım nedeniyle cep formasyonu görülür. Cep epitelinde ülserasyonlar görülür ve epitelin altındaki bağ dokuda da kollajen yıkımı devam etmektedir. Bu safhada hastalık aktif ve pasif dönemler şeklinde devam eder (94, 95).

2.5 Gingivitis

Gingivitis mikrobiyal dental plak birikimine bağlı doku cevabı nedeniyle oluşan dişetin enflamatuvar bir hastalığıdır (96). Periodontal hastalıklardan en sık görülenidir ve toplumda her yaş grubunda görülebilmektedir (97).

Sağlıklı dişetinde bağ dokusu ve birleşim epitelinde çok az miktarda lökosit izlenir. Birleşim epiteli düzgün yapıda ve gingival sulkus sık bir yapıdadır. Retepeg yapıları izlenmez. Kollajen fibril demetleri düzenli ve bozulmamıştır. Çok az miktarda plak vardır ve plak içerisinde çoğunlukla gram (+) aerob bakteriler vardır. Sağlıklı durumda bile dişetinde az miktarda enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülebilir (92).

Gingivite ise mikrobiyal dental plağa verilen doku cevabı sonrasında; enflamasyona bağlı damarlanma artışı ve dişetlerinde kırmızı mavi renk değişimi, dişeti kenarında doku bütünlüğünün ve bıçak sırtı formun bozulması ve sondlamada kanama görülmektedir. Plak ve diştaşı formasyonu görülür ama radyografik olarak krestal kemik kaybı gözlenmemektedir (3). Histolojik incelemede enflame dişeti epitelinde ülserasyonlar görülür. Enflamatuvar sitokinlerin etkisi nedeniyle epitelin bariyer ve koruma görevinde bozulmalar oluşur. Ülsere alanlarının tamiri epitelin proliferatif ve rejeneratif aktivitesine bağlıdır. Fakat bu aşamada hastalık geri dönüşümlü fazdadır ve oral hijyen sağlanıp, plak birikimleri uzaklaştırıldıktan sonra klinik bulgular iyileşerek dişetleri sağlıklı forma geri dönmektedir (39, 98-100).

Gingivite neden olan mikroorganizmalar incelendiğinde gram negatif anaerobik bakteriler ve gram pozitif fakültatif anaerobik bakterilerin eşit oranda rol aldığı anlaşılmıştır. Gram negatif bakteriler arasında *P.intermedia*, *F.nucleatum*, *Veillonella parvula* (*V.parvula*), *haemophilus* ve *campylobacter* türleri yer alır; gram pozitif bakteriler arasında ise *Streptococcus mitis* (*S.mitis*), *Streptococcus sanguinis*

(*S.sanguinis*), *Actinomyces naeslundii*(*A.naeslundii*), *Actinomyces viscosus* (*A.viscosus*) ve *Peptostreptococcus micros* (*P.micros*) yer alır (101, 102).

1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin yaptığı sınıflamaya göre; gingivitis sadece dental plakla ilişkili olabileceği gibi farklı sistemik durumlar (hamilelik, puberte, hamilelik, immün sistem hastalıkları) ile de modifiye olabilmektedir (4, 103). Ayrıca gingivitis fungal, viral ve genetik kaynaklı da olabilmektedir (99, 104, 105). Sistemik hastalıkların bulgusu olarak ve travmatik lezyonlarla ilişkili görülen gingivitis tipleri de mevcuttur (32, 96, 106). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, spesifik IL-1 genotipinin de gingivitise yatkınlığı artırdığını göstermiştir (107). Bununla beraber çeşitli antibiyotikler, NSAID.'lar, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, fenitoin gibi ilaçlar ve çeşitli beslenme bozuklukları da gingival enflamasyonu etkileyebilmektedir (4, 108). Tüm bunlara ilave olarak fiziksel stres, lösemi, AIDS ve çeşitli immün yetmezlik durumları gingivitis oluşumunu etkileyebilmektedir (4).

2.6 Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis diş destek dokularının mikrobiyal dental plak içerisindeki mikroorganizmalara karşı dokunun verdiği enflamatuvar yanıtla başlayan; hastanın dişeti biyotipiyle de alakalı olarak patolojik cep formasyonu, dişeti çekilmesi veya her ikisinin oluşumu ile birlikte, diş destek dokularında yıkıma neden olarak; diş kaybı, çiğneme fonksiyonları ve estetik problemlere yol açan enflamatuvar bir hastalıktır (3).

Tedavi edilmemiş kronik periodontitiste klinik olarak;

- Supragingival- subgingival plak ve diştaşı
- Dişetinde şişlik, kızarıklık, stipling yapısında bozulma
- Dişeti marjiniinde bozulmalar
- Cep formasyonu
- Ataşman kaybı (horizontal ve vertikal)
- Kemik kaybı
- Furkasyon defektleri
- Dişlerde mobilite ve patolojik migrasyon
- Diş kayıpları görülebilir (3).

Kronik periodinititis genellikle ağrısız bir hastalıktır. Bu nedenle hastalar hastalığı fark etmeden uzun yıllar boyunca tedavi edilmeden kalabilir. Hasta şikayetleri genelde dişetlerinde kanama-kaşıntı, dişlerde sallanma ve açığa çıkan kök yüzeylerinde hassasiyet şeklinde olmaktadır. Nadir olarak lokalize ağrı ve çeneye yayılan ağrılar vardır (1-3). Akut ağrı sadece patolojik cebin çeşitli nedenlerde tikanarak periodontal apse oluştuğu durumda görülmektedir. Tüm bu klinik bulgulara ilave olarak radyografide de çeşitli derecelerde kemik kayıpları tespit edilebilir (1-3).

Kronik periodontitis lokalize ve generalize olmak üzere iki grupta tanımlanır. Etkilenmiş dişlerin sayısı tüm dişlerin %30 undan az ise lokalize kronik periodontitis, %30 undan fazla ise generalize kronik periodontitis grubuna girer. Fakat hastalık genel olarak generalize seyirlidir (1-3). Generalize ve lokalize formu da kendi içinde ataşman kaybına göre üç gruba ayrılır (3);

- Hafif klinik ataşman kaybı 1-2 mm
- Orta klinik ataşman kaybı 3-4 mm
- Şiddetli klinik ataşman kaybı 5 mm ve daha fazlaysa.

Kronik periodontitisin başlaması, ilerlemesi ve şiddetinde lokal faktörler, sistemik faktörler, çevresel ve genetik faktörler olmak üzere 4 ana faktör rol oynar.

- **Lokal faktörler**

Plak fomasyonu hastalığın ilerleyişinde büyük öneme sahiptir. Supra ve subgingival diştışları plak retansiyonu için en önemli plak retansiyon alanlarıdır. Diğer etkenler olarak; subgingival çürükler, çapraşık dişler, hatalı ve uygunsuz yapılmış restorasyon ve protezler, dişle üzerindeki yivler ve oluklar sıralanabilir (3).

- **Sistemik faktörler**

Kronik periodontitis sadece lokal sınırlı bir hastalık olmayıp çeşitli sistemik bozukluklarla da ilişkilidir: Haim – Munk sendromu, Papillon lefevre sendromu, Ehler – Danlos sendromu, Kindler sendromu, Cohen sendromu (3). Bozulmuş immün cevaba neden olan hastalıklar da kronik periodontitis ile ilişkilidir.

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inme ve akciğer hastalıkları da kronik periodontitis ile ilişkili bulunmuştur (3).

- **Çevresel Faktörler**

Sigara ve fizyolojik stres periodontitisle ilişkili çevresel faktörlerdir. Sigara generalize kronik periodontitisin gelişimi ve ilerlemesinde major risk

faktörlerindendir (3). Günde 10 taneden fazla sigara içen hastalarda içmeyen hastalara göre hastalık ilerleme hızı daha yüksek bulunmuştur (109).

- **Genetik Faktörler**

Kronik periodontitis başlaması ve ilerlemesi sistemik durum ve konağın immün yanıtıyla alakalıdır. Bu iki durumun oluşmasında da genetik faktörler etkilidir. Tek nükleotid polimorfizmi ve genetik varyasyonlar doğal ve kazanılmış immünitede direk olarak etkilidirler (3).

Yapılan çalışmalarda aynı aile bireylerinde farklı jenerasyonlarda bile periodontal yıkım miktarları arasında ilişki bulunmuş, bu nedenle periodontal hastalığa yatkınlıkta genetik bir temelin varlığından bahsedilmiştir (110).

2.7 Sitokinler

Sitokin terimi, hücre anlamına gelen "kytos" ve hareket anlamına gelen "kinesis" kelimelerinin birleşiminden meydana gelir (111). Sitokinler, hücreler arası mesaj iletiminde görevli peptit mediatörleri olarak tanımlanmaktadır. Sitokinler enflamasyon ve konak bağışıklığına etkin olarak katılan küçük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Hücreler arasında sinyal ve bilgi iletiminde etkin görevleri vardır. Bu moleküller, konak bağışıklık sistemi ve konağın enflamatuvar yanıtının şiddetini ve süresini belirlerler. İltihabi olaylar ve yara iyileşme mekanizmalarını yönetir ve yönlendirirler (112, 113).

Enfeksiyöz hastalıklarda, hücreler arası etkileşim ve immün yanıtın oluşmasında bu çözümler moleküllerin önemli rolü vardır. Sitokinlerin genel olarak kanda dolaşım halinde bulunmadıkları görülmektedir. Ancak mikroorganizmaların etkisiyle lenfoid olmayan organlardan salınan sitokinler sistemik dolaşımda bulunabilmektedir. Sitokinler lökosit ve diğer hücre hareketlerine, farklılaşmalarına ve gelişmelerine katkı yaparak konağın zarar verici etkenlere ve antijenlere karşı cevaplarını düzenledikleri bilinmektedir (114).

Genelde uyarılmış hücrelerden salınırlarken, normal istirahat halindeki hücreler de sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Antijen uyarımı sonucu aktive olan B ve T hücreleri de sitokin salgılamaktadırlar. Bir tek sitokin bile farklı birçok hücrenin farklılaşma ve gelişmesini uyarabildiği görülmüştür. Bir sitokin farklı hücrelerde farklı etkilere neden olabilmektedir (114). Sitokinlerin kendi aralarında

kompleks bir etkileşim sistemleri vardır. Aynı hücreden salınan iki farklı sitokin aynı etkiyi gösterebilirken, farklı hücrelerden salınan iki farklı sitokin de aynı etkiyi gösterebilirler. Bazı durumlarda da aynı hücreden salınan farklı sitokinler antagonist etki gösterebilirler (115).

Kemokinler, enflamatuvar hücreleri uyaran kemotaktik sitokinlerdir. Epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar, osteoklastlar, makrofajlar, PMNL'ler, monositler ve mast hücreleri gibi periodonsiyumun çeşitli hücreleri tarafından üretilebilirler. Bazı kemokinler kemik öncü hücrelerinden osteoklastların farklılaşmalarını uyararak enflamasyona bağlı kemik yıkımında rol oynarlar. Ayrıca nötrofillerin ilgili bölgeye migrasyonunu uyarırlar. Bu nedenle periodontal bölgede kemik yıkımının engellenmesinde rolleri olduğu düşünülmektedir (116).

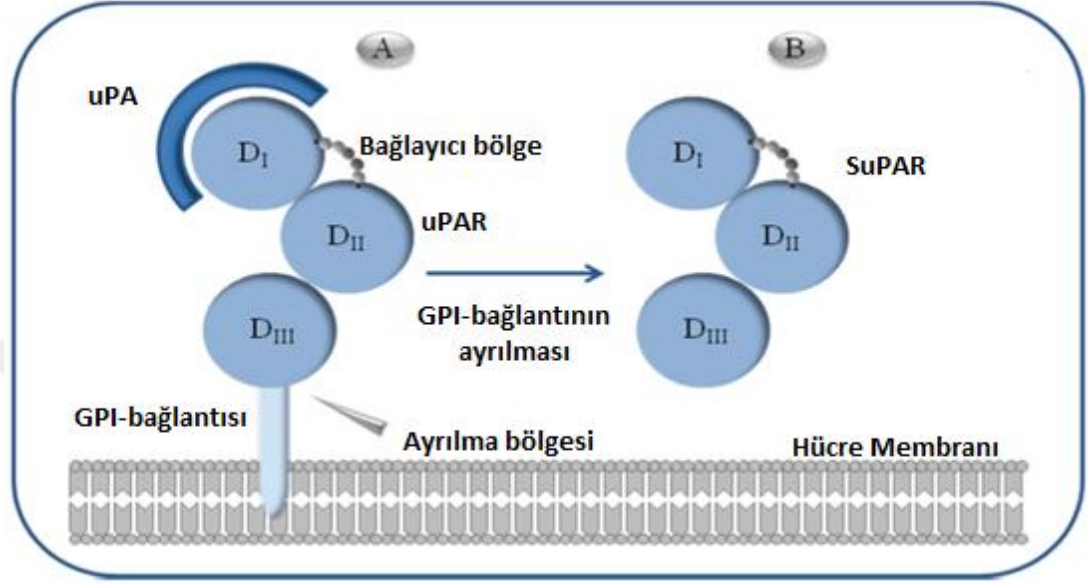
Fizyolojik koşullarda, antiinflamatuvar sitokinler ve bunların resöptörleri proinflamatuvar yanıtı kontrol ederek, enflamasyonun düzenlenmesinde rol oynarlar (117).

Dişeti oluğu sıvısındaki sitokinlerin varlığı ilk olarak Charon ve ark. tarafından belirlenmiştir (118). Periodontitisteki önemli sitokinlerden olan IL-1 in dişeti oluğu sıvısındaki aktivitesini ise ilk olarak Mergenhangen ve ark. tarafından rapor edilmiştir (119, 120). DOS' da bulunan ve periodontitis için önemli diagnostik belirteçler olarak IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α ilk incelenen sitokinler olarak bilinmektedir (121).

2.7.1 Çözünabilir ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR)

Fibrinolitik sistem plazminojen ve plazminden oluşmaktadır. Plazminojen inaktif bir proenzimdir, plazmin ise plazminojenin aktifleşmesi ile ortaya çıkan bir enzimdir. Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (PA), u-PA spesifik reseptörüne (u-PAR) bağlanarak plazminojen aktivasyonunu artırmaktadır (122). uPAR monosit, makrofaj gibi lökositlerden, nötrofillerden, aktive T hücrelerinden, bağ doku hücrelerinden ve epitelyal hücrelerden eksprese edilmektedir (123). Enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak, lökositlerde uPAR miktarı artar, u-PA'nın u-PAR'a bağlanması ile ekstrasellüler matriksin proteolizi olur ve hücre migrasyonu etkinleşir. u-PAR ise ekstrasellüler matrikste integrinlerle etkileşerek, hücre migrasyonunu ve adezyonunu artırır. İntegrinlere bağlanma, intrasellüler sinyal artışına neden olur ve

bunun sonucunda hücre farklılaşması ve proliferasyon artışı meydana gelir. Enflamatuvar uyarı sonucu kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi bazı proteazlar salınır ve salınan bu proteazlar, hücre yüzeyinden dolaşıma u-PAR salınmasına ve çözünebilir form olan SuPAR oluşumuna neden olurlar (124).



Şekil 1: SuPAR Proteinin Yapısı (125)

A: uPAR bir glikozil fosfatidil inozitol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır. uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.
B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra SuPAR oluşumu.
uPA: ürokinaz plazminojen aktivatörü
uPAR: uPA reseptörü
SuPAR: Çözünebilir uPAR

Çözünür uPAR (SuPAR) immün sisteminin "aktivasyon" seviyesine bağlı olarak çeşitli konsantrasyonlarda idrar, plazma, kan, serum, bronkoalveoler lavaj sıvısı, perikardiyal, plevral, peritoniyal sıvılarda, beyin omurilik sıvısında bulunur ve ölçülebilir fakat çalışmaların çoğu kanda yapılan SuPAR düzeyleri ile ilgilidir. Vücuttaki diğer organik sıvılarda yapılmış çalışma sayısı çok azdır (126-128).

SuPAR'ın vücutta çok önemli fonksiyonları vardır. SuPAR kemotaktik özelliğe sahiptir ve bu özellik ile nötrofil ve monosit gibi enflamatuvar hücrelerin migrasyonunu ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu sağlar. Sonuç olarak, sadece patolojik durumlarda değil birçok fizyolojik durumda hücrelerin adhezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve farklılaşması gibi immünite ile ilgili fonksiyonların potent bir düzenleyicisi olarak görev almaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda hücreler arası sinyal iletiminde de görev aldığı gösterilmiştir (125).

Yüksek SuPAR seviyeleri, immün ve enflamatuvar sistemin aktivasyonunun işaretçisi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli enflamasyon parametreleri de (IL-6, CRP ve prokalsitonin gibi) SuPAR düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (129).

Bazı hastalıklarda yükselmesi enflamatuvar yanıtın derecesini gösterirken, bazı hastalıklarda ise hastalığın gidişatı ve prognozu hakkında fikir sahibi olunmasını sağlar. SuPAR düzeyinin, enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda arttığı, pnömoni ve pürülan menenjit gibi bazı hastalıklarda ise sağ kalımı öngörebildiği çalışmalarda bildirilmiştir (130). Rasmussen ve ark. nın yaptığı çalışmada HIV enfeksiyonuna sahip hastalarda SuPAR düzeylerindeki artışın, artmış myokard infarktüsü riskine neden olduğu ve yüksek SuPAR düzeylerinin sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü olduğundan bahsedilmiştir (131). Bu çalışmayı destekler nitelikteki diğer bir çalışmada, aktif pulmoner tüberküloz hastalarında yüksek SuPAR seviyelerinin düşük sağ kalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir (132). Rabna ve ark. ise çalışmalarında aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek SuPAR seviyelerinin tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığını rapor etmişlerdir (133). Kronik periodontitisle benzer patogeneze sahip çeşitli kronik enflamatuvar hastalıklarda da SuPAR seviyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (123, 134, 135). Romatoid artrit (RA) eklemlerde iltihaba, şişmeye ve sinoviyal dokunun tahribatına yol açan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (134). RA hastalarının sinoviyal sıvılarında artmış SuPAR aktivitesi ve SuPAR ekspresyonu rapor edilmiştir (136). En yüksek plazma SuPAR konsantrasyonuna, RA'lı hastalarda yüksek sayıda nötrofil bulunan enflamatuvar eksüdalarda rastlanılmıştır (123). Toldi ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada plazma SuPAR seviyelerinin RA'lı hastalarda sağlıklı hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (137).

SuPAR'a serumda birçok çalışmada bakılmıştır fakat literatürde tükürükte SuPAR seviyelerinin değerlerdirildiği sadece iki çalışma bulunmaktadır (138, 139). SuPAR'ın seviyelerinin tükürükte değerlendirildiği ilk çalışmada sağlıklı 20 hastada serum ve tükürük SuPAR, CRP değerleri ve vücut kitle indeksi değerlerine bakılmıştır. Fakat SuPAR'ın serum ve tükürük konsantrasyonları arasında korelasyon bulunamamıştır. Aynı şekilde SuPAR'ın CRP ve vücut kitle indeksi ile arasında herhangi bir korelasyonu bulunamamıştır (138). İkinci çalışmada kronik perodontitisli ve periodontal sağlıklı genç bireylerde serum ve tükürük SuPAR

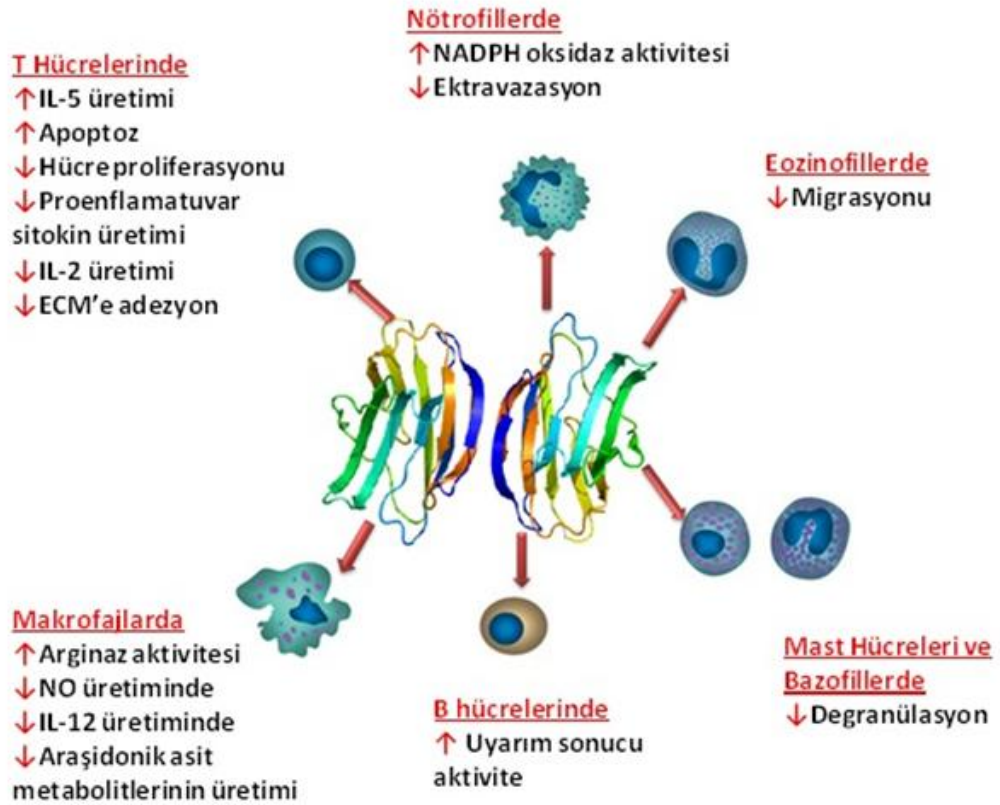
seviyeleri değerlendirilmiştir. Tükürük SuPAR seviyeleri kronik periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur fakat serum SuPAR seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (139). Çalışmamız farklı periodontal hastalıklarda tükürük ve DOS SuPAR seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

2.7.2 Galectin-1

Galectinler memelilerde bulunan protein ailelerindedir ve pozitif ve negatif olarak hücre ölümlerinin düzenlenmesinde görevlidirler (12, 140). Galectin ailesi galectin-1, -2, -3, -7, -8, -9, and -12'den oluşmaktadır. Galectinler sitozol ve hücre membranında tespit edilebilmektedir ve diğer sitoplazmik ve nükleer proteinler arası protein-protein etkileşimleriyle hücre içi sinyal yollarını düzenleyerek hücre fonksiyonların düzenlenmesinde de görev alırlar (13). Güncel araştırmalar galectinlerin çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde, enflamatuvar yanıt oluşumunda, tümör gelişimi ve ilerlemesinde, sinirsel dejenerasyon, ateroskleroz, şeker hastalığı ve yara onarımı gibi durumlarda önemli role sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle galectinlerin enflamatuvar hastalıklar, kanserler ve diğer bazı hastalıklarda terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (13).

Galectin ailesinin bir üyesi olan galectin-1 T lenfosit, B lenfosit, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dentrik hücreler, endotel hücreler ve fibroblastlardan salınan anti-enflamatuvar bir sitokindir (14, 15). *In vitro* çalışmalarda galectin -1'in IL-8 ve TNF- α stimülasyonu ile insan lenfosit ve nötrofillerinin migrasyonunu engellediği gösterilmiştir (16, 17). Benzer şekilde yapılan *in vivo* bir çalışmada rekombinant galectin-1 uygulamasının peritoneal enfeksiyonda nötrofillerin enfeksiyon bölgesine ekstrasvazasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (141). Aynı zamanda galectin-1 aktive T hücrelerini apoptoza götürerek anti-enflamatuvar etki göstermektedir (18). Galectin-1 lökosit yüzeyinden L-selectin ve β 2-integrin ekspresyonunu uyararak anti-migratör etki göstermektedir (17, 141). Alerjik konjunktivit oluşturan fare modellerinde yapılan bir çalışmada da rekombinant galectin-1 uygulamasının IL-4, IL-13 ve eotaxin salınımını inhibe ederek plasma Ig-E seviyeleri ve hastalık şiddetini azalttığı gösterilmiştir (142). Yine kronik enflamatuvar hastalık olan artritte galectin-1 yardımcı T hücrelerinden IL-1 β , IFN- γ ,

TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımı azaltmıştır (143). Atipik dermatitte uygulanan rekombinant galectin-1 eosinofil ve nötrofillerin migrasyonunu engelleyerek hastalıkta görülen semptomları azaltmıştır (144). Deneysel RA modelinde rekombinant galectin-1 uygulaması Th-1 hücrelerinin apoptozunu uyularak ve Th-2 fenotiplerinden birine olan immün yanıtı değiştirerek antiinflamatuvar etki göstermiştir (143). Yapılan bu çalışmada RA'lı farelere rekombinant galectin-1 verilerek klinik semptomlar değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda kontrol grubuna göre arka ayak eklemdeki ödem miktarında ve hastalık ilerleyişinde anlamlı azalma rapor edilmiş ve hastalık üzerinde iyileştirici etkisi bildirilmiştir (143). Rabinovich ve ark. yaptıkları çalışmada RA'lı hastaların eklem stromalarında galectin-1 seviyelerinin normal seviyeden daha az olduğu tespit edilmiştir. Galectin-1 seviyesinin az olması nedeniyle de T hücre aracılı immün hasarın daha fazla olabildiği belirtilmiştir (145).



Şekil 2: Galectin-1'in immün sistem hücreleri üzerine etkileri (146)

2.7.3 TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa)

TNF- α monosit ve makrofajlar tarafından üretilen polipeptit yapıda bir sitokindir. Farklı hücreler üzerinde immün ve enflamatuvar olaylarda düzenleyici etki gösterir (147). Periodonsiyumda; monositler, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, gingival fibroblastlar, periodontal ligament fibroblastları, epitelyal hücreler, endotelial hücreler, osteoblastlar gibi birçok kaynaktan üretilebilirler (148). TNF- α dişeti fibroblastlarını uyararak fibroblastlardan kollajenaz üretimine neden olarak yumuşak doku ve osteoklastları uyararak sert dokuda yıkıma neden olur (148). Ayrıca monositleri stimüle ederek IL-1 β ve platelet aktive edici faktör üretimini stimüle eder (149).

TNF- α indüksiyonu, prostaglandinleri üreten siklooksijenazlar gibi sekonder medyatörleri ve kemotaktik sitokinler olarak rol oynayan kemokinlerin üretimini uyararak immün cevapta multipotent bir düzenleyici olarak rol oynar (150). İmmün sistemdeki çeşitli işlevlerinden dolayı TNF- α 'nın ateroskleroz, kaşeksi, otoimmün hastalıklar, organ transplantının reddi, gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol alabileceği öne sürülmüştür (151, 152). TNF- α , eklemlerdeki ve diğer dokulardaki enflamatuvar hastalıklarının patogeneğinde de önemli roller oynar (153).

TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlere enfekte dişetinde ve periodontitisli hastaların DOS'larında yüksek miktarda rastlanması; bu sitokinlerin periodontal doku yıkımından sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur (154-156). Kronik periodontitiste bu sitokinleri inhibe eden reseptörlerin etkilerini değerlendiren bir çalışmada kemik rezorpsiyonunda %60, osteoklast formasyonunda ise %67 azalma olduğu tespit edilmiştir (157). Yine başka bir çalışmada deneysel periodontitis modelinde, IL-1 ve TNF- α antagonistlerinin papiller enjeksiyonu sonucunda kemik kaybında kontrol grubuna oranla %50 azalma gözlenmiştir (158).

2.8 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS hem fizyolojik bir sıvı, hem de periodontal cep içerisine dişeti kan damarı pleksuslarından sızan enflamatuvar bir eksudadır (159). Periodontal bağ dokusu yüksek oranda vaskularizasyon göstermekte ve DOS esas olarak mikrovasküler sızıntıdan kaynaklanmaktadır. Birleşim epitelindeki ve bazal membrandan sızan kanın moleküler ve hücreli bileşenleri sulkusa ulaşmakta ve

böylece diş eti oluşu, DOS ile yıkanmaktadır. DOS çok küçük hacimlerde, mikrolitre (μl) seviyelerinde ölçülebilmektedir. Sağlıklı durumda DOS miktarı oldukça azdır. Periodontal dokulardaki enflamasyona bağlı olarak DOS hacimlerinde artış meydana gelmektedir. Bu akış sağlıklı durumda sıg cepler için 3-8 $\mu\text{l/saat}$, orta düzeydeki periodontal ceplerde ortalama olarak 20 $\mu\text{l/saat}$ ve ileri düzeyde etkilenmiş periodontal ceplerde 137 $\mu\text{l/saat}$ olarak tespit edilmiştir (44). DOS akış miktarı ve hızı dokudaki enflamasyon derecesinden ve cep epitelindeki ülsere alanların yaygınlığından etkilenmektedir. Ayrıca DOS akışı mekanik stimülasyon, sigara, hormonlar, periodonsiyumdaki enfeksiyon ve periodontal tedavi gibi faktörlerden de etkilenmektedir. DOS miktarı genellikle sabah 6 ile akşam 10 arasında artış gösterip daha sonraki saatlerde düşme eğilimindedir (160).

Sağlıklı dişetinde transuda özelliği gösteren DOS, enflamasyon varlığında ise enflamatuvar eksuda özelliği göstermektedir (160). DOS miktarı ve içeriğinin analiz edilmesi, periodontal hastalıkla alakalı biyomarkırların tespitinde ve bunların konak-mikroorganizma etkileşimindeki rolünü belirlemede büyük öneme sahiptir. Periodontal cep içerisinde enzimlerin ve antimikrobiyal ürünlerin bakteriyel kolonizasyon bölgesine taşınması yanı sıra DOS akışı sayesinde, bakterilerin ve metabolik yan ürünlerinin ve toksinlerinin diş eti oluşunda seyreltilmesi sağlanır. DOS serumdaki immün sistemin birçok anahtar molekülerini (antikorlar ve kompleman bileşenleri) ve hücresel (plazma hücreleri ve nötrofil) bileşenlerini taşır. DOS içerisindeki antikör seviyeleri lokal ve sistemik yanıtın bir birleşimidir. DOS'ta ayrıca Ig'lerde bulunmaktadır. Ağızdaki antikörlerin kaynağını DOS ve tükürük oluşturmaktadır (159).

DOS'un toplanması non-invaziv ve kısmen basit bir işlemdir. DOS araştırmacılara periodontal dokulardaki enflamatuvar durumunun bölgeye özgü bilgisini verdiği için DOS örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi araştırmacılar için oldukça önemlidir. DOS'un toplanmasında farklı teknikler kullanılabilir. Bu teknikler başlıca üç gruba ayrılmaktadır;

- 1- Diş eti oluşu yıkama metodu,
- 2- Kapiller tüpler veya mikro pipetler ile toplama,
- 3- Emici kâğıt şeritler-paper pointler (160, 161).

Dişeti oluşu yıkama metodunda; oluşa belirli bir süre sabit hacime sahip izotonik tuz çözeltisi uygulanır. Daha sonra çözelti enjektör ile aspire edilerek örnekleme tüplerine boşaltılır (160, 161). Bu yöntem hem zahmetli olması hem de verilen çözeltinin tamamının aspire edilememesi gibi dezavantajları olduğu için günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır (3).

Kapiller tüpler veya mikro pipetler ile toplama yönteminde; örnek alınacak bölge izole edilip kurutulduktan sonra çapı ve hacmi belirli olan kılcal tüpler diş eti oluşu içerisine yerleştirilir ve oluktan gelen DOS boru içerisine göç eder. Alınan DOS un hacmi belirlenebildiği için ideal bir yöntem olarak düşünülmüştür. Fakat bu yöntemde ilave hassas ekipmanlara ihtiyaç duyulmaktadır ve enflamasyonun olmadığı bölgelerde yeterli hacimde DOS almak için uzun süreler gerekebilmektedir (160, 161).

Emici kâğıt şeritler-paper pointlerin kullanıldığı metotta; örnek alınacak bölge izole edilerek kurutulur. Emici şeritler veya paper pointler cep içerisine (1 mm cep içerisine girecek şekilde veya cep tabanında direnç hissedilinceye kadar) veya cep girişine yerleştirilerek belirlenen süre boyunca beklenir. Daha sonra alınan örnekler steril tüplere yerleştirilir (160, 161). Bu yöntem hassas ekipman gerektirmemesi ve uygulaması basit olması nedeni ile son yıllarda yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (162).

DOS içeriğinin tespiti çok küçük hacimlerde çok az bulunan mediyatörlerin tespitine bile izin verecek hassasiyete sahip farklı yöntemlerle yapılabilmektedir. Radyo immünoassay, florometri, , direkt ve endirekt immünodot testleri, yüksek basınçlı likit kromatografisi bu amaçla kullanılabilir. Fakat DOS içeriğinin tespitinde en sık ELISA yöntemi kullanılmaktadır (161).

2.9 Tükürüğün diagnostik önemi

Diğer biyolojik sıvılar gibi diagnostik açıdan tükürük de büyük önem taşımaktadır. Kan ve serum analizinde olduğu gibi, tükürük analizinde de, hastalıkların teşhis edilmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (8). Tıpta viral hastalıklar; çölyak, kistik fibrozis, 21-hidroksilaz gibi kalıtsal hastalıklar; skuamoz hücreli karsinom gibi malinitelerin, sjörgeu gibi otoimmün

hastalıkların teşhis, takibinde ve ilaç monitorizasyonunda tükürük testleri kullanılmaktadır (163).

Periodontal hastalığın teşhisinde, cep derinliği, ataşman seviyesi, gingival indeks, plak indeksi, sondlamada kanama gibi klinik ölçümler ve çeşitli radyografik analizler kullanılmaktadır. Bu parametreler, hastalığın şiddeti ile ilgili bilgi verirken, mevcut hastalık aktivitesi hakkında kesin bir fikir vermez (5, 6). Sondlamada kanama, her ne kadar hastalık aktivitesinin klinik göstergesi olarak kabul edilse de spesifik olmadığı için hatalı pozitif sonuç verebilir (7). Bu sebeplerden dolayı günümüzde hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, tükürükteki birtakım biyobelirteçler incelenmektedir. Bunların içinde en önemlileri IL-1 β , TNF- α , Ig-A, MMP-8, C-reaktif protein olarak sayılabilir (164-166).

Tükürük parotis, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezleri gibi spesifik bezlerden toplanabileceği gibi, tüm ağızdan tam tükürük olarak ta toplanabilmektedir (167, 168). Tam tükürük oral sıvıların karışımından oluşmaktadır ve içeriğinde major ve minör tükürük bezlerinden gelen tükürük, ağız içerisindeki tüm dişlerden havuzlanan DOS, bronkial sekresyonlar, oral yaralardan gelen serum ve kan hücreleri, bakteriler ve bakteriyel ürünler, virüsler, mantarlar, epitelyum hücreleri ve yiyecek artıkları bulunur (168).

Sunulan bu bilgiler ışığında literatürde yer alan makalelerde SuPAR'ın ve TNF- α 'nın proenflamatuvar; galectin-1'in antiinflamatuvar sitokinler olduğu gösterilmiştir. Cross-sectional olarak planlanan tez çalışmamızın amacı:

Farklı periodontal hastalıklara sahip bireylerin tükürük ve dişeti oluğu sıvısı SuPAR, galectin-1 ve TNF- α düzeylerinin değerlendirilmesidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine Ekim 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran periodontal olarak sağlıklı (n=20), plağa bağlı kronik gingivitisli (n=20) ve kronik periodontitisli (n=20) toplam 60 birey dâhil edildi.

Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirildi (Tarih: 19.10.2017 Karar No: 106).

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

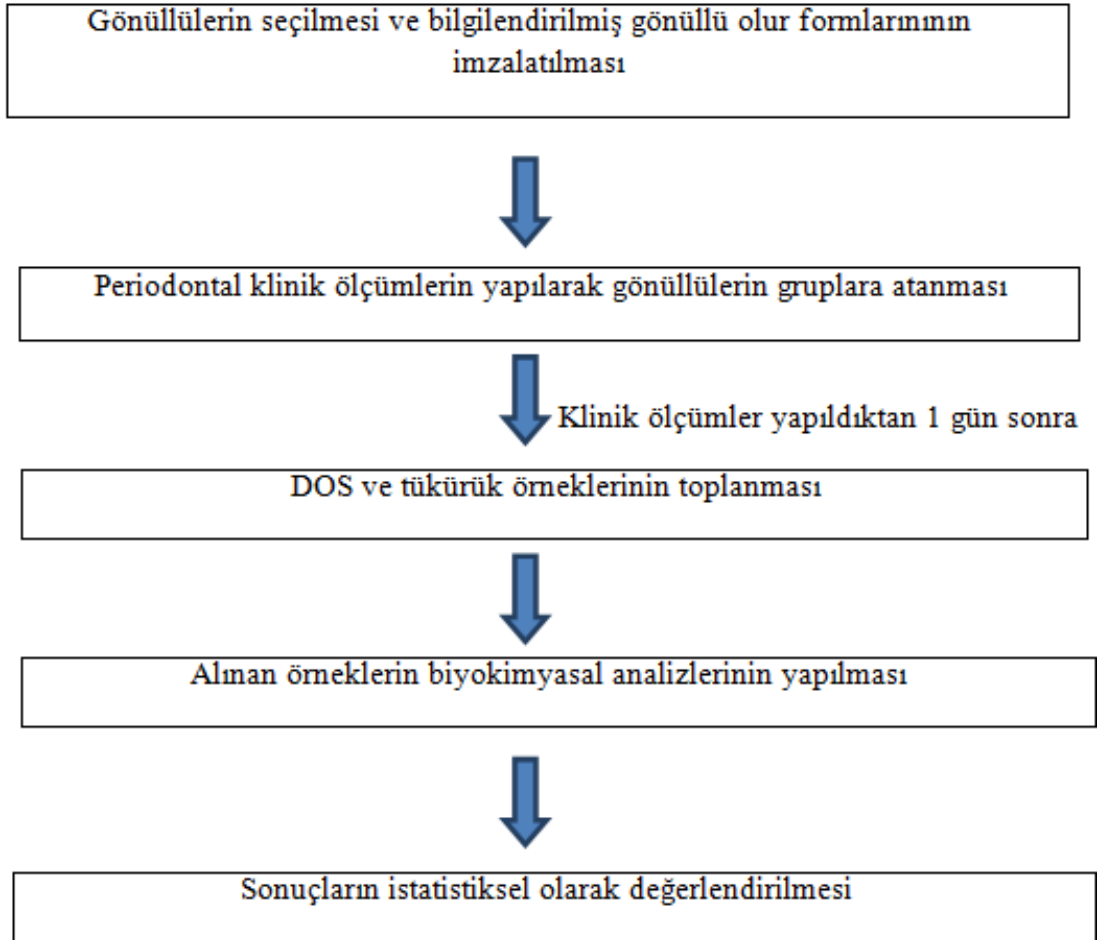
- Sistemik olarak sağlıklı
- Sigara kullanmayan
- Son 3 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ilaç kullanmamış olan
- Hamile ve laktasyon döneminde olmayan
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olan
- Her yarım çenede 20 yaş dişleri hariç en az iki daimi dişi bulunan
- Periodontitis grubu için; her yarım çenede en az 2 dişte ≥ 5 mm sondlama cep derinliği olan, ≥ 4 mm ataşman kaybı bulunan, ≥ 50 radyografik kemik kaybı görülen bireyler (2, 169) (2017 sınıflamasına göre stage 3 grade B ile uyumludur)
- Gingivitis grubu için; her dişin 4 bölgesinde yapılan değerlendirmeye göre %20'den fazla alanda sondlamada kanama gösteren, < 3 mm sondlama derinliğine sahip olan ve radyografik kemik kaybı görülmeyen bireyler (170, 171).
- Sağlıklı grup için; her dişin 4 bölgesinde yapılan değerlendirmeye göre %20'den daha az alanda sondlamada kanama gösteren, < 4 mm sondlama derinliğine sahip olan ve radyografik kemik kaybı görülmeyen bireyler çalışmaya dahil edildi (170, 171).

Çalışmaya dâhil 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 antiinflamatuvar ve son 6 ay içerisinde antibiyotik 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 dâhil edildi. Detaylı bir sistemik anamnez alındıktan sonra yapılan klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda belirtilen kriterlere uygun olarak seçilen, yaşları 18 ile 65 arasında değişen, 20 periodontal olarak sağlıklı, 20 plağa bağlı kronik gingivitisli ve 20 kronik periodontitisli olmak üzere toplam 60 gönüllü birey çalışmaya dâhil edildi. Çalışmanın detaylı planı Şekil-3’de verilmiştir.



Şekil 3: Çalışma Planı

3.2 Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki hastaların bütün doğal dişlerinden sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) ve sondlamada kanama indeksi (SKİ) ölçümleri yapıldı. Tüm hasta gruplarında klinik periodontal değerlendirme bir kez yapıldı.

3.2.1 Sondlama 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.

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

Sondlama 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 Village, 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.

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

Klinik ataşman seviyesi formülü

3.2.3 Sondlamada kanama indeksi (SKİ)

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 sondlamada kanama görülen bölgeler için pozitif, kanama görülmeyen bölgeler için negatif olarak skorlanmıştır. Tüm ağız için sondlamada kanama değeri yüzde olarak aşağıdaki formüle göre belirlendi (172).

Sondlamada kanama skorları

+	Sondlamada kanama var
-	Sondlamada kanama yok

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

Sondlamada kanama indeksi formülü

3.2.4 Plak indeksi (Pİ)

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 (173).

Plak İndeksi Skorları

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

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

Plak indeksi formülü

3.2.5 Gingival indeks (Gİ)

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 (171).

Gingival İndeks Skorları

0 Sağlıklı diş eti.

1 Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondlamada kanama yok.

2 Orta dereceli enflamasyon, diş eti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondlamada kanama vardır.

3 Şiddetli enflamasyon, belirgin kızamıklık 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.

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

Gingival indeks formülü

Tüm bu klinik ölçümler tek bir klinisyen tarafından ölçülerek hasta kartlarına işlendi. Klinik periodontal indekslerin kaydı periodontal olarak sağlıklı, plağa bağlı kronik gingivitisli ve kronik periodontitisli hasta gruplarında bir kez yapıldı.

3.3 Biyokimyasal Örneklerin Elde Edilmesi

Tüm hasta gruplarından birer kez DOS ve tükürük örnekleri toplandı.

3.3.1 DOS örneklerinin eldesi

Örnekler standardizasyon için günün belirli saatlerinde alındı. DOS örnekleri periodontal olarak sağlıklı bireylerden her bir yarım çeneden rastgele seçilen 4 farklı dişin birer yüzeyinden, plağa bağlı kronik gingivitisli hastalardan klinik indeksler alındıktan en az 1 gün sonra, herbir yarım çeneden, 4 farklı dişten, Gİ değeri 2 ve SKİ (+) olan toplam 4 bölgeden, kronik periodontitisli hastalarda klinik indeksler alındıktan 1 gün sonra, herbir yarım çeneden, Gİ değeri 2 ve SKİ (+) olan en derin periodontal ceplerin ($SCD \geq 5mm$) olduğu 4 bölgeden toplanmıştır. Örnek toplama işleminde, kağıt şeritler (Periopaper[®], ProFlow, Inc, Amityville, NY, USA) kullanıldı. Örnekleme yapılmadan önce örneklemin yapılacağı diş pamuk rulo tamponlarla izole edildi ve basınçlı hava ile kurutuldu. Eğer varsa supragingival plak, dişetine değmeden steril kretuvar (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) yardımı ile uzaklaştırıldı. Kâğıt şeritlerin kan ve salya ile kontamine olmamasına dikkat edildi. Kan ve salya bulaşan kâğıt şeritler çalışmaya dâhil edilmedi. Eğer ilgili sulkusta kanama olduysa örnekleme işlemi orada sonlandırılarak 3 gün sonra tekrarlandı. Şeritler dişeti cebi içine 1 mm girecek şekilde dikkatlice yerleştirilirdi (Resim 1)(174).



Resim 1: Kâğıt şerit ile DOS örneği toplanması

Standardizasyonu sağlayabilmek için şeritler, dişeti oluğunda 30 saniye bekletilerek her bir şeridin DOS hacmi μl cinsinden elektronik cihaz (Periotron 8000,

HarcoElectronics, Winnipeg, CANADA) ile ölçüldü. Her bir dişten toplanan şeritler bir propilen tüpe konuldu. Daha sonra analiz gününe kadar -80°C’de saklandı.



Resim 2: Kliniğimizde kullandığımız periotron cihazı

3.3.2 Tükürük örneklerinin eldesi

Uyarılmamış tükürük örneği almak için hasta dik oturtulup, başı öne doğru eğilerek ağız tabanında tükürüğün toplanması sağlandı. Bu şekilde oluşan tükürük 15 dakika boyunca steril bir kaptaki biriktirildi. Ardından steril enjektör yardımıyla propilen tüpe aktarıldı. Tüpler, santrifüj cihazında 10 dakika boyunca santrifüj edildi (1000 devir) (175, 176). Daha sonra propilen tüpün üst kısmında kalan berrak kısım steril enjektör yardımıyla alınarak her tüpte 0,5 ml olacak şekilde farklı propilen tüpe aktarıldı. Tüpler parafin bant ile izole edildikten sonra analiz gününe kadar -80°C’de saklandı.

3.4 Laboratuvar İşlemleri

DOS ve tükürük örneklerinden SuPAR, galectin-1 ve TNF- α biyolojik belirteçlerinin seviyelerinin tayini ELISA yöntemi ile İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda gerçekleştirildi.

3.4.1 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 4⁰C'de 5000 rpm de 3 dk santrifüj edildi. 300 mikrolitre daha PBS-T eklendikten sonra 1 gece beklenip ertesi gün 4⁰C'de 2 dakika 13000 rpm'de santrifüj edildi.

3.4.2 Tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması

Hastalardan alınan uyarılmamış tükürük propilen tüpe yerleştirildi. Tüpler 1200 devir/8 dakika santrifüjlendi ve berrak kısmı farklı steril tüplere alınarak çalışmaya kadar -80⁰C' de bekletildi. Çalışma yapılacağı zaman çıkarılıp oda ısısına getirilen tükürük örnekleri ELISA için direkt olarak kullanıldı.

3.4.3 DOS SuPAR analizi

SuPAR antikoru ile kaplı kuyucuklara hasta DOS örnekleri pipetlendi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek bir saat 37'C'de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37'C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında SUPAR ELISA kiti (referans no:DZE201125720, lot:201711, Sunred bio, China) kullanıldı.

3.4.4 DOS Galectin-1 analizi

Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta DOS örnekleri 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 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında galectin-1 ELISA kiti (Katolog no: E-EL-H1051, lot no: AK0018JAN10049, Elabscience , USA) kullanıldı

3.4.5 DOS TNF- α analizi

TNF- α antikoruna ile kaplı kuyucuklara hasta DOS örnekleri pipetlendi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek bir saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında TNF- α ELISA kiti (referans no:DZE201120083, lot:201711, Sunred bio, China) kullanıldı.

3.4.6 Tükürük SuPAR analizi

Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta tükürüğü pipetlendi. 1 saat oda sıcaklığında 300 rpm devirde çalkalayıcı üzerinde inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklendi, 1 saat oda sıcaklığında 300 rpm devirde çalkalayıcı üzerinde inkübe edildi. 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 3 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra oda sıcaklığında karanlıkta 15 dk inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında SuPAR ELISA kiti (Biovendor, Czech Republic referans no:RD191408200R, Lot no:E16-090S05) kullanıldı.

3.4.7 Tükürük Galectin-1 analizi

Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta tükürüğü 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 enzii 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 absorbanlar okunup standart absorban eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yontemi için Biotek (ELx800,USA) marka yari otomatik ELISA cihazında galectin-1 ELISA kiti (Katolog no: E-EL-H1051, lot no: AK0018JAN10049, Elabscience , USA) kullanıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda örneklem büyüklüğü daha önce DOS'ta SuPAR ve Galectin-1 seviyelerinin değerlendirildiği çalışma bulunmadığı için DOS TNF- α değerlerine göre hesaplanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmaya göre 0,5 etki büyüklüğünde, %90 güç ve $\alpha=0,05$ için her grupta 20 hasta olacak şekilde toplamda 60 hasta olarak belirlenmiştir (177).

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.

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. 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-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: 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
<i>SAĞLIKLI (K)</i>	20	27,65±1,18	29,40±6,63	12	8
<i>GİNGİVİTİS (G)</i>	20	27,15±2,18	29,30±11,53	11	9
<i>KRONİK PERİODONTİTİS (KP)</i>	20	24,85±2,71	47,75±9,88	10	10

Çalışmamız yaş ortalamaları 29,40 (±6,63) olan 8 kadın, 12 erkekten oluşan K grubu, yaş ortalamaları 29,30 (±11,53) olan 9 kadın, 11 erkekten oluşan G grubu ve yaş ortalamaları 47,75 (±9,88) olan 10 kadın, 10 erkekten oluşan KP grubu üzerinde yürütüldü. Gönüllülere ait diş sayısı ortalamaları K grubu için ortalama 27,65 (±1,18), G grubu için 27,15 (±2,18) ve KP grubu için 24,85 (±2,71)'di. Ortalama diş sayısı hesaplamasına yirmi yaş dişleri dâhil edilmedi.

4.1 Klinik Bulgular

4.1.1 Tüm gruplarda tüm ağız klinik periodontal bulgular

Çalışma gruplarına ait tüm ağız SCD, KAS, Gİ, Pİ ve SKİ değerleri ve bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo-2'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 2: K, G grubu ile KP grubu hastalarının ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

TÜM AĞIZ	SAĞLIKLI (K)	GİNGİVİTİS (G)	KRONİK PERİODONTİTİS(KP)	p değeri
(ortalama±standart sapma)				
SCD (mm)	1,31±0,31 ^a	2,11±0,25 ^b	3,52±0,59 ^c	p < 0,001
KAS (mm)	0,00 ^a ±0,01 ^a	0,59±0,58 ^b	3,73±0,79 ^c	p < 0,001
Gİ	0,24±0,22 ^a	1,42±0,26 ^b	1,50±0,25 ^b	p < 0,001
Pİ	0,37±0,36 ^a	1,47±0,32 ^b	1,74±0,47 ^c	p < 0,001
SKİ (%)	2,30±2,84 ^a	47,50±15,55 ^b	51,10±23,41 ^b	0,001

SCD: Sondlama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondlamada kanama indeksi

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder (p < 0,05).

ANOVA-Duncan Testi

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre tüm ağız SCD, KAS ve Pİ değerleri KP grubunda G ve K grubuna göre, G grubunda da K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (p<0,05). Tüm ağız Gİ ve SKİ değerleri G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken G ve KP grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p < 0,05).

4.1.2 Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal bulgular

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 3' de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 3: Örnek alınan dişlere ait K, G grubu ile KP grubu hastalarının ortalama klinik periodontal parametre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

ÖRNEK ALINAN DİŞLER	SAĞLIKLI (K)	GİNGİVİTİS (G)	KRONİK PERİODONTİTİS(KP)	p değeri
(ortalama±standart sapma)				
SCD (mm)	1,45±0,21 ^a	2,05±0,22 ^b	4,22±0,60 ^c	p < 0,001
KAS (mm)	0±0 ^a	0±0 ^a	4,49±0,85 ^b	p < 0,001
Gİ	0,16±0,12 ^a	1,65±0,21 ^b	1,67±0,30 ^b	p < 0,001
Pİ	0,24±0,19 ^a	1,50±0,31 ^b	1,82±0,31 ^c	p < 0,001
SKİ (%)	0,95±3,13 ^a	68,20±20,78 ^b	67,70±25,42 ^b	p < 0,001
DOS HACMİ (μl)	0,10±0,05 ^a	0,26±0,08 ^b	0,43±0,12 ^c	p < 0,001

SCD: Sondlama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi

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

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder (p < 0,05).

ANOVA-Duncan Testi

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre örnek alınan dişlere ait SCD, Pİ ve DOS hacmi değerleri KP grubunda G ve K grubuna göre, G grubunda da K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). Örnek alınan dişlere ait KAS K ve G grubunda benzer ($p>0,05$), KP grubunda K ve G grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). Örnek alınan dişlere ait Gİ ve SKİ değerleri G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken G ve KP grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p<0,05$).

4.2 Biyokimyasal Bulgular

Araştırmamızda çalışma gruplarının DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarları ve konsantrasyon seviyeleri ile tükürük SuPAR, galectin-1 konsantrasyon seviyeleri gruplar arası karşılaştırılarak incelendi.

4.2.1 Tüm gruplara ait biyokimyasal bulgular

KP, K ve G gruplarına ait DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α total miktarları ve konsantrasyon seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo-4 ve Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo 4: KP, K ve G grubu hastalarının ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS total miktarı açısından gruplar arası karşılaştırmaları

DOS TOTAL MİKTAR	SAĞLIKLI(K) Median (min.-max.)	GİNGİVİTİS(G) Median (min.-max.)	KRONİK PERİODONTİTİS(KP) Median (min.-max.)	p değeri
<i>SuPAR (pg/30sn)</i>	2,30 ^a (0,50-2,86)	2,65 ^b (1,93-3,85)	4,40 ^b (2,21-5,15)	$p<0,001$
<i>Galectin-1 (ng/30sn)</i>	0,36 ^a (0,20-0,94)	0,61 ^b (0,36-0,98)	0,61 ^b (0,37-1,99)	0,001
<i>TNF-α (pg/30sn)</i>	1,23 ^a (0-1,58)	1,51 ^b (1,10-2,68)	1,45 ^b (1,10-3,28)	0,001

SuPAR: Çözünabilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa, Min.: minimum, Max.: maksimum

Kruskall Wallis ve Dunn's Test

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder ($p<0,05$).

DOS total miktarları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SuPAR seviyelerinin KP ve G gruplarında benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). KP ve G gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$).

DOS total miktarları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında galectin-1 seviyelerinin KP ve G gruplarında benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). KP ve G gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$).

DOS total miktarları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında TNF- α seviyelerinin KP ve G gruplarında benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). KP ve G gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 5: KP, K ve G grubu hastalarının ortalama biyokimyasal parametrelerinin DOS konsantrasyonları açısından ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmaları

DOS KONSANTRASYON	SAĞLIKLI(K) Median (min.-max.)	GİNGİVİTİS(G) Median (min.-max.)	KRONİK PERİODONTİTİS(KP) Median (min.-max.)	p değeri
<i>SuPAR (pg/μl)</i>	84,27 ^a (15,38-240,68)	44,70 ^b (24,07-102,66)	36,38 ^b (16,80-63,85)	$p<0,001$
<i>Galectin-1 (ng/μl)</i>	14,65 ^a (6,28-63,77)	9,48 ^b (4,94-21,51)	5,72 ^c (2,52-18,50)	$p<0,001$
<i>TNF-α (pg/μl)</i>	41,51 ^a (0-137,54)	26,07 ^a (13,39-71,46)	16,39 ^b (7,40-33,64)	$p<0,001$

SuPAR: Çözünbilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

Kruskall Wallis ve Dunn's Test

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder ($p<0,05$)

Min.: minimum, Max.: maksimum

DOS'daki konsantrasyonlar açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SuPAR seviyelerinin en yüksek K grubunda yer aldığı görülmektedir. KP ve G gruplarındaki SuPAR seviyeleri benzer olup ($p>0,05$), K grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

DOS'daki konsantrasyonlar açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında galectin-1 seviyelerinin en yüksek K grubunda yer aldığı görülmektedir. Galectin-1 seviyelerinin KP grubunda G ve K gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). G grubunda da K grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

DOS'daki konsantrasyonlar açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında TNF- α seviyelerinin en yüksek K grubunda yer aldığı görülmektedir. K ve G

gruplarındaki TNF- α seviyeleri benzer olup ($p > 0,05$), KP grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tüm çalışma gruplarının tükürük SuPAR, galectin-1 konsantrasyon seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo-6'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Tüm çalışma gruplarının tükürük SuPAR, galectin-1 konsantrasyon seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmaları

TÜKÜRÜK KONSANTRASYON	SAĞLIKLI(K) (ortalama± standart sapma)	GİNGİVİTİS(G) (ortalama± standart sapma)	KRONİK PERİODONTİTİS(KP) (ortalama± standart sapma)	p değeri
<i>SuPAR (ng/ml)</i>	1,93±2,13 ^a	4,46±3,76 ^a	12,48±7,80 ^b	p < 0,001
<i>Galectin-1 (ng/ml)</i>	7,06±3,01	9,05±4,43	8,19±4,34	0,290

SuPAR: Çözünabilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü ANOVA ve Duncan test

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

Tükürük konsantrasyonları açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SuPAR seviyelerinin KP grubunda K ve G gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). K ve G grupları ise benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Galectin-1 seviyeleri açısından K, G ve KP grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

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-7'de verilmiştir.

Tablo 7: Klinik parametrelerin kendi arasındaki Pearson korelasyonu

		SCD	KAS	Gİ	Pİ	SKİ	ÖRNEK DİŞ SCD	ÖRNEK DİŞ KAS	ÖRNEK DİŞ Gİ	ÖRNEK DİŞ Pİ	ÖRNEK DİŞ SKİ
SCD	K. katsayısı	1	,950**	,734**	,739**	,329*	,935**	,928**	,725**	,788**	,643**
	p. değeri		,000	,000	,000	,010	,000	,000	,000	,000	,000
KAS	K. katsayısı	,991**	1	,705**	,735**	,309*	,938**	,937**	,696**	,781**	,621**
	p. değeri	,000		,000	,000	,016	,000	,000	,000	,000	,000
Gİ	K. katsayısı	,734**	,611**	1	,866**	,495**	,657**	,643**	,928**	,875**	,861**
	p. değeri	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pİ	K. katsayısı	,739**	,653**	,866**	1	,393**	,691**	,666**	,821**	,865**	,744**
	p. değeri	,000	,000	,000		,002	,000	,000	,000	,000	,000
SKİ	K. katsayısı	,329*	,556*	,495**	,393**	1	,256*	,251	,479**	,414**	,449**
	p. değeri	,010	,000	,000	,002		,048	,053	,000	,001	,000
ÖRNEK DİŞ SCD	K. katsayısı	,935**	,957**	,657**	,691**	,256*	1	,992**	,660**	,756**	,604**
	p. değeri	,000	,000	,000	,000	,048		,000	,000	,000	,000
ÖRNEK DİŞ KAS	K. katsayısı	,883**	,957**	,510**	,562**	,477**	,967**	1	,501**	,622**	,454**
	p. değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
ÖRNEK DİŞ Gİ	K. katsayısı	,725**	,586**	,928**	,821**	,479**	,660**	,648**	1	,910**	,959**
	p. değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
ÖRNEK DİŞ Pİ	K. katsayısı	,788**	,690**	,875**	,865**	,414**	,756**	,742**	,910**	1	,837**
	p. değeri	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,000	,000		,000
ÖRNEK DİŞ SKİ	K. katsayısı	,643**	,510**	,861**	,744**	,449**	,604**	,597**	,959**	,837**	1
	p. değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	

SCD: Sondlama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi
Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondlamada kanama indeksi,
DOS: Diş eti oluğu sınıvı, K.Katsayısı: Korelasyon Katsayısı
*(p<0,05),**(p<0,01)

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre

1. Tüm ağız SCD ile

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

2. Tüm ağız KAS ile

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

3. Tüm ağız Gİ ile

Tüm ağız periodontal klinik parametreler ve örnek toplanan dişlere ait periodontal klinik parametreler arasında çok güçlü pozitif korelasyon,

4. Tüm ağız Pİ ile

Tüm ağız periodontal klinik parametreler ve örnek toplanan dişlere ait periodontal klinik parametreler arasında çok güçlü pozitif korelasyon,

5. Tüm ağız SKİ ile

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

6. rnek toplanan dişler ile

Tüm ağız ve örnek toplanan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin tamamı arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmaktadır.

4.3.2 Çalışma geneli klinik ve biyokimyasal korelasyonlar

Çalışma geneli klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonları Tablo-8' de verilmiştir.

Tablo 8: Klinik ve biyokimyasal parametrelerin Spearman korelasyon sonuçları

		SUPAR DOS TOTAL	GALECTİN DOS TOTAL	TNF- α DOS TOTAL	SUPAR DOS KONS	GALECTİN DOS KONS	TNF-α DOS KONS	SUPAR TUKURUK	GALECTİN TUKURUK	DOS HACMI
SCD	K. Katsayısı	,570**	,474**	,416**	-,502**	-,613**	-,558**	,637**	,077	,841**
	p değeri	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,560	,000
KAS	K. Katsayısı	,523**	,436**	,359**	-,508**	-,600**	-,582**	,637**	,058	,814**
	p değeri	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,586	,000
Gİ	K. Katsayısı	,532**	,297*	,519**	-,438**	-,679**	-,393**	,531**	,090	,750**
	p değeri	,000	,021	,000	,000	,000	,002	,000	,492	,000
Pİ	K. Katsayısı	,562**	,356**	,532**	-,442**	-,597**	-,413**	,560**	,103	,770**
	p değeri	,000	,005	,000	,000	,000	,001	,000	,435	,000
SKİ	K. Katsayısı	,573**	,342**	,525**	-,418**	-,642**	-,369**	,463**	,131	,772**
	p değeri	,000	,008	,000	,001	,000	,004	,000	,317	,000
ÖRNEK DIŞ SCD	K. Katsayısı	,635**	,428**	,498**	-,457**	-,631**	-,504**	,677**	,112	,842**
	p değeri	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,396	,000
ÖRNEK DIŞ KAS	K. Katsayısı	,474**	,265**	,299*	-,353**	-,529**	-,487**	,653**	,008	,682**
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,465	,000
ÖRNEK DIŞ Gİ	K. Katsayısı	,784**	,381**	,686**	-,259*	-,606**	-,238	,505**	,230	,724**
	p değeri	,000	,003	,000	,045	,000	,068	,000	,077	,000
ÖRNEK DIŞ Pİ	K. Katsayısı	,624**	,381**	,570**	-,446**	-,634**	-,428**	,582**	,095	,800**
	p değeri	,000	,003	,000	,000	,000	,001	,000	,468	,000
ÖRNEK DIŞ SKİ	K. Katsayısı	,724**	,384**	,656**	-,287*	-,562**	-,255*	,470**	,260*	,684**
	p değeri	,000	,002	,000	,026	,000	,049	,000	,045	,000
DOS HACMI	K. Katsayısı	,579**	,512**	,488**	-,735**	-,782**	-,694**	,615**	,038	1,000
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,771	

SCD: Sondlama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi, Gİ: Gingival indeks,
Pİ: Plak indeks, SKİ: Sondlamada kanama indeksi,
DOS: Diş eti oluğu sıvısı, SuPAR: Çözünbilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü,
TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa
K.Katsayısı: Korelasyon Katsayısı, KONS: Konsantrasyon
* (p<0,05), ** (p<0,01)

1. Tüm ağız SCD ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

2. Tüm ağız KAS ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

3. Tüm ağız Gİ ile

DOS SuPAR, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS galectin-1 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

4. Tüm ağız Pİ ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

5. Tüm ağız SKİ ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

6. Örnek toplanan diş SCD ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

7. Örnek toplanan diş KAS ile

DOS SuPAR, galectin-1 total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS TNF- α total miktarı ile pozitif güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

8. Örnek toplanan diş Gİ ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

9. Örnek toplanan diş Pİ ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

10. Örnek toplanan diş SKİ ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tükürük galectin-1 konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS galectin-1 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

11. DOS hacmi ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

12. DOS hacmi ile

Tüm ağız periodontal klinik parametreler ve örnek toplanan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin tamamı arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmaktadır.

4.3.3 Çalışma geneli biyokimyasal korelasyonlar

Çalışma geneli biyokimyasal parametrelerin kendi arasındaki Spearman korelasyonu Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo 9: Biyokimyasal parametrelerin kendi arasındaki Spearman korelasyonu

		SUPAR DOS TOTAL	GALECTİN DOS TOTAL	TNF- α DOS TOTAL	SUPAR DOS KONS	GALECTİN DOS KONS	TNF-α DOS KONS	SUPAR TÜKÜRÜK	GALECTİN TÜKÜRÜK	DOS HACMİ
SUPAR DOS TOTAL	K. Katsayısı	1,000	,269*	,622**	-,014	-,515**	-,133	,408**	,260*	,579**
	p değeri		,038	,000	,916	,000	,310	,001	,045	,000
GALECTİN DOS TOTAL	K. Katsayısı	,269*	1,000	,327*	-,387**	,066	-,291*	,359**	-,015	,512**
	p değeri	,038		,011	,002	,619	,024	,005	,912	,000
TNF- α DOS TOTAL	K. Katsayısı	,622**	,327*	1,000	-,068	-,299*	,145	,334**	,118	,488**
	p değeri	,000	,011		,606	,020	,270	,009	,371	,000
SUPAR DOS KONS	K. Katsayısı	-,014	-,387**	-,068	1,000	,550**	,871**	-,360**	,140	-,735**
	p değeri	,916	,002	,606		,000	,000	,005	,285	,000
GALECTİN DOS KONS	K. Katsayısı	-,515**	,066	-,299*	,550**	1,000	,586**	-,449**	-,101	-,782**
	p değeri	,000	,619	,020	,000		,000	,000	,444	,000
TNF-α DOS KONS	K. Katsayısı	-,133	-,291*	,145	,871**	,586**	1,000	-,370**	,067	-,694**
	p değeri	,310	,024	,270	,000	,000		,004	,614	,000
SUPAR TÜKÜRÜK	K. Katsayısı	,408**	,359**	,334**	-,360**	-,449**	-,370**	1,000	,004	,615**
	p değeri	,001	,005	,009	,005	,000	,004		,978	,000
GALECTİN TÜKÜRÜK	K. Katsayısı	,260*	-,015	,118	,140	-,101	,067	,004	1,000	,038
	p değeri	,045	,912	,371	,285	,444	,614	,978		,771
DOS HACMİ	K. Katsayısı	,579**	,512**	,488**	-,735**	-,782**	-,694**	,615**	,038	1,000
	p değeri	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,771	

DOS: Diş eti oluşu sıvısı

SuPAR: Çözünbilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa

K.Katsayısı: Korelasyon Katsayısı, KONS: Konsantrasyon

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

1. DOS SuPAR total miktarı ile

DOS TNF- α total miktarı, tükürük SuPAR konsantrasyonu ve DOS hacmi arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS galectin-1 total miktarı ve tükürük galectin-1 konsantrasyonu arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS galectin-1 konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

2. DOS galectin-1 total miktarı ile

Tükürük SuPAR konsantrasyonu ve DOS hacmi arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR ve TNF- α total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS SuPAR konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS TNF- α konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

3. DOS TNF- α total miktarı ile

DOS SuPAR total miktarı, tükürük SuPAR konsantrasyonu ve DOS hacmi arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS galectin-1 total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon, DOS galectin-1 konsantrasyonu arasında negatif güçlü korelasyon,

4. DOS SuPAR konsantrasyonu ile

DOS galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS galectin-1 total miktarı, tükürük SuPAR konsantrasyonu ve DOS hacmi arasında negatif çok güçlü korelasyon,

5. DOS galectin-1 konsantrasyonu ile

DOS SuPAR ve TNF- α konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR ve TNF- α total miktarı, tükürük SuPAR konsantrasyonu ve DOS hacmi arasında negatif çok güçlü korelasyon,

6. DOS TNF- α konsantrasyonu ile

DOS SuPAR ve galectin-1 konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, tükürük SuPAR konsantrasyonu ve DOS hacmi arasında negatif çok güçlü korelasyon, DOS galectin-1 total miktarı arasında negatif güçlü korelasyon,

7. Tükürük SuPAR konsantrasyonu ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve DOS hacmi arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon,

8. Tükürük galectin-1 konsantrasyonu ile

DOS SuPAR total miktarı arasında pozitif güçlü korelasyon,

9. DOS hacmi ile

DOS SuPAR, galectin-1, TNF- α total miktarı ve tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında pozitif çok güçlü korelasyon, DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α konsantrasyonu arasında negatif çok güçlü korelasyon bulunmaktadır.



5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar plağa bağlı gelişen, diş çevre dokularında yıkıma neden olabilen kronik enflamatuvar hastalıklardır. Hastalık tedavi edilmediği ve ilerlediği durumda alveoler kemik ve klinik ataşman kaybına neden olur (28). Periodontal hastalığın başlaması için spesifik periopatojen mikroorganizmaların varlığı gereklidir. Bu spesifik bakterilere karşı oluşan enflamatuvar yanıt hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli role sahiptir (29).

Periodontal patojenler, kolonizasyon, doku invazyonu ve besin sağlamak amacıyla doku yıkıcı enzimler (hyalüronidazlar, kollajenazlar ve proteazlar) üretmektedir. Bu mikroorganizmalara maruz kalan periodonsiyumda gelişen enflamatuvar cevabın sonucu olarak, lenfositler, nötrofiller, fibroblastlar, monosit/makrofajlar, endotelyal hücreler, keratinositler, epitelyal hücreler ve osteoblastlardan konak enzimleri, sitokinler, prostaglandinler gibi enflamatuvar moleküller salınmaktadır (40, 178). Bu nedenle hastalıkların ortaya çıkışında patojen türlerin varlığı kadar konak savunma sistemleri ile aralarındaki dengenin de önemli olduğu belirtilmektedir (3).

Periodontal dokuların sağlığının korunması için konak immün sisteminin kusursuz şekilde çalışması gereklidir. İmmün yanıtta meydana gelen kalıcı hasar, bozulma, aşırı ve düzensiz yanıt gibi durumlarda periodontal hastalık oluşumu gözlenebilir ve bu durumda periodontal hastalığa bağlı oluşan doku yıkımında artış meydana gelmektedir (3). Günümüzde periodontopatojenlerin tanınması ve patojenlerden korunmada doğal, kazanılmış bağışıklık sistemlerinin ve bunların birbirleri ile olan ilişkilerinin önemi anlaşılmış ve bu konu üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır (3, 38, 179). Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar hastalık patogenezinde konak yanıtı üzerinde yoğunlaşmaktadır (180, 181).

5.1 Araştırma Yönteminin Tartışılması

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerde DOS ve tükürükte SuPAR, galectin-1 ve TNF- α seviyelerinin belirlenmesi, karşılaştırılması ve bu sitokinlerin klinik parametreler ile olası

korelasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanarak kesitsel bir çalışma yapıldı. Kesitsel çalışmalar;

- Kısa sürede yapılabilmesi,
- Az maliyet gereksinimi ile önemli bilgiler sunması,
- Tüm popülasyondan veriler toplandığı için sonucun yaygınlığını tahmin edebilmesi,
- Hastalık etiolojisini anlama ve hipotez oluşturma için kullanışlı olması,
- Takip sırasında hasta kaybı olmaması,
- Birçok sonuç ve risk faktörünün değerlendirilebilmesi gibi avantajlarından dolayı çalışmacılar tarafından tercih edilmektedir (182).

Sitokin seviyelerini etkileyebilecek durumlar değerlendirilerek çalışmaya dâhil edilme-edilmeme kriterleri belirlendi. Çeşitli sistemik hastalıkların (romatoid artrit, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuvar solunum sistemi hastalıkları vb.) periodontal hastalığı etkilediği bildirilmiştir (183). Bu tip sistemik hastalıkların konaktan salınan sitokin ve enzimlerin seviyelerini etkileyebildiği rapor edilmiştir (184). Bu yüzden sistemik hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı şekilde hamilelik ve laktasyon döneminde DOS seviyelerinde artış ve periodontal hastalığa bağlı gelişen doku yanıtında sağlıklı bireylere göre farklılık gözlemlendiği için hamile ve laktasyon dönemindeki kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (185).

Sigara içen hastalarda DOS içeriğindeki sitokin seviyeleri (IL-4, IL-6, IL-8 vb.) ve serum antikor seviyeleri (IgG, IgA) sigara içmeyen hastalara göre farklılık gösterebildiği için çalışmamıza sigara içen hastalar dâhil edilmemiştir (186-188).

Sistemik antienflamatuvar-antibiyotik ilaç kullanımı periodontal dokuların enflamasyon derecesini ve periodontal hastalıklar nedeniyle meydana gelene doku yıkımını azaltıcı etkiler göstermektedir (179, 189). Bu nedenle çalışmamıza son 3 ay içerisinde antienflamatuvar ilaç kullanan ve son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanan bireyler dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza 18-65 yaş aralığındaki bireyler dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamaları kontrol grubunda 29,40 ($\pm 6,63$), G grubunda 29,30 ($\pm 11,53$) ve KP grubunda 47,75 ($\pm 9,88$)'dir.

Periodontal hastalıklar her ne kadar MDP içerisindeki virülen mikroorganizmalar yoluyla başlasa da, periodontal hastalık nedeniyle oluşan doku

yıkımı konağın immün/inflamatuvar yanıtı ile doğrudan ilişkilidir (190). Çeşitli sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler periodontal hastalık patogeneğinde önemli role sahiptir. Bu nedenle hastalık patogeneğini anlamaya yönelik yapılan çalışmalar önem kazanmaktadır (32, 116).

Tükürük ve dişeti oluşu sıvısı periodontal doku cevabının analiz edilmesinde sıklıkla kullanılan biyolojik materyallerdir. Özellikle hem elde edilmelerinin oldukça kolay olması hem de invaziv olmayan yöntemlerle elde edilmeleri nedeniyle çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadırlar (191). Bizim çalışmamızda da DOS ve tükürük örneklerinde enflamasyonla ilişkili SuPAR, galectin-1 ve TNF- α seviyeleri değerlendirilmiştir.

Periodontal hastalıklarda DOS' un biyokimyasal analizinin konak yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan invaziv olmayan bir yöntem olduğu belirtilmiştir (192). DOS'un diagnostik sıvı olarak kullanılmaya başlaması 1950'li yıllara kadar dayanmaktadır (193). Son yıllarda yapılan çalışmalarda aktif periodontal hastalıklarda enflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi ve risk analizlerinde DOS ölçümleri sıklıkla kullanılmaktadır (192, 194). DOS örneklerinin analizi ile mevcut hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve yapılacak tedavilerde tedavi planlamasına katkı sağlaması birçok klinik çalışmanın amacı olmuştur (194, 195).

DOS örneklerinin toplanmasında literatürde farklı tekniklerden bahsedilmiştir (160). Bizim çalışmamızda DOS örnekleri kâğıt şeritler kullanarak alındı. Bu tekniğin avantajları; hızlı kolay uygulama, tüm bölgelerden toplamaya elverişli olması ve minimal travmadır. Kâğıt şeritlerle toplamada da farklı teknikler mevcuttur. Bunlar temel olarak cep içi ve cep dışı olarak ikiye ayrılmıştır (160). Çalışmamızda DOS örnekleri kâğıt stripler cep içerisine 1 mm girecek şekilde yerleştirilerek alındı (196). Kan ve tükürük ile kontaminasyon hacim artışına neden olduğu için kan ve tükürükle kontamine olan örnekler çalışmaya dâhil edilmedi. Alınan örneklerin hacmi Periotron 8000® (Proflow Inc, Amityville, N.Y, ABD Oraflow Inc, Plainview, N.Y, ABD) ile ölçüldükten hemen sonra steril propilen tüplere yerleştirilip ağızları parafin bantla sarılarak ortamdaki izole edildi.

Çalışmamızda klinik ölçümler sırasında kanama ve irritasyon olabildiği için, DOS örnekleri klinik ölçümleri takiben en erken 24 saat sonra toplandı. Çalışmalarda DOS'un toplanması için farklı sürelerden 3 sn (197), 15sn (158), 20sn (198), 30sn

(199), 1 dk (200) ve 2 dk (201) bahsedilmiştir. Fakat son yapılan çalışmalar incelendiğinde 30 sn ideal zaman olarak düşünülmüştür ve çalışmamızda da DOS örneklerini alırken 30 sn bekletilmiştir (202, 203).

Çalışmamızda DOS hacmi ve konsantrasyonu ayrı ayrı belirlendi. Periodontal hastalıklarda DOS içeriğindeki sitokin seviyelerinde meydana gelen değişimleri değerlendirmede total miktarlar, konsantrasyon miktarından daha anlamlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir (204). Bunun nedeni incelenen biyokimyasal parametrenin DOS konsantrasyonunun doğrudan DOS hacminden etkilenmesi ve ayrıca periodontal hastalık durumlarında klinik bulgu olarak DOS hacminin artmasıyla incelenen sitokin ve proteinin DOS konsantrasyonunda azalmaya neden olmasıdır (205). Bu nedenle çalışmamızda DOS SuPAR, galectin-1 ve TNF- α bulguları total miktar üzerinden tartışılmıştır.

Tükürük bezleri parotis, submandibüler ve sublingual olmak üzere üç majör tükürük bezi ve oral mukozanın farklı yerlerine dağılmış sayısız minör tükürük bezinden meydana gelir (206). Tükürük, diğer biyolojik sıvılar gibi, hastalıkların ve çeşitli patolojik durumların teşhisinde kullanılabilir. Tam tükürük incelemesinin diğer biyolojik sıvılara göre avantajları vardır. Tükürük örneklerinin alınması özel ekipman gerektirmeyen, invaziv olmayan ekonomik bir yöntemdir (163).

Tükürük örnekleri tüm ağız içerisinden tam tükürük veya belirlenen tükürük bezlerinden parsiyel olarak alınabilmektedir (207). Fakat tam tükürüğün DOS'dan gelen sitokinleri ve doku metabolitlerini de içermesi nedeniyle incelenmesinin daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (163). Ayrıca DOS örneklerinde sadece belirli dişlerden örnekler alınırken tam tükürük incelemesinde, tüm dişlerden gelen dişeti oluşu sıvıları da tükürükte toplandığı için sistemik durumları DOS'tan daha iyi yansıtılabileceği belirtilmiştir (195). Araştırmamızda bu sebeplerden dolayı bireylerden tam tükürük örnekleri toplanmıştır.

Tükürük örnekleri uyarılmış ve uyarılmamış tükürük olarak alınabilmektedir. Uyarılmış tükürükte akış miktarı artarak tükürük içeriğini dilüe ettiği için çalışmamızda uyarılmamış tükürük örnekleri toplanmıştır (207).

DOS ve tükürük içeriğindeki sitokinlerin yeterli ve güvenilir tespitini sağlaması nedeniyle ELISA yöntemi periodontolojide sıklıkla kullanılmaktadır (139,

202, 208). Çalışmamızda DOS ve tükürükte SuPAR, galectin-1 ve TNF- α seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edildi. Mevcut bilgilerimize göre çalışmamız DOS'da ve tükürükte SuPAR ve Galectin-1 seviyelerinin incelendiği literatürdeki ilk çalışmadır. DOS içeriğinde bulunan TNF- α 'nın ise ELISA yöntemi kullanılarak değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır (19, 20, 120) .

5.2 Tüm gruplarda tüm ağız klinik parametre sonuçlarının tartışılması

Çalışma grupları K, G ve KP'li bireylerden oluşmaktadır. KP ve G grubu hastalık grupları olduğu için klinik indeks değerlerinin K grubuna göre ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark göstermesi beklenen bir bulgudur (Tablo-4). Bunun yanı sıra DOS hacminin K, G ve KP grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğu, sağlıklı durumundan gingivitis ve kronik periodontitise doğru gidildikçe DOS hacminin arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürde periodontal hastalıklarda DOS hacminin periodontal olarak sağlıklı duruma göre arttığını gösteren çalışmalar ile uyum göstermektedir (200, 209, 210).

Tüm ağız SCD, KAS ve Pİ değerleri G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek, KP grubunda da G grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması beklenen bir bulgudur ve bu sonuç literatürdeki çalışmalar ile uyumludur (169, 202). Tüm ağız Gİ ve SKİ değerleri KP ve G grubunda K grubuna göre beklenildiği gibi anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (169). KP ve G grubunda ise benzer çıkmıştır. KP ve G grubuna dâhil edilen bireylerin tüm ağız enflamasyon derecelerinin birbirine yakın olması bu durumun oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.

5.3 Tüm gruplarda örnek alınan dişlere ait klinik periodontal sonuçların tartışılması

KP ve G grubu hastalık grupları olduğu için örnek alınan dişlere ait klinik indeks değerlerinin K grubuna göre ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark göstermesi beklenen bir bulgudur (Tablo-5). Örnek alınan dişlere ait SCD, KAS ve Pİ değerleri G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek, KP grubunda da G grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması beklenen bir bulgudur ve literatürdeki çalışmalar ile uyumludur (169, 202). Örnek alınan dişlere

ait Gİ ve SKİ değerleri KP ve G grubunda K grubuna göre beklenildiği gibi anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (169). KP ve G grubunda ise benzer çıkmıştır. Bunun nedeni olarak G ve KP gruplarında gingival indeksi iki ve sondlamada kanama indeks pozitif olan dişlerden örnek alınmasıdır.

5.4 Biyokimyasal bulguların tartışılması

5.4.1 SuPAR bulgularının tartışılması

Mevcut bilgilerimize göre literatürde farklı periodontal durumlarda DOS ve tükürük örneklerinde SuPAR enziminin seviyelerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Artmış SuPAR seviyeleri, immün ve enflamatuvar durumlarda aktivasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. Enflamatuvar cevabın derecesi ile ilişkili olduğu ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahip olduğu belirtilmiştir (211). Plazma SuPAR seviyesi immün sistem aktivasyonunu yansıtmaktadır ve aktif tüberküloz, HIV enfeksiyonu, *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi, malarya, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarında arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, çeşitli solid tümörler ve bazı otoimmün hastalıklarda da arttığı gösterilmiştir. Bunlara ek olarak SuPAR seviyelerinin yüksekliği, artmış enflamasyon, hastalığın prognozu ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (125, 132, 212-214).

Kronik periodontitisle benzer patogeneze sahip çeşitli kronik enflamatuvar hastalıklarda SuPAR seviyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (123, 134, 135). Romatoid artrit (RA) eklemlerde iltihaba, şişmeye ve sinoviyal dokunun tahribatına yol açan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (134). RA hastalarının sinoviyal sıvılarında artmış SuPAR aktivitesi ve SuPAR ekspresyonu rapor edilmiştir (136). En yüksek plazma SuPAR konsantrasyonuna, RA'lı hastalarda yüksek sayıda nötrofil bulunan enflamatuvar eksüdalarda rastlanılmıştır (123). Slot ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada RA'lı, sjögren sendromlu ve reaktif artritli hastalarda, sağlıklı hastalara oranla plazma SuPAR seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. RA'lı hastalarda da sjögren ve reaktif artritli hastalara oranla plazma SuPAR seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmişlerdir. Bu sonucun RA'da sjögren ve reaktif artrite oranla daha fazla doku yıkımı olması nedeniyle

olabileceğini savunmuşlardır (134). Toldi ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada plazma SuPAR seviyelerinin RA'lı hastalarda sağlıklı hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiş ve RA'lı hastalarda kendi aralarında sınıflandırıldığında hastalık aktivitesi yüksek bireylerde (eklemlerde şişlik ve hassasiyet derecesi yüksek olan subgrupta) plazma SuPAR seviyeleri hastalık aktivitesi düşük olan RA 'lı hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (137).

Yapılan çalışmalarda otoimmünitenin de periodontal hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (215). Otoreaktif T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, ısı şok proteinleri, otoantikorlar ve genetik faktörlerin periodontal hastalığın otoimmün bileşeni üzerinde önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (216). Çeşitli immünoenflamatuvar hastalıklarda da SuPAR seviyelerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur (11, 217, 218)

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) çocuk ve yetişkinlerde görülen kronik, otoimmün, kompleks bir hastalıktır. SLE hastası 198 kişinin ve 100 sağlıklı kişinin katıldığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında serum SuPAR düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada serum SuPAR düzeyleri hastalık grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalık grubunda organ hasarı ile SuPAR seviyeleri karşılaştırıldıklarında (Organ hasarı puanlaması ile yapılmış) SuPAR seviyeleri ile organ hasarı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (11).

Sistemik skleroz; kalp, böbrek, mide-bağırsak sistemi, akciğer gibi iç organları ve deriyi tutan, önemli ve hayatı tehdit edici otoimmün bir hastalıktır. Sistemik sklerozlu hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında plazma SuPAR konsantrasyonları anlamlı şekilde daha yüksek olarak rapor edilmiştir. Ayrıca SuPAR'ın plazma seviyeleri, diffüz kutanöz sistemik sklerozlu hastalarda, sınırlı kutanöz sistemik sklerozlu hastalardan daha yüksek çıkmıştır. SuPAR ile klinik semptomlar arasındaki görülen pozitif korelasyon, SuPAR'ın mikrovasküler anomalileri ve devam eden fibrozu gösterme kapasitesine sahip olduğunu düşündürmektedir (217).

Yine uzun seyirli sistemik enflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığında da plazma SuPAR seviyeleri sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (218).

Skottrup ve ark. yaptıkları çalışmada periodontitisli genç bireylerde (13-20 yaş) tükürük, serum SuPAR seviyeleri ile subgingival plak örneklerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada tükürük SuPAR konsantrasyonu ve periodontitisle ilişkili klinik parametreler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda subgingival plak içerisindeki periodontopatojen bakterilerden olan *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *T. denticola*, *P. micra* ve *C. rectus* ile tükürük SuPAR konsantrasyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (139).

Çalışmamızda SuPAR'ın DOS total miktarları, DOS konsantrasyonları ve tükürük konsantrasyonu açısından gruplar arası analiz edilmiştir. SuPAR'ın DOS total miktarları G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak KP grubunda G grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. DOS SuPAR total miktarları ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin tamamı arasında pozitif çok güçlü korelasyon varlığı saptanmıştır. Aynı zamanda DOS SuPAR total miktarları ile DOS TNF- α total miktarları arasında da pozitif çok güçlü korelasyon saptanmıştır. Yukardaki çalışmalarda belirtildiği üzere SuPAR enfeksiyöz, enflamatuvar ve doku yıkımının görüldüğü hastalıklarda yüksek seviyelerde bulunmaktadır (11, 123, 135, 137). Periodontal hastalıklar toplumda sık görülen kronik enflamatuvar enfeksiyöz ve hastalıklardır (219). Gingivitiste sadece dişeti bağ dokusu kollojenlerinde ve ESM'de yıkım varken, kronik periodontitiste alveolar kemik, periodontal ligament ve sementte de yıkım görülmektedir (119). Periodontal hastalıklarda görülen diş destek dokularında yıkımlar ve periodontal hastalıklar ile ilişkili bakterilerin sayısının artması göz önüne alındığında DOS SuPAR total miktarlarının periodontal hastalık gruplarında (KP ve G) kontrol grubundan yüksek çıkması beklenen bir bulgudur. Ayrıca SuPAR'ın monosit, makrofajlardan, nötrofillerden ve aktive T hücrelerinden üretildiği gösterilmiştir (123). Periodontal hastalıklarda sağlıklı durumdan enfeksiyona geçerken nötrofiller, T hücreleri, lenfositler ve makrofajlar görev yapmaktadır (38, 87, 220). G ve KP gruplarındaki yüksek SuPAR profili artmış ve aktive olmuş bu hücre tiplerinden kaynaklanmış olabilir. G ve KP gruplarında DOS SuPAR total miktarları değerlendirildiğinde KP grubunda G grubuna göre yüksek

çıkmiş fakat istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumun örnek sayısının yetersiz olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tükürük SuPAR konsantrasyonu ise KP grubunda G ve K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. G grubunda da K grubuna göre yüksek çıkmiş fakat istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca çalışmamızın sonucunda; çalışma genelindeki tükürük SuPAR konsantrasyonu ile tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin tamamı arasında pozitif çok güçlü korelasyon varlığı saptanmıştır. Aynı zamanda tükürük SuPAR konsantrasyonu ile DOS TNF- α total miktarları arasında da pozitif çok güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki çeşitli klinik araştırmalarda enflamatuvar hastalıklardaki SuPAR konsantrasyonlarının klinik enflamasyon parametreleriyle korele olması bulgusunu desteklemektedir (123, 134, 135). Literatürde tükürükte SuPAR seviyelerinin değerlendirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ilkinde sağlıklı hastalarda serum ve tükürük SuPAR seviyeleri ölçülerek serum CRP (C reaktif protein), yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi (VKİ) ile korelasyonuna bakılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre tükürük SuPAR seviyeleri yaş, cinsiyet, VKİ ve CRP ile korelasyon göstermemiştir. Tükürük SuPAR seviyeleri serum dan 12 kat fazla tespit edilmiştir. Bunun da SuPAR'ın tükürük bezleri ve dişeti dokusundan üretiminin olması veya periodontal enfeksiyon nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir (138). İkinci çalışmada ise periodontitisli ve periodontal sağlıklı genç bireylerde serum ve tükürük SuPAR seviyeleri değerlendirilmiştir ve tükürük SuPAR konsantrasyonunun periodontitisin yayılımı ve şiddeti ile pozitif anlamlı ilişki gösterdiği rapor edilmiştir (139). Bizim çalışmamızda da özellikle KP grubunda olmak üzere periodontal hastalık gruplarındaki (KP ve G) tükürük SuPAR konsantrasyonlarının kontrol grubundan yüksek çıkması bu çalışmacıların bulgularını destekler niteliktedir. Çalışmamızda tükürük SuPAR konsantrasyonunun KP grubunda G ve K grubuna göre yüksek çıkması, KP grubunda doku yıkım miktarının G ve K grubundan yüksek olması ve dolayısıyla tükürükte havuzlanan SuPAR miktarının fazla olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca SuPAR'ın periodontopatojenlerin varlığı ile artması göz önüne alındığında, KP'li bireylerde bu periodontopatojenlerin sadece dişlerde değil aynı zamanda dil sırtı ve

tonsillerde de bulunması, bu bölgelerden tükürük içerisine SuPAR akışına neden olabileceğini düşündürmektedir (221, 222).

Çalışmamızda K grubundaki DOS ve tükürük örneklerinde de düşük miktarda da olsa SuPAR enzimi tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni olarak da, klinikte periodontal açıdan sağlıklı tanısı konan hastalarda bile gerçekte subklinik gingivitis tablosu olabileceği düşünülebilir. Subklinik gingivitis tablosunda çok az da olsa enflamasyon bulunacağından dolayı bu durumda enflamasyonla ilişkilendirilen SuPAR enziminin tespit edilmesi beklenen bir durumdur.

5.4.2 Galectin-1 Bulgularının Tartışılması

Mevcut bilgilerimize göre literatürde farklı periodontal durumlarda DOS ve tükürük örneklerinde galectin-1 enziminin seviyelerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

β - galaktozit bağlayıcı protein ailesinin bir üyesi olan galectin-1 immünolojik ve enflamatuvar olaylarda kilit rol oynayan anti-enflamatuvar bir moleküldür (223). Galectin-1 hücre adezyonu, hücre büyümesi, regülasyonu, metastaz ve immünomodülasyon gibi çok çeşitli biyolojik olayda kilit rol oynamaktadır (143). Galectin-1 T lenfosit, B lenfosit, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dentrik hücreler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınabilmektedir. Timus gibi lenfoid organlardan ve bağışıklık toleransı oluşturma ve sürdürmede önemli role sahip olduğu belirtilen plasenta ve korneadan ekspresyonu olmaktadır (16).

Galectin-1 hücre yüzeylerine ve ESM'e oligosakkaritler ile bağlanarak enflamasyonu engellemektedir. β -2 integrin gibi adezyon moleküllerini azaltarak akut enflamasyon bölgesine nötrofil migrasyonunu azaltmaktadır (224). Ayrıca makrofajlar tarafından üretilen nitrik oksit miktarını azaltarak da enflamatuvar cevabın şiddetini azaltmaktadır. TNF- α ve IL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe etmektedir (224). T hücrelerinin laminin ve fibronektin gibi ESM proteinlerine adezyonunu engellemektedir (225). Galectin-1 ayrıca yardımcı T hücrelerinden IL-10 ve IL-21 üretimini indükleyerek T hücrelerinin proenflamatuvar etkilerini baskılar. T hücrelerinin apoptozunu da uyarmaktadır (226). *In vitro* bir çalışmada rekombinant galectin-1 uygulamasının dokulara polimorf nüveli nötrofillerin geçişini azaltarak doku yıkımında azalma meydana getirdiği rapor

edilmiştir. Aynı çalışmada mast hücrelerinin sayısında azalma meydana getirerekte antienflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir (223).

Deneysel RA modelinde rekombinant galectin-1 uygulaması Th-1 hücrelerinin apoptozunu uyararak ve Th-2 fenotiplerinden birine olan immün yanıtı değiştirerek antienflamatuvar etki göstermiştir (143). Yapılan bu hayvan çalışmasında RA'lı farelere rekombinant galectin-1 verilerek klinik semptomlar değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda kontrol grubuna göre arka ayak eklemindeki ödem miktarında ve hastalık ilerleyişinde anlamlı azalma rapor edilmiş ve hastalık üzerinde iyileştirici etkisi bildirilmiştir (143). Rabinovich ve ark. yaptıkları çalışmada RA'lı hastaların eklem stromalarında galectin-1 seviyelerinin normal seviyeden daha az olduğu tespit edilmiştir. Galectin-1 seviyesinin az olması nedeniyle de T hücre aracılı immün hasarın daha fazla olabildiği belirtilmiştir (145).

Yapılan deneysel çalışmalarda galectin-1 ile tedavi sonrasında birçok otoimmün hastalıkta iyileşme rapor edilmiştir. *In vitro* galectin-1 uygulaması artrit (143), ensefalomyelit (227), kolit (228), hepatit (229) ve penkreatit (230) de kronik enflamasyonu azaltmakta ve hastalık ilerleyişini durdurmaktadır.

Çalışmamızda galectin-1'in DOS total miktarları, DOS konsantrasyonları ve tükürük konsantrasyonları gruplar arası analiz edilmiştir. Galectin-1'in DOS total miktarları G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak KP grubunda G grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. DOS galectin-1 total miktarları ile tüm ağız Gİ arasında pozitif güçlü korelasyon, diğer tüm ağız periodontal klinik parametreler ve örnek alınan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin tamamı arasında ise pozitif çok güçlü korelasyon varlığı saptanmıştır. Aynı zamanda DOS galectin-1 total miktarları ile DOS TNF- α total miktarları arasında da pozitif güçlü korelasyon saptanmıştır. Literatürdeki farklı çalışmalarda periodontal hastalığın şiddeti arttıkça DOS'ta bulunan antienflamatuvar sitokinlerin de arttığı bildirilmiştir (231, 232). IL-4 ve IL-10 monosit ve makrofajları inhibe eden antienflamatuvar sitokinlerdir. Her iki molekülde IL-1, TNF- α ve reaktif oksijen radikallerinin makrofajlardan salınımını inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-4 ve IL-10 kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere oranla daha yüksek seviyede çıkmıştır. Bu moleküller enflamatuvar yanıtta düzenleyici ve dengeleyici görev yaptıkları için enflamatuvar

yanıtın artışıyla birlikte miktarlarında artış gözlenmektedir (231, 232). Fakat periodontal hastalıkların aktif ve pasif dönemleri olduğu için hastalık aktivitesine göre farklılıklar görülebilmektedir (232). Galectin-1 T regülatör (Treg) hücrelerinden de salınarak immünregülasyonda görev yapmaktadır (233). Köseoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada farklı periodontal hastalıklarda IL-35'in DOS ve tükürük seviyelerini değerlendirmişlerdir. IL-35 galectin-1 ile benzer etkilere sahip Treg hücrelerinden salınan immünoregülatör bir sitokindir. Bu çalışmada DOS IL-35 total miktarları KP grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (203).

Çalışmamızda da galectin-1'in DOS total miktarlarının hastalık gruplarında (KP ve G) kontrol grubuna göre yüksek seviyede bulunması yukarıda anlatılan çalışmaların bulgular ile uyumludur (203, 231, 232, 234). Ayrıca galectin-1 T lenfosit, B lenfosit, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dentrik hücreler, endotel hücreler ve fibroblastlardan salınabilmektedir (16). Periodontal hastalıklarda sağlıklı durumdan enfeksiyona geçerken nötrofiller, T hücreleri, B hücreleri, lenfositler ve makrofajlar görev yapmaktadır (38, 87, 220). G ve KP gruplarındaki yüksek galectin-1 profili periodontal hastalıklardaki bu hücre tiplerinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda galectin-1'in tükürük konsantrasyonları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürde galectin-1'in tükürük örneklerinde incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Fakat galectin-1 gibi antienflamatuvar etki göstereren sitokinler olan IL-4 ve IL-10 seviyelerinin tükürükte değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (22). Teles ve ark. yaptıkları çalışmada periodontal olarak sağlıklı ve KP'li bireylerde tükürükte IL-4 ve IL-10 seviyelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre sağlıklı ve KP'li bireylerin tükürük IL-4 ve IL-10 seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (22). Benzer şekilde Wenzhao ve ark. liken planuslu bireylerle sağlıklı bireylerin tükürük IL-4 seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamışlardır (235). Fonseca ve ark. periimplantitis ve periimplant mukozitiste tükürük ve periimplant dişeti oluşu sıvısında IL-4 ve IL-10 seviyelerini değerlendirmişlerdir. Periimplantitiste KP'e benzer şekilde alveoler kemik yıkımı mevcutken, periimplant mukozitiste dişetlerinde gingivitis benzeri

semptomlar varken kemik yıkımı yoktur. Bu iki grupta tükürük IL-4 ve IL-10 seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (236). Yukarıda anlatılan çalışmaların sonuçları çalışmamızın bulgularını desteklemektedir. Ayrıca periodontal hastalıklarda tükürükte artmış seviyelerde proteaz enziminin bulunduğu rapor edilmiştir (203). Artmış proteazlar nedeniyle de galectin-1 yıkımı meydana gelerek hastalık gruplarında tükürük galectin-1 miktarının azalmış olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda Wozniak ve ark. yaptıkları çalışmada IL-4, IL-10, IL-1 α , TNF- α ve TGF- β gibi sitokinlere tam tükürük ve parotisten elde edilen tükürükte bakmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda tükürüğün diagnostik bir araç olarak kullanımının, bazı kemokinlerin ve sitokinlerin (özellikle TNF- α ve TGF- β gibi) tükürükte yıkıma uğrama potansiyelleri nedeni ile sınırlı olabileceğini rapor etmişlerdir. Çalışmamız sonucunda da galectin-1'in tükürükte periodontal hastalıkların sağlıklı durumdan ayırt edilmesinde yetersiz bir diagnostik belirteç olabileceği düşünülmektedir.

5.4.3 TNF- α Bulgularının Tartışılması

TNF- α , IL-1 ile birlikte, periodontal hastalıklarda doku yıkımının başlamasında ve kemik yıkımının oluşumunda düzenleyici bir sitokindir (237). Özellikle gram (-) bakterilere karşı oluşan akut enflamatuvar cevabın temel düzenleyicisidir (147). Kollajenaz üretimini ve kemik yıkımını arttırarak pro-enflamatuvar yanıtta önemli rol oynamaktadır (238). Gingival fibroblastlardan kollajenaz salımını uyararak tip I kollajen yıkımını düzenlemektedir. TNF- α ve IL-6'nın sinerjistik etki göstererek; osteoklastların proliferasyonu ve differansiyasyonu üzerine etki ederek bağ dokusu yıkımını arttırdığı, periodontitis şiddetini arttırdığı ve periodonsiyumun yapısını bozduğu tespit edilmiştir (239, 240).

TNF- α 'nın asıl kaynağı, aktive mononükleer fagositler olmasına rağmen antijen ile uyarılmış T lenfositleri, doğal katil hücreleri ve mast hücreleri tarafından da salınır. Temel fizyolojik fonksiyonu, nötrofil ve monositlerin enfeksiyon alanına migrasyonunu sağlamaktır. Ayrıca, makrofajları etkileyerek anjiogenezise neden olduğu ve periodontal hastalıkta görülen vasküler değişikliklerde rol oynayabildiği rapor edilmiştir (147, 238).

DOS'da TNF- α seviyelerinin periodontal hastalık belirteci olarak kullanılabileceğini ilk olarak Rossomando ve ark. 1990 yılında yayınlanan çalışmalarında belirtmişlerdir (241). Daha sonraki zamanlarda DOS'da TNF- α seviyelerinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır (177, 242-245). Bu çalışmalarda gingivite (177, 242, 243) ve kronik periodontitiste (177, 242, 244-248) DOS'da artmış TNF- α seviyeleri rapor edilmiştir.

Çalışmamızda TNF- α DOS total miktarları ve DOS konsantrasyonları açısından gruplar arası analiz edilmiştir. TNF- α 'nın DOS total miktarları G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak KP ve G gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. DOS TNF- α total miktarları ile tüm ağız periodontal klinik parametreler ve örnek alınan dişlere ait periodontal klinik parametrelerin tamamı arasında pozitif çok güçlü korelasyon varlığı saptanmıştır.

Çalışmamızda sağlıklı gruptaki bireylerin DOS örneklerinde de az miktarda TNF- α tespit edilmesi beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda K grubundaki DOS örneklerinde de düşük miktarda da olsa TNF- α enzimi tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni olarak ta, klinikte periodontal açıdan sağlıklı tanısı konan hastalarda bile gerçekte subklinik gingivitis tablosu olabileceği düşünülebilir. Subklinik gingivitis tablosunda çok az da olsa enflamasyon bulunacağından dolayı bu durumda enflamasyonla ilişkilendirilen TNF- α enziminin tespit edilmesi beklenen bir durumdur. Ayrıca Stashenko and Jandinski yaptıkları çalışmada immünoflorasan tekniği ile sağlıklı dişeti örneklerinin incelenmesi sonucunda sağlıklı dişeti örneklerinde de TNF- α pozitif boyanan hücreleri tespit etmişlerdir (249). Sağlıklı dişeti dokularında fizyolojik olarak bulunan nötrofiller, makrofajlar ve mononükleer hücrelerin sağlıklı bireylerin DOS'larında TNF- α bulunmasına neden olabileceği belirtilmiştir (119, 177).

Çalışmamızda gingivitis grubunda TNF- α total miktarlarının yüksek çıkması beklenen bir bulgudur. Daha önce yapılan çalışmalarda gingivite artmış DOS TNF- α seviyeleri rapor edilmiştir (177, 242, 243). Gingivite dişetinde meydana gelen enflamasyona bağlı olarak TNF- α seviyelerinde artış meydana gelmektedir (177). Bakteriyel uyarım sonucu çok sayıda enflamatuvar hücreden DOS ve dişeti bağdokusu içerisine TNF- α salınımı meydana geldiği gösterilmiştir (119).

Çalışmamızda kronik periodontitis grubunda TNF- α total miktarlarının yüksek çıkması beklenen bir bulgudur. Daha önce yapılan çalışmalarda kronik periodontitiste artmış DOS TNF- α seviyeleri rapor edilmiştir (177, 242, 244, 246). TNF- α lokal olarak fibroblastlar, endotel hücreleri gibi periodontal bağdokusu hücrelerinden ve monosit, makrofaj ve nötrofiller gibi immün sistem hücreleri tarafından da sentezlenip salınabilmektedir (177). Periodontal hastalıklarda sağlıklı durumdan enfeksiyona geçerken nötrofiller, T hücreleri, lenfositler ve makrofajlar görev yapmaktadır (38, 87, 220). G ve KP gruplarındaki yüksek TNF- α seviyeleri de periodontal hastalıklarda artan ve TNF- α salınımı da yapan bu ortak hücre tiplerinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda hastalık gruplarında TNF- α seviyeleri ile gingival indeks arasında pozitif çok güçlü korelasyon bulunmuştur. Bu durum daha önce TNF- α seviyeleri ile gingival indeks ve enflamasyon seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit eden çalışmaların sonuçları ile uyumludur (177, 241).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerden alınan tükürük ve DOS örneklerindeki SuPAR, galectin-1 ve DOS örneklerindeki TNF- α seviyeleri değerlendirildi. Bu değerlerin klinik parametrelerle ilişkileri ortaya kondu.

1. Çalışmamızda tüm ağız SCD, KAS ve Pİ değerleri KP grubunda G ve K grubuna göre, G grubunda da K grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tüm ağız Gİ ve SKİ değerleri G ve KP gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken G ve KP grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p<0,05$).
2. Çalışmamızda DOS hacminin K, G ve KP grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğu, sağlıklı durumundan gingivitis ve kronik periodontitise doğru gidildikçe DOS hacminin arttığı bulunmuştur ($p<0,05$).
3. Çalışma genelinde DOS'daki SuPAR total miktar seviyeleri DOS hacimleri, tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik parametrelerin tamamı ile çok güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgu SuPAR'ın periodonsiyumdaki immünoenflamatuvar yanıtın doku yıkımının arttırmasında önemli roller üstlendiğini düşündürmektedir.
4. Çalışma genelinde DOS'daki Galectin-1 total miktar seviyeleri DOS hacimleri, tüm ağız SCD, KAS, Pİ, SKİ ve örnek alınan dişlere ait SCD, KAS, Gİ, Pİ, SKİ parametreleriyle pozitif çok güçlü korelasyon göstermiştir. Periodonsiyumda enflamasyon varlığında, galectin-1'in DOS'daki miktarlarının klinik enflamasyon parametrelerine uyumlu şekilde artması galectin-1'in periodonsiyumdaki enflamasyonun şiddetini baskılamak için salınan antiinflamatuvar sitokinlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.
5. Çalışma genelinde DOS'daki TNF- α total miktar seviyeleri DOS hacimleri, tüm ağız SCD, KAS, Gİ, Pİ, SKİ ve örnek alınan dişlere ait SCD, KAS, Gİ, Pİ, SKİ parametreleriyle pozitif çok güçlü korelasyon

göstermiştir. Bu bulgu TNF- α 'nın periodonsiyumda enflamasyon ve doku yıkım süreçlerinde belirgin etkiye sahip olduğu yönündeki önceki bulguları desteklemektedir.

6. Çalışma genelinde tükürük SuPAR konsantrasyon seviyeleri, tüm ağız ve örnek alınan dişlere ait klinik parametrelerin tamamı ile çok güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgu SuPAR'ın periodonsiyumdaki immünoenflamatuvar yanıt nedeniyle artarak tükürükteki miktarında artışa neden olduğunu düşündürmektedir.
7. Çalışmamızda SuPAR, Galectin-1 ve TNF- α seviyeleri kesitsel olarak değerlendirilmiştir. SuPAR ve galectin-1'in periodontal tedaviler sonrasında seviyelerinin değerlendirildiği çalışma literatürde bulunmamaktadır. Periodontal tedavi sonrası bu sitokinlerin seviyelerindeki değişimlerin incelendiği uzun dönem takipli çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.
8. Çalışmamızda DOS ve tükürükte SuPAR, galectin-1 ve TNF- α seviyeleri değerlendirilmiş fakat bu sitokine serum örneklerinde bakılmamıştır. Serum SuPAR ve galectin-1 seviyelerinin incelenmesi, periodontal hastalığın sistemik sağlık üzerine etkileri açısından faydalı bilgiler ortaya koyabilir.
9. Çalışmamızda SuPAR'ın tükürük konsantrasyonuna tam tükürük örneklerinde bakılmıştır. Tam tükürük içerisinde minör ve major tükürük bezleri ile dişeti oluşu sıvısından gelen sıvılar havuzlanmaktadır. Bu durum SuPAR'ın hangi tükürük bezi veya diş bölgelerinden hangi miktarlarda tükürük içesine katıldığının bilinmesini engellemektedir. Bu nedenle farklı tükürük bezlerinden alınan örneklerde SuPAR seviyelerinin incelendiği çalışmaların yapılması gereklidir.
10. Yapılan çalışmalarda birçok enflamatuvar hastalık ve durumda rekombinant galectin-1 uygulamasının hastalığın şiddetini ve enflamasyon miktarını azalttığı bildirilmiştir. Dişetin enflamatuvar hastalıkları olan periodontitis ve gingivitis'te de rekombinant galectin-1 uygulamasının bu hastalıkların ilerleyişini ve hastalığa bağlı gelişen enflamasyon miktarlarını azaltabileceği düşünülmüştür.

11. Literatürde enflamatuvar hastalıklarda proenflamatuvar sitokinlerin baskılanması için farklı anti sitokin terapileri uygulanan çalışmalar mevcuttur. Özellikle son yıllarda anti TNF- α terapileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İleriki zamanlarda SuPAR inhibitörlerinin periodontal hastalıktaki yıkımı azaltmasını araştıran çalışmalar yapılabilir.



KAYNAKLAR

1. Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(11):1580-92.
2. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*. 1999;4(1):1-6.
3. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*: Elsevier Health Sciences; 2011.
4. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(4):229-38.
5. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal diagnosis in treated periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 1996;23(3):240-50.
6. Polson AM, Goodson JM. Periodontal diagnosis: current status and future needs. *Journal of Periodontology*. 1985;56(1):25-34.
7. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. *Journal of clinical periodontology*. 1990;17(10):714-21.
8. Streckfus C, Bigler L. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral diseases*. 2002;8(2):69-76.
9. Sidenius N, Sier CF, Blasi F. Shedding and cleavage of the urokinase receptor (uPAR): identification and characterisation of uPAR fragments in vitro and in vivo. *FEBS letters*. 2000;475(1):52-6.
10. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Critical Care*. 2007;11(2):R38.
11. Enocsson H, Wetterö J, Skogh T, Sjöwall C. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus. *Translational Research*. 2013;162(5):287-96.
12. Hernandez JD, Baum LG. Ah, sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate. *Glycobiology*. 2002;12(10):127R-36R.
13. Yang R-Y, Rabinovich GA, Liu F-T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert reviews in molecular medicine*. 2008;10.
14. Villa-Verde DMS, Silva-Monteiro E, Jasiulionis MG, Farias-de-Oliveira DA, Brentani RR, Savino W, et al. Galectin-3 modulates carbohydrate-dependent thymocyte interactions with the thymic microenvironment. *European journal of immunology*. 2002;32(5):1434-44.
15. Dietz AB, Bulur PA, Knutson GJ, Matasić R, Vuk-Pavlović S. Maturation of human monocyte-derived dendritic cells studied by microarray hybridization. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;275(3):731-8.

16. La M, Cao TV, Cerchiaro G, Chilton K, Hirabayashi J, Kasai K-i, et al. A novel biological activity for galectin-1: inhibition of leukocyte-endothelial cell interactions in experimental inflammation. *The American journal of pathology*. 2003;163(4):1505-15.
17. Norling LV, Sampaio AL, Cooper D, Perretti M. Inhibitory control of endothelial galectin-1 on in vitro and in vivo lymphocyte trafficking. *The FASEB Journal*. 2008;22(3):682-90.
18. Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ, Baum LG. Apoptosis of T cells mediated by galectin-1. *Nature*. 1995;378(6558):736.
19. Boyce BE, Li P, Yao Z, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, et al. TNF α and pathologic bone resorption. *The Keio journal of medicine*. 2005;54(3):127-31.
20. Jeong SH, Park JH, Kim JN, Park YH, Shin SY, Lee YH, et al. Up-regulation of TNF-alpha secretion by cigarette smoke is mediated by Egr-1 in HaCaT human keratinocytes. *Experimental dermatology*. 2010;19(8).
21. Rossomando E, White L. A novel method for the detection of TNF-alpha in gingival crevicular fluid. *Journal of periodontology*. 1993;64(5 Suppl):445-9.
22. Teles R, Likhari V, Socransky S, Haffajee A. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *Journal of periodontal research*. 2009;44(3):411-7.
23. Bartold P, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*. 2000;24(1):28-55.
24. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set*: John Wiley & Sons; 2015.
25. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *Journal of Periodontal research*. 1976;11(4):182-8.
26. McKee M, Zalzal S, Nanci A. Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *The Anatomical Record*. 1996;245(2):293-312.
27. Schroeder HE. *Oral structure biology: embryology, structure, and function of normal hard and soft tissues of the oral cavity and temporomandibular joints*: G. Thieme Verlag; 1991.
28. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clinical microbiology reviews*. 2001;14(4):727-52.
29. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontology 2000*. 2004;34(1):57-83.
30. L oe H, Theilade E, Jensen SB, Schi ott CR. Experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*. 1967;2(4):282-9.
31. Weijden G, Timmerman M, Danser M, Nijboer A, Saxton C, Velden U, et al. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of

gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *Journal of periodontal research*. 1994;29(3):168-73.

32. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2001;25(1):8-20.

33. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil JM, Arques S, et al. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *Journal of internal medicine*. 2008;263(6):644-52.

34. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontology 2000*. 2006;42(1):80-7.

35. Vitkov L, Klappacher M, Hannig M, Krautgartner W. Extracellular neutrophil traps in periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2009;44(5):664-72.

36. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*. 2018;89:S1-S8.

37. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*. 2002;28(1):12-55.

38. Giannobile WV. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2008;79(8S):1592-600.

39. Summers A. Gingivitis: diagnosis and treatment: Anthony Summers says that emergency department staff should familiarise themselves with basic mouth and dental problems so that patients receive appropriate initial treatment before being advised to see dentists. *Emergency Nurse*. 2009;17(1):18-20.

40. Kinane DF, Podmore M, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontology 2000*. 2001;26(1):54-91.

41. Axelsson P, Lindhe J, Nyström B. On the prevention of caries and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1991;18(3):182-9.

42. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontology 2000*. 1994;5(1):7-25.

43. Kotrashetti VS, Bhat K, Pattanshetty S, Kugaji M, Hooli A. Determination of prevalence of genus *Prevotella* from the subgingival plaque samples of chronic periodontitis and in healthy individual through polymerase chain reaction. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*. 2018;5(4):119.

44. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):43-54.

45. Edgar W. Saliva: its secretion, composition and functions. *British dental journal*. 1992;172(8):305.

46. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Annals of periodontology*. 1996;1(1):879-925.

47. Haffajee AD, Dzink JL, Socransky SS. Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology*. 1988;15(4):255-62.
48. Winkelhof A, Velden U, Graaff J. Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra-and subgingival debridement. *Journal of clinical periodontology*. 1988;15(2):116-22.
49. Mahanonda R, Seymour G, Powell L, Good M, Halliday J. Effect of initial treatment of chronic inflammatory periodontal disease on the frequency of peripheral blood T-lymphocytes specific to periodontopathic bacteria. *Molecular Oral Microbiology*. 1991;6(4):221-7.
50. Tanner ACR, Haffer C, Bratthall G, Visconti R, Socransky S. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *Journal of clinical periodontology*. 1979;6(5):278-307.
51. Holt SC, Ebersole JL. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the 'red complex', a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology 2000*. 2005;38(1):72-122.
52. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(12):3859-69.
53. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clinical oral implants research*. 2006;17(1):25-37.
54. Sbordone L, Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clinical oral investigations*. 2003;7(4):181-8.
55. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontology 2000*. 2011;55(1):205-16.
56. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1979;6(5):351-82.
57. Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontology 2000*. 2010;53(1):7-11.
58. Nisengard RJ, Haake SK, Newman MG, Miyasaki KT. Microbial interactions with the host in periodontal diseases. *Clinical periodontology 10th ed Philadelphia: WB Saunders*. 2006:236-43.
59. Carpenter S, O'Neill LA. How important are Toll-like receptors for antimicrobial responses? *Cellular microbiology*. 2007;9(8):1891-901.
60. Darveau RP, Pham T-TT, Lemley K, Reife RA, Bainbridge BW, Coats SR, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4. *Infection and immunity*. 2004;72(9):5041-51.

61. Dixon D, Darveau R. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host responses to bacterial modification of lipid A structure. *Journal of dental research*. 2005;84(7):584-95.
62. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology 2000*. 1999;20(1):168-238.
63. Kurita-Ochiai T, Amano S, Fukushima K, Ochiai K. Cellular events involved in butyric acid-induced T cell apoptosis. *The Journal of Immunology*. 2003;171(7):3576-84.
64. Kurita-Ochiai T, Seto S, Suzuki N, Yamamoto M, Otsuka K, Abe K, et al. Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *Journal of dental research*. 2008;87(1):51-5.
65. Niederman R, Zhang J, Kashket S. Short-chain carboxylic-acid-stimulated, PMN-mediated gingival inflammation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1997;8(3):269-90.
66. Potempa J, Pike RN. Corruption of innate immunity by bacterial proteases. *Journal of innate immunity*. 2009;1(2):70-87.
67. Frank R. Bacterial penetration in the apical pocket wall of advanced human periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 1980;15(6):563-73.
68. Christersson LA, Albin B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis: I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *Journal of periodontology*. 1987;58(8):529-39.
69. Saglie R, Newman M, Carranza F, Pattison G. Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *Journal of periodontology*. 1982;53(4):217-22.
70. Edwards AM, Grossman TJ, Rudney JD. *Fusobacterium nucleatum* transports noninvasive *Streptococcus cristatus* into human epithelial cells. *Infection and immunity*. 2006;74(1):654-62.
71. Fives-Taylor P, Meyer D, Mintz K. Virulence factors of the periodontopathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of periodontology*. 1996;67(3s):291-7.
72. Fleischer HC, Mellonig JT, Brayer WK, Gray JL, Barnett JD. Scaling and root planing efficacy in multirooted teeth. *Journal of Periodontology*. 1989;60(7):402-9.
73. Brayer WK, Mellonig JT, Dunlap RM, Marinak KW, Carson RE. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *Journal of periodontology*. 1989;60(1):67-72.
74. Asai Y, Ohyama Y, Gen K, Ogawa T. Bacterial fimbriae and their peptides activate human gingival epithelial cells through Toll-like receptor 2. *Infection and immunity*. 2001;69(12):7387-95.
75. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontology 2000*. 1999;20(1):136-67.

76. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontology* 2000. 2010;54(1):106-16.
77. Jin L. An update on innate defense molecules of human gingiva. *Periodontology* 2000. 2011;56(1):125-42.
78. Ohlrich E, Cullinan M, Seymour G. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Australian dental journal*. 2009;54(s1).
79. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology* 2000. 2004;35(1):53-74.
80. Azuma M. Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *Journal of periodontal research*. 2006;41(5):361-73.
81. Haake S, Nisengard R, Newman M, Miyasaki K. Microbial interactions with the host in periodontal diseases. *Carranza's clinical periodontology* Philadelphia: WB Saunders Co. 2002:132-52.
82. Smalley J. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Advances in dental research*. 1994;8(2):320-8.
83. Dennison DK, Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000. 1997;14(1):54-78.
84. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2006;40(1):77-93.
85. Kantarci A, Oyaizu K, Dyke TEV. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*. 2003;74(1):66-75.
86. Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA, Mizutani K, Sasaki KM, Izumi Y. Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? *Periodontology* 2000. 2009;50(1):90-126.
87. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1976;34(3):235-49.
88. Payne W, Page RC, Ogilvie A, Hall W. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*. 1975;10(2):51-64.
89. Zachrisson BU. A histological study of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*. 1968;3(4):293-302.
90. Schroeder H, Beer GD, Attström R. Initial gingivitis in dogs. *Journal of periodontal research*. 1975;10(3):128-42.
91. Seymour G, Powell R, Cole K, Aitken J, Brooks D, Beckman I, et al. Experimental gingivitis in humans. *Journal of periodontal research*. 1983;18(4):375-85.
92. Seymour G, Powell R, Aitken J. Experimental gingivitis in humans: a clinical and histologic investigation. *Journal of periodontology*. 1983;54(9):522-8.

93. Albandar J, Brunelle J, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of periodontology*. 1999;70(1):13-29.
94. Seymour GJ, Greenspan JS. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*. 1979;14(1):39-46.
95. Seymour GJ, Powell R, Davies W. Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B-cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *Journal of clinical periodontology*. 1979;6(5):267-77.
96. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of periodontology*. 1999;4(1):7-17.
97. Aldred MJ, Bartold PM. Genetic disorders of the gingivae and periodontium. *Periodontology 2000*. 1998;18(1):7-20.
98. Trombelli L, Tatakis DN, Scapoli C, Bottega S, Orlandini E, Tosi M. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(4):239-52.
99. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
100. Skaleric U, Kovac-Kavcic M. Some risk factors for the progression of periodontal disease. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2000;2(1):19-23.
101. Surna A, Kubilius R, Sakalauskiene J, Vitkauskiene A, Jonaitis J, Saferis V, et al. Lysozyme and microbiota in relation to gingivitis and periodontitis. *Medical Science Monitor*. 2009;15(2):CR66-CR73.
102. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections. *General dentistry*. 2003;51(5):424-8.
103. Boutigny H, Boschin F, Delcourt-Debruyne E. Periodontal diseases, tobacco and pregnancy. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2005;34:3S74-83.
104. Rivera-Hidalgo F, Stanford TW. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms I. Viruses and bacteria. *Periodontology 2000*. 1999;21(1):106-24.
105. Stanford TW, Rivera-Hidalgo F. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms II. Fungi and parasites. *Periodontology 2000*. 1999;21(1):125-44.
106. Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):20-9.
107. Goodson J, Palys M, Socransky S, editors. Gingival bleeding accentuated by plaque in healthy IL-1 (+) genotype subjects. *Journal of Dental Research*; 2000: AMER ASSOC DENTAL RESEARCH 1619 DUKE ST, ALEXANDRIA, VA 22314 USA.
108. Lamster IB. *CLINICAL PERIODONTOLOGY AND IMPLANT DENTISTRY*, Blackwell Munksgaard, 2003, Jan Lindhe, Thorkild Karring &

Niklaus P. Lang, Editors, ISBN# 1405102365, Price: \$164.99. SAGE Publications; 2003.

109. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Annals of Periodontology*. 1998;3(1):88-101.

110. Beaty T, Boughman J, Yang P, Astemborski J, Suzuki J. Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. *American journal of human genetics*. 1987;40(5):443.

111. Chandna S, Bathla M. Stress and periodontium: A review of concepts. *J Oral Health Comm Dent*. 2010;4(4):17-22.

112. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology*. 1996;1(1):821-78.

113. Bendtzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunology letters*. 1994;43(1-2):111-23.

114. Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *Journal of periodontology*. 1993;64(11):1013-22.

115. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Stokinlerin Genel Özellikleri

116. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2008;79(8S):1569-76.

117. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest Journal*. 2000;117(4):1162-72.

118. Charon JA, Luger TA, Mergenhagen SE, Oppenheim JJ. Increased thymocyte-activating factor in human gingival fluid during gingival inflammation. *Infection and immunity*. 1982;38(3):1190-5.

119. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 1991;26(3):230-42.

120. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *The FASEB Journal*. 1994;8(15):1314-25.

121. Sakai A, Ohshima M, Sugano N, Otsuka K, Ito K. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *Journal of periodontology*. 2006;77(5):856-64.

122. Duggan C, Maguire T, McDermott E, O'higgins N, Fennelly J, Duffy M. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in breast cancer. *International journal of cancer*. 1995;61(5):597-600.

123. Desmedt S, Desmedt V, Delanghe J, Speeckaert R, Speeckaert M. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2017;54(2):117-33.

124. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *Journal of internal medicine*. 2011;270(1):32-40.

125. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Disease markers*. 2009;27(3-4):157-72.
126. Huai Q, Mazar AP, Kuo A, Parry GC, Shaw DE, Callahan J, et al. Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor. *Science*. 2006;311(5761):656-9.
127. Østergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2004;36(1):14-9.
128. Senoo T, Hattori N, Tanimoto T, Furonaka M, Ishikawa N, Fujitaka K, et al. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 by RNA interference attenuates pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2010;65(4):334-40.
129. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC medicine*. 2012;10(1):2.
130. Su S-C, Lin C-W, Yang W-E, Fan W-L, Yang S-F. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2016;20(5):551-66.
131. Rasmussen LJH, Knudsen A, Katzenstein T, Gerstoft J, Obel N, Jørgensen N, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is a novel, independent predictive marker of myocardial infarction in HIV-1-infected patients: a nested case-control study. *HIV medicine*. 2016;17(5):350-7.
132. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer T, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(8):686-92.
133. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One*. 2012;7(8):e43933.
134. Slot O, Brünner N, Loch H, Oxholm P, Stephens RW. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58(8):488-92.
135. Ivancsó I, Toldi G, Bohács A, Eszes N, Müller V, Rigó Jr J, et al. Relationship of circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60697.
136. Cerinic MM, Generini S, Partsch G, Pignone A, Dini G, Kontinen YT, et al. Synoviocytes from osteoarthritis and rheumatoid arthritis produce plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 and display u-PA receptors on their surface. *Life sciences*. 1998;63(6):441-53.
137. Toldi G, Bekő G, Kádár G, Mácsai E, Kovács L, Vásárhelyi B, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the assessment of inflammatory

- activity of rheumatoid arthritis patients in remission. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013;51(2):327-32.
138. Gustafsson A, Ajeti V, Ljunggren L. Detection of suPAR in the saliva of healthy young adults: comparison with plasma levels. *Biomarker insights*. 2011;6:119.
139. Skottrup PD, Dahlén G, Baelum V, Lopez R. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with signs of periodontitis in adolescents. *European journal of oral sciences*. 2018;126(4):292-9.
140. Hsu DK, Liu F-T. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconjugate journal*. 2002;19(7-9):507-15.
141. Gil C, Cooper D, Rosignoli G, Perretti M, Oliani S. Inflammation-induced modulation of cellular galectin-1 and-3 expression in a model of rat peritonitis. *Inflammation Research*. 2006;55(3):99-107.
142. Mello CB, Ramos L, Gimenes AD, de Moraes Andrade TR, Oliani SM, Gil CD. Immunomodulatory Effects of Galectin-1 on an IgE-Mediated Allergic Conjunctivitis Model Galectin-1 in Ocular Allergy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(2):693-704.
143. Rabinovich GA, Daly G, Dreja H, Tailor H, Riera CM, Hirabayashi J, et al. Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced arthritis via T cell apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;190(3):385-98.
144. Corrêa MP, Andrade FEC, Gimenes AD, Gil CD. Anti-inflammatory effect of galectin-1 in a murine model of atopic dermatitis. *Journal of Molecular Medicine*. 2017;95(9):1005-15.
145. Harjacek M, Diaz-Cano S, De Miguel M, Wolfe H, Maldonado CA, Rabinovich GA. Expression of galectins-1 and-3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(8):1914-22.
146. Than NG, Romero R, Kim CJ, McGowen MR, Papp Z, Wildman DE. Galectins: guardians of eutherian pregnancy at the maternal–fetal interface. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(1):23-31.
147. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(2):99-104.
148. Baqui A, Meiller T, Jabra-Rizk M, Zhang M, Kelley J, Falkler W. Enhanced interleukin 1 β , interleukin 6 and tumor necrosis factor α in gingival crevicular fluid from periodontal pockets of patients infected with human immunodeficiency virus 1. *Molecular Oral Microbiology*. 2000;15(2):67-73.
149. Sheikhi M, Gustafsson A, Jarstrand C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(10):758-62.

150. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, et al. Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clinical oral implants research*. 2002;13(5):470-6.
151. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000*. 2000;23(1):19-49.
152. Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen B. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and atherosclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2000;121(2):255-60.
153. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *Journal of periodontology*. 2003;74(1):103-10.
154. Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontology*. 2018.
155. Thilagar S, Theyagarajan R, Sudhakar U, Suresh S, Saketharaman P, Ahamed N. Comparison of serum tumor necrosis factor- α levels in rheumatoid arthritis individuals with and without chronic periodontitis: A biochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018;22(2):116.
156. Yavuz MC, Pekbağrıyanık T, Sağlam M, Köseoğlu S. Evaluation of milk fat globule-epidermal growth factor-factor VIII and IL-1 β levels in gingival crevicular fluid and saliva in periodontal disease and health. *Odontology*. 2019:1-8.
157. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves D. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *The Journal of Immunology*. 1998;160(1):403-9.
158. Oates T, Graves D, Cochran D. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF- α antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(2):137-43.
159. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*. 2016;70(1):53-64.
160. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):32-42.
161. Bulkacz J, Carranza F. Defense mechanisms of the gingiva. Carranza's clinical periodontology St Louis, MO: Elsevier Saunders. 2011:69-70.
162. Akpınar A, Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*. 2002;5:45-8.
163. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Critical Reviews in oral biology & medicine*. 2002;13(2):197-212.
164. Bachrach G, Muster Z, Raz I, Chaushu G, Stabholz A, Nussbaum G, et al. Assessing the levels of immunoglobulins in the saliva of diabetic individuals with periodontitis using checkerboard immunodetection. *Oral diseases*. 2008;14(1):51-9.

165. Frodge BD, Ebersole JL, Kryscio RJ, Thomas MV, Miller CS. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. *Journal of periodontology*. 2008;79(10):1913-9.
166. Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(3):322-9.
167. Fox P. Saliva composition and its importance in dental health. *Compendium (Newtown, Pa) Supplement*. 1989(13):S457.
168. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis: a review. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(7):453-65.
169. Sağlam M, Köseoğlu S, Aral CA, Savran L, Pekbağrıyanık T, Çetinkaya A. Increased levels of interleukin-33 in gingival crevicular fluids of patients with chronic periodontitis. *Odontology*. 2017;105(2):184-90.
170. Gürsoy M, Gürsoy UK, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. High salivary estrogen and risk of developing pregnancy gingivitis. *Journal of periodontology*. 2013;84(9):1281-9.
171. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*. 1963;21(6):533-51.
172. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975;25(4):229-35.
173. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
174. Lamster IB, Hartley LJ, Oshrain RL, Gordon JM. Evaluation and modification of spectrophotometric procedures for analysis of lactate dehydrogenase, beta-glucuronidase and arylsulphatase in human gingival crevicular fluid collected with filter-paper strips. *Archives of oral biology*. 1985;30(3):235-42.
175. Ortiz-García YM, García-Iglesias T, Morales-Velazquez G, Lazalde-Ramos BP, Zúñiga-González GM, Ortiz-García RG, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, and Serum of Chronic Periodontitis Patients. *BioMed research international*. 2019;2019.
176. Luke R, Khan SN, Iqbal PS, Soman RR, Chakkarayan J, Krishnan V. Estimation of specific salivary enzymatic biomarkers in individuals with gingivitis and chronic periodontitis: a clinical and biochemical study. *Journal of international oral health: JIOH*. 2015;7(9):54.
177. Gokul K. Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health and disease: a biochemical study. *Indian Journal of Dental Research*. 2012;23(3):348.
178. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2007;43(1):294-315.

179. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Annals of periodontology*. 2003;8(1):12-37.
180. Bodet C, Andrian E, Tanabe Si, Grenier 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 destruction. *Journal of cellular physiology*. 2007;212(1):189-94.
181. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour G. Interleukin-1 β , interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Molecular Oral Microbiology*. 2006;21(4):256-60.
182. Levin KA. Study design III: Cross-sectional studies. *Evidence-based dentistry*. 2006;7(1):24.
183. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontology 2000*. 2013;62(1):271-86.
184. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of periodontology*. 2008;79(8S):1527-34.
185. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontology 2000*. 2013;61(1):69-88.
186. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(2):145-53.
187. Javed F, Al-Kheraif AA, Al Amri MD, Alshehri M, Vohra F, Al-Askar M, et al. Periodontal Status and Whole Salivary Cytokine Profile Among Smokers and Never-Smokers With and Without Prediabetes. *Journal of periodontology*. 2015;86(7):890-8.
188. Al-Ghamdi HS, Anil S. Serum Antibody Levels in Smoker and Non-Smoker Saudi Subjects With Chronic Periodontitis. *Journal of periodontology*. 2007;78(6):1043-50.
189. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(s8):45-66.
190. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):33-53.
191. Sawamoto Y, Sugano N, Tanaka H, Ito K. Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Molecular Oral Microbiology*. 2005;20(4):216-20.
192. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of Periodontology*. 1997;2(1):123-37.
193. Brill N, Björn H. Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1959;17(1):11-21.

194. Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontology 2000*. 2005;39(1):53-72.
195. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1098(1):216-29.
196. Lo H, Holm-Pederson P. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*. 1965;3:171.
197. Tsuchida K, Hara K. Clinical significance of gingival fluid measurement by "Periotron". *Journal of periodontology*. 1981;52(11):697-700.
198. Haitinoh J, Ho E. The concentration of proteins in human gingival crevicular fluid. *Journal of periodontal research*. 1980;15(1):90-5.
199. Özkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tözüm TF, Etikan I, et al. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *Journal of oral science*. 2000;42(4):231-8.
200. Borden S, Golub L, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *Journal of periodontal research*. 1977;12(3):160-5.
201. Eley B, Cox S. 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. *Journal of periodontal research*. 1992;27(1):62-9.
202. Sağlam M, Köseoğlu S, Savran L, Pekbağrıyanık T, Sağlam G, Sütçü R. Levels of interleukin-37 in gingival crevicular fluid, saliva, or plasma in periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 2015;50(5):614-21.
203. Köseoğlu S, Sağlam M, Pekbağrıyanık T, Savran L, Sütçü R. Level of interleukin-35 in gingival crevicular fluid, saliva, and plasma in periodontal disease and health. *Journal of periodontology*. 2015;86(8):964-71.
204. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):167-80.
205. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 β and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *Journal of periodontology*. 1995;66(10):852-9.
206. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139:18S-24S.
207. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694(1):72-7.
208. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontology 2000*. 2016;70(1):65-79.
209. Papananou P. Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *Journal of dental education*. 1998;62(10):822-39.

210. Stadler AF, Angst PD, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(9):727-45.
211. Bilgili B, Cinel İ. The significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in ICU patients. 2013.
212. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, Høyer-Hansen G, Obeng-Adjei G, Pedersen BK, et al. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(8):1331-41.
213. Pappot H, Høyer-Hansen G, Rønne E, Hansen H, Brønner N, Danø K, et al. Elevated plasma levels of urokinase plasminogen activator receptor in non-small cell lung cancer patients. *European Journal of Cancer*. 1997;33(6):867-72.
214. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 2000;96(13):4091-5.
215. Ford P, Gemmell E, Walker P, West M, Cullinan M, Seymour G. Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2005;12(2):259-67.
216. Nair S, Faizuddin M, Dharmapalan J. Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoimmune Diseases*. 2014;2014.
217. Legány N, Toldi G, Distler JH, Beyer C, Szalay B, Kovács L, et al. Increased plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in systemic sclerosis: possible association with microvascular abnormalities and extent of fibrosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(11):1799-805.
218. Saylam Kurtipek G, Kesli R, Tuncez Akyurek F, Akyurek F, Ataseven A, Terzi Y. Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in Behçet's disease and correlation with disease activity. *International journal of rheumatic diseases*. 2016.
219. Saini R, Marawar P, Shete S, Saini S. Periodontitis, a true infection. *Journal of global infectious diseases*. 2009;1(2):149-50.
220. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *Journal of periodontology*. 1992;63(4s):338-55.
221. Lie M, Van Der Weijden G, Timmerman M, Loos B, Van Steenberghe T, Van der Velden U. Occurrence of *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* in relation to gingivitis and gingival health. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(2):189-93.
222. Tanner AC, Paster BJ, Lu SC, Kanasi E, Kent Jr R, Van Dyke T, et al. Subgingival and tongue microbiota during early periodontitis. *Journal of dental research*. 2006;85(4):318-23.

223. Rabinovich GA, Sotomayor CE, Riera CM, Bianco I, Correa SG. Evidence of a role for galectin-1 in acute inflammation. *European journal of immunology*. 2000;30(5):1331-9.
224. Gil CD, Gullo CE, Oliani SM. Effect of exogenous galectin-1 on leukocyte migration: modulation of cytokine levels and adhesion molecules. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2011;4(1):74.
225. Rabinovich GA, Ilarregui JM. Conveying glycan information into T-cell homeostatic programs: a challenging role for galectin-1 in inflammatory and tumor microenvironments. *Immunological reviews*. 2009;230(1):144-59.
226. Cedeno-Laurent F, Opperman M, Barthel SR, Kuchroo VK, Dimitroff CJ. Galectin-1 triggers an immunoregulatory signature in Th cells functionally defined by IL-10 expression. *The Journal of Immunology*. 2012;188(7):3127-37.
227. Offner H, Celnik B, Bringman TS, Casentini-Borocz D, Nedwin GE, Vandenbark AA. Recombinant human β -galactoside binding lectin suppresses clinical and histological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*. 1990;28(2):177-84.
228. Santucci L, Fiorucci S, Rubinstein N, Mencarelli A, Palazzetti B, Federici B, et al. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1381-94.
229. Santucci L, Fiorucci S, Cammilleri F, Servillo G, Federici B, Morelli A. Galectin-1 exerts immunomodulatory and protective effects on concanavalin a-induced hepatitis in mice. *Hepatology*. 2000;31(2):399-406.
230. Wang L, Friess H, Zhu Z, Frigeri L, Zimmermann A, Korc M, et al. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Laboratory investigation*. 2000;80(8):1233.
231. Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(12):1046-52.
232. Navarrete M, García J, Dutzan N, Henríquez L, Puente J, Carvajal P, et al. Interferon- γ , interleukins-6 and-4, and factor XIII-A as indirect markers of the classical and alternative macrophage activation pathways in chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2014;85(5):751-60.
233. Garín MI, Chu C-C, Golshayan D, Cernuda-Morollón E, Wait R, Lechler RI. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4⁺ CD25⁺ T cells. *Blood*. 2007;109(5):2058-65.
234. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 β , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of periodontology*. 2000;71(10):1535-45.
235. Liu W, Dan H, Wang Z, Jiang L, Zhou Y, Zhao M, et al. IFN-gamma and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population. *Inflammation*. 2009;32(3):176-81.

236. FJ Fonseca EL, CM Figueredo. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clinical oral implants research*. 2014;25:e68-e72.
237. Pessina G, Paulesu L, Corradeschi F, Luzzi E, Stefano AD, Tanzini M, et al. Effects of acute cigarette smoke exposure on macrophage kinetics and release of tumour necrosis factor α in rats. *Mediators of Inflammation*. 1993;2(2):119-22.
238. Schulz S, Schlitt A, Lutze A, Lischewski S, Seifert T, Dudakliewa T, et al. The importance of genetic variants in TNF α for periodontal disease in a cohort of coronary patients. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(8):699-706.
239. Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25(3):194-201.
240. Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF- α in smoking-associated periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25(10):767-73.
241. Rossomando E, Kennedy J, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of oral biology*. 1990;35(6):431-4.
242. Drugărin D, Onisei D, Koreck A, Negru S, Drugărin M. Proinflammatory cytokines production and PMN-elastase release from activated PMN cells in the periodontal disease. *Roumanian archives of microbiology and immunology*. 1998;57(3-4):295-307.
243. Alzahrani AS, Bissada NF, Jurevic RJ, Narendran S, Nouneh IE, Al-Zahrani MS. Reduced systemic inflammatory mediators after treatment of chronic gingivitis. *Saudi medical journal*. 2013;34(4):415-9.
244. Zhang Q, Chen B, Zhu D, Yan F. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of subjects with different periodontal conditions: A cross-sectional study. *Archives of oral biology*. 2016;72:92-8.
245. Lavu V, Venkatesan V, Venugopal P, Lakkakula BVKS, Paul SFD, Peria K, et al. Clinical relevance of cytokines Gene polymorphisms and protein levels in gingival cervical fluid from chronic Periodontitis patients. *Iranian Journal of Immunology*. 2017;14(1):51.
246. Fujita Y, Ito H, Sekino S, Numabe Y. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*. 2012;100(2):215-21.
247. Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, et al. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*. 2005;76(11):1849-55.
248. Sağlam M, Köseoğlu S, Taşdemir İ, Erbak Yılmaz H, Savran L, Sütçü R. Combined application of Er: YAG and Nd: YAG lasers in treatment of chronic periodontitis. A split-mouth, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of periodontal research*. 2017;52(5):853-62.

249. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of periodontology*. 1991;62(8):504-9.



EKLER
EK-1 ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

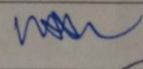
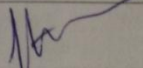
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Farklı Periodontal Hastalıklara Sahip Bireylerin Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısı Çözünbilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör (SuPAR), Galectin-1 ve TNF-α Düzeylerinin Değerlendirilmesi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası			Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.09.2017	1			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	14.09.2017	1			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	14.09.2017	1			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	-				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	14.09.2017	1			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	-				
	ILAN	<input type="checkbox"/>	-				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	-				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	-				
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	-				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	-Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM özgeçmiş formu -Prof. Dr. Figen NARİN özgeçmiş formu -Dt. İsmail TASDEMİR özgeçmiş formu					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 106	Tarih: 19.10.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili 28.09.2017 tarihli etik kurul toplantısında istenen düzeltmeler araştırmacılar tarafından yapılmış uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nihal OLGAC DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İKÇÜTEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Romatoloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			Farklı Periodontal Hastalıklara Sahip Bireylerin Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısı Çözünabilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör (SuPAR), Galectin-1 ve TNF- α Düzeylerinin Değerlendirilmesi						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			-						
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ



ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı : İsmail TAŞDEMİR
Doğum Tarihi : 15.03.1986
Doğum Yeri : Kayseri
Eğitim : 2001-2004 Nuh Mehmet Baldöktü Anadolu Lisesi
2004-2009 Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
2013-2019 İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Doktora Programı
e-posta : drismailtasdemir@gmail.com

