

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**STABİL KORONER KALP HASTALIĞI OLAN KRONİK PERİODONTİTİSLİ
BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN SERUM
VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI İNTERLÖKİN 17 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Dt. Sıddıka Selva SÜME KEŞİR

Danışman

Prof. Dr. H. Ebru OLGUN

**Mayıs-2019
KIRIKKALE**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**STABİL KORONER KALP HASTALIĞI OLAN KRONİK PERİODONTİTİSLİ
BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN SERUM
VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI İNTERLÖKİN 17 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Dt. Sıddıka Selva SÜME KEŞİR

Danışman

Prof. Dr. H. Ebru OLGUN

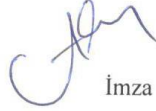
**Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 2018/056 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

**Mayıs-2019
KIRIKKALE**

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Eğitimi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:03/ 05/ 2019



İmza

Prof. Dr. Abdullah C. AKMAN

Hacettepe Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. M. Ercüment ÖNDER

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İmza

Prof. Dr. H. Ebru OLGUN

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Volkan ARIKAN

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Meltem HENDEK

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
İçindekiler	III
Önsöz	VI
Simgeler ve Kısaltmalar	VIII
Şekiller	X
Tablolar	XI
ÖZET	XIII
SUMMARY	XV
1. GİRİŞ	1
1.1. Periodontal Hastalıklar.....	2
1.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	2
1.1.2. Periodontal Sağlık	4
1.1.3. Gingivitis	5
1.1.4. Periodontitis	5
1.1.5. Periodontal Hastalık Patogenezi	11
1.1.5.1. Periodontal Hastalığın Histopatolojisi	11
1.1.5.2. Periodontal Hastalıkta İmmün Enflamatuvar Yanıt.....	12
1.1.5.3. Periodontal Hastalık Patogenezinde T Yardımcı Hücreleri	14
1.2. İnterlökin 17	16
1.2.1. İnterlökin 17'nin Hücreyel Kaynakları.....	17
1.2.2. İnterlökin 17'nin Hedef Hücreleri.....	18
1.2.3. İnterlökin 17'nin Konak Savunmasında Rolü.....	20
1.2.4. İnterlökin 17'nin Enflamasyonda Rolü.....	21
1.2.5. İnterlökin 17 ve Periodontal Hastalık	22
1.3. Dişeti Oluğu Sıvısı	24
1.3.1. DOS Toplama Yöntemleri	25
1.3.1.1. Kapiller Tüp Yöntemi	25
1.3.1.2. Dişeti Oluğu Yıkama Yöntemi	25
1.3.1.3. Kağıt Strip Yöntemi	26

1.3.2. Kağıt Strip Yönteminde DOS Hacminin Belirlenmesi	26
1.3.2.1. Kağıt Striplerdeki Islak Alanların Mikroskop Altında İncelenmesi	27
1.3.2.2. Kağıt Striplerin Tartılması	27
1.3.2.3. Periotron Cihazı ile DOS Hacminin Belirlenmesi	27
1.3.3. DOS Miktarını Etkileyen Faktörler.....	28
1.4. Periodontal Hastalık ve Seyrinin İzlenmesinde Serum Analizi	28
1.5. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	30
1.5.1. Ateroskleroz Patogenezi.....	31
1.5.2. KVH Patogenezi ve IL-17.....	31
1.5.3. KVH ve Periodontal Hastalık İlişkisi.....	33
1.5.3.1. Sistemik Enflamatuvar Mediyatörlerde Artış	34
1.5.3.2. Hemostatik Faktörlerde Artış.....	36
1.5.3.3. Moleküler İmmün Cevap/Moleküler Taklitçilik.....	37
1.5.3.4. Dislipidemi.....	37
1.5.3.5. Genetik Etki	38
1.6. Periodontal Tedavinin KVH'ler Üzerine Etkisi.....	38
1.7. Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Analiz (ELISA).....	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
2.1. Çalışma Materyali	41
2.2. Periodontal Durumun Değerlendirilmesinde Kullanılan İndeksler ve Skorları	43
2.3. Bireylerden Kan Örneklerinin Alınması	45
2.4. Bireylerden DOS Örneklerinin Alınması.....	46
2.5. DOS Örneklerinin Hazırlanması	47
2.6. DOS ve Serum Örneklerinde İnterlökin 17 Düzeylerinin ELISA Kiti Aracılığıyla Ölçülmesi.....	48
2.7. İstatistiksel Analizler.....	48
3. BULGULAR	51
3.1. Başlangıç Periodontal Klinik Bulgular ve DOS Hacim Verileri	53
3.2. Başlangıç IL-17 DOS ve Serum Verileri	57
3.3. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası Koroner Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Kronik Periodontitisli Hastalarda Periodontal Klinik Bulgular ve DOS	

Hacim Verileri.....	61
3.4. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası Koroner Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Kronik Periodontitisli Hastalarda DOS ve Serum IL-17 Verileri.....	66
3.5. DOS, Serum IL-17 Düzeylerinin ve DOS Hacminin Periodontal Klinik Parametreler ile Korelasyonu.....	68
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73
KAYNAKLAR	86
EKLER.....	105
ÖZGEÇMİŞ.....	112

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini paylaşan, destek ve yardımını esirgemeyen, tecrübe ve bilgisiyle yol gösteren, insani değerleri ile örnek aldığım sevgili hocam Sayın Prof. Dr. H.Ebru OLGUN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, yardımını, desteğini esirgemeyen hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem HENDEK'e,

Kariyerim boyunca her aşamada desteğini hissettiğim sevgili hocam Sayın Prof. Dr. A. Ezel BERKER'e,

Bilime ve hayata bakışımı değiştiren, uzakta da olsam varlıklarını her zaman hissettiren sevgili hocalarım Prof. Dr. Philip TRACKMAN'a, Prof. Dr. Thomas E. VAN DYKE'a, Prof. Dr. Alpdoğan KANTARCI'ya, Prof. Dr. Hatice HASTÜRK'e,

Çalışma boyunca bilgi ve yardımları ile destek olan Sayın Prof. Dr. Üçler KISA'ya,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım çalışma arkadaşlarım sevgili Dt.Didem BEZİRCİ, Dt.Gizem YÜCESOY, Dt.Şükran ACIPINAR'a ve bölümümüzde çalışan tüm iş arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını bildiğim annem Huriye SÜME'ye, babam Lütfi SÜME'ye, dedem Mehmet SÜME'ye, kardeşlerim Mehmet ve Zeynep'e,

Her zaman destek olan, anlayış ve sabrını esirgemeyen sevgili eşim Mustafa KEŞİR'e,

Varlığıyla hayatımı güzelleştiren oğlum Ahmet KEŞİR'e,

Bu tez çalışmasını yapmamıza katkı sağlayan Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.



SİMGELER VE KISALTMALAR

CAD	: Coronary Artery Disease
C/EBP	: CCAAT/ Arttırıcı Bağlayıcı Protein
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Ölçüm
GCF	: Gingival Crevicular Fluid
GM-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
Gİ	: Gingival İndeks
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HMG-CoA redüktaz	: 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A redüktaz
hsCRP	: Yüksek Sensitivite C Reaktif Protein
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IL-1 β	: İnterlökin 1beta
KAK	: Klinik Ataçman Kaybı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojen ile Aktive Protein Kinaz
ml	: mililitre
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MSS	: Mine Sement Sınırı
ng	: nanogram
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
ODF	: Osteoklast Farklılaşma Faktörü
ÖD	: Örneklem Diş
NF- κ B	: Kanonikal Nükleer Faktör κ B

P	: Periodontitis
Pİ	: Plak İndeksi
pg	: pikogram
PGE2	: Prostaglandin E2
RA	: Romatoid Artrit
RANK	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	: RANK Ligandı
SD	: Sondalama derinliği
TA	: Tüm Ağız
Th1 hücre	: T yardımcı 1 hücre
Th2 hücre	: T yardımcı 2 hücre
Th17 hücre	: T yardımcı 17 hücre
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TIMP	: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
TLR	: Toll-like Reseptör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TRAF6	: Tümör Nekroz Faktör İlişkili Faktör 6
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil 1.1 İnterlökün 17 Sinyal Yolu	17
Şekil 1.2 İnterlökün 17'nin kaynak ve hedef hücreleri	20
Şekil 3.1 Grupların yaşlara göre sütun grafiği	52
Şekil 3.2 Gruplara göre başlangıç tüm ağız klinik parametrelere ait kutu çizgi grafiği.....	54
Şekil 3.3 Gruplara göre örneklem diş klinik parametrelere ait kutu çizgi grafiği.....	56
Şekil 3.4 Gruplara göre başlangıç DOS hacmine ait kutu çizgi grafiği.....	57
Şekil 3.5 Başlangıç DOS IL-17 total miktar değerlerine ait kutu çizgi grafiği.....	59
Şekil 3.6 Başlangıç DOS IL-17 konsantrasyon değerlerine ait kutu çizgi grafiği.....	59
Şekil 3.7 Gruplara göre başlangıç serum IL-17 değerlerine ait kutu çizgi grafiği.....	60
Şekil 3.8 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay tüm ağız klinik periodontal parametrelere ait sütun grafiği.....	62
Şekil 3.9 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay örneklem diş klinik periodontal parametrelere ait sütun grafiği.....	64
Şekil 3.10 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası DOS hacim değerlerine ait sütun grafiği.....	65
Şekil 3.11 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL-17 değerlerine ait sütun grafiği.....	67
Şekil 3.12 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası serum IL-17 değerlerine ait sütun grafiği.....	68

TABLULAR

Tablo 1.1 Periodontal hastalıklar ve durumlar.....	3
Tablo 1.2 Periodontitis evreleri	8
Tablo 1.3 Periodontitis derecelendirilmesi.....	10
Tablo 3.1 Gruplara göre bireylerin yaş değerlerinin dağılımı.....	51
Tablo 3.2 Yaş değerlerinin gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları.....	51
Tablo 3.3 Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	52
Tablo 3.4 Gruplarda cinsiyetin ikili karşılaştırma sonuçları.....	52
Tablo 3.5 Başlangıç tüm ağız klinik parametre değerlerine göre grupların karşılaştırılması.....	53
Tablo 3.6 Başlangıç tüm ağız klinik parametre değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması.....	54
Tablo 3.7 Başlangıç örneklem diş klinik parametre değerlerine göre grupların karşılaştırılması.....	55
Tablo 3.8 Başlangıç örneklem diş klinik parametre değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması.....	55
Tablo 3.9 Başlangıç DOS hacim değerlerine göre grupların karşılaştırılması.....	56
Tablo 3.10 Başlangıç DOS hacim değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması.....	57
Tablo 3.11 Başlangıç DOS IL-17 değerlerine göre grupların karşılaştırılması.....	58
Tablo 3.12 Başlangıç DOS IL-17 değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması.....	58
Tablo 3.13 Başlangıç serum IL-17 değerlerinin gruplarda karşılaştırılması.....	60

Tablo 3.14 Başlangıç serum IL-17 değerlerinin gruplarda ikili karşılaştırılması.....	60
Tablo 3.15 P ve KAH+P gruplarında tüm ağız klinik periodontal parametre değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	61
Tablo 3.16 P ve KAH+P gruplarında örneklem diş periodontal parametre değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	63
Tablo 3.17 P ve KAH+P gruplarında DOS hacim değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	65
Tablo 3.18 P ve KAH+P gruplarında DOS IL-17 düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	66
Tablo 3.19 P ve KAH+P gruplarında serum IL-17 düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	67
Tablo 3.20 Serum IL-17 düzeylerinin tüm ağız klinik periodontal parametreler ile korelasyonu.....	69
Tablo 3.21 DOS hacmi ve DOS IL-17 düzeylerinin örneklem diş periodontal parametreler ile korelasyonu.....	70
Tablo 3.22 DOS hacmi ve DOS IL-17 düzeylerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası örneklem diş periodontal parametreler ile korelasyonu.....	71
Tablo 3.23 Statin türevi ilaç kullanımının başlangıç ve 3. ayda DOS hacmi, serum ve DOS IL-17 düzeyleri ile korelasyonu.....	72

ÖZET

Periodontitis dişi destekleyen dokuların kaybı ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Bu lokalize enflamasyon vücudun genel enflamatuvar yüküne katkıda bulunarak, sistemik hastalıkların kötüleşmesine neden olabilir. Koroner kalp hastalıkları patogenezinde periodontal hastalıklara benzer şekilde enflamasyonun rol oynadığı, aterosklerotik plak gelişimi ile karakterize, toplumda yaygın olarak görülen kardiyovasküler hastalıklardır. Ülsere cep epiteli kaynaklı bakteriyemi ve enflamatuvar mediyatörlerin sistemik olarak artışı periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar arasındaki ilişkinin nedeni olarak düşünülmektedir. T yardımcı hücreleri tarafından sentezlenen interlökin 17 (IL-17), periodontitisli dokularda yüksek seviyelerde izlenirken alveolar kemik kaybının olduğu alanlar ile korelasyon göstermektedir. Ateroskleroz gelişiminde de etkili olabileceği düşünülen IL-17 iki hastalık arasındaki olası mekanizmada önemli role sahip olabilir.

Çalışmanın amacı, kronik periodontitis teşhisi konulan stabil koroner arter hastalarında, cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal hastalık ve aterogenez patogenezinde etkili olduğu düşünülen IL-17'nin serum ve DOS seviyelerine olan etkisini belirlemektir.

Kronik periodontitisli 32 hasta [16 periodontitis (P) ve 16 koroner arter hastalığı olan periodontitisli (KAH+P)] ve 29 periodontal olarak sağlıklı birey [15 kontrol ve 14 koroner arter hastalığı olan (KAH)] olmak üzere toplamda 61 birey çalışmaya dahil edildi. Başlangıçta tüm bireylerden dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serum örnekleri alınarak sondalama derinliği, klinik ataçman seviyesi, plak ve gingival indeksleri içeren klinik periodontal ölçümler kaydedildi. Ardından başlangıç periodontal tedavisi yapılan kronik periodontitisli hastalardan 3. ayda tüm örnekler tekrar alınıp, klinik periodontal ölçümler kaydedildi. DOS ve serum IL-17 düzeyleri enzim bağı immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile incelendi.

Her iki kronik periodontitis grubunda başlangıç periodontal tedavi sonrası tüm ağız ($p<0.001$), örneklem diş ($p<0.001$) klinik periodontal parametrelerde ve DOS hacmi ($p<0.05$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler görüldü. Her iki grupta DOS IL-17 total miktar ve konsantrasyon değerlerinde tedavi sonrası anlamlı değişim izlenmedi. Serum IL-17 düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı farklılık sadece KAH+P grubunda görüldü ($p<0.05$).

Sonuç olarak, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası serum IL-17 düzeylerinin KAH+P grubunda azalması, periodontal hastalık ve koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişkide IL-17'nin yararlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: periodontal hastalık, koroner arter hastalığı, enflamasyon, ateroskleroz, interlökin 17

SUMMARY

Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by the loss of tooth supporting tissues. This localized inflammation may contribute to the overall inflammatory burden of the body, leading to a worsening of systemic conditions. As a common disease in the society, coronary heart disease is characterized by the formation of atherosclerotic plaque and inflammation have a crucial role in the pathogenesis similar to periodontitis. Ulcerated gingival epithelium is a source of bacteremia and inflammatory mediators which are considered to be the cause of association between periodontal disease and cardiovascular diseases. Interleukin 17 (IL-17), which is synthesized by T helper cells were detected in inflamed periodontal tissues, is also correlated with areas of alveolar bone loss. IL-17, which is thought to be a potent factor in the development of atherosclerosis, may have an important role in the possible mechanism between two diseases.

The aim of the study is to determine the effect of non-surgical periodontal treatment on the serum and gingival crevicular fluid (GCF) levels of IL-17, which is thought to be effective in the pathogenesis of periodontal disease and atherogenesis in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Thirty-two individuals diagnosed with chronic periodontitis [16 periodontitis (P) and 16 coronary artery disease with periodontitis (CAD + P)] and 29 periodontally healthy subjects [15 controls and 14 patients with coronary artery disease (CAD)], a total of 61 were included in the study. Initially, GCF and serum samples were taken from all individuals and clinical periodontal parameters including probing depth, clinical attachment level, plaque and gingival indices were recorded. On the third month following initial periodontal treatment, all samples and clinical periodontal parameters were recorded in periodontitis groups. GCF and serum IL-17 levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA).

Statistically significant changes were observed in the full mouth ($p<0.001$), sample tooth ($p<0.001$) clinical periodontal parameters and GCF volume ($p<0.05$) after the initial periodontal treatment in P and CAD+P groups. In both groups, no significant change was observed in total amount and concentration of IL-17 in GCF after the treatment. Serum IL-17 levels were significantly different in CAD+P group ($p<0.05$).

In conclusion, decreased serum IL-17 levels in CAD+P group after non-surgical periodontal treatment suggests that IL-17 may be a useful biomarker in the possible relationship between periodontal disease and coronary artery disease.

Keywords: periodontal disease, coronary artery disease, inflammation, atherosclerosis, interleukin 17

1.GİRİŞ

Periodontal hastalık, dişleri çevreleyen destek dokularda yıkıma neden olan, bakteriyel kökenli kronik enflamatuvar bir durumdur (Tonetti ve Van Dyke 2013). Gram negatif bakterilerin, konak enflamatuvar yanıtını uyarmasıyla diş çevreleyen dokularda hasar oluşmaktadır (Offenbacher 1996).

Kardiovasküler hastalık (KVH)'lar, kalp ve damar sistemini etkileyen durumları kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre küresel olarak KVH'ler birincil ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (Mathers ve Loncard 2006). KVH'lerin altında yatan ana neden ateroskleroz gelişimidir. Ateroskleroz, orta ve büyük arterlerde, endotel hasarı ve konak enflamatuvar yanıtı nedeniyle meydana gelen plak (aterom) birikimiyle gelişmektedir (Mitchell ve Sidawyan 1998). Konak enflamatuvar yanıtının, ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Libby 2006). Koroner arter hastalığı (KAH), aterosklerotik plak birikimi sonucu koroner arterlerde daralma ile karakterizedir. Aterogenez sonucu gelişen plak, damarda %50'den fazla stenoza neden olduğunda koroner arterlerde azalan kan akışı anjinaya, plağın bozulması ise akut koroner durumların gelişmesine neden olabilir (Grech 2003).

Sigara, tip 2 diabet, obezite gibi ortak risk faktörlerine sahip KVH ve periodontitis arasındaki olası ilişkide ana rolün, bu hastalıkların ilerlemesine neden olan enflamasyon olduğu düşünülmektedir (Tonetti ve Van Dyke 2013). Genel kanı, periodontisteki iltihaplı ve ülser subgingival epitelin, oral bakteri ve/veya bakteri bileşenlerinin kan dolaşımına girmesine izin verdiği ve bu durumun da KVH riskini arttırdığı yönündedir (Tonetti ve Van Dyke 2013). Lockhart ve ark. (2012) Amerikan Kalp Derneği (AHA) grubu, nedensel bir ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamasına rağmen, bilinen ortak faktörlerden bağımsız olarak, periodontal hastalık ile KVH'ler arasında bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Ancak, iki hastalık arasındaki olası biyolojik mekanizma tam olarak açıklanamamıştır.

1.1. Periodontal Hastalıklar

"Periodontal hastalık" terimi, dişleri destekleyen dişeti, periodontal ligament ve kemik dokularının kronik enflamatuvar durumlarını kapsamaktadır. Bu durum, diş ve dişeti üzerinde oluşan mikrobiyal bir biyofilm olan diş plağındaki bakterilerin yol açtığı dişeti iltihabı ile başlamaktadır (Kinane ve ark. 2017).

Başlangıçta bakteriyel plağa cevap olarak oluşan gingivitis, dişetine lokalize enflamatuvar bir durumdur. Periodontitis ise, tedavi edilmeyen gingivitis takiben, dişeti, alveoler kemik ve periodontal ligamentte yıkım ile oluşan, sonuçta diş kaybına yol açabilen enflamatuvar bir hastalıktır (Kinane ve ark. 2017).

Periodontitis erişkinlerde yaygındır, ancak çocuklar ve ergenler arasında da görülebilir. Doku yıkımı genellikle dental plak miktarı, konak savunması ve buna bağlı risk faktörleriyle orantılıdır (Kinane ve ark. 2017). Epidemiyolojik çalışmalarda, ileri periodontitis formlarının diş destekleyen yapılarda artmış yıkıma ve diş kaybına neden olduğu, bu durumun dünya genelinde nüfusun %10-15'ini etkilediği bildirilmiştir (Papapanou ve Lindhe 2003).

1.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

2017 Dünya Çalıştayı'nda, Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun katkılarıyla periodontal hastalık ve durumlar yeniden sınıflandırılmıştır. 1999 yılında yapılan son sınıflandırma güncellenmiş, periodontal hastalık ve durumlar, periodontal sağlık, dişeti hastalıkları ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olarak üç ana başlık altında toplanmıştır (Tablo 1.1), (Caton ve ark. 2018).

Tablo 1.1 Periodontal hastalık ve durumlar

PERİODONTAL HASTALIK VE DURUMLAR

Periodontal Sağlık, Dişeti Hastalıkları ve Durumları	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal Sağlık ve Dişeti Sağlığı	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar
Dental Plağa Bağlı Gingivitis	Periodontitis	Periodontal Apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar
Dental Plağa Bağlı Olmayan Dişeti Hastalıkları	Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis	Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
		Travmatik Okluzal Kuvvetler
		Diş ve Protez ile İlgili Faktörler

1.1.2. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, enflamatuvar periodontal hastalığın olmadığı durum olarak tanımlanmaktadır (Lang ve Bartold 2018). Literatürde periodontal sağlık ile ilgili iki farklı tanımlama yapılmıştır. **Bozulmamış klinik sağlık terimi**, ataçman kaybı ve sondalamada kanamanın olmadığı, sondalama cep derinliğinin 3 mm'yi aşmadığı, kızarıklık, ödem ve püy varlığının gözlenmediği durumdur. Ayrıca, histolojik olarak da periodonsiyumda enflamasyon bulguları izlenmemektedir. Pek çok bireyde olası olmayan bu durum dışında, periodontal sağlığı tanımlamak için **klinik sağlık** terimi kullanılmıştır. Bu durum, anatomik olarak sağlam bir periodonsiyum veya azalmış periodonsiyumda, klinik periodontal enflamasyonun olmaması veya anlamlı olarak azalması şeklinde kabul edilmektedir (Lang ve Bartold 2018).

Klinik olarak, dişeti dokusunda enflamasyonu gösteren en iyi belirteç sondalamada kanamadır (Lang ve ark. 1996). Tekrarlanan muayenelerde sondalamada kanama yokluğu periodontal sağlığı temsil etmektedir (Lang ve ark. 1990).

Sığ ceplerin sağlıklı tutarlı olduğu ve derin ceplerin hastalıkla tutarlı olduğu düşünülse de, bunun mutlaka doğru olmayacağını gösteren çok sayıda kanıt vardır. Örneğin, derin cepler, düzenli periodontal bakım sağlanırsa, çok uzun bir süre boyunca stabil ve enflamasyon bulgusu olmadan kalabilir (Knowles ve ark. 1979, Lindhe ve Nyman 1984). Böylece derin cepler, sağlıklı cepler olarak da adlandırılabilir. Bu nedenle, tek başına sondalamada kanama veya ataçman seviyeleri, dişeti sağlığı veya hastalığının kanıtı olarak kullanılmamalıdır. Bu parametrelerin, önemli klinik parametrelerle, modifiye edici ve predispozan faktörlerle birlikte düşünülmesi gerekir (Lang ve Bartold 2018).

Radyografik bulgular, periodonsiyumun klinik değerlendirmesinde kritik bir bileşendir. Normal, anatomik olarak sağlam bir periodonsiyumun radyografik özellikleri, lateralde ve alveoler krette sağlam bir lamina dura, furkasyon alanlarında kemik kaybı olmaması ve en koronal kısımda alveoler kemik kreti ve mine-sement

birleşimi arasında 2 mm'lik bir mesafe olmasıdır (Schei ve ark. 1959, Wikner ve ark. 1990). Periodontitis geliştikten sonra, enflamatuvar süreç nedeniyle alveoler kemik kaybı meydana gelmiştir. Dolayısıyla, azalmış bir periodonsiyumda klinik periodontal sağlık, yalnızca radyografik bulgular ile belirlenmemelidir. Klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir (Lang ve Bartold 2018).

1.1.2. Gingivitis

Gingivitis, bakteriyel plak birikimine karşı dişeti dokularının enflamatuvar bir yanıtıdır (Löe ve ark. 1965). Periodontal hastalığın en yaygın şekli olan gingivitis, doğrudan diş kaybına neden olmamakla birlikte, tedavisi periodontiti önlemek için önemlidir (Tonetti ve ark. 2015). Gingivitis geliştiğinde, dişetinde kızarıklık, kanama, ödem gibi klinik belirti ve semptomlar gözlenir. Dental plak ve/veya endojen hormonlar, ilaçlar, sistemik hastalıklar, beslenme bozuklukları ile ilişkili gingivitis bazı ortak özellikler gösterir. Dişeti ile sınırlı bu durumların genel özellikleri, klinik bulgu ve semptomların serbest ve yapışık dişeti ile sınırlı olması, mukogingival birleşimi geçmemesi, biyofilm uzaklaştırıldığında enflamasyon bulgularının düzelmesi, lezyonun şiddetini arttıran bakteriyel plak miktarının varlığı ve periodonsiyumda stabil ataçman seviyesinin korunmasıdır (Murakami ve ark. 2018).

1.1.4. Periodontitis

Periodontitis, periodontal ataçman kaybına neden olan mikrobiyal ilişkili, konak kaynaklı enflamasyon ile karakterize bir durumdur. Hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan temel moleküler yolların aktivasyonu ile konak kaynaklı proteinazların

sentezi, periodontal ligament liflerinin kaybına, kök yüzeyinde birleşim epitelinin apikale göçüne ve bakteriyel biyofilmin apikale doğru yayılmasına neden olmaktadır (Tonetti ve ark. 2018).

2017 Dünya Çalışmayı'na göre,

1-Komşu olmayan iki veya daha fazla dişte interdental ataçman kaybı veya,
2-İki veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep ile bukkal veya oral klinik ataçman kaybının 3 mm veya daha fazla olması,
periodontitis tanımı olarak kabul edilmektedir (Tonetti ve ark. 2018).

Patofizyolojiye dayanarak, üç farklı periodontitis formu tanımlanmıştır:

- 1-Nekrotizan periodontitis
- 2-Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis
- 3-Periodontitis

Ayırıcı tanı, nekrotizan periodontitisin spesifik belirti ve semptomlarına ve konak immün yanıtını değiştiren sistemik hastalığın varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır (Tonetti ve ark. 2018)

Periodontitisli bireylerde klinik muayenede,

- 1-Supra ve subgingival plak birikimi
- 2-Dişetinde enflamasyon bulguları
- 3-Cep oluşumu ve dişeti çekilmesi
- 4-Periodontal ataçman kaybı
- 5-Alveoler kemik kaybı
- 6-Süpurasyon
- 7-Dişlerde mobilite gözlenir (Preshaw 2018).

Ayrıca, klinik görüntü, hastanın yaşına, lezyon sayısına, dağılımına, şiddetine ve dental ark içindeki konumuna göre değişebilir. Dentisyonun, oral biyofilm ile kontaminasyon düzeyi de klinik görüntüyü etkiler (Tonetti ve ark. 2018).

2017 Dünya Çalıştayı'nda, periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında evreleme ve derecelendirme sistemi uygulanmıştır. Medikal onkolojide kullanılan bir yaklaşım olan *evreleme*, periodontal hastalığın şiddeti ve hastalık yönetiminin karmaşıklığını ortaya koyarken, *derecelendirme* periodontal hastalığın geçmiş ilerleme oranı ve gelecekteki ilerleme riski dahil olmak üzere ek bilgiler vermektedir.

Hastalığın şiddet skoru, esas olarak interdental klinik ataçman kaybına dayanmaktadır, ancak marjinal kemik kaybı ayırıcı tanımlayıcı olarak dahil edilmektedir. Hastalığın şiddeti, en kötü etkilenen dişe dayanarak belirlenmektedir. Karmaşıklık skoru, vertikal defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, diş malpozisyonu, diş kaybı, kret defektleri ve çiğneme işlevi kaybı gibi faktörlerin değerlendirilmesini içermektedir (Tonetti ve ark. 2018).

Periodontitis 4 farklı evrede değerlendirilmektedir;

Evre I periodontitis: İnterdental klinik ataçman kaybı 1-2 mm, radyografik muayenede alveoler kemikte kayıp %15'ten azdır ve çoğunlukla horizontal kayıp gözlenir. Maksimum sondalama derinliği 4 mm veya daha azdır.

Evre II periodontitis: Yerleşik periodontitisi temsil eden bu evrede interdental klinik ataçman kaybı 3-4 mm, alveoler kemikte kayıp ise %15-%33 arasındadır. Maksimum sondalama derinliği 5 mm veya daha azdır ve alveoler kemikte kayıp çoğunlukla horizontaldir.

İlk iki evrede periodontal hastalık nedeni ile diş kaybı gözlenmez.

Evre III periodontitis: İnterdental klinik ataçman kaybı 5 mm veya daha fazla, alveoler kemikte kayıp kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanmaktadır. Periodontal hastalık nedeniyle 4 veya daha az diş kaybı vardır. Ayrıca hastalığın karmaşıklığını etkileyen lokal faktörler arasında sondalama derinliğinin 6 mm veya daha fazla olması, vertikal

kemik kaybının 3 mm veya daha fazla olması, sınıf II veya III furkasyon problemi ve orta dereceli alveoler kret defektleri de sayılabilir.

Evre IV periodontitis: İnterdental klinik ataçman kaybı 5 mm veya daha fazla, alveoler kemikte kayıp kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanmaktadır. Periodontal hastalık nedeniyle 5 veya daha fazla diş kaybı vardır. Evre III lokal faktörlerine ek olarak, çiğneme disfonksiyonu, sekonder okluzal travma, şiddetli kret defektleri, dişlerde patolojik malpozisyonlar, 20’den az diş kalması da bu evre bulguları arasındadır (Tablo 1.2) (Tonetti ve ark. 2018).

Tablo 1.2 Periodontitisin evreleri

Periodontitis Evre		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hastalık Şiddeti	En Fazla Kayıp Bölgesinde İnterdental Klinik Ataçman Kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal Üçlüde < %15	Koronal Üçlüde < %15	Kökün ortasına veya apikal üçlüye uzanan	Kökün ortasına veya apikal üçlüye uzanan
	Diş Kaybı	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı Yok		Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≤4	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≥ 5
Karmaşıklık	Lokal	Maksimum Sondlama Derinliği ≤ 4 Horizontal Kemik Kaybı	Maksimum Sondlama Derinliği ≤ 5 Horizontal Kemik Kaybı	Evre II’ye ek olarak: Sondlama Derinliği ≥ 6 mm Vertikal Kemik Kaybı ≥ 3 mm Sınıf II veya Sınıf III Furkasyon Problemi Orta Derecede Kret Defekti	Evre III’e ek olarak: aşağıdaki nedenlerden dolayı kompleks rehabilitasyon gerekliliği, Çiğneme Disfonksiyonu Sekonder Okluzal travma Şiddetli Kret Defekti Kapanış bozukluğu, Dişlerde Sürüklenme, Açılma 20’den az diş
Kapsam ve Dağılım	Tanımlayıcı olarak Evreye Ekle	Her evre için, lokalize (% 30 diş dahil), generalize veya molar / kesici diş patemi			

Bu tablo ‘Tonetti ve ark. 2018’ isimli kaynaktan alınmıştır.

Hastalığın ilerleme hızı ile ilgili bilgi veren *derecelendirme*, direkt ve indirekt kanıtlara göre yapılmaktadır. Direkt kanıt, daha önceki radyograflarda yapılan longitudinal gözlemleri içermektedir. İndirekt kanıtlar ise, en kötü etkilenen dişteki kemik kaybının yaşın bir fonksiyonu olarak değerlendirilmesine ve biyofilm miktarı-

yıkım arasındaki ilişkiye dayanmaktadır. Periodontitis derecesine, sigara ve diyabet gibi risk faktörlerinin varlığı da etki etmektedir (Tablo 1.3) (Tonetti ve ark. 2018).

Periodontitis derecenlendirmesinde 3 farklı aşama tanımlanmaktadır;

Derece A periodontitis (Yavaş ilerleyen Periodontitis): 5 yıl boyunca radyografik kemik kaybı yoktur, biyofilm miktarına göre periodontal dokularda yıkım düşük düzeydedir. Sigara kullanımı ve diyabet bulguları bulunmamaktadır.

Derece B periodontitis (Orta Şiddette Periodontitis): Radyografik incelemelerde 5 yıl boyunca alveoler kemikte kayıp 2 mm'den azdır, biyofilm miktarı ve periodonsiyumda kayıp uyumludur. Risk faktörlerinde sigara kullanımı günde 10'dan azdır ve Hemoglobin A1c (HbA1c) değeri 7'nin altındadır.

Derece C periodontitis (Hızlı ilerleyen Periodontitis): Radyografik incelemelerde 5 yıl boyunca alveoler kemikte kayıp 2 mm ve daha fazladır, biyofilm miktarına göre periodontal yıkım beklenenden çoktur. Risk faktörlerinde sigara kullanımı günde 10'dan fazladır ve HbA1c değeri 7'nin üzerindedir (Tablo 1.3) (Tonetti ve ark. 2018).

Özetle, klinik olarak periodontitis teşhisi,

1. Komşu olmayan iki dişte saptanabilir klinik ataçman kaybını,
2. Nekrotizan periodontitis, sistemik hastalığın belirtisi olarak periodontitis veya periodontitis olarak tanımlanmasını,
3. Klinik görünüm ve hastalığın şiddetinin, evreleme ve derecelendirmeye göre tanımını içermelidir.

Tablo 1.3 Periodontitis Derecelendirilmesi

Periodontitis Derecesi		Derece A: Yavaş ilerleyen	Derece B: Orta Hızla ilerleyen	Derece C: Hızlı ilerleyen
Primer Kriter	İlerlemenin Doğrudan Kanıtları	5 yılın üzerinde kayıp bulgusu yok	5 yılın üzerinde < 2 mm	5 yılın üzerinde ≥ 2 mm
	İlerlemenin Dolaylı Kanıtları	< 0.25 % Kemik Kaybı / Yaş	0.25- 1.0	> 1.0
Derece Belirleyicisi	Risk Faktörleri	biyofilm miktarına göre periodontal dokularda yıkım düşük	biyofilm miktarına göre periodontal dokularda yıkım ile uyumlu	biyofilm miktarına göre periodontal dokularda yıkım fazla
	Enflamatuvar Yük	Sigara Kullanmayan	Sigara < 10/ gün	Sigara $\geq 10/$ gün
Periodontitisin Sistemik Etki Riski	hsCRP	Normoglisemik	HgA1c < %7	HgA1c \geq %7
	KAK/Kemik Kaybı Göstergeleri	< 1 mg/L	1-3 mg/L	> 3 mg/L
Biyobelirteçler	Salya, DOS, Serum	?	?	?

Bu tablo ‘Tonetti ve ark. 2018’ isimli kaynaktan alınmıştır.

1.1.5. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontal hastalık, subgingival biyofilm ve bakterilere karşı cevap olarak dişeti ve periodontal dokularda gelişen konak immün-enflamatuvar olayları arasındaki karmaşık bir etkileşimin sonucudur. Bu enflamatuvar değişiklikler, alveoler kemik kaybı ile birlikte klinik ataçman kaybına neden olur (Preshaw 2018).

1970'lerde ve 1980'lerde, kötü ağız hijyeninin artmış plak birikimine neden olduğu ve bunun da periodontal hastalığa yol açtığı kabul edilmiştir. Ancak periodontal yıkım ile biyofilm miktarının her zaman doğru orantılı olmayacağı gerçeği dikkate alınmamıştır. Løe ve ark. (1986) tarafından yoğun diştaşı ve plak birikiminin gözlemlendiği Sri Lankalı çay işçileri üzerinde yapılan çalışmada bireylerin,

- ✓ %8'inde hızlı bir şekilde hastalığın ilerlediği
- ✓ %81'inde ılımlı bir şekilde hastalığın ilerlediği
- ✓ %11'inde dişeti iltihabının ötesinde periodontal hastalık ilerlemesi gözlenmediği bildirilmiştir (Løe ve ark. 1986).

Periodontal hastalık gelişiminde plak bakterilerinin rolü, dişeti dokularında gelişen enflamatuvar cevabı başlatması ve sürdürmesidir. Hastalığa yatkınlığın ana belirleyicisi, bireyin immün-enflamatuvar tepkisidir (Preshaw 2018).

1.1.5.1. Periodontal Hastalığın Histopatolojisi

Klinik olarak sağlıklı dişeti dokularında, mikroskopik olarak enflamatuvar yanıt bulguları izlenmektedir. Sağlıklı dişetinde gözlenen düşük dereceli enflamasyon, dişeti sulkusunda bakteri ve bakteri ürünlerinin devam eden varlığına cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak sağlıklı dokularda, dokudaki düşük dereceli enflamasyon ve subgingival mikrobiyotanın sürekli varlığı arasında kararlı durum dengesi, uzun yıllar

boyunca devam edebilir. Klinik dişeti iltihabı belirtileri, epitelyal bariyer, DOS, bakterileri fagosite edebilen nötrofil ve makrofajların dişeti sulkusunda bulunması gibi doğal ve yapısal savunma mekanizmaları nedeniyle gelişmez. Ancak, dental plak birikimi artığında bu savunma mekanizmaları aşılabacağı için enflamasyon ve gingivitisin klinik belirtileri gelişecektir (Preshaw 2018).

Page ve Schoreder (1976) tarafından dişeti dokularında gözlemlenen histolojik değişimler başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş lezyon olarak tanımlanmıştır. *Başlangıç lezyonu*, klinik olarak sağlıklı dişeti dokularında belirgin olan histolojik tablodur. Bu düşük dereceli enflamasyon, vasküler ağın genişlemesi ve vasküler geçirgenliğin artması ile karakterizedir, böylelikle nötrofiller ve monositler kemotaktik uyarının kaynağına doğru hareket edebilir. *Erken lezyon* ise, dişeti iltihabının erken klinik belirtilerine karşılık gelen histolojik tablodur. Bu durumda histolojik olarak vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon, DOS akışında artış ile birlikte fibroblastlarda apoptoz, kollajen yıkımı izlenir. Baskın hücreler lenfositlerdir. Birleşim ve sulkuler epitel hücreleri, bakteri ve bakteri ürünlerine karşı sağlam bir bariyer sağlamak için kollajen yıkım alanlarına doğru proliferer olur. Bu durumu takip eden aşamada gözlenen *yerleşmiş lezyon*, klinik olarak kronik gingivitis durumudur. Bu aşamada dokuda enflamatuvar hücrelerde belirgin bir artış vardır. Kollajen yıkımı ve epitelin proliferasyonu da belirgin olarak artmıştır. *İlerlemiş lezyon* dişeti iltihabından periodontitise geçişi gösterir. Histolojik olarak cep epitelinde nötrofiller baskınken bağ dokusunda plazma hücreleri yoğunluktadır. Birleşim epitelinin apikale göçü ile beraber kollajen yıkımı periodontal ligament ve kemiğe uzanacak şekilde devam eder. Osteoklastik aktivite bu evrede izlenir.

1.1.5.2. Periodontal Hastalıkta İmmün-Enflamatuvar Yanıt

Bakteriler, dişetinde enflamasyonun başlangıcı ve devamında önemlidir, fakat direkt doku hasarında olan rolleri daha azdır. Gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarit (LPS), amonyak, hidrojen sülfür, butirik ve propiyonik asit gibi metabolik yan ürünler, doku proteinlerini parçalayabilen proteazlar ve fimbria enflamatuvar yanıtta önemli mikrobiyal virulans faktörleridir (Preshaw 2018).

Periodontitiste doku hasarının büyük kısmı, subgingival plak bakterilerinin varlığına yanıt olarak çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin ve yıkıcı enzimlerin aşırı ve düzensiz üretiminden kaynaklanmaktadır. Bu mediyatör ve enzimler sitokinler, prostanooidler ve matriks metalloproteinaz (MMP)'lardır (Preshaw 2018).

Sitokinler, periodontal hastalıkta anahtar mediyatörlerdir. Dokuda pek çok farklı hücre tarafından sentezlenebilen, çözünebilir bu proteinler, bir hücreden diğere sinyali ileterek mesajcı olarak fonksiyon görürler. Hedef hücrede spesifik reseptörlerine bağlanan sitokinler intraselüler sinyal yolunu başlatırlar. Gen ekspresyonlarındaki değişimlerin sonucunda fenotipik değişimler gözlenir. Sitokinler, temel olarak immün-enflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve enfeksiyon ile savaşta önemli role sahiptir. Ancak kronik enflamasyonda, diğer mediyatörler ile birlikte uzamış ve aşırı sitokin sentezi periodonsiyumda doku hasarına neden olur (Preshaw 2018).

Periodontal patojenlere karşı konak cevabında ana rolü üstlenen bağışıklık sistemi, periodontal sağlığın korunması için gereklidir. Ancak, bağışık yanıtın kalıcı veya aşırı olduğu durumlarda kronik enflamatuvar tepkiler ortaya çıkabilir.

Plak bakterilerine karşı gelişen bağışık yanıtta; patojen tanıma, doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin bir ağ şeklinde fonksiyon gördüğu kabul edilmektedir (Fraser ve Germain 2009).

'Doğal bağışıklık' terimi, kalıtımsal faktörler tarafından belirlenen, özgülüğu sınırlı olan ve "sabit" olan immün cevap anlamına gelir. Bakteriler veya bakteriyel ürünler dokuları istila ettiğinde, doğal bağışıklığın hücresel ve moleküler elemanları aktive olmaktadır. Patojenik mikroorganizmaların tanınması ve efektör hücrelerin (örneğin nötrofiller) ve moleküllerin (örneğin kompleman sistemi) toplanması, etkili bir

doğal bağışıklık için gereklidir. Doğal immün cevap, sitokinler, kemokinler ve hücre yüzey reseptörleri tarafından düzenlenir (Preshaw 2018).

Kazanılmış bağışıklık, doğal bağışık yanıtın yetersiz kaldığı enfeksiyonlara karşı savunma sağlamaktadır. Kazanılmış bağışıklık, antijen sunan hücreler ve T, B lenfositleri arasındaki etkileşimlere dayanır. Hücresel ve moleküler elemanları, doğal bağışıklık sistemine göre daha çeşitli olan kazanılmış bağışıklıkta, gelişen yanıt antijen spesifiktir (Califano ve Preshaw 2016).

Periodontal patogeneizde, kazanılmış bağışık yanıtın önemi, yerleşik lezyonların histolojik çalışmaları ile desteklenmiştir. Bu lezyonlarda T hücrelerinin baskın olduğu bildirilmiştir (Page ve Schroeder 1976, Kornman ve ark. 1997). Ek olarak, yardımcı T hücreleri, sitotoksik T hücrelerine baskındır. İlerleyen periodontitiste, B hücreleri ve plazma hücreleri dokuda çoğunluktadır ve cep oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkilidirler (Gemmell ve ark. 2007).

1.1.5.3. Periodontal Hastalık Patogenezinde T Yardımcı Hücreleri

Kazanılmış bağışık yanıtına katılmak için kemik iliği ve timusta farklılaşan ve periferel dokulara göç eden farklı lenfosit alt grupları vardır. Hücre yüzey moleküllerinin (CD4+ veya CD8+) veya belirli T-hücre antijen reseptörlerinin varlığı ($\alpha\beta$ veya $\alpha\gamma$), timustan çıkan fonksiyonel T hücre alt kümelerini tanımlamaktadır (Preshaw 2018).

Dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından aktive edilen saf (naif) CD4+ T hücreleri, lokal sitokinlere bağlı olarak farklı efektör T yardımcı hücre alt gruplarına farklılaşabilir. Bu T hücre alt kümelerinden her biri karakteristik sitokin ekspresyon paternine ve farklı işlevlere sahiptir (Korn ve ark. 2009, Weaver ve ark. 2013). T yardımcı 1 hücreleri (Th1), interferon γ (IFN- γ) salgılar ve hücresel patojenlere karşı

hücre aracılı bağışıklıkta rol oynadıkları gibi gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarına da neden olurlar. T yardımcı 2 hücreleri (Th2), interlökin 4 (IL-4), interlökin 5 (IL-5) ve interlökin 13 (IL-13) salgılar, humoral bağışıklık ve mast hücresi aktivasyonuna aracılık eder ve ayrıca alerjik reaksiyonlara katılırlar (Korn ve ark. 2009, Weaver ve ark. 2013).

Hastalık patogenezinde, T hücre aracılı bağışıklık açıklanırken Th1/Th2 yaklaşımı (Th1/Th2 paradigması) kullanılmış ve son 20 yıldır neredeyse tüm hastalıklar bu paradigmanın bir kategorisinde yer almıştır (Gor ve ark. 2003). Ancak, hastalık patogenezinin açıklanmasında bu duruma ilişkin eksiklikler olduğu da bildirilmiştir (Gor ve ark. 2003).

Periodontal hastalıkta, T lenfosit hücreleri hastalığın ilerlemesinde önemli role sahiptir. Bu nedenle, Th1/Th2 yaklaşımı periodontal hastalık patogenezinde de incelenmiş ve Th1 hücreleri ve sitokinlerinin, erken periodontal lezyonlarda baskın olduğu, Th2 hücrelerinin ise, ilerleyici lezyon aşaması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Gaffen ve Hajishengallis 2008). Periodonsiyumda baskın Th2 yanıtının, hastalığın ilerlemesine yakınlık oluşturduğu düşünülmüştür (Gemmell ve ark. 2002). Bu yakınlık, Th2 hücrelerinin, enfeksiyonun etkili kontrolü için IFN γ aracılı doğal bağışıklık sistemini desteklememesiyle açıklanmıştır. Th2 hücre yanıtınının, B hücre çoğalması ve aktivasyonu için gerekli sitokinleri sağladığı ve düşük afiniteli, koruyucu olmayan antikolar ve interlökin 1beta (IL-1 β) sentezi ile kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunduğu savunulmuştur (Gemmell ve ark. 2002). İnsanda periodontitis gelişiminde Th1 ve Th2 hücrelerinin rolünü belirlemek için “Koruyucu Th1/Yıkıcı Th2” modeli değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda, Th1 hücre sitokinlerinin ekspresyonunun, hastalıklı periodontal dokuda, Th2 hücre sitokinlerine baskın olduğu ve dolaylı olarak Th1 hücrelerinin de hastalığa dahil olduğu bulguları mevcuttur (Takeichi ve ark. 2000, Ukai ve ark. 2001). Diğer çalışmalarda ise, ilerlemiş periodontitis lezyonlarında, hem Th1, hem de Th2 sitokinlerinin her ikisinin de varlığı gözlenmiştir (Fujihashi ve ark. 1996, Prabhu ve ark. 1996, Berglundh ve ark. 2002). Daha güncel çalışmalarda ise, insan periodontal patojenleri ile enfekte olmuş farelerde hastalıklı periodontal dokularda karışık Th1 /Th2

yanıtı tanımlanmıştır (Teng 2002, Garlet ve ark. 2006). Analizler, Th1 sitokinlerinin (IFN- γ) başlangıçta baskın olduğunu, enfeksiyonun sonraki aşamalarında bu sitokinlerin azaldığını ve Th2 sitokinlerinde (IL-4) artış olduğunu göstermiştir (Garlet ve ark. 2006).

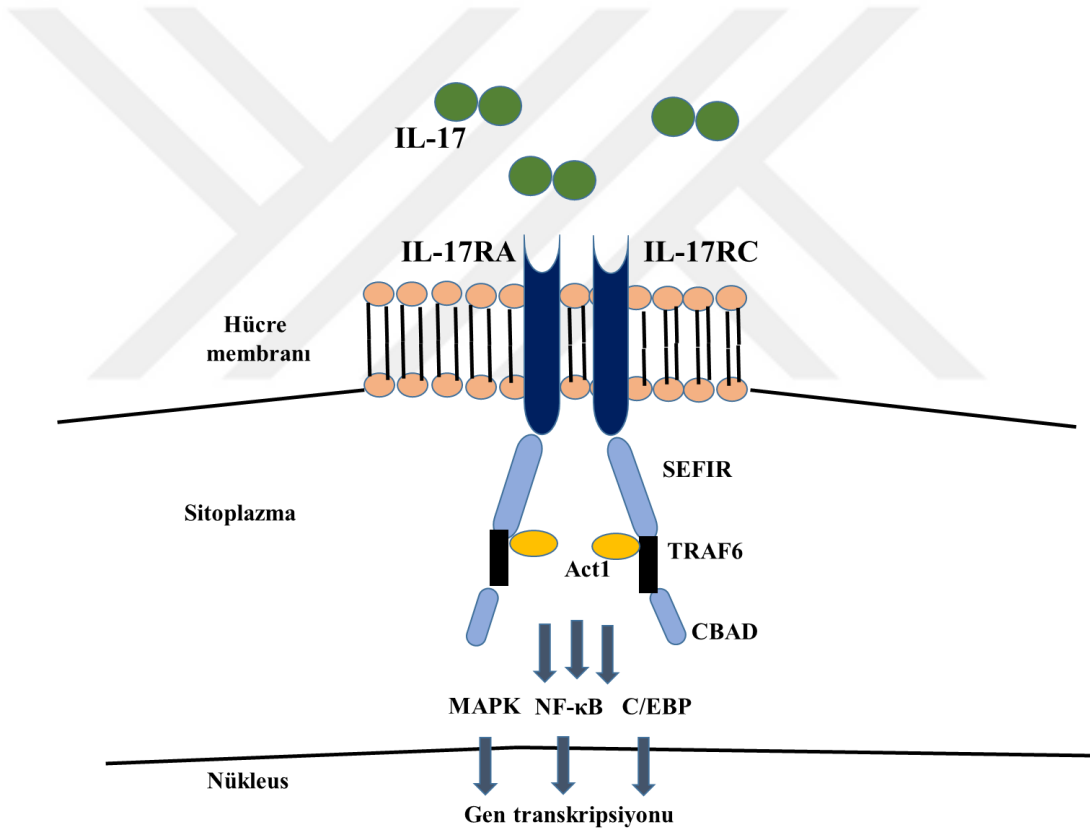
Periodontal hastalıkta, Th1 ve Th2 hücre fonksiyonlarındaki farklı veriler, Th1/Th2 yaklaşımının patogenezi açıklamada yetersiz olduğunu göstermektedir. T yardımcı 17 (Th17) hücrelerinin keşfi ile bu yaklaşıma bu hücreler de eklenmiştir.

Th17 hücreleri, interlökin 17A (IL-17A), interlökin 17F (IL-17F), interlökin 21 (IL-21) ve interlökin 22 (IL-22) salgılar ve nötrofillerin toplanması ve hücre dışı bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı immün cevabı düzenler. Ayrıca, Th17 hücreleri otoimmün, enflamatuvar ve kemik rezorpsiyon bozuklukları ile de ilişkilendirilmiştir (Korn ve ark. 2009, Weaver ve ark. 2013). Th17 hücreleri ile ilişkili sitokinler, iltihaplı periodontal dokularda tespit edilmiştir (Johnson ve ark. 2004, Takahashi ve ark. 2005, Vernal ve ark. 2005, Lester ve ark. 2007). Bulgular patogeneizde bu hücrelerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

1.2. İnterlökin 17

IL-17, hem bağışık yanıtta, hem de immünpatolojide rolü olan çok yönlü bir sitokindir (Gaffen ve ark. 2014). IL-17 ailesinden olan bu sitokin, IL-17A olarak da bilinmektedir. Günümüze kadar IL-17 ailesinin IL-17A'dan IL-17F'ye kadar altı üyesi tanımlanmıştır (Patel ve Kuchroo 2015). IL-17A ve IL-17F, 'IL-17R' olarak bilinen reseptör kompleksine bağlanırlar ve büyük ölçüde benzer biyolojik fonksiyonları paylaşırlar. (Miossec ve Kolls 2012). Tüm IL-17 reseptör alt birimleri, dış zarda fibronektin III-benzeri alan, sitoplazmik SEF/IL-17R (SEFIR) alan ve bir distal aktivasyon alanı (CBAD) içeren üçlü yapıdan oluşur (Gaffen ve ark. 2014).

IL-17 (IL-17A, IL-17F, IL-17A/F), heteromerik IL-17R kompleksine bağlanır ve adaptör proteini Act1 de bunu takiben reseptörün sitoplazmik kısmına bağlanır. Act1'in reseptöre bağlanması ile tümör nekroz faktör ilişkili faktör 6 (TRAF 6)'nın modifikasyonu gerçekleşir. TRAF 6, IL-17 hedef genlerinin transkripsiyonunu tetikleyen kanonik nükleer faktör κ B (NF- κ B), mitojen ile aktive protein kinaz (MAPK) ve CCAAT/ arttırıcı bağlayıcı protein (C/EBP) adlı üç ana yolu aktive eder (Şekil 1) (Abusleme ve Moutsopoulos 2017).



Şekil 1: İnterlökin 17 sinyal yolu.

1.2.1. İnterlökin 17'nin Hücresel Kaynakları

IL-17, birincil olarak, farklı bir CD4+ T hücre alt kümesi olan Th17 tarafından salgılanır (Harrington ve ark. 2005). Saf (naif) CD4+ T hücrelerinin bir efektör alt kümesine

farklılaşması, T hücresi reseptörü (TCR) ile antijen bağlanmasını gerektirir ve bu bağlanmada sitokin ortamından etkilenir (Abusleme ve Moutsopoulos 2017). İnsan Th17 hücreleri, Transforme Edici Büyüme Faktörü β (TGF- β), IL-1, IL-6 ve IL-23 varlığında saf (naif) CD4+ T hücrelerinden farklılaşabilir (Acosta-Rodriguez ve ark. 2007a, Manel ve ark. 2008, Volpe ve ark. 2008).

Th17 hücreleri dışında, $\gamma\delta$ T hücreleri, lenfoid doku indükleyici hücreler (LTi), doğal lenfoid hücreleri tip 3 (ILC3) ve doğal öldürücü hücrelerin de (NK) IL-17 sentezlediği bildirilmiştir (Şekil 2) (Patel ve Kuchroo 2015, Artis ve Spits 2015). Mantar enfeksiyonları, meme kanseri metastazı ve astım gibi bazı hastalıklarda, nötrofil ve makrofajlar gibi diğer immün sistem hücrelerinin de IL-17 salgılayabildiği bulgular arasındadır (Song ve ark. 2008, Taylor ve ark. 2014, Coffelt ve ark. 2015). Ayrıca, psöriaziste ve romatoid artrit (RA)'da, mast hücrelerinin de IL-17 sentezleyebildiğine dair bulgular mevcuttur (Şekil 2) (Hueber ve ark. 2010, Lin ve ark. 2011).

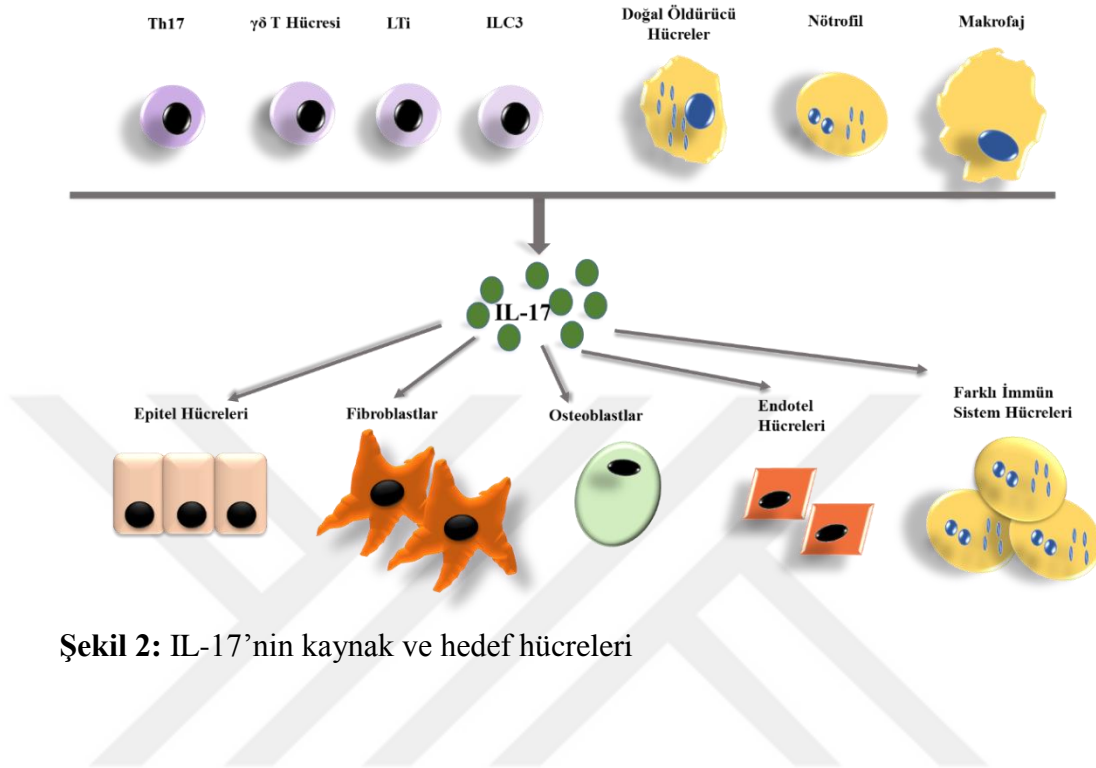
1.2.2. İnterlökin 17'nin Hedef Hücreleri

IL-17R, IL-17RA ve IL-17RC alt ünitelerinden oluşan heteromerik bir yapıdır (Gaffen ve ark. 2009). IL-17RA alt biriminin ekspresyonu, hematopoetik kökenli hücrelerde yüksek oranlarda gözlenirken (Kuestner ve ark. 2007, Ishigame ve ark. 2009), IL-17RC alt birimi IL-17'nin ana hedeflerini oluşturan mezenkimal, epitelyal ve endotelyal hücreler gibi hematopoetik olmayan hücrelerde bulunmaktadır (Kuestner ve ark. 2007, Ge ve You 2008, Ishigame ve ark. 2009) Makrofajlarda ise istisna olarak hem IL-17RA, hem de IL-17RC alt birimi bulunduğu bildirilmiştir (Ishigame ve ark. 2009).

IL-17, epitel hücrelerinde mukozal bağışıklık ve bariyer fonksiyonları için önemlidir. Enflamasyon durumunda, IL-17'nin, keratinositler, fibroblastlar, osteoblastlar, endotel ve immün hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde etkinliğini gösterdiği

bulgular arasındadır. Örneğin, IL-17, epitel, endotel ve fibroblastik hücrelerden IL-6, IL-8, Prostaglandin-E₂ (PGE₂) ve granülosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi proenflamatuvar mediatörlerin sentezini uyarmaktadır (Yao ve ark. 1995b, Fossiez ve ark. 1996). RA'da ise, IL-17'nin, MMP-1 ve MMP-3'ün (van Hamburg ve ark. 2011) sinoviyal fibroblastlardan salınmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, IL-17, RA'da osteoklast olgunlaşmasını ve daha fazla kemik yıkımını indükleyen osteoklast farklılaşma faktörü (ODF) salınımını uyarabilmektedir (Kotake ve ark. 1999).

Ek olarak, IL-17, osteoblastlarda RANK ligand (RANKL) ekspresyonunu artırabilir ve osteoklastlarda reseptör aktivatör nükleer kapp B (RANK) sinyalini aktive ederek osteoklastogenezi uyarabilir (Miossec ve Kolls, 2012). Makrofajların, IL-17 ile uyarılmasının IL-1 β ve Tümör Nekroz faktör α (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokin sentezini uyardığı ve böylece enflamatuvar tepkileri daha da arttırdığı bildirilmektedir (Jovanovic ve ark.1998, Mosser ve Edwards 2008). IL-17 sinyalleri ayrıca T ve B hücre farklılaşmasını ve fonksiyonlarını da etkileyebilir (Şekil 2) (O'Connor ve ark. 2009).



Şekil 2: IL-17'nin kaynak ve hedef hücreleri

1.2.3. İnterlökin 17'nin Konak Savunmasında Rolü

Th17 hücreleri ve IL-17 sentezleyen diğer hücreler konağı, epitelyal ve mukozal yüzeylerde ekstraselüler bakteri ve fungal enfeksiyonlara karşı korumaktadır. IL-17, enfeksiyonu kontrol etmek için, IL-8 gibi nötrofil kemoatraktanlarına cevap olarak GM-CSF'yi artırarak nötrofiliye yol açan granulopoezi uyarmaktadır (Fossiez ve ark. 1996). Ayrıca, lenfositler, dendritik hücreler ve monositler için kemoatraktanların sentezi de IL-17 tarafından uyarılabilmektedir (Chabaud ve ark. 2001).

Farklı hayvan modellerinde IL-17'nin konak savunmasına olan etkileri gösterilmiştir. Örneğin, akciğerde aşırı IL-17 ekspresyonu *Klebsiella pneumoniae*'nin temizlenmesini ve fare sağkalımını arttırmıştır (Ye ve ark. 2001) IL-17 ve/veya IL-17RA eksik olan farelerin, hücre dışı bakterilere, özellikle *Staphylococcus aureus*'a

karşı yüksek duyarlılığa sahip oldukları gözlenmiştir (Ishigame ve ark. 2009, Cho ve ark. 2010).

Ayrıca, IL-17 mantar enfeksiyonlarının kontrolünde de önemlidir. IL-17 ve IL-23 eksikliği olan farelerin, *Candida albicans* ile enfeksiyonundan sonra, gecikmiş cilt iyileşmesi ve bu durumu takiben IL-17A'nın eksojen olarak verilmesiyle mantar enfeksiyonunun azaldığı gözlenmiştir (Kagami ve ark. 2010).

1.2.4. İnterlökin 17'nin Enflamasyonda Rolü

IL-17'nin, hem insanlardan, hem de farelerden izole edilen endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, osteoblastlar ve kondrositlere etki ettiği gözlenmiştir. Ayrıca, proenflamatuvar sitokinlerin monositlerden sentezini arttırmaktadır (Miossec ve ark. 2009). Eklem ve cilt kaynaklı mezenkimal hücrelerde, IL-17, nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin toplanmasına etki eden kemokinlerin sentezini attırmaktadır (Chaubad ve ark. 1998, Chaubad ve ark. 1999, Sharara ve ark. 2010). Kıkırdak (Koenders ve ark. 2005) ve kemik (Chaubad ve ark. 2001) yıkımına da neden olduğu bulgular arasındadır. IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-22, IFN- γ ve GM-CSF gibi enflamatuvar sitokinler ile sinerjistik etki göstererek IL-6 ve IL-8 sentezini arttırabilir (Chaubad ve ark. 1998, Zrioual ve ark. 2009, Onishi ve Gaffen 2010). Bu bulgular, IL-17'nin enflamatuvar cevabı arttırdığını göstermektedir. IL-17'nin eksikliği enfeksiyon kontrolünde azalmaya neden olurken aşırı sentezi ise kronik enflamatuvar hastalıklara yol açabilir. Psöriazis, RA, multiple skleroz ve Crohn hastalığı gibi enflamatuvar hastalıklarda artmış IL-17 ekspresyonu olduğu bulgular arasındadır (Berringer ve ark. 2016).

1.2.5. İnterlökin 17 ve Periodontal Hastalık

IL-17'nin, oral mukozada koruyucu rol oynadığı bilinmektedir. *Candida albicans*'a karşı oral mukozal korumada kritik öneme sahiptir. Ayrıca, IL-17, granülopoezi düzenleyerek doğal bağışıklığı, özellikle nötrofil aracılı konak savunmasını da güçlendirir (Khader ve ark. 2009).

Fungal enfeksiyonlara karşı koruyucu rolü ve konak savunmasındaki olumlu etkilerinin aksine, artmış IL-17'nin periodontitis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İnsanda Th17 hücreleri periodontal lezyonlarda gösterilmiş (Cardoso ve ark. 2009) ve son dönemde Th17 hücreleri periodontitiste IL-17'nin ana kaynağı olarak tanımlanmıştır (Dutzan ve ark. 2016).Yapılan pek çok çalışmada, artmış IL-17 ekspresyonunun hastalık şiddeti ve periodontal yıkımın klinik parametreleri ile korelasyonu bildirilmiştir. Örneğin, Lester ve ark. (2007), sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerden elde ettikleri dişeti biyopsi örneklerinde IL-17 düzeylerini incelediklerinde, klinik ataçman kaybı ile IL-17 düzeylerinin korele olduğunu bulmuşlardır. Dişeti biyopsi örneklerinin incelendiği benzer bir diğer çalışmada, periodontal olarak iltihaplı doku örneklerinde IL-17'nin artmış ekspresyonu bulgular arasındadır (Dutzan ve ark. 2012). IL-23 / IL-17 yolu ve IL-12/IFN- γ yolunun periodontal hastalık patogeneğinde kıyaslandığı bir çalışmada, katılımcılardan elde edilen periodontal dokuların histolojik ve biyolojik analizleri yapılmıştır. IL-23 ve IL-12, sağlıklı dokular ile kıyaslandığında periodontal olarak hastalıklı dokularda yüksek seviyelerde gözlenmiştir. Ancak periodontal lezyonlarda, IL-23 reseptör ekspresyonu, IL-12 reseptör ekspresyonundan anlamlı olarak daha fazladır. Ayrıca, bu dokularda özellikle kemik yıkımına komşu alanlarda IL-17 ekspresyonunun kontrol dokularına kıyasla yüksek olduğu belirtilmiştir. Ancak, Th17 yoluna olan farklılaşmayı inhibe edebilen IFN- γ düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Ohyama ve ark. 2009). Honda ve ark. (2008), gingivitis ve periodontitisli dokularda kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (QRT-PCR) ile sitokin seviyelerini incelemişler, kronik periodontitisli örneklerde IL-17 ve IL-12'nin artmış gen ekspresyonlarını göstermişlerdir.

Doku düzeyinde yapılan bu çalışmalara ek olarak DOS örneklerinde de IL-17 ve periodontal hastalık ilişkisi incelenmiştir. Vernal ve ark. (2005), kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla DOS'ta IL-17 total miktarının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, agresif periodontitisli bireylerde, kronik periodontitis ve sağlıklı kontrollere kıyasla IL-17'nin DOS'ta anlamlı olarak arttığı da başka bir çalışmanın bulguları arasındadır. Ancak bu çalışmada, kronik periodontitis ve kontrol grubundaki bireyler kıyaslandığında DOS'ta total IL-17 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Shaker ve Ghallab, 2012).

Nötrofiller, periodontitiste Th17 yanıtlarının ana hücrel düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. IL-17, nötrofillerin aktivasyonunu arttırarak enflamatuvar cevabı şiddetlendirmektedir. Böylelikle proenflamatuvar sitokin sentezi artmakta, IL-17'de gelişen patolojiye ve kemik yıkımına katkı sağlamaktadır (Moutsopoulos ve ark. 2015b).

İnsandaki klinik çalışmalar, neden-sonuç ilişkisini kanıtlamasa da, farelerde farklı periodontitis modellerinde, IL-17'nin antikor ile nötralizasyonu sonucunda periodontal enflamasyonun ve kemik kaybının bloke olduğu gösterilmiştir. Bu hayvan modelleri, IL-17'nin periodontitiste patojenik rolünü desteklemektedir. Örneğin, Del-1 (nötrofillerin damar dışına çıkışını inhibe eder) eksikliği bulunan farelerde, IL-17'nin bloke edilmesi, aşırı nötrofil aktivasyonuna bağlı patolojiyi tersine çevirmiştir (Eskan ve ark. 2012). Benzer şekilde, farelerde Lökosit adezyon defekti tip 1 (LADI) periodontitis modelinde, IL-17 veya IL-23p19'un inhibisyonu, enflamatuvar kemik kaybını önlemiştir (Moutsopoulos ve ark. 2014).

Bu bulgulara karşın, Th17 hücre sitokinlerinden IL-17 ve IL-22, periodontitiste koruyucu bir etki de gösterebilir. IL-17, granülopoezi ve nötrofil aktivasyonunu stimüle edebilir (von Vieting Hoff ve Ley 2008, Iwakura ve ark. 2011) ve epitel hücrelerinden antimikrobiyal peptitlerin sentezini uyarabilir (Korn ve ark. 2009). Ancak, bu koruyucu etkinin akut enfeksiyonlarda etkili olduğu düşünülmektedir. Th17 hücrelerinin enflamasyon bölgesinde devamlılığı, uzamış IL-17 sinyali sonucunda akut enflamatuvar cevabın kronik immünopatolojiye dönüşmesini sağlamaktadır (Lubberts 2008).

1.3. Dişeti Oluşu Sıvısı

DOS, periodonsiyum sağlıklı olduğunda serum transüdası, hastalık durumunda ise periodontal dokuların enflamatuvar eksüdası olarak tanımlanmaktadır (Bostancı ve Belibasakis 2018). Eksüda, birleşim epiteline komşu damarlarda geçirgenliğin artması ile plazmanın sulkusa sızması sonucu oluşmaktadır (Griffiths 2003). Transüda ise, venler ve kılcal damarlarda basıncın artması sonucunda interstisyel sıvının damar duvarından sulkus içerisine geçmesi ile meydana gelmektedir (Pashley 1976, Del Fabro ve ark. 2001). İçerik olarak kıyaslandığında, transüda, protein açısından fakir, sulu bir interstisyel sıvıyken, eksüda temel plazma proteinleri ve immünolojik açıdan aktif bileşenler de dahil olmak üzere daha fazla protein içeren bir yapıdır.

1960'ların başlarından günümüze, DOS'un biyokimyasal analizinin, dişeti dokularının enflamatuvar durumunu değerlendirmede etkin bir yöntem olabileceği savunulmuştur (Brill 1962, Golub ve Kleinberg 1976, Cimasoni 1983). İnsanda deneysel dişeti enflamasyon modelinde, oral hijyen uygulamalarına 3 gün ara verildiğinde, enflamasyon bulgularının gözlemlendiği ve DOS sentezinin sondalamada kanama gibi klinik enflamasyon bulgularına eşlik ettiği gösterilmiştir (Löe ve Holm-Pedersen 1965). Dolayısıyla, periodontal hastalık aktivitesinde ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede DOS önemli bir kaynaktır.

DOS içeriğinde, epitel, bakteri, lökosit, eritrosit, virüsler ve yan ürünleri gibi hücrel bileşenler (Bass ve ark. 1982, Maticic ve ark. 2000, Delimaj ve Van Dyke 2003), elektrolitler (Cimasoni 1983, Bartold ve Narayanan 1988), bakteriyel metabolik ürünler (Fine ve Mandel 1986, Eley ve Cox 1995), asit fosfataz, alkalen fosfataz gibi konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim inhibitörleri (Lamster ve ark 1986), sitokinler (Masada ve ark. 1990, Özmeric ve ark. 1998, , Figueredo ve ark. 1999) ve immünglobulinler (Schenkein ve Genco 1977, Ebersole ve ark. 1993) bulunmaktadır. Ayrıca sistemik olarak alınan ilaçların DOS'a geçtiği de bulgular arasındadır (Haesman ve ark. 1992, Mclaughlin ve ark. 1995, Sakellari ve ark. 2000).

1.3.1. DOS Toplama Yöntemleri

DOS elde etmede 3 temel yöntem tanımlanmıştır (Griffiths 2003). Bunlar;

- ✓ Kapiller Tüp Yöntemi
- ✓ Dişeti Oluğu Yıkama Yöntemi
- ✓ Kağıt Strip Yöntemi

1.3.1.1. Kapiller Tüp Yöntemi

Egelbert (1963) tarafından tanımlanan bu yöntemde, belli çap ve uzunluktaki tüpler dişeti sulkusunda konumlandırılarak mezial ve distal yönde hareket ettirilir ve bu sırada sıvı aspire edilmeye çalışılır. Bu teknik özellikle DOS'ta hacim artışı beklenen periodontal hastalıklı bireylerde kullanılmaktadır. Bu yöntemin önemli bir dezavantajı, sulkusa yerleştirilen ve bu bölgede hareket ettirilen tüplerin travmaya neden olabilmesidir.

1.3.1.2. Dişeti Oluğu Yıkama Yöntemi

Bu yöntem iki farklı şekilde uygulanmıştır. Her iki uygulamadaki temel yaklaşım, dişeti oluşunun belli miktarda bir sıvı ile yıkanması ve bu sıvının tekrar toplanmasıdır. İlk uygulamada rulo pamuklar ile izole edilen örneklem bölgesi özel bir solusyon ile yıkanır ve bir mikro şırınga ile DOS ve bölgeye verilen sıvı toplanır (Oppenheim 1970, Skapski ve Lehner 1976, Challacombe ve ark. 1978, Griffiths 2003). Bu yöntemde,

yıkama sonrası sıvı tam olarak toplanamayabilir. Sonuç olarak elde edilen DOS örneğinin hacmi ve içeriği de doğru olmayabilir (Griffiths 2003). Diğer uygulamada ise, içerisinde tüpler içeren akrilik plak bireye özel olarak hazırlanır. Dişeti oluşu yıkandıktan sonra plaklardaki tüpler ile DOS ve sıvı toplanır (Oppenheim 1970). Ancak bireye özel plak hazırlanması bu yöntemin kullanımını kısıtlayan bir faktördür. Ayrıca her iki yöntemde de alt çenede kontaminasyon riski söz konusudur (Griffiths 2003).

1.3.1.3. Kağıt Strip Yöntemi

Bu yöntemde DOS elde etmede kağıt stripler kullanılmaktadır. Sulkus içi ve sulkus dışı olarak ikiye ayrılan teknik, günümüzde en sık kullanılan DOS toplama yöntemidir. Sulkus dışı yönteminde, kağıt strip dişin bukkal yüzeyinde sulkus girişine yakın olarak yerleştirilir (Cimasoni 1983). Kağıt stripin konumundan dolayı kontaminasyon ihtimali fazladır (Cimasoni 1983). Sulkus içi yöntemde ise kağıt strip sulkus içerisinde direnç hissedilene kadar ilerletilir ve DOS örneği bu şekilde sulkus içinden elde edilir (Tenenbaum 1997, Figueredo 1999, Özkavaf 2001).

Literatürde, farklı DOS örnekleme süreleri verilmektedir ve ideal bir süre tanımlanmamıştır. Ancak, örnekleme süresinin uzaması mekanik irritasyon ve kontaminasyon riskini arttırmaktadır (Cimasoni 1983, Özkavaf 2001).

1.3.2. Kağıt Strip Yönteminde DOS Hacminin Belirlenmesi

Kağıt stripler ile DOS toplanmasını takiben, elde edilen sıvının hacmini belirlemede farklı yaklaşımlar mevcuttur.

1.3.2.1. Kağıt Striplerdeki Islak Alanların Mikroskop Altında İncelenmesi

Bu DOS hacim tespit metodunda, yüzey alanı bilinen kağıt stripteki ıslak alan hesaplanmaktadır. Örnek toplanan stripler, ninhidrin ile boyanır ve ıslak alanlar mikroskop altında belirlenir (Orban ve Stallard 1969, Hancock ve ark. 1979, Cimasoni 1983, Sorensen ve ark. 1986, Griffiths 2003). Ayrıca, sistemik olarak verilen floresan bir boyanın dişeti sulkusundan çıkması ve kağıt striplere toplanan DOS örneklerinde de ıslak alanların ultraviyole ışığı altında incelemesi de yapılabilmektedir (Weinstein ve ark. 1967, Griffiths 2003).

Bu yöntemi hasta başında yapabilmeyi zorluğuna ek olarak, incelemeye kadar örneklerde buharlaşma ile kayıp olasılığı da bulunmaktadır (Griffiths 2003).

1.3.2.2. Kağıt Striplerin Tartılması

Bu metod, kağıt striplerin DOS örnekleri elde edilmeden önce ve elde edildikten sonra hassas bir terazide tartılması prensibine dayanır. Bu yöntemde de, buharlaşma ile DOS hacmi değişebilir (Griffiths 2003).

1.3.2.3. Periotron Cihazı ile DOS Hacminin Belirlenmesi

Günümüzde DOS hacmini belirlemede en yaygın olarak Periotron cihazı (Periotron 8000, Oraflow Inc, Plainville, NY, ABD) kullanılmaktadır. Hızlı ve hassas olan bu teknikte, kağıt striplerdeki DOS hacmi elektriksel kapasitans değişimleri ile belirlenmektedir (Griffiths 2003). Cihazın kalibrasyonu için hacimleri bilinen sıvılar kağıt striplere uygulanarak periotron cihazına okutulmakta ve bunun sonucunda bir kalibrasyon eğrisi elde edilmektedir. Elde edilen bu eğriye göre, DOS hacmi belirlenmektedir (Ciantar ve Caruana 1998). Periotron cihazının kalibrasyonu, kullanılan kağıt striplerin özellikleri, cihaz ve örneklem alanının kontaminasyonu, buharlaşma,

ortamın ısı ve nem miktarı gibi faktörler DOS hacmini belirlemeye etki edebilir (Hatipoglu 2010).

1.3.3. DOS Miktarını Etkileyen Faktörler

Enflamasyon varlığında DOS miktarı daha yüksektir ve enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak da artmaktadır (Orban ve Stallard 1969, Garnick ve ark. 1979). Sert gıdaların çiğnenmesi, diş fırçalama ve dişetine masaj da DOS akışını uyarmaktadır (Cimasoni 1983). Sirkadyen ritim (Bissada ve ark. 1967), cinsiyet hormonları (Lindhe ve ark. 1968) ve sabit protetik restorasyonların da DOS'u arttırdığı bildirilmiştir (Nagao 1967). Sigara kullanımı DOS akışında geçici bir artışa neden olsa da, uzun dönemde DOS akışı azalmaktadır (McLaughlin 1993). Periodontal cerrahi sonrası iyileşme döneminde de artış gözlenmektedir (Arnold ve ark. 1966). DOS elde etmede sağlıklı ölçümler yapabilmek için bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

1.4. Periodontal Hastalık ve Seyrinin İzlenmesinde Serum Analizi

Periodontitis; klinik ataçman seviyesi, sondalamada kanama, sondalama cep derinliği ve radyografik bulgular gibi klinik ölçümler ile teşhis edilmektedir. Bu klinik parametreler periodontal hastalığı belirlemede en iyi göstergelerdir ancak sadece geçmiş doku yıkımı hakkında bilgi verirler. Bu parametreler ile mevcut ve gelecekteki periodontal hastalık aktivitesi ile ilgili öngörüde bulunulamaz (Haffajee ve ark. 1983).

DOS, salya, serum ve plazma gibi biyolojik sıvılar hastalık ile ilgili biyobelirteçleri içerirler. DOS analizleri, lokal biyobelirteçler ve hastalık hakkında bilgi verebilir.

Serum veya plazma, sistemik biyobelirteçler içerir ve periodontal hastalık hakkında hasta düzeyinde bilgi sağlar (Stathopoulou ve ark. 2015).

Plazma, kanın hücresel olmayan kısmıdır. Laboratuvar çalışmalarında, pıhtılaşmaya bırakılan kanın, santrifüj edilmesiyle serum elde edilmektedir. (Champe ve ark. 2008). Kan örnekleri rutin genel muayenelerin bir parçası olarak kolay ve hızlı elde edilebilir. Basit ve hızlı toplama yöntemi nedeniyle, kan örnekleri üzerinde yapılan testler, periodontal hastalığın hasta düzeyinde teşhis ve izlenmesi için kullanılma potansiyeline sahiptir (Stathopoulou ve ark. 2015). Periodontal hastalıkların teşhisi, hastalık aktivitesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi ya da sistemik durumlar ile olan ilişkiyi açıklamak için serumda, konak kaynaklı proteinler, enzimler, immunglobulinler gibi komponentler incelenebilmektedir. Örneğin, *Porphyromonas gingivalis*'e karşı sistemik antikor seviyelerinin periodontal durumla ilişkili olup olmadığını belirlemek için yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre periodontitisli bireylerde serum IgG fraksiyonlarının farklı olduğu bildirilmiştir (Trindade ve ark. 2008). Bu bulgu, *P. gingivalis*'e karşı serum IgG seviyelerinin periodontitis tanısı için yararlı bir sistemik biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Bir başka çalışmada, MMP ve TIMP'lerin periodontitisli ve sağlıklı bireylerdeki plazma düzeyleri ve periodontal tedaviden 3 ay sonra aynı enzim düzeyleri incelenmiştir. MMP-3, MMP-8 ve MMP-9 konsantrasyonları sağlıklı kontrollere göre periodontitisli bireylerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş, MMP-2, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeylerinde fark olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, cerrahi olmayan periodontal tedavi, plazma MMP-8 ve MMP-9 konsantrasyonlarında anlamlı olarak azalmaya neden olmuştur (Marcaccini ve ark. 2009). Bu sonuçlar, plazma MMP-3, MMP-8 ve MMP-9'un, hastalıklı bireylerin teşhisi ve periodontal tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalı biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir.

Sadece periodontal hastalığın diagnozu ve prognozunu değerlendirmede değil, periodontal hastalık ve sistemik durumlar arasındaki olası mekanizmaları açıklamada da serum biyobelirteçleri değerlendirilmektedir. Pek çok farklı çalışmada, periodontal tedavinin sistemik enflamasyon belirteçlerinde değişikliğe neden olduğu serum

düzeylerinin belirlenmesi ile ortaya konulmuştur (Tonetti ve ark. 2007, Vidal ve ark. 2009). Sonuç olarak, serum örneklerinin analizi periodontal hastalık patogenezi ile ilgili çalışmalarda önem taşımaktadır.

1.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH'ler, dünyanın pek çok ülkesinde sağlık üzerinde ciddi etkileri olan ve toplumu en çok etkileyen sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir (Lloyd-Jones ve ark. 1999). Dünya genelinde bir numaralı ölüm nedeni olan KVH'ler, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016'da, tüm küresel ölümlerin %31'ine neden olmuştur. Bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve felçten kaynaklanmaktadır. KVH ölümlerinin dörtte üçünden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir (World Health Organization 2017).

Tütün kullanımı, alkol tüketimi, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol, sağlıksız beslenme, yetersiz fiziksel aktivite ve obezite gibi birçok risk faktörü KVH ile ilişkilidir. Bu risk faktörlerinin çoğunluğu değiştirilebilir risk faktörleridir ve yaşam tarzının değiştirilmesi KVH riskini büyük ölçüde azaltabilir. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ise yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik köken sayılabilir (American Heart Association 2013).

KVH'ler, romatizmal kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar, koroner (iskemik) kalp hastalıkları, pulmoner kalp hastalıkları ve pulmoner dolaşım hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar (inme), periferal damar hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarını kapsamaktadır (American Heart Association 2013).

Ateroskleroz, arter duvarında yağ, hücre ve skar dokusunun biriktiği, enflamasyon ile karakterize sistemik bir hastalık sürecidir. Klinik kardiyovasküler olayların çoğunluğunun altında yatan ana neden ateroskleroz gelişimidir (American Heart Association 2013).

1.5.1. Ateroskleroz Patogenezi

Doğal ve kazanılmış bağışıklık bileşenlerinin neden olduğu enflamatuvar cevap, periodontal hastalık patogenezinde olduğu gibi KVH patolojisinin de önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (Libby ve ark. 2009). Enflamatuvar cevap sonucu gelişen ateroskleroz, damar endoteline hasar ile başlamaktadır. Endoteldeki yaralanmanın ardından proenflamatuvar sinyallerin etkisi ile adezyon moleküllerinin ekspresyonu (İnterselüler adezyon molekülü-1 [ICAM-1], vasküler adezyon molekülü-1 [VCAM-1], E-selectin, P-selectin) ve kemoatraktanların (İnterlökin-8 [IL-8], monosit kemoatraktan protein-1 [MCP-1], thrombin) artışı sonucunda platelet agregasyonu ve lökosit migrasyonu gerçekleşmektedir (Scheinkein ve Loos 2013, Van dyke ve Van Winkelhoff 2013). Proenflamatuvar sinyallerin etkisi ile düz kas hücrelerinde çoğalma ve endotel apoptozu başlamaktadır. Lökositler, proenflamatuvar sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α) salınımı yanısıra endotel ekstraselüler matriksini yıkan reaktif oksijen türlerini ve proteinazları sentezlemektedirler (Van dyke ve Van Winkelhoff 2013, Scheinkein ve Loos 2013). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'ler intima tabakasının altında birirmektedir. Bu proteinler makrofajlar tarafından köpük hücreler haline gelmek için fagosite edilmektedir (Scheinkein ve Loos 2013). Bu arada, damarların intima ve medya tabakası arasındaki düz kas hücreleri, miyogenezisi uyaran MMP'leri salgılamaktadır (Prochnau ve ark. 2011). Düz kas hücrelerinin büyümesi, fibrozise ve fibröz plak oluşumuna neden olmaktadır. Zamanla, kolesterol, fibröz plak üzerine çökmekte ve damarı tıkayabilen lipit çizgileri oluşmaktadır. Plak yırtılması ile pıhtılaşma başlatan trombotik faktörler serbest kalarak tromboemboli oluşumuna neden olmaktadır (Libby ve ark 2009).

1.5.2. KVH Patogenezi ve IL-17

Literatürde IL-17'nin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini inceleyen çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışma bulunmaktadır. *In vitro* şartlarda IL-17'nin endotel, vasküler düz kas hücreleri ve adventisya tabakasındaki hücrelere olan etkileri değerlendirilmiştir. Endotel hücreleri vasküler homeostazın ana regülatörüdür. Pıhtılaşma ve fibrinolizde önemli rol oynayan bu hücreler, enflamatuvar yanıtta da katılırlar ve vasküler tonusu düzenlerler. Proliferasyon ve migrasyon özellikleri ile de anjiyogenezde rol oynamaktadırlar (Yuan ve ark. 2015). IL-17, endotel hücrelerinde IL-6 ve IL-8 sentezini uyarır (Fossiez ve ark. 1996). TNF- α ile IL-17 kombine edildiğinde, adezyon moleküllerinin seviyelerini (E-Selectin, ICAM) güçlü bir şekilde arttırmıştır. Bu artış, lökosit toplanmasını ve endotel aktivasyonunu etkilemektedir (Erbel ve ark. 2009, Hot ve Miossec 2012, Erbel ve ark. 2014, Yuan ve ark. 2015). Ayrıca, IL-17 endotel hücrelerinde trombosit adezyonuna aracılık eden ve endotel disfonksiyonunun bir belirteci olan Von Willebrand faktör sentezini artırır (Zhu ve ark. 2011). Bu sonuç, IL-17'nin endotel hasarını uyarabilme kabiliyetinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Vasküler düz kas hücreleri kasılma ve gevşeme özellikleri ile kan basıncını kontrol eden hücrelerdir (Rensen ve ark. 2007). Proliferasyon, migrasyon ve apoptoz kapasiteleri ile aterosklerozda önemli rol oynarlar (Bennett ve ark. 2016). Uyarılmamış vasküler düz kas hücreleri ile karşılaştırıldığında, IL-17A tek başına veya IFN- γ ile kombine halde vasküler düz kas hücrelerinde IL-8 ve IL-6 sentezini artırır (Eid ve ark. 2009, Erbel ve ark. 2009). Ayrıca IL-17A'nın TNF- α ve/veya IFN- γ ile kombinasyonunun bu hücrelerde apoptozu uyardığı gözlenmiştir. Kronik apoptoz, aterosklerozu hızlandırabilir (Clarke ve ark. 2008, Erbel ve ark. 2009). Adventisya tabakası temel olarak adiposit ve fibroblast hücrelerinden oluşmaktadır. Bu tabaka damar duvarının tamirinde rol oynadığı gibi intima, mediya ve perivasküler alanlar ile olan iletişimi de düzenler (Majesky ve ark. 2011). IL-17A ve IL-17F'nin diferansiye adipositlerden proenflamatuvar sitokin sentezini arttırdığı gösterildiği gibi lipolizi de artırarak enflamatuvar ortam oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Shin ve ark. 2009).

In vitro çalışmalara ek olarak *in vivo* modellerde de IL-17'nin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. İnsandaki aterosklerotik lezyonlara benzer lezyon gelişimi gözlenebilen ApoE -/- farelerde, IL-17'nin aterosklerotik lezyon boyutunu arttırdığı, düz kas hücrelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Gao ve ark. 2010). Buna karşın, LDLr -/- and IL-17R -/- farelerde, sadece LDLr -/- farelere kıyasla plak boyutunda azalma ve makrofaj yoğunluğunda artış bulguları izlenmiştir (van Es ve ark. 2009). ApoE -/- farelerde IL-17A'nın inhibisyonu aterosklerotik lezyonu, IL-6 ve G-CSF plazma seviyelerini ve lezyonun ilerlemesini azaltmıştır (Erbel ve ark. 2009, Smith ve ark. 2010).

İnsan aterosklerotik lezyonlarında IL-17A çeşitli proenflamatuvar mediyatör ve sitokinleri upregüle etmiştir (Erbel ve ark. 2014). Asemptomatik bireyler ile iskemi semptomları olan bireyler kıyaslandığında, dolaşımda IL-17A seviyelerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. IL-17A seviyeleri komplike plak yapıları ile pozitif korelasyona sahipken, IL-10 seviyeleri ile negatif korelasyon bulgular arasındadır (Erbel ve ark. 2011). Bir başka çalışmada koroner aterosklerozu olan hastalarda dolaşımdaki IL-17 ve IFN- γ seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Eid ve ark. 2009).

Bu bulgular, kronik enflamasyonda rol oynayan IL-17'nin, KVH patogenezinde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

1.5.3. KVH ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Bilinen koroner risk faktörleri dışında dental enfeksiyonların, koroner ateroskleroz şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Mattila ve ark. 1989). Yapılan bir çalışmada, %50'den fazla dişte 4 mm'yi aşan kemik kaybı varlığında KVH riskinin arttığı raporlanmıştır. Bulgulara göre, periodontal hastalık şiddeti arttıkça KVH riski artmaktadır (Rutger Persson ve ark. 2003). 14 yıllık takip yapılan bir başka çalışmada, diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde periodontal hastalıklı bireylerde KVH riskinin %25 arttığı gözlenmiştir (Destefano ve ark. 1993). Janket ve ark.'nın (2003) meta-analiz

çalışmasına göre, periodontal hastalık gelecekteki KVH için bir risk faktörüdür ve KVH için risk %19 artış göstermiştir. 65 yaş altında ise bu riskin %44'ten fazla olduğu bildirilmiştir.

Periodontal hastalık ve KVH'ler birçok ortak faktör (sigara, obezite, tip 2 diyabet gibi) içeren multifaktöryel enflamatuvar durumlardır ve patogeneizde aradaki en önemli ilişkinin iltihabın hastalıkların ilerlemesi üzerindeki etkisi olduğu belirtilmektedir (Tonetti ve Van Dyke 2013).

Patogenezinde enflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığı KVH ve periodontitis arasındaki potansiyel biyolojik mekanizmada bakteriyemi sonucu dolaşımda artan enflamatuvar mediyatörlerin, hemostatik faktörlerin, artan antikor cevabının, lipid metabolizmasındaki değişikliklerin etkili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Bu mekanizmalar ile periodontal hastalığın aterosklerotik lezyon oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

1.5.3.1. Sistemik Enflamatuvar Mediyatörlerde Artış

Periodontal lezyonlarda enflamatuvar sitokinler ve diğer mediyatörlerin üretildiği ve sistemik dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda olduğu bildirilmiştir (Preshaw ve Taylor 2011, Scheinkein ve Loos 2013). Periodonsiyumdan gelen bu mediyatörler, diğer organları etkileyerek akut faz cevabını başlatabilir. Akut faz cevabı, adezyon moleküllerinin artışı (ICAM-1, VCAM-1) ve sitokin üretimi (IL-6, TNF- α) ile aterom gelişiminin başlatılması veya hızlandırılması gibi endotelde iltihaplı değişikliklere neden olur. Ancak enflamatuvar mediyatörler için dolaşıma erişim mekanizmasını destekleyen güçlü veriler bulunmamaktadır (Teles ve Wang 2011).

Mediyatörlere ek olarak, periodontitisli bireylerde bakteriyemi epizodları olduğu ve LPS konsantrasyonunun dolaşımda arttığı bilinmektedir. Hayvanlarda *P. gingivalis*

ile oluşturulan periodontitis modelinde, ağız boşluğundan uzak alanlarda enflamatuvar cevabın uyarıldığı gösterilmiştir (Gibson ve Genco 2007). Bakteri ve bakterilerin proenflamatuvar ürünlerinin, aterom lezyonlarındaki enflamatuvar cevabı aynı zamanda da sistemik cevabı stimule edebileceği bildirilmiştir (Teles ve Wang 2011).

IL-6'ya yanıt olarak karaciğerde akut faz reaktanı olarak üretilen C- reaktif protein (CRP), sistemik enflamasyon belirteçlerindedir (Abd ve ark. 2011). Kompleman sistemini aktive eden CRP'nin, aterom oluşumunda doğrudan bir rol oynadığı düşünülmektedir (Ridker 2009). Sistemik olarak sağlıklı ancak kronik ve agresif periodontitis tanısı konulmuş bireyler periodontal olarak sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında serum CRP ve enflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksek olduğu bilinmektedir (Scheinkein ve Loos 2013). Periodontitisin, KVH üzerine olan etkilerini araştırmada serum CRP düzeylerinin bir risk belirteci olabileceği öne sürülmüştür. Pek çok çalışmada, hem KVH, hem de periodontitisli bireylerde bulunan CRP gibi mediyatörlerin seviyelerinin, sadece bu durumlardan birinin olduğu bireylere kıyasla artmış olduğu bildirilmiştir (Persson ve ark. 2005, Malali ve ark. 2010). Ancak, bu değerlerin ateroskleroz için bir risk belirleyicisi olarak geçerliliği, hastalığın gelişimi ya da progresyonundaki patoloji tam olarak bilinmemektedir (Anand ve Yusuf 2009).

MMP'lerin, hem periodontal yıkımda (Page 1998) hem de aterosklerotik plak rüptürü ile KVH'de anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir ve oral bakteri ürünleri ile bu enzimlerin uyarılabildiği bildirilmiştir (Hajishengallis ve ark. 2002) Bu enzimlerin, enfeksiyon ve aterogenez arasındaki ilişkide rolünü inceleyen hayvan çalışmalarında farklı veriler mevcuttur. Örneğin, *A. actinomycetemcomitans*'in ApoE -/- farelere intravenöz enjeksiyonuyla oluşturulan ateroskleroz modelinde, aortik MMP-9 ekspresyonunun artması ile birlikte artmış aterogenez gözlenmiştir (Tuomainen ve ark. 2008). Buna karşın, *P. gingivalis* kaynaklı kemik kaybı modelinde, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacık boyutunun MMP-8 eksik farelerde arttığı ve bunun sistemik lipid profilleri açısından *P. gingivalis* enfeksiyonunda MMP-8'in koruyucu, antiinflamatuvar bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Kuula ve ark. 2009). Bu veriler, MMP'lerin periodontal enfeksiyon ve

KVH'yi birleştiren önemli bir enflamatuvar faktör olabileceğini düşündürmekte yetersizdir.

Artan mediyatörlerin ve bakteri ürünlerinin, kardiyovasküler risk artışı ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu ve bu nedenle hastalık belirteci ya da endotel dokusunda ve ateromatöz lezyonlarda enflamatuvar yanıtlara katılmış oldukları ve böylelikle periodontal enflamasyon ile KVH arasında potansiyel mekanik bağlantıda rol oynadıkları düşünülmektedir.

1.5.3.2. Hemostatik Faktörlerde Artış

Fibrinojen, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), faktör VII ve faktör VIII gibi hemostatik faktörler ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir (Scheinkein ve Loos 2013).

Artmış fibrinojen, sistemik enflamasyonun bir göstergesidir ve ateroskleroz için bir risk belirteçidir. Artmış kan viskozitesine ve dolayısıyla endotel hücre aktivasyonunu ve trombosit agregasyonunu hızlandıracak strese neden olur. Fibrinojen, hücrel integrin reseptörleri ile etkileşerek proenflamatuvar sitokinlerin sentezini stimüle edebilir veya Toll-like reseptör 4 (TLR-4) yoluyla MCP-1, IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-1 ve MMP-9'u uyarabilir (Davalos ve Akassoglou 2012).

Periodontitisli hastalar, periodontal olarak sağlıklı bireylerle kıyaslandıklarında plazma fibrinojen düzeyleri ve beyaz küre sayısının yüksek olduğu gözlenmiştir (Kweider ve ark. 1993). Periodontal ceplerin sayısı ile fibrinojen seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu içeren bulgular da mevcuttur (Sahingur ve ark. 2003). KVH ile ilişkili olabilen bir fibrinojen izoformu olan gama fibrinojeni, CRP ve dişeti iltihabının derecesi ile korele bulunmuştur (Alexander ve ark. 2011).

KVH'li periodontitis hastalarında risk faktörlerini değerlendiren bir çalışmada ise, periodontal indeksler ile von Willebrand faktörü ve PAI-1 seviyeleri arasında anlamlı fakat zayıf ilişkiler bildirilmiştir, ancak kök yüzeyi düzleştirme tedavisinin etkileri üzerine yapılan bir takip çalışmasında hemostatik faktör düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir (Montebugnoli ve ark. 2005).

Hemostatik faktörlerin, periodontitis ve KVH arasındaki bağlantıda rolü tam olarak açıklanamamıştır, ancak periodontitisli bireylerde aterogenez ile ilişkili hemostatik faktörlerin yüksek olarak gözlenmesi olası bir mekanizmada rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

1.5.3.3. Moleküler İmmün Cevap/ Moleküler Taklitçilik

Periodontitisli hastaların, periodontal mikroorganizmalara karşı artmış sistemik antikor cevabına sahip olduğu bilinmektedir ve bu tür organizmaların ateroskleroz riski ile alakalı spesifik antikorları uyurabildiği de bulgular arasındadır. Periodontal patojenler tarafından uyarılan antikorlar "moleküler taklitçilik" örnekleridir. Bazı durumlarda, bu antikorlar, endotelial iltihaplanmayı arttırarak, lipidlerin makrofajlara alınmasına veya koruyucu moleküllerin anti-aterojenik etkilerinin bloke olmasına neden olarak ateroskleroz riskini arttırır veya hızlandırır (Scheinkein ve Loos 2013).

1.5.3.4. Dislipidemi

Total kolesterol ve serum lipidlerinin artması proaterojenik etkiye sahiptir (Austin ve ark. 1998). Klinik çalışmalarda, periodontitisli bireylerde dislipidemi gözlenirken, bu durumun periodontal tedavi ile düzeldiği de bulgular arasındadır (Montebugnoli ve ark. 2005, Oz ve ark. 2007). Periodontal hastalıkta gözlenen dislipidemi, periodontitis ve

aterogenez arasında olası bir bağlantı olarak yorumlanmaktadır (Scheinke ve Loos 2013). Farklı gruplar tarafından yapılan çalışmalarda, periodontitisli bireylerde LDL seviyelerinin artışı gözlenirken HDL düzeylerinde azalma rapor edilmiştir (Nibali ve ark. 2007, Rizzo ve ark. 2012).

In vitro ortamda, eksojenöz LDL varlığında *P.gingivalis* 'in köpük hücre oluşumunu uyardığı gözlenmiştir (Kuramitsu ve ark. 2003). İntravenöz *P.gingivalis* enjeksiyonu yapılan farelerde ise aterom oluşumunun arttığı, serum kolesterol ve LDL seviyelerinin de yükseldiği bulgular arasındadır (Hashimoto ve ark. 2006).

Özet olarak, klinik çalışmalarda periodontitis hastalarının serum örneklerinde kolesterol, LDL, VLDL, trigliserid (TG) düzeylerinde artış gözlenirken HDL de ise azalma kaydedilmiştir. Dolayısıyla periodontitis hastaları, aterojenik lipid profiline sahip risk grubu hastalar olarak değerlendirilmektedir.

1.5.3.5. Genetik etki

Periodontitis ve KVH için konak tarafından belirli enflamatuvar süreçlere nasıl tepki verileceğini belirleyen genetik farklılıklar üzerine de çalışmalar mevcuttur. Genom çalışmalarında KVH için yatkınlık lokusu belirlenmiştir ve ANRIL lokusu koroner kalp hastalıkları ile ilişkili risk lokusu olarak tanımlanmıştır (Genome Wide Consortium 2007). Kronik ve AgP'li bireylerde de ANRIL varyantları gözlenmiştir (Schaefer ve ark. 2009). Bu genetik ilişkiler iki hastalık arasında nedensel bir ilişkiyi kanıtlamasa da, her iki hastalığın da ortak yolakların aktivasyonu ya da düzenlenmesinin bir sonucu olarak iki yönlü oluşabileceğini gösterebilir.

1.6. Periodontal Tedavinin KVH'ler Üzerine Etkisi

Farklı çalışmalarda periodontal tedavinin bazı enflamatuvar ve akut faz belirteçlerinin seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Kök yüzeyi düzleştirilmesi ve antibiyotik tedavisi ile CRP, TNF- α gibi mediyatörlerin serum seviyelerinde azalma gözlenmiştir (Iwamoto ve ark. 2003). Taylor ve ark. (2006), şiddetli periodontitis hastalarında tüm ağız diş çekimini takiben CRP, fibrinojen, PAI -I'in tedaviden 12 hafta sonra anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Periodontitis teşhisi konulan ve KVH'li olan bireylerde uygulanan periodontal tedaviye cevap olarak, sistemik enflamasyon mediyatörlerinde de benzer değişimler gözlenmiştir (Vidal ve ark. 2009).

Bu çalışmaların aksine, bazı çalışmalarda ise periodontal tedavi sonrası akut faz reaktanlarının serum seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir. Kök yüzeyi düzleştirme tedavisi uygulanan bireylerde tedaviden 6 hafta sonra serumda CRP, fibrinojen ve enflamatuvar sitokin seviyelerinde değişiklik bulunmamıştır (Ide ve ark. 2003). Japon toplumunda yapılan bir çalışmada ise CRP ve IL-6 başlangıç seviyeleri başka populasyonlara kıyasla daha düşüktür ve tedavi sonrası serum seviyelerinde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (Yamazaki ve ark. 2005). 2012 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, periodontitisli bireylerde periodontal tedaviden 2-6 ay sonra CRP düzeylerinde azalma gözlendiği belirtilmiştir (Freitas ve ark. 2012). Higashi ve ark. (2009) KVH tanısı konulan hastalarda periodontal tedaviden 6 ay sonra CRP değerlerinde gerileme gözlemiştir. Yakın dönemde yapılan randomize kontrollü klinik bir çalışmada ise periodontal tedaviden 6 ay sonra endotel fonksiyonunda iyileşme kaydedilmiştir (Tonetti ve ark. 2007).

Enflamatuvar belirteçler dışında periodontal tedavinin lipid profilleri üzerine olan etkileri de farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Losche ve ark., periodontal tedavi sonrasında total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde farklılık gözlemezken farklı araştırma grupları ise total kolesterol ve LDL seviyelerinin tedavi sonrası azaldığını raporlamışlardır (Losche ve ark. 2005, Oz ve ark. 2005). Bir başka çalışmada periodontal tedavinin dolaşımdaki okside LDL seviyesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Montebugnoli ve ark. 2005).

Bulgular, periodontal tedavinin sistemik enflamasyon belirteçlerinde azalmaya ve aterojenik lipid seviyelerinde olumlu değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir.

1.7. Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz (ELISA)

Enzime bağlı immünosorbent analizi (ELISA), peptidleri, proteinleri, antikorları ve hormonları tespit etmek ve ölçmek için günümüzde yaygın olarak kullanılan analitik biyokimyasal bir yöntemdir. Bu yöntem, katı bir yüzeyde immobilize olan antijenin enzime bağlı bir antikorla kompleks oluşturması esasına dayanır. Enzimatik aktivite sonucu gerçekleşen immunolojik reaksiyon, renk oluşumu esasına dayanarak ölçülür (Champe ve ark. 2008). Bu teknik ile yapılan analizler hızlı, verimli ve hata payı düşüktür.

KVH ve periodontal hastalık patogeneğinde IL-17'nin rol oynadığı çok sayıda literatür bulgusu ile desteklenmektedir. İki hastalık arasındaki olası biyolojik mekanizmayı araştırmada, çalışmamıza katılan bireylerin serum ve DOS IL-17 düzeylerinin belirlenmesinde IL-17 sitokinine özgü ELISA kitleri kullanılmıştır.

Bu doğrultuda çalışmanın amacı, kronik periodontitis teşhisi konulan stabil koroner kalp hastalarında, cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal hastalık ve aterogenez patogeneğinde etkili olduğu düşünülen IL-17'nin serum ve DOS seviyelerine olan etkisini belirlemektir.

Bu bulgulara göre çalışmanın hipotezi: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontitis ve KVH ilişkisinde önemli rolü olduğu düşünülen IL-17'nin lokal ve dolaşımdaki seviyelerinde düzelmeye neden olur şeklinde kurulmuştur.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Materyali

Çalışmamıza, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran klinik muayeneleri sonucu stabil koroner arter hastalığı teşhisi konulan ve Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneleri sonucu periodontal olarak sağlıklı veya kronik periodontitis teşhisi konulan hastalar arasından dahil edilme kriterlerini sağlayan, yaşları 40 ile 70 arasında değişen 61 birey dahil edildi. Araştırmaya katılan tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra katılım için yazılı olarak aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmamızın Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilmiş olan etik ilkelere uygun olduğuna dair karar verildi (Toplantı Tarihi: 16.01.2018 Karar No: 02/02) (Ek-1).

Çalışma dizaynında 4 farklı grup yer almaktadır. Bunlar;

1.grup (Kontrol): Koroner arter hastalığı olmayan, periodontal olarak sağlıklı bireyler (n=15)

2.grup (P): Koroner arter hastalığı olmayan kronik periodontitisli bireyler (n=16)

3.grup (KAH): Koroner arter hastalığı olan, periodontal olarak sağlıklı bireyler (n=14)

4.grup (KAH+P): Koroner arter hastalığı olan, kronik periodontitisli bireyler (n=16)

Çalışmaya genel olarak dahil edilme kriterleri,

- Sigara ve alkol kullanmayan,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olan,
- Son 3 aylık dönemde antibiyotik ve antienflamatuvar ilaç kullanmayan,
- Gebelik ya da laktasyon döneminde olmayan,

- 40-70 yaş arası,
- Ağızda en az 15 dişi olan bireyler, olarak belirlendi.

Dişlerinde cep derinliği 3 mm'yi geçmeyen ve tüm ağız kanama skorları %10'un altında olan bireyler, periodontal olarak sağlıklı bireyler olarak çalışmaya dahil edildi (Lang ve Bartold 2018). Her yarım çenesinde komşu olmayan en az 2 dişinde ≥ 5 mm cep derinliği, sondalamada kanama, diğer enflamasyon bulguları ve kök boyunun %30'undan fazlasında periodontal kemik kaybı olan bireyler, kronik periodontitisli bireyler olarak çalışmaya dahil edildi (Tonetti ve ark. 2018).

Her bir çalışma grubu için belirlenen dahil edilme kriterleri,

1.grup (Kontrol):

- Dişlerinde cep derinliği 3 mm'yi geçmeyen ve tüm ağız kanama skorları %10'un altında olan periodontal olarak sağlıklı,
- Periodontal dokuları etkileyen herhangi bir medikal ya da sistemik hikayesi olmayan bireyler,

2.grup (P):

- Komşu olmayan en az 2 dişinde ≥ 5 mm cep derinliği, sondalamada kanama, diğer enflamasyon bulguları ve kök boyunun %30'undan fazlasında periodontal kemik kaybı olan kronik periodontitisli,
- Periodontal dokuları etkileyen herhangi bir medikal ya da sistemik hikayesi olmayan bireyler,

3.grup (KAH):

- Dişlerinde cep derinliği 3 mm'yi geçmeyen ve tüm ağız kanama skorları %10'un altında olan periodontal olarak sağlıklı,
- Koroner anjiyografi ile değerlendirilen ve en az bir ana koroner arterde lezyon tespit edilerek koroner arter hastalığı teşhisi konulan ve stabil durumda olan bireyler,
- Son 6 ayda myokard enfarktüsü geçirmemiş olan,

- Son 6 ayda koroner arter bypass uygulaması yapılmamış olan,
- Koroner arter hastalığı dışında periodontal dokuları etkileyen herhangi bir medikal ya da sistemik hikayesi olmayan bireyler,

4.grup (KAH+P):

- Komşu olmayan en az 2 dişinde ≥ 5 mm cep derinliği, sondalamada kanama, diğer enflamasyon bulguları ve kök boyunun %30'undan fazlasında periodontal kemik kaybı olan kronik periodontitisli,
 - Koroner anjiyografi ile değerlendirilen ve en az bir ana koroner arterde lezyon tespit edilerek koroner arter hastalığı teşhisi konulan ve stabil durumda olan bireyler,
 - Son 6 ayda myokard enfarktüsü geçirmemiş olan,
 - Son 6 ayda koroner arter bypass uygulaması yapılmamış olan,
 - Koroner arter hastalığı dışında periodontal dokuları etkileyen herhangi bir medikal ya da sistemik hikayesi olmayan bireyler,
- olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise,

- Çalışmayı katılmayı kabul etmeyen,
- Kontrol randevularına gelmeyi reddeden bireyler olarak tanımlanmıştır.

Kronik periodontitisli gruplarda tedaviden önce komşu olmayan, ≥ 4 ve < 7 mm cepderinliği ve \geq %30 periodontal kemik kaybına sahip 2 diş, DOS alınmak üzere örneklem diş (ÖD)'leri olarak belirlendi. Peridontal olarak sağlıklı bireylerde ise her yarım çenedeki birinci insizör ve kanin dişlerden DOS örnekleri alındı.

2.2. Periodontal Durumun Değerlendirilmesinde Kullanılan Klinik İndeksler ve Skorları

Araştırma kapsamına alınan tüm bireylerin önce klinik muayeneleri yapıldı. Klinik muayenede her bir katılımcının periodontal durumunu saptamak amacıyla tüm ağız sondalama derinliği (TASD), tüm ağız klinik ataçman seviyesi (TAKAS), tüm ağız plak indeksi (TAPİ), tüm ağız gingival indeks (TAGİ) ölçümleri yapıldı. Periodontal kemik kaybı seviyesini belirlemek için bireylerin panoramik radyograflarından yararlandı. Sondalama derinliği (SD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) her dişin altı bölgesinden, plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) ise her dişin dört bölgesinde değerlendirilerek hesaplandı. Ağızda toplam diş sayısı en az 15 olarak belirlendi. Ölçümler sırasında Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

Plak varlığının değerlendirilmesinde Silness ve Løe (1964)'nün Pİ kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Plak yok

1: Dişeti kenarında ince bir plak film tabakası izlenmektedir. Bu tabaka sadece periodontal sond yardımı ile belirlenmektedir.

2: Dişeti kenarında orta derecede bir plak film tabakası izlenmektedir. Göz ile belirlenebilir düzeydedir.

3: Dişeti kenarında oldukça fazla plak film tabakası izlenmektedir. İnterdental alanlar plak ile doludur.

TAPİ ve örneklem dişlerinin Pİ (ÖDPİ) değerleri, aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$Pİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki ya da örnek alınan dişlerdeki Pİ değeri toplamı}}{(\text{Ağızdaki mevcut diş sayısı ya da örnek alınan diş sayısı}) \times 4}$$

Dişeti enflamasyonunu değerlendirmek için Løe ve Silness (1963)'ün Gİ'i kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Normal dişeti, iltihap yok, renk değişimi yok, kanama yok.

1: Hafif iltihap, renk değişimi var, hafif yüzey değişimleri var, kanama yok.

2: Orta şiddette, kızarıklık, ödem ve sondalama ile kanama var.

3: Şiddetli iltihabi değişim, ileri kızarıklık ve ödem, spontan kanamaya meyil ve ülserasyon vardır.

TAGİ ve örneklem dişlerinin Gİ (ÖDGİ) değerleri, aşığıdaki formüle göre hesaplandı.

$$Gİ= \frac{\text{Tüm dişlerdeki ya da örnek alınan dişlerdeki Gİ değeri toplamı}}{(\text{Ağızdaki mevcut diş sayısı ya da örnek alınan diş sayısı}) \times 4}$$

Sondalama derinliği, dişeti marjiniinden periodontal cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek hesaplandı (bukkal ve palatinal bölgede mezial, orta nokta ve distalden). Klinik ataçman seviyesi mine sement sınırı ile sulkus tabanı arasındaki mesafe olarak ölçüldü.

TASD, TAKAS ve örneklem dişlerinin SD (ÖDSD) ve KAS (ÖDKAS) değerleri, aşığıdaki formüle göre hesaplandı:

$$SD= \frac{\text{Sondalama derinlikleri toplamı}}{(\text{Ağızdaki mevcut diş sayısı ya da örnek alınan diş sayısı}) \times 6}$$

KAS= Mine sement sınırı (MSS) ile sulkus tabanı arasındaki mesafe

Ortalama Pİ, Gİ, KAS ve SD değerleri hem ağızdaki tüm dişler hem de DOS örneklerini aldığımız dişlerden ayrı ayrı hesaplanarak elde edildi. Tüm periodontal klinik ölçümler hazırlanan anamnez formuna kaydedildi (Ek-2).

2.3. Bireylerden Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen bireylerden elde edilen kan örnekleri, tedavinin başlanacağı gün, DOS örnekleri alınmadan hemen önce toplandı. Venöz kan örnekleri serum ve plazmanın karışması ihtimalini engellemek için içerisinde jel bulunan biyokimyasal tüplere (BD Vacutainer® SST™ II Advance Tube) dikkatli bir şekilde alındı ve 15000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Tüp içinde üstte kalan serum 1.5 ml’lik ependorf tüplere aktarıldı. Elde edilen tüm örnekler biyokimyasal analiz yapılacak tarihe kadar Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’na götürüldü ve -80 °C’de saklandı.

2.4. Bireylerden DOS Örneklerinin Alınması

Periodontal klinik ve radyografik ölçümlere göre belirlenen iki örnekleme alanından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı ve ilgili bölge pamuk rulolarla izole edildi. İzolasyonu takiben bölge basınçlı hava ile kurutuldu ve kağıt stripler (Ora Flow Inc., Amityville, NY, USA) cep tabanına kadar hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirildi ve 30 saniye bekletildi. Örnek toplama sırasında, kağıt striplerin kan ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi. Kağıt striplerin kan ile kontamine olması durumunda, bu stripler değerlendirmeye alınmadı, örnek toplama işlemi için başka bir alan seçildi. Periodontal olarak sağlıklı 1. ve 3. gruplarda örnekleme alanı olarak her yarım çenede insizör ve kanin dişler belirlendi. Örneklerin toplanmasını takiben, DOS emdirilmiş her bir kağıt strip Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) cihazında okutularak 1.5ml’lik ependorf tüplere yerleştirildi ve -80°C’de saklandı. Her bir kağıt stribeye emdirilen DOS hacmi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Birim}/\mu\text{l} = \frac{(\text{Konsantrasyon} \times 250)}{1000}$$

DOS Miktarı

$$\text{Total Miktar} = \frac{\text{Birim}/\mu\text{l} \times \text{DOS Miktarı}}{2} = \text{Birim}/2 \text{ strip}$$

2

Çalışmaya dahil edilen kronik periodontitisli hastaların en fazla 2 seferde ve 14 gün içerisinde lokal anestezi altında spesifik küretlerle (Hu-Friedy, Chicago, USA) diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi aşamalarını kapsayan başlangıç periodontal tedavileri ve polisaj işlemleri yapıldı ve her birine oral hijyen eğitimi verildi. Periodontal olarak sağlıklı 1. ve 3. gruplar için tek seferde diş yüzeyi temizliği ve polisaj işlemleri yapıp oral hijyen eğitimi verildi.

Tüm periodontal klinik ölçümler, kan ve DOS örnekleri periodontal tedavi gören 2. ve 4. gruptaki bireylerden çalışma süresince toplam 2 kez (tedaviden önce, tedaviden sonra 3. ayda); 1. ve 3. gruptaki bireylerden yalnızca bir kere (tedaviden önce) alındı.

2.5. DOS Örneklerinin Hazırlanması

İçerisinde 2 kağıt strip bulunan her bir ependorf tüpe, 250 µl fosfatla tamponlanmış salin (PBS, pH: 7.2) eklendi. Tüpler, içindeki sıvı ve kağıt striplerle birlikte 1 dakika vortekslendi (Vortex, Velp Scientifica, İtalya). Sonrasında tüpler 20 dakika boyunca çalkalayıcıda (Biosan Orbital Shaker OS-10, Latvia) karıştırılıp 5800 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildi (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya).

2.6. DOS ve Serum Örneklerinde IL-17 Düzeylerinin ELISA Kiti Aracılığıyla Ölçülmesi

DOS ve serum IL-17 düzeyleri ticari kit (Cloud Clone Corp., ABD) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Testlerin çalışma prosedürü şu şekildeydi:

- Standartların hazırlanması:
IL-17 için; 15.6 pg/ml, 31.2 pg/ml, 62.5 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml, 1000 pg/ml konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Mikro plate kuyucuklarına standart, serum ve DOS örneklerinden 100 µl konuldu. Her bir kuyucuğa 100 µl *Detection Reagent A* ilave edildi. Plate'in üzeri kapatıldıktan sonra 37 °C'de 60 dakika dikkatlice karıştırılarak bekletildi. Otomatik ELISA yıkayıcısında plate 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Sonra her kuyucuğa 100 µl *Detection Reagent B* eklendi ve 37 °C'de 30 dakika bekletildi. Bu aşamayı takiben kuyucuklar tekrar otomatik ELISA yıkayıcısında yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işleminin ardından, kuyucuklara 90 µl *substrat solüsyonu* eklendi ve karanlıkta 37 °C' de 20 dakika bekletildi. Her kuyucuğa 50 µl *stop solüsyonu* eklenerek reaksiyon durduruldu. 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri alındı. Standart konsantrasyonları ve ona karşılık gelen optik dansite değerleri ile örnek optik dansite değerleri kaydedildi. Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizildi. Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örnek konsantrasyonları hesaplandı.

2.7. İstatistiksel Analizler

Çalışma için gereken örneklem büyüklüğü ve güç hesaplaması G*Power Ver. 3.0.10 (G*.Power, Franz Faul, Universität Keil, Germany, <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower>) paket programı ile hesaplandı. Çalışmada %85 güç elde edebilmek için serum ve DOS örneklerindeki IL-17 parametresindeki değişimi

$f=0.25$ etki genişliğinde (effect size), $=0.05$ Tip I hata ve $=0.85$ Tip II hata ile belirleyebilmek için 4 grupta 2 tekrar için her grupta 14, toplamda 56 hastaya ihtiyaç duyulduğu hesaplandı.

Araştırmada yer alan yaş, T ASD, TAKAS, TAPİ, TAGİ, ÖDSD, ÖDKAS vb. değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, Interquartile Range - IQR) değeri kullanıldı. Çalışma kapsamında elde edilen cinsiyet ve grup gibi kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Belirtilen dört grupta (Kontrol, P, KAH ve KAH+P) tüm klinik parametreler, DOS ve serum IL-17 başlangıç ve 3.ay değerlerinin farklılık gösterip göstermediği Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı farklılık bulunan değişkenlerde farklılığa neden olan grubu belirleyebilmek amacı ile Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kronik periodontitisli gruplarda (P ve KAH+P) tüm klinik parametreler, DOS ve serum IL-17 başlangıç ve 3.ay grup içi değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi (Wilcoxon Signed Rank Test) kullanıldı. 3. ayda gruplar arası veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

T ASD, TAKAS, TAPİ, TAGİ, ÖDSD, ÖDKAS, ÖDPİ ve ÖDGİ değişkenleri, Statin türevi ilaç kullanımı ile DOS ve serum IL-17 verileri arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek amacı ile Spearman Rho korelasyon katsayısı hesaplandı. Katsayının yorumlanmasında; 0.001-0.200 çok zayıf ilişki, 0.201-0.400 zayıf ilişki, 0.401-0.600 orta kuvvette ilişki, 0.601-0.800 kuvvetli ilişki ve 0.801-0.999 çok kuvvetli ilişki sınıflaması kullanıldı. Korelasyon katsayısının pozitif olduğu durumlar ilişkinin doğrusal yönde, negatif olduğu durumlar ise ilişkinin ters yönde olduğu şeklinde yorumlandı.

Cinsiyet değişkeninin gruptaki dağılımını incelenirken Pearson Ki Kare testi sonucu değerlendirildi.

İstatistiksel analizler ve grafikler için SPSS for Windows Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, ILL, USA) ve MS-Excel 2010 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



3. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 40 ile 70 arasında değişen, 23 (%37.7) kadın ve 38 (%62.2) erkek olmak üzere toplamda 61 birey dahil edilmiştir. Çalışma gruplarına göre bireylerin yaş değişkeni istatistikleri Tablo 3.1’de yer almaktadır. Gruplar arasında yaş değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($\chi^2= 68.095$; $p<0.002$). Gruplar arası karşılaştırmalarda KAH+P ile Kontrol ve P arasında anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 3.2) (Şekil 3.1).

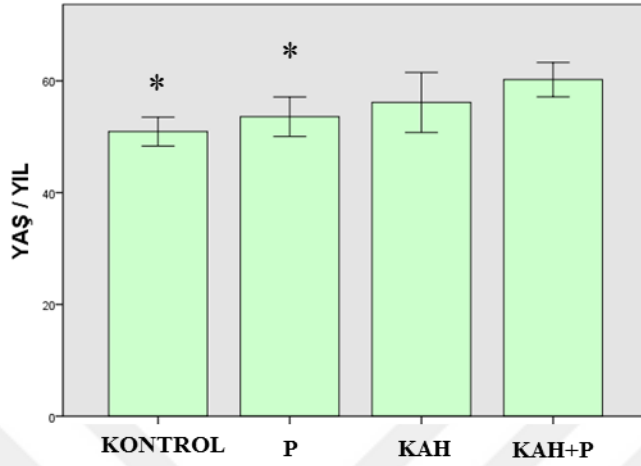
Tablo 3.1 Gruplara göre bireylerin yaş değerlerinin dağılımı

GRUPLAR	YAŞ (Ortalama \pm SS)	χ^2	p
KONTROL (n=15)	50.93 \pm 4.66	68.095	0.002
P (n=16)	53.59 \pm 7.97		
KAH (n=14)	56.14 \pm 9.29		
KAH+P (n=16)	60.23 \pm 6.93		

SS: Standart Sapma

Tablo 3.2 Yaş değerlerinin gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

Değişken				
	P	KAH	KAH+P	
YAŞ	KONTROL	1.000	0.373	0.002
	P		1.000	0.024
	KAH			0.665



Şekil 3.1 Grupların yaşlara göre sütun grafiği (* KAH+P grubuna göre anlamlı farklılık $p < 0.05$)

Çalışmaya dahil olan bireylerin cinsiyet dağılımı Tablo 3.3'te gösterilmiştir (Tablo 3.3). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermektedir ($\chi^2 = 9.526$; $p = 0.023$). Gruplar arası karşılaştırma bulguları Tablo 3.4'te verilmiştir (Tablo 3.4)

Tablo 3.3 Gruplara göre cinsiyet dağılımı

GRUPLAR						
CİNSİYET	KONTROL n (%)	P n (%)	KAH n (%)	KAH+P n (%)	χ^2	p
Erkek	8 (53.3)	6 (37.5)	10 (71.4)	14 (87.5)	9.526	0.023
Kadın	7 (46.6)	10 (62.5)	4 (28.5)	2 (12.5)		

Tablo 3.4 Gruplarda cinsiyetin ikili karşılaştırma sonuçları

Değişken				
CİNSİYET		P	KAH	KAH+P
	KONTROL *	0.384	0.324	0.039
	P *		0.068	0.004
	KAH			0.280

(*KAH+P grubuna göre anlamlı farklılık $p < 0.05$)

3.1 Başlangıç Periodontal Klinik Bulgular ve DOS Hacim Verileri

TAPİ, TAGİ, T ASD, TAKAS değişkenlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (Tablo 3.5). Gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında, TAPİ ve TAGİ değişkenleri için Kontrol ve KAH, P ile KAH+P'den anlamlı olarak farklıdır. T ASD değişkeni için Kontrol, P ile KAH+P'den anlamlı olarak farklıdır. Ayrıca T ASD için KAH ve P, KAH+P'den anlamlı olarak farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 3.6). TAKAS değişkeninde ise tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 3.6) (Şekil 3.2).

Tablo 3.5 Başlangıç tüm ağız klinik parametre değerlerine göre grupların karşılaştırılması

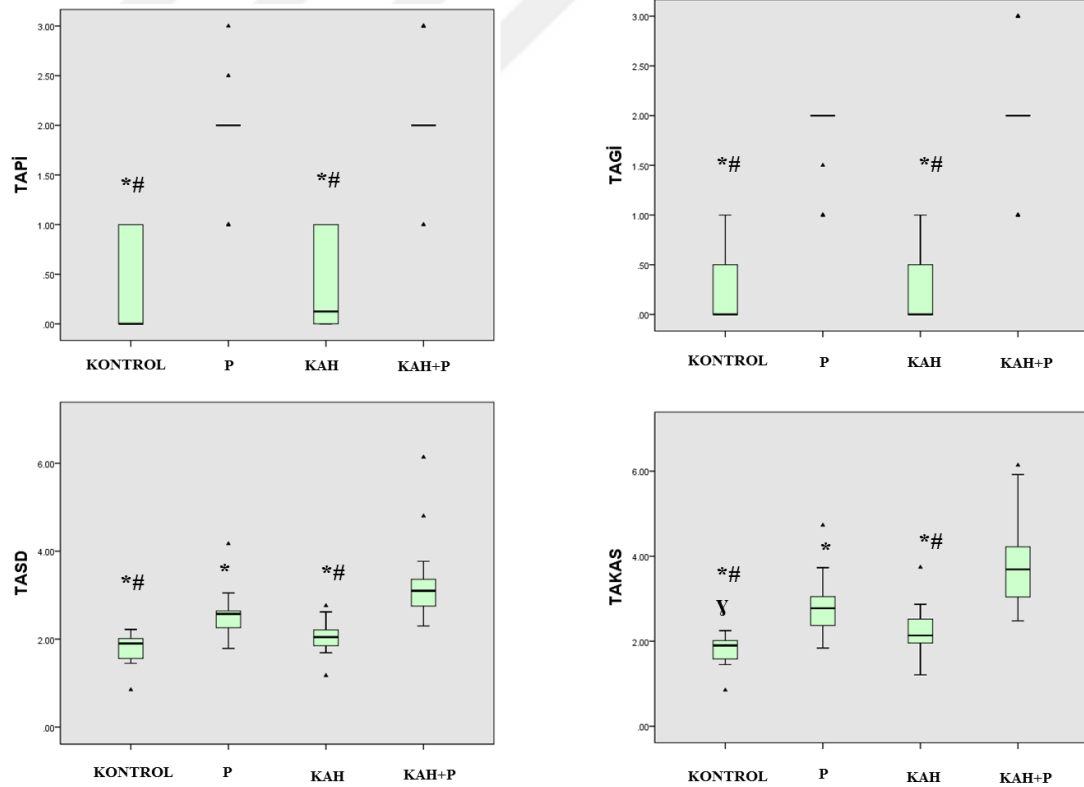
Değişkenler	GRUPLAR				χ^2	p
	Kontrol Ort. (çag)	P Ort. (çag)	KAH Ort. (çag)	KAH+P Ort. (çag)		
TAPİ *	0.00 (1.00)	2.00 (0.00)	0.12 (1.00)	2.00 (0.00)	64.360	< 0.001
TAGİ *	0.00 (0.50)	2.00 (0.013)	0.00 (0.50)	2.00 (0.50)	54.518	< 0.001
T ASD (mm)*	1.90 (0.53)	2.57 (0.41)	2.04 (0.40)	3.10 (0.65)	46.188	< 0.001
TAKAS(mm)*	1.90 (0.53)	2.77 (0.70)	2.13 (0.60)	3.69 (1.28)	46.640	<0.001

* Gruplar arası farklılık, $p<0.05$; Ort: Ortanca Değer; çag: çeyreklikler arası genişlik; TAPİ: Tüm ağız plak indeksi; TAGİ: Tüm ağız gingival indeksi; T ASD: Tüm ağız sondalama derinliği; TAKAS: Tüm ağız klinik ataçman seviyesi

Tablo 3.6 Başlangıç tüm ağız klinik parametre değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması

Değişkenler		Değişkenler			Değişkenler		Değişkenler		
		P	KAH	KAH+P			P	KAH	KAH+P
TAPİ	KONTROL	0.000	0.708	0.000	TASD	KONTROL	0.000	0.070	0.000
	P		0.000	0.230		P		0.005	0.000
	KAH			0.000		KAH			0.000
TAGİ	KONTROL	0.000	0.959	0.000	TAKAS	KONTROL	0.000	0.026	0.000
	P		0.000	0.263		P		0.005	0.000
	KAH			0.000		KAH			0.000

TAPİ: Tüm ağız plak indeksi; TAGİ: Tüm ağız gingival indeksi; TASD: Tüm ağız son-dalama derinliği; TAKAS: Tüm ağız klinik ataçman seviyesi



*, KAH+P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; #, P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; γ, KAH grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$.

Şekil 3.2 Gruplara göre başlangıç tüm ağız klinik parametrelere ait kutu çizgi grafiği

ÖDPİ, ÖDGİ, ÖDSD, ÖDKAS değişkenlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (Tablo 3.7). Gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında, ÖDPİ, ÖDGİ ve ÖDSD değişkenleri için Kontrol ve KAH, P ile KAH+P'den anlamlı olarak farklıdır. ÖDKAS değişkeninde ise Kontrol diğer tüm gruplardan ve KAH'ta P ile KAH+P'den anlamlı olarak farklıdır (p<0.05) (Tablo 3.8) (Şekil 3.3).

Tablo 3.7 Başlangıç örneklem diş klinik parametre değerlerine göre grupların karşılaştırılması

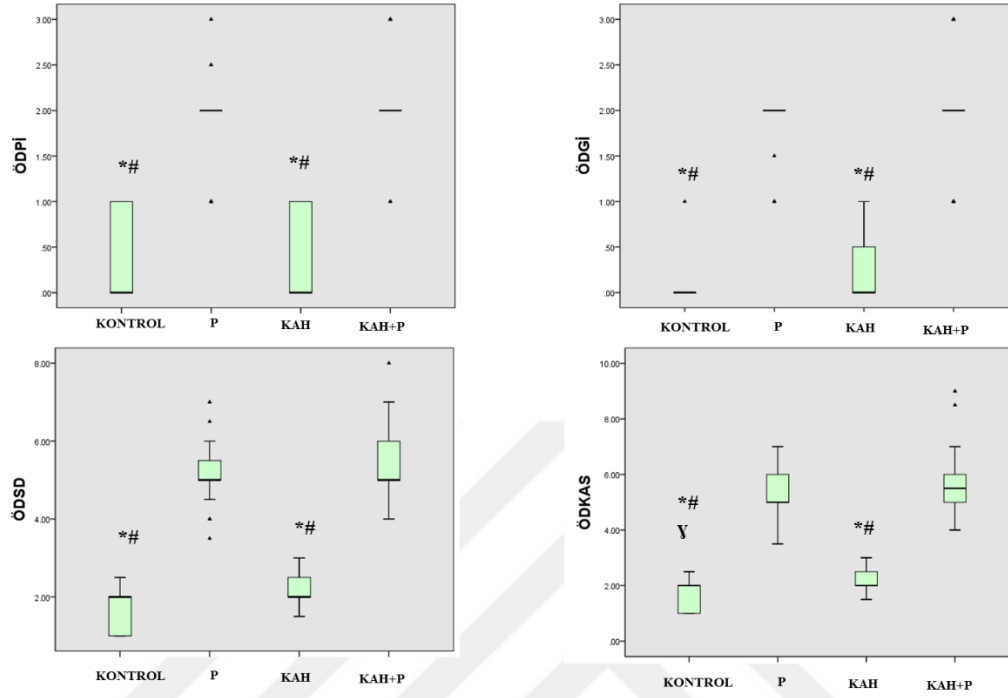
Değişkenler	GRUPLAR				χ^2	p
	Kontrol Ort. (çag)	P Ort. (çag)	KAH Ort. (çag)	KAH+P Ort. (çag)		
ÖDPİ*	0.00 (1.00)	2.00 (.00)	0.00 (1.00)	2.00 (0.00)	52.352	<0.001
ÖDGİ*	0.00 (0.00)	2.00 (0.00)	0.00 (0.63)	2.00 (0.50)	50.406	<0.001
ÖDSD (mm)*	2.00 (1.00)	5.00 (0.63)	2.00 (0.50)	5.00 (1.00)	54.281	<0.001
ÖDKAS(mm)*	2.00 (1.00)	5.00 (1.13)	2.00 (0.50)	5.50 (1.00)	53.431	<0.001

* Gruplar arası farklılık, p<0.05; Ort: Ortanca Değer; çag: çeyreklikler arası genişlik; ÖDPİ: Örneklem diş plak indeksi; ÖDGİ: Örneklem diş gingival indeksi; ÖDSD: Örneklem diş sondalama derinliği; ÖDKAS: Örneklem diş klinik ataçman seviyesi

Tablo 3.8 Başlangıç örneklem diş klinik parametre değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması

Değişkenler	P	KAH	KAH+P	Değişkenler	P	KAH	KAH+P		
ÖDPİ	KONTROL	0.000	0.878	0.000	ÖDSD	KONTROL	0.000	0.053	0.000
	P		0.000	0.230		P		0.000	0.284
	KAH			0.000		KAH			0.000
ÖDGİ	KONTROL	0.000	0.135	0.000	ÖDKAS	KONTROL	0.000	0.048	0.000
	P		0.000	0.368		P		0.000	0.367
	KAH			0.000		KAH			0.000

ÖDPİ: Örneklem diş plak indeksi; ÖDGİ: Örneklem diş gingival indeksi; ÖDSD: Örneklem diş sondalama derinliği; ÖDKAS: Örneklem diş klinik ataçman seviyesi



*, KAH+P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; #, P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; γ, KAH grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$

Şekil 3.3 Gruplara göre örneklem dış klinik parametrelere ait kutu çizgi grafiği

DOS hacmi gruplar arasında anlamlı seviyede farklıdır ($p < 0.05$) (Tablo 3.9). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; Kontrol grubunda DOS hacim değeri P, KAH ve KAH+P gruplarına göre anlamlı olarak düşüktür ($p < 0.05$) (Tablo 3.10). Ayrıca, P grubu DOS hacim değeri KAH ve KAH+P'ye göre anlamlı olarak yüksek düzeydedir. KAH grubu, KAH+P grubu ile kıyaslandığında ise DOS hacim değerinin anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 3.10) (Şekil 3.4).

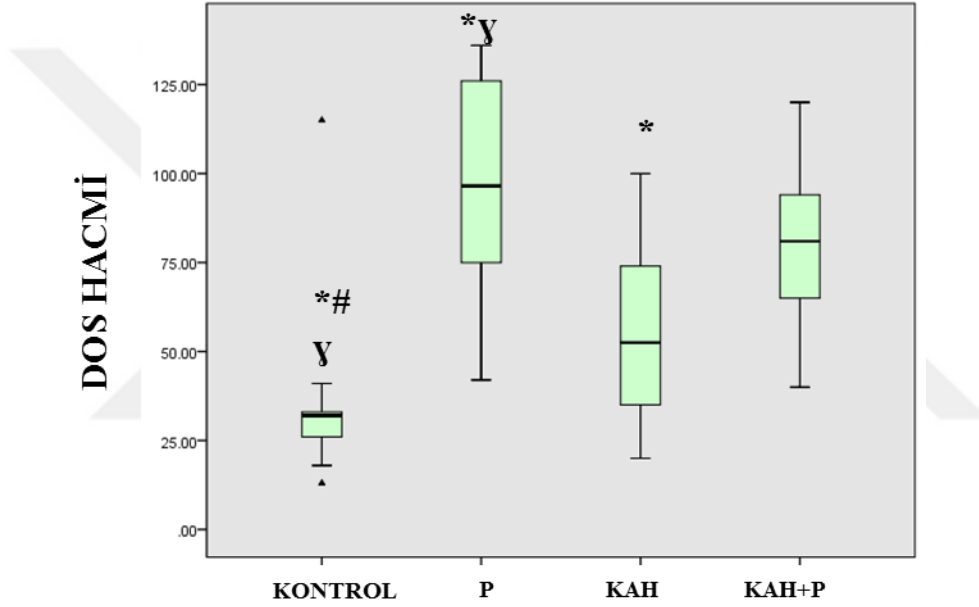
Tablo 3.9 Başlangıç DOS hacim değerlerine göre grupların karşılaştırılması

	GRUPLAR				χ^2	p
	Kontrol Ort. (çag)	P Ort. (çag)	KAH Ort. (çag)	KAH+P Ort. (çag)		
DOS Hacmi*	32.00 (12.00)	96.50 (53.00)	52.50 (41.63)	81.00 (30.00)	33.216	0.000

* Gruplar arası farklılık, $p < 0.05$; Ort: Ortanca değer; çag: çeyreklikler arası genişlik

Tablo 3.10 Başlangıç DOS hacim değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	P	KAH	KAH+P
DOS Hacmi	Kontrol	0.000	0.020	0.000
	P		0.000	0.047
	KAH			0.004



*, KAH+P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; #, P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; γ, KAH grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$

Şekil 3.4 Gruplara göre başlangıç DOS hacmine ait kutu çizgi grafiği

3.2 Başlangıç IL-17 DOS ve Serum Verileri

DOS'ta başlangıçta IL-17 total miktar (pg) ve IL-17 konsantrasyon (pg/ml) seviyeleri gruplarda anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla $\chi^2 = 17,203$, $p = 0.003$; $\chi^2 = 17,203$, $p = 0.001$) (Tablo 3.11). Kontrol grubunda elde edilen DOS IL-17 total miktar değeri

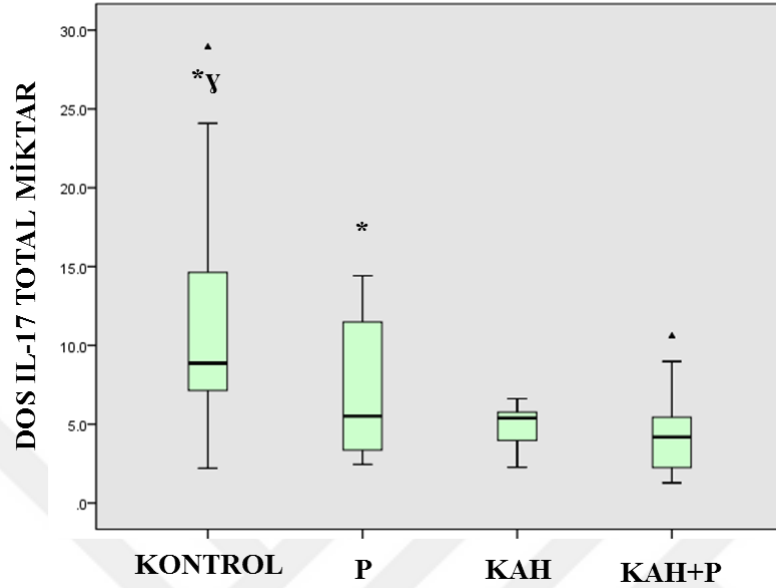
KAH (p=0.000) ve KAH+P (p=0.000) gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksekti. P grubu DOS IL-17 total değerinin KAH+P grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p=0.025) (Tablo 3.12) (Şekil 3.5). DOS IL-17 konsantrasyon değerleri gruplar arası kıyaslandığında, benzer şekilde Kontrol grubu KAH (p=0.000) ve KAH+P (p=0.002) gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksekti. P grubunda da konsantrasyon değerinin KAH+P grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (p=0.025) (Tablo 3.12) (Şekil 3.6).

Tablo 3.11 Başlangıç DOS IL-17 değerlerine göre grupların karşılaştırılması

Değişkenler	GRUPLAR				χ^2	p
	Kontrol Ort. (çag)	P Ort. (çag)	KAH Ort. (çag)	KAH+P Ort. (çag)		
DOS IL-17* (Total miktar)	8.873 (8.2)	5.508 (8.3)	5.388 (2.5)	4.180 (3.3)	17.203	0.003
DOS IL-17* (Konsantrasyon)	35.4900 (32.80)	22.0300 (33.33)	21.5500 (9.84)	16.7350 (13.34)	17.203	0.001

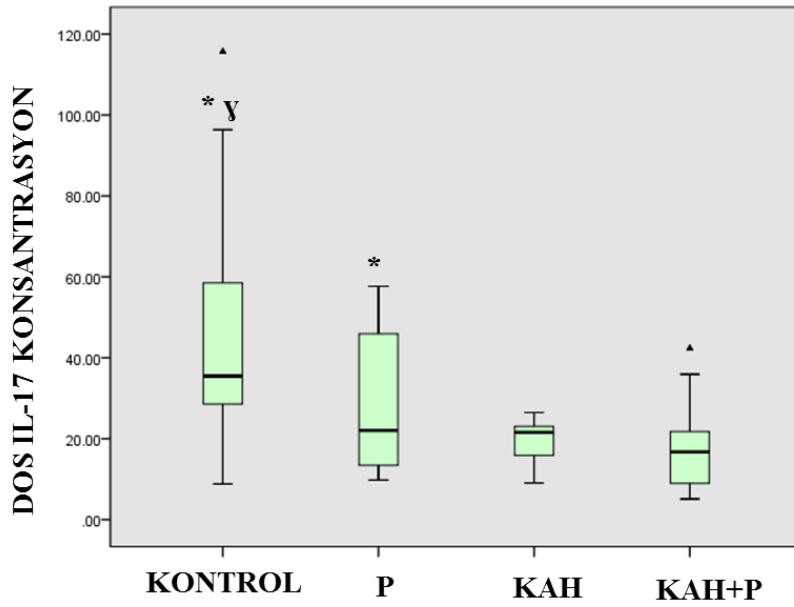
Tablo 3.12 Başlangıç DOS IL-17 değerlerine göre grupların ikili karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	P	KAH	KAH+P
DOS IL-17 (Total miktar)	Kontrol	0.082	0.000	0.000
	P		0.260	0.025
	KAH			0.243
DOS IL-17 (Konsantrasyon)	Kontrol	0.082	0.000	0.002
	P		0.260	0.025
	KAH			0.232



*, KVH+P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; γ , KVH grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$

Şekil 3.5 Başlangıç DOS IL-17 total miktar (pg) değerlerine ait kutu çizgi grafiği



*, KVH+P grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$; γ , KVH grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık $p < 0.05$

Şekil 3.6 Başlangıç DOS IL-17 konsantrasyonlarına (pg/ml) ait kutu çizgi grafiği

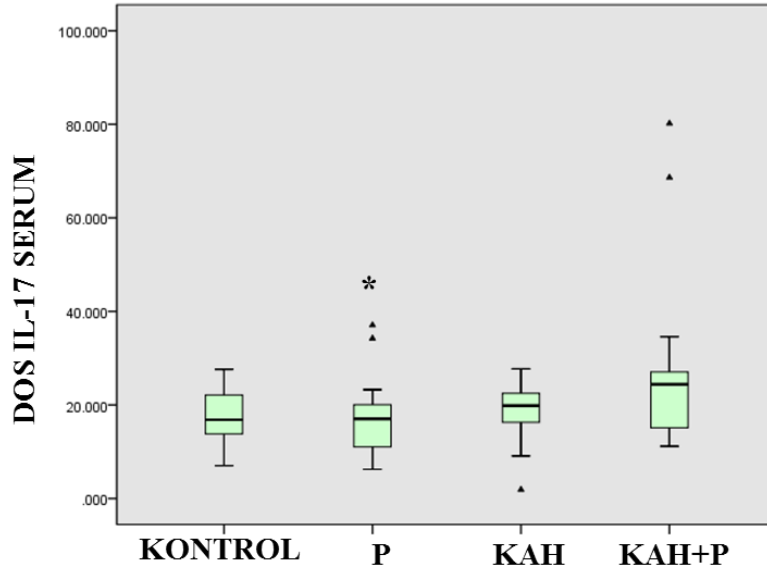
Başlangıçta serum IL-17 (ng/ml) seviyeleri gruplarda anlamlı olarak farklıdır ($\chi^2=8.105$, $p=0.044$) (Tablo 3.13). Gruplar arası karşılaştırma bulgularına göre anlamlı düzeyde farklılık P ve KAH+P grupları arasında izlendi. P grubu serum IL-17 düzeyi KAH+P grubu düzeyine göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.007$) (Tablo 3.14) (Şekil 3.7).

Tablo 3.13 Başlangıç serum IL-17 değerlerinin gruplarda karşılaştırılması

	Kontrol Ort. (çag) (8.964)	P Ort. (çag) (9.4250)	KAH Ort. (çag) (8.868)	KAH+P Ort. (çag) (13.045)	χ^2	p
Serum IL-17 *	16.8370	17.0260	19.8610	24.3970	8.105	0.044

Tablo 3.14 Başlangıç serum IL-17 değerlerinin gruplarda ikili karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	P	KAH	KAH+P
Serum IL-17	Kontrol	0.446	0.663	0.076
	P		0.261	0.007
	KVH			0.178



*, KVH+P grubuna göre istatistiksel anlamlı

Şekil 3.7 Gruplara göre başlangıç serum IL-17 (ng/ml) değerlerine ait kutu çizgi grafiği

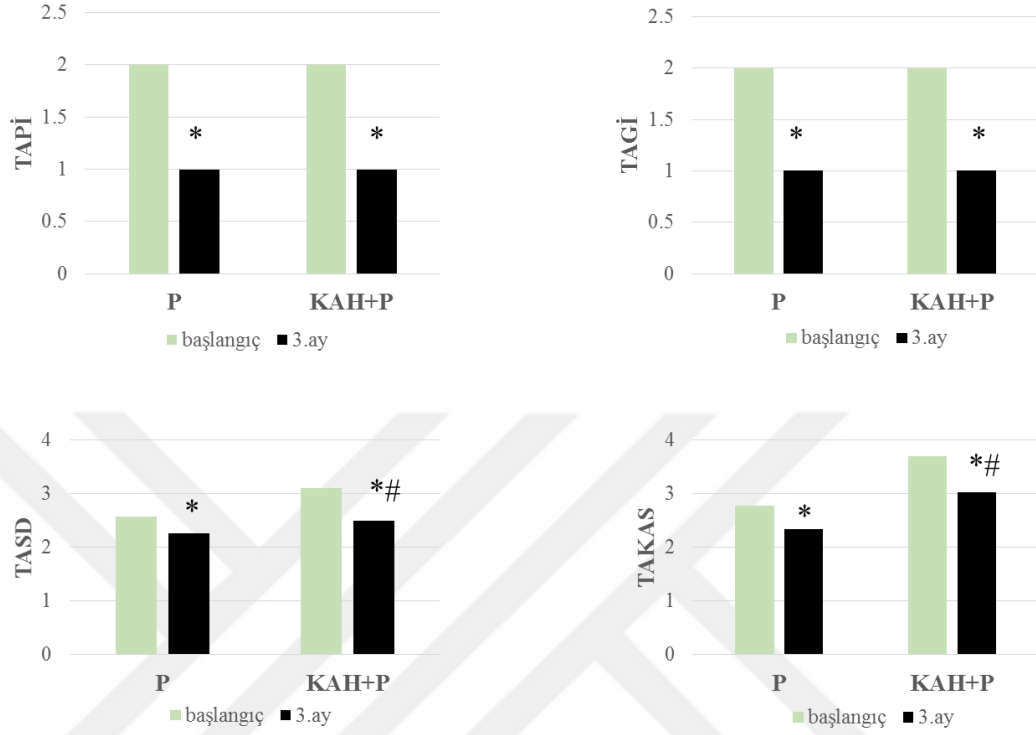
3.3 Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası Koroner Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Kronik Periodontitisli Hastalarda Periodontal Klinik Bulgular ve DOS Hacim Verileri

Cerrahi olmayan periodontal tedavisi yapılan kronik periodontitis gruplarında, her iki grupta kendi içinde TAGİ, TAPİ, T ASD ve TAKAS değerlerinde tüm ölçüm zamanlarına göre anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 3.15). Her iki grupta da tüm ağız klinik periodontal parametrelerde tedavi sonrası 3. ayda başlangıca göre anlamlı olarak azalma gözlenmektedir (Tablo 3.15) (Şekil 3.8). P ve KAH+P gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası T ASD ve TAKAS değerleri arasında anlamlı farklılık vardır (sırasıyla $p= 0.014$, $p=0.004$) (Şekil 3.8).

Tablo 3.15 P ve KAH+P gruplarında tüm ağız klinik periodontal parametre değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanları					
Gruplar	Değişkenler	Başlangıç Ortanca (çag)	3.ay Ortanca (çag)	χ^2	p
P	TAPİ*	2.00 (0.00)	1.00 (0.75)	13.235	< 0.001
	TAGİ*	2.00 (0.013)	1.00 (1.00)	14.000	< 0.001
	T ASD (mm)*	2.57 (0.41)	2.26 (0.67)	17.000	< 0.001
	TAKAS(mm)*	2.77 (0.70)	2.33 (0.46)	17.000	< 0.001
KAH+P	TAPİ*	2.00 (0.00)	1.00 (0.94)	14.000	< 0.001
	TAGİ*	2.00 (0.50)	1.00 (1.00)	15.000	< 0.001
	T ASD (mm)*	3.10 (0.65)	2.50 (0.62)	16.000	< 0.001
	TAKAS(mm)*	3.69 (1.28)	3.03 (1.35)	11.267	< 0.001

* Gruplarda ölçüm zamanları arası farklılık, $p<0.001$; Ort: Ortanca Değer; çag: çeyreklikler arası genişlik; TAPİ: Tüm ağız plak indeksi; TAGİ: Tüm ağız gingival indeksi; T ASD: Tüm ağız sondalama derinliği; TAKAS: Tüm ağız klinik ataçman seviyesi



*Gruplarda başlangıç değerlerine göre 3. ayda farklılık, $p < 0.001$; # Gruplar arası 3. ayda farklılık TASP $p = 0.014$, TAKAS $p = 0.004$.

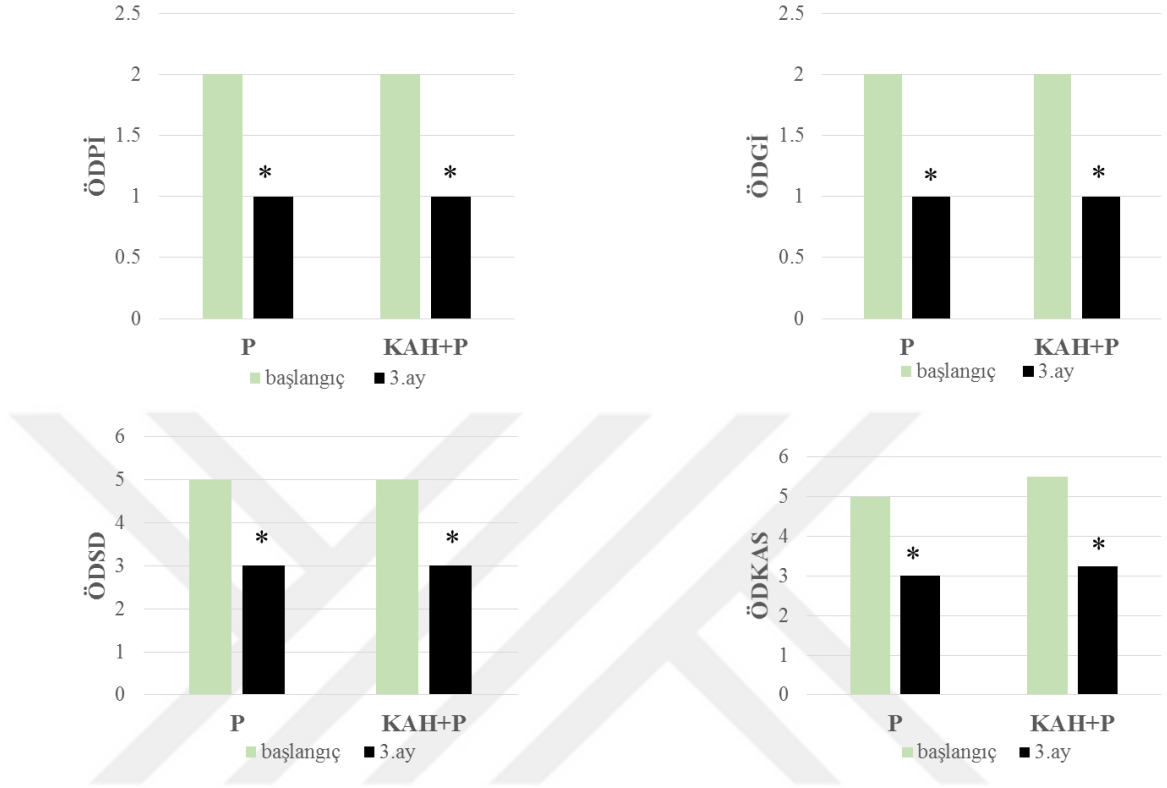
Şekil 3.8 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay tüm ağız klinik periodontal parametrelere ait sütun grafiği

Cerrahi olmayan periodontal tedavisi yapılan her iki grup kendi içinde ÖDPİ, ÖDĞİ, ÖDSD ve ÖDKAS değerleri tüm ölçüm zamanlarına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0.001$) (Tablo 3.16) (Şekil 3.9). Her iki grupta da örneklem dişlerinden alınan klinik periodontal parametreler periodontal tedavi sonrası başlangıca göre anlamlı düzeyde farklıdır ($p < 0.001$) (Tablo 3.16) (Şekil 3.9). Ancak P ve KAH+P gruplarında örneklem diş klinik parametreleri arasında 3. ayda anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 3.16 P ve KAH+P gruplarında örneklem diş periodontal parametre değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Gruplar	Değişkenler	Ölçüm Zamanları		χ^2	p
		Başlangıç Ortanca (çag)	3.ay Ortanca (çag)		
P	ÖDPİ*	2.00 (.00)	1.00 (0.75)	12.250	< 0.001
	ÖDGİ*	2.00 (0.00)	1.00 (1.00)	13.000	< 0.001
	ÖDSD (mm)*	5.00 (0.63)	3.00 (1.50)	17.000	< 0.001
	ÖDKAS(mm)*	5.00 (1.13)	3.00 (1.50)	16.000	< 0.001
KAH+P	ÖDPİ*	2.00 (0.00)	1.00 (0.94)	14.000	< 0.001
	ÖDGİ*	2.00 (0.50)	1.00 (1.00)	15.000	< 0.001
	ÖDSD (mm)*	5.00 (1.00)	3.00 (1.50)	16.000	< 0.001
	ÖDKAS(mm)*	5.50 (1.00)	3.25 (1.38)	16.000	< 0.001

* Gruplarda ölçüm zamanları arası farklılık, $p < 0.001$; Ort: Ortanca Değer; çag: çeyreklikler arası genişlik; ÖDPİ: Örneklem diş plak indeksi; ÖDGİ: Örneklem diş gingival indeksi; ÖDSD: Örneklem diş sondalama derinliği; ÖDKAS: Örneklem diş klinik ataçman seviyesi



*Grup içi başlangıç değerlerine göre 3. ayda farklılık, $p < 0.001$

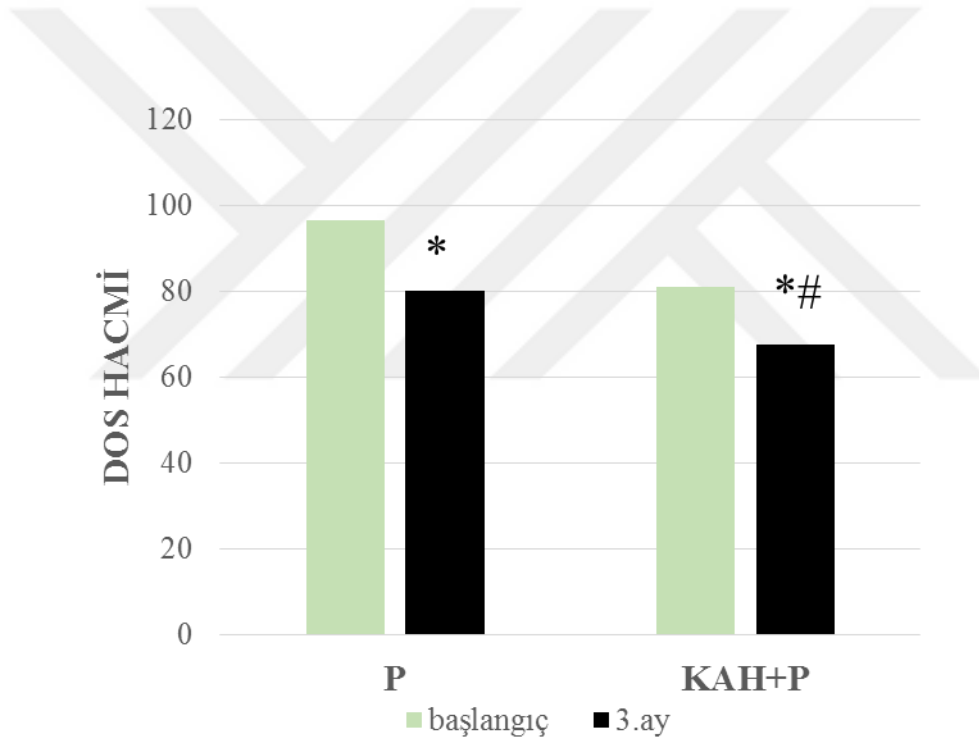
Şekil 3.9 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay örneklem diş klinik periodontal parametrelere ait sütun grafiği

Periodontal tedavi sonrası DOS hacmi her iki grupta da ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. P ve KAH+P grubunda periodontal tedavi sonrası başlangıça göre DOS hacim değeri anlamlı düzeyde azalmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.020$) (Tablo 3.17). P ve KAH+P grupları arasında tedavi sonrası 3. ayda DOS hacim değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.040$) (Şekil 3.10)

Tablo 3.17 P ve KAH+P gruplarında DOS hacim değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Gruplar	Değişken	Ölçüm Zamanları		χ^2	p
		Başlangıç Ortanca (çag)	3.Ay Ortanca (çag)		
P *	DOS Hacmi	96.50 (53.00)	80.00 (35.00)	9.941	0.002
KAH+P *	DOS Hacmi	81.00 (30.00)	67.50 (45.00)	5.400	0.020

* Gruplar arası farklılık, $p < 0.05$



*Gruplarda başlangıç değerlerine göre 3. ayda farklılık, $p < 0.05$; # Gruplar arası 3. ayda farklılık $p = 0.040$.

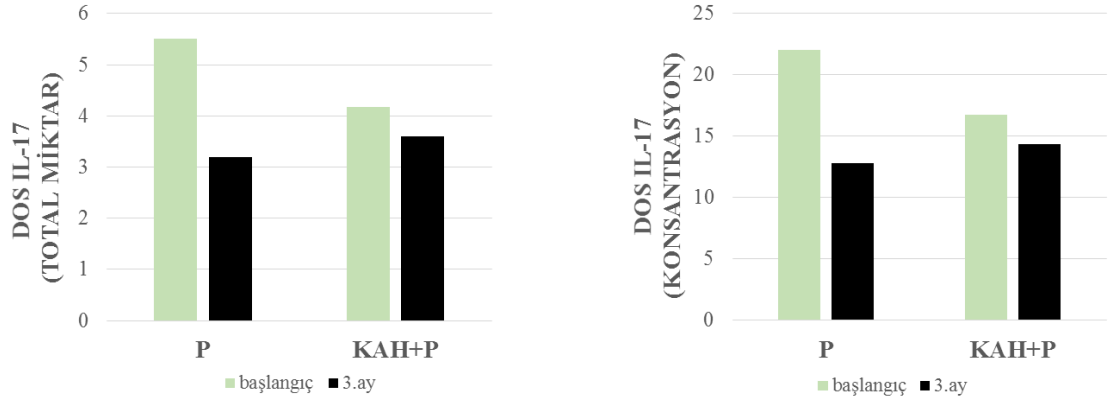
Şekil 3.10 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası DOS hacim değerlerine ait sütun grafiği

3.4 Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası Koroner Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Kronik Periodontitisi Hastalarda DOS ve Serum IL-17 Verileri

P ve KAH+P gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS IL-17 düzeyleri incelendiğinde 3.ayda total IL-17 düzeyinde başlangıca göre her iki grupta da anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 3.18) (Şekil 3.11). IL-17'nin DOS'ta konsantrasyon değerleri incelendiğinde ise total miktara benzer şekilde her iki grupta da başlangıca göre 3. ay düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 3.18) (Şekil 3.11).

Tablo 3.18 P ve KAH+P gruplarında DOS IL-17 düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Gruplar	Değişken	Ölçüm Zamanları		χ^2	p
		Başlangıç Ortanca (çag)	3.Ay Ortanca (çag)		
P	DOS IL-17	5.508 (8.3)	3.19 (9.9)	0.250	0.617
KAH+P	(Total miktar)	4.180 (3.3)	3.59 (3.71)	1.000	0.317
P	DOS IL-17	22.03 (33.33)	12.77 (39.9)	0.250	0.617
KAH+P	(Konsantrasyon)	16.73 (13.34)	14.37 (14.84)	1.000	0.317



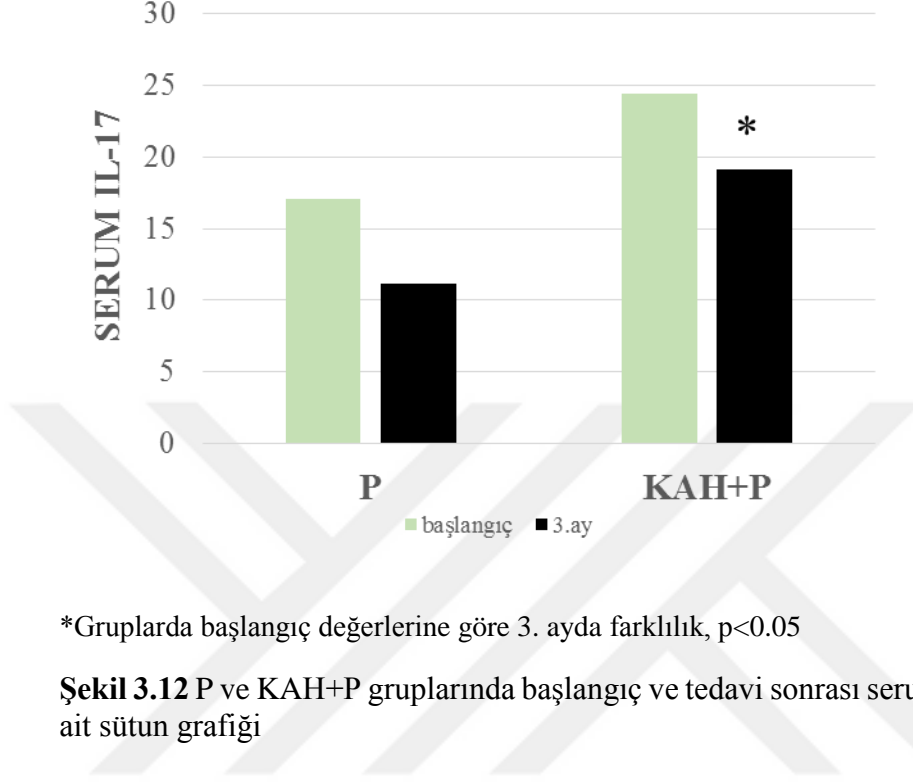
Şekil 3.11 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL-17 değerlerine ait sütun grafiği

DOS düzeylerine ek olarak, IL-17 serum seviyeleri başlangıç periodontal tedavi sonrası 3. ayda değerlendirilmiş ve KAH+P grubunda tedavi sonrası 3. ayda serum IL-17 seviyesinde anlamlı olarak azalma gözlenmiştir ($p=0.046$) (Tablo 3.18) (Şekil 3.12). P grubunda ise tedavi sonrası gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.197$) (Tablo 3.19) (Şekil 3.12).

Tablo 3.19 P ve KAH+P gruplarında serum IL-17 düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Gruplar	Değişken	Ölçüm Zamanları		χ^2	p
		Başlangıç Ortanca (çag)	3.Ay Ortanca (çag)		
P	Serum IL-17	17.026 (9.4250)	11.167 (14.77)	1.197	0.197
KAH+P *	Serum IL-17	24.397 (13.045)	19.167 (15.07)	4.000	0.046

* Gruplarda ölçüm zamanları arası farklılık, $p < 0.05$



*Gruplarda başlangıç değerlerine göre 3. ayda farklılık, $p < 0.05$

Şekil 3.12 P ve KAH+P gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası serum IL-17 değerlerine ait sütun grafiği

3.5 DOS, Serum IL-17 Düzeyleri ve DOS Hacminin Periodontal Klinik Parametreler ile Korelasyonu

Çalışma gruplarında, DOS hacmi, IL-17 DOS ve serum düzeyleri ile klinik ölçümler arasındaki ilişki başlangıç ve 3. ayda incelenmiştir. Klinik parametreler normal dağılıma uymadıkları için korelasyon analizinde Spearman sıra korelasyon (Rho) katsayısı hesaplanmıştır.

Serum IL-17 ve tüm ağız klinik parametreleri (TAPİ, TAGİ, T ASD, TAKAS) arasındaki ilişki incelendiğinde, başlangıç ve 3. ay ölçümlerinde anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Tablo 3.20).

Tablo 3.20 Serum IL-17 düzeylerinin tüm ağız klinik periodontal parametreler ile korelasyonu

Serum IL-17	Gruplar	Klinik Parametreler							
		TAPİ		TAGİ		TASD		TAKAS	
		rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Başlangıç ölçümleri	Kontrol	-0.089	0.772	-0.250	0.411	0.109	0.723	0.109	0.723
	P	0.283	0.214	0.221	0.336	0.335	0.882	0.060	0.798
	KAH	0.376	0.185	-0.198	0.498	0.282	0.329	0.290	0.314
	KAH+P	-0.319	0.159	-0.274	0.229	-0.107	0.645	0.092	0.692
3. Ay ölçümleri	P	-0.175	0.533	-0.249	0.371	-0.156	0.580	-0.163	0.562
	KAH+P	0.232	0.386	0.075	0.782	0.133	0.625	0.135	0.617

TAPİ: Tüm ağız plak indeksi; TAGİ: Tüm ağız gingival indeksi; TASD: Tüm ağız sondalama derinliği; TAKAS: Tüm ağız klinik ataçman seviyesi

DOS hacmi ve örneklem diş klinik parametre ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde, KAH grubunda tedavi öncesi ÖDSD değeri ve DOS hacmi arasında doğrusal yönde kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir ($\rho=0.706$, $p=0.005$). Aynı grupta, ÖDKAS değeri ve DOS hacmi arasında yine doğrusal yönde kuvvetli bir ilişki vardır ($\rho=0.731$, $p=0.003$). Diğer gruplarda, periodontal tedavi öncesi örneklem dişlerde kaydedilen klinik parametreler ve DOS hacmi arasında anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 3.21).

DOS IL-17 total miktarı ve klinik periodontal parametreler arası korelasyon analizi yapıldığında, KAH grubunda DOS IL-17 total miktarı ve ÖDPİ değeri arasında ters yönde orta kuvvette bir ilişki vardır ($\rho= -0.591$, $p=0.034$). KAH+P grubunda da benzer şekilde DOS IL-17 total miktarı ve ÖDPİ değeri arasında ters yönde orta kuvvette bir ilişki gözlenmiştir ($\rho= -0.465$, $p=0.025$). KAH+P grubunda, ÖDGİ ve DOS IL-17 total miktarı arasında başlangıç ölçümlerinde ters yönde orta kuvvette bir ilişki vardır ($\rho= -0.509$, $p=0.013$) (Tablo 3.21).

Tablo 3.21 DOS hacmi ve DOS IL-17 düzeylerinin örneklem dış periodontal parametreler ile korelasyonu

Klinik Parametre	Gruplar	DOS Hacmi		DOS IL-17 (Total miktar)		DOS IL-17 (Konsantrasyon)		
		rho	p	rho	p	rho	p	
Başlangıç ölçümleri	ÖDPI	Kontrol	-0.447	0.125	0.356	0.232	0.356	0.232
		P	0.243	0.275	-0.109	0.630	-0.061	0.788
		KAH	0.054	0.855	-0.591	0.034	-0.637	0.019
		KAH+P	0.116	0.598	-0.465	0.025	-0.535	0.009
	ÖDGİ	Kontrol	0.194	0.526	0.000	1.000	0.521	0.68
		P	0.237	0.287	-0.282	0.204	-0.282	0.204
		KAH	0.503	0.067	-0.097	0.752	-0.097	0.752
		KAH+P	-0.047	0.833	-0.509	0.013	-0.509	0.013
	ÖDSD	Kontrol	0.134	0.662	0.521	0.068	0.521	0.68
		P	0.161	0.474	-0.004	0.985	-0.004	0.985
		KAH	0.706	0.005	-0.015	0.962	-0.015	0.962
		KAH+P	-0.089	0.685	0.066	0.763	0.066	0.763
ÖDKAS	Kontrol	0.134	0.662	0.521	0.068	0.521	0.68	
	P	0.248	0.266	0.093	0.681	0.093	0.681	
	KAH	0.731	0.003	-0.076	0.804	-0.076	0.804	
	KAH+P	-0.068	0.758	0.062	0.780	0.062	0.780	

ÖDPI: Örneklem dış plak indeksi; ÖDGİ: Örneklem dış gingival indeksi; ÖDSD: Örneklem dış sondalama derinliği; ÖDKAS: Örneklem dış klinik ataçman seviyesi

Örneklem dış klinik periodontal parametreleri ve DOS IL-17 konsantrasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde ise KAH grubunda DOS IL-17 konsantrasyonu ve ÖDPİ değeri arasında ters yönde kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir ($\rho=-0.637$, $p=0.019$). Orta kuvvette benzer bir korelasyon KAH+P grubunda da vardır ($\rho=-0.535$, $p=0.009$). KAH+P grubunda, DOS IL-17 konsantrasyon düzeyi ve ÖDPİ değeri arasında ise ters yönde orta kuvvette bir ilişki izlenmiştir ($\rho=-0.509$, $p=0.013$) (Tablo 3.21). Diğer gruplarda, periodontal tedavi öncesi alınan başlangıç DOS verileri ve örneklem dış klinik periodontal parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (Tablo 3.21).

Tablo 3.22 DOS hacmi ve DOS IL-17 düzeylerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası örneklem dış periodontal parametreler ile korelasyonu

Klinik Parametre	Gruplar	DOS Hacmi		DOS IL-17 (Total miktar)		DOS IL-17 (Konsantrasyon)	
		rho	p	rho	p	rho	p
ÖDPİ	P	0.467	0.059	-0.366	0.163	-0.366	0.163
	KAH+P	0.160	0.553	0.374	0.153	0.374	0.153
ÖDGI	P	0.272	0.291	-0.556	0.025	-0.583	0.018
	KAH+P	0.284	0.286	-0.035	0.897	-0.035	0.897
ÖDSD	P	0.257	0.320	0.168	0.533	0.168	0.533
	KAH+P	0.500	0.048	0.204	0.449	0.204	0.249
ÖDKAS	P	0.357	0.159	0.301	0.257	0.301	0.257
	KAH+P	0.497	0.050	0.024	0.929	0.024	0.929

ÖDPİ: Örneklem dış plak indeksi; ÖDGI: Örneklem dış gingival indeksi; ÖDSD: Örneklem dış sondalama derinliği; ÖDKAS: Örneklem dış klinik ataçman seviyesi

DOS hacmi ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası örneklem dış klinik parametre ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğine, KAH+P grubunda tedavi sonrası ÖDSD değeri ve DOS hacmi arasında doğrusal yönde orta kuvvette bir ilişki gözlenmiştir ($\rho=0.500$, $p=0.048$). Aynı grupta, ÖDKAS değeri ve DOS hacmi

arasında yine doğrusal yönde orta kuvvette bir ilişki vardır ($\rho=0.497$, $p=0.050$). Periodontal tedavi sonrası örneklem dişlerde kaydedilen diğer klinik parametreler ve DOS hacmi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (Tablo 3.22).

Tedavi sonrası ölçümler arasında, DOS IL-17 total miktarı ve klinik periodontal parametreler arası korelasyon analizi yapıldığında, P grubunda DOS IL-17 total miktarı ve ÖDĞİ değeri arasında ters yönde orta kuvvette bir ilişki vardır ($\rho= -0.556$, $p=0.025$). Benzer ters yönde ilişki aynı grup ve IL-17 konsantrasyon değerleri arasında da bulunmuştur ($\rho=-0.583$, $p=0.018$) (Tablo 3.22). Kaydedilen diğer parametreler ve DOS IL-17 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (Tablo 3.22).

Çalışmaya dahil olan bireylerde, statin türevi ilaç kullanımı ile başlangıç ve 3. ay laboratuvar verileri arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 3.23). Statin türevi ilaç kullanımı ile başlangıç DOS hacmi değerleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki vardır ($\rho= -0.235$, $p=0.049$) (Tablo 3.23). Serum ve DOS örneklerinden elde edilen diğer laboratuvar verileri ve statin türevi ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 3.23).

Tablo 3.23 Statin türevi ilaç kullanımının başlangıç ve 3. ay DOS hacmi, serum ve DOS IL-17 düzeyleri ile korelasyonu

DOS ve Serum Bulguları	Statin Türevi İlaç Kullanımı			
	Başlangıç		3. ay	
	ρ	p	ρ	p
DOS Hacmi	-0.235	0.049	-0.327	0.063
DOS IL-17 (Total miktar)	-0.164	0.174	-0.074	0.688
DOS IL-17 (Konsantrasyon)	-0.164	0.174	-0.074	0.688
Serum IL-17	0.208	0.088	0.009	0.962

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik periodontitis, dişlerde bağ dokusu ve kemik kaybı ile karakterize, diş kaybına neden olabilen lokalize, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis, vücudun genel enflamatuvar yüküne katkıda bulunarak, diabetes mellitus ve ateroskleroz gibi durumların kötüleşmesine neden olabilir (Kinane ve ark. 2017). Epidemiyolojik çalışmalar, diş destekleyen dokuların ve sonuçta gözlenen diş kaybının küresel popülasyonun %10-15'ini etkilediğini göstermektedir (Papapanou ve Lindhe 2003). Periodontal hastalık, dental plak bakterilerine karşı konak immün-enflamatuvar yanıtı sonucunda oluşmaktadır (Kinane ve ark. 2017). Gelişen konak yanıtı ile klinik ataçman ve alveoler kemik kaybı gözlenmektedir. Dental plak bakterileri periodontal hastalığın başlaması ve devam etmesinde önemli role sahipken, hastalığa yatkınlığın temel belirleyicisi bireyin immün-enflamatuvar tepkisidir (Preshaw 2018).

Bağışıklık sistemi periodontal sağlığın idamesinde temel rolü üstlenmektedir. Ancak, bağışık yanıtın kalıcı veya aşırı olduğu durumlarda kronik enflamatuvar tepkiler gözlenebilir. Dental plak bakterilerine karşı gelişen bağışık yanıtta, doğal ve kazanılmış bağışıklık bileşenleri bir ağ şeklinde çalışmaktadır (Fraser ve Germain 2009). Gelişen bağışık yanıtı ile periodontal lezyona nötrofil, granülosit ve lenfosit infiltrasyonu olmaktadır. Kronikleşen lezyonda doku hasarının büyük kısmı, sitokinler, prostanoidler ve MMP'ler gibi enflamatuvar mediyatörlerin ve yıkıcı enzimlerin aşırı ve düzensiz sentezinden kaynaklanmaktadır (Preshaw 2018).

Periodontal lezyonlarda, B hücreleri antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmektedir. Antikor cevabına ek olarak, T hücreleri, çeşitli Th hücre yanıtlarını uyararak hücre aracılı immün cevaba katkıda bulunabilir. Th hücre alt gruplarına ek olarak IL-17 gibi sitokinlerin de periodontal hastalık immünopatolojisinde önemli olduğu ortaya konulmuştur (Eskan ve ark. 2012).

KVH'ler, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde bir numaralı ölüm nedenidir ve her yıl bu sebeple diğer nedenlerden daha fazla insan ölmektedir (World Health Organization 2017). KVH'ler, dolaşım sistemi ile ilgili romatizmal kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar, koroner (iskemik) kalp hastalıkları, pulmoner kalp hastalıkları ve pulmoner dolaşım hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar (inme), periferel damar hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları gibi geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır (American Heart Association 2013).

Değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri KVH riskini belirlemektedir. Tütün kullanımı, alkol tüketimi, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol, sağlıksız beslenme, yetersiz fiziksel aktivite ve obezite gibi yaşam tarzı değişikliği ile değiştirilebilen risk faktörleri KVH riskini büyük ölçüde azaltabilir (American Heart Association 2013).

Periodontal hastalık patogenezine benzer olarak, doğal ve kazanılmış bağışıklık bileşenlerinin neden olduğu enflamatuvar cevap, KVH patolojisinin de önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (Libby ve ark. 2009). Ateroskleroz, arter duvarında yağ, hücre ve skar dokusunun biriktiği, enflamasyon ile karakterize sistemik bir hastalık sürecidir. Klinik kardiyovasküler olayların çoğunluğunun altında yatan ana neden enflamatuvar cevap sonucu ateroskleroz gelişimidir (American Heart Association 2013). Dolayısıyla, vücutta enflamatuvar yükün azalması ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler olayların oluşum riskini de azaltacaktır.

Vücutta iki hastalık aynı anda ortaya çıkabilir veya ardışık olarak gelişebilir. Bir hastalığın ilerlemesi veya alevlenmesi, ikinci hastalığı da etkileyebilir. İki hastalık arasındaki nedensel ilişkiyi değerlendirmede Bradford Hill kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterler arasında epidemiyolojik ilişki, biyolojik olasılık ve bir hastalığa müdahalenin ikinci hastalık üzerindeki etkisi de vardır (Van Dyke ve Winkelhoff 2013). Periodontitis ile diyabet, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar arasında iki yönlü bir ilişki olduğu ve oral dokulardaki enflamasyonun, genel enflamasyon için sabit potansiyel bir kaynak olduğu düşünülmektedir (Gurav 2014, Nagpal ve ark. 2015).

Vücutun genel durumunu etkileyen sistemik hastalıklarda, periodontal dokular üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir. Sistemik faktörlerin lokal enflamatuvar cevaba neden olamayacağı varsayılmaktadır, ancak bu faktörler periodontal bakterilere ve ürünlerine verilen bağışık yanıtı değiştirerek periodontal hastalığın etiolojisinde rol oynayabilir (Arigbede ve ark. 2012). Van Dyke ve Winkelhoff (2013), periodontal hastalık ve sistemik durumlar arasındaki ilişkide birbirine bağımlı, direkt ve indirekt iki farklı yol olabileceğini belirtmişlerdir. Enfeksiyöz olarak bilinen ilk yolda periodontal ceplerde bulunan bakterilerin bakteriyemi sonucu vücuda yayılması ve yatkın bireylerde sistemik komplikasyonları tetikleyebilmesidir. İkinci, enflamatuvar yolda ise duyarlı bireylerde, bakteriyel ürünlerin ve hasarlı periodonsiyumdan kaynaklanan enflamatuvar mediyatörlerin sistemik hastalık risk faktörlerini indirekt olarak etkilemesidir.

Enflamatuvar cevap, normal şartlarda vücut savunmasında fizyolojik hücresel bir yoldur. Bu yanıtta meydana gelen patolojik değişimler sistemik hastalık veya durumları kötüleştiren patolojik bir süreçle sonuçlanabilir. Bu nedenle vücutta enflamatuvar yükü arttırabilen periodontal hastalığın tedavi edilmesi bireyin genel sağlığını da olumlu etkileyecektir. Bu doğrultuda pek çok araştırmacı periodontal hastalık tedavisinin KVH üzerine olan etkisini değerlendirmiştir. Çalışmaların büyük kısmı, enflamatuvar biyobelirteçlerin ve endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi üzerinedir. Örneğin, Tonetti ve ark. (2007) periodontal tedavi sonrası 6 aylık süre boyunca endotel disfonksiyonu, koagülasyon ve enflamasyon biyobelirteçlerini takip ettikleri çalışmada, özellikle endotel disfonksiyonunda anlamlı değişiklikler gözlemlemişlerdir. Periodontal tedavi sonrası 3. ayda plazmada IL-6, CRP ve fibrinojen seviyelerini değerlendiren bir başka çalışmada, bu moleküllerin tümünde tedaviye cevap olarak anlamlı düzeyde azalma izlenmiştir (Vidal ve ark 2009).

Mevcut bulgular periodontal tedavinin, kardiyovasküler hastalık olayları (enflamatuvar ve trombotik belirteçler, adezyon molekülleri ve vasküler fonksiyon) ile ilişkili biyobelirteçlerin kontrolü ile KVH riskinde bir azalma olabileceğini göstermektedir. Periodontal hastalık ve KVH patogenezinde önemli role sahip IL-17,

KAH olan kronik periodontitisli bireylerin serum örneklerinde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Qi ve ark. 2013). Bu doğrultuda, periodontal tedavinin etkisini değerlendirmek amacıyla çalışmamızda stabil koroner arter hastalığı olan kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin DOS ve serum IL-17 seviyelerine etkisini inceledik.

Çalışmamıza katılan bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımları gibi demografik bulguları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Kontrol ve P grubunda, KAH+P grubuna kıyasla ortalama yaş değerleri anlamlı olarak daha düşüktür. Literatürde periodontal hastalık prevalansı üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, genç bireylere kıyasla yaşlı bireylerde daha fazla periodontal hastalık gözleendiği bildirilmiştir. Ayrıca, yaşlı bireylerde gençlere kıyasla daha fazla plak birikimi ve dişetinde daha şiddetli enflamasyon olduğu da bulgular arasındadır (Abdellatif ve Burt 1987). Periodontal dokulardaki dejeneratif değişikliklerin bu durumun nedeni olduğu varsayılmaktadır. Kişinin yaşamı boyunca risk faktörlerine maruz kalmasının da bu durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oral hijyen uygulamaları gibi koruyucu yaklaşımlara dikkat eden yaşlı hastalarda daha az ataçman kaybı olduğu da literatür bulguları arasındadır (Bhadbhade 2015). Buna karşın, farelerde yapılan bir çalışmada ise, yaşlı farelerin genç farelere kıyasla daha fazla kazanılmış bağışık yanıtı verdiği bildirilmiştir (Wu ve ark. 2016). Page ve Beck (1997) yaşın, periodontal hastalık için gerçek bir risk faktörü olmadığını da öne sürmüştür.

Çalışmamızda KAH+P grubunda ortalama yaş değerinin kontrol ve P gruplarına kıyasla yüksek olması, KAH ve yaş arasındaki ilişkiyi değerlendirmede önemlidir. Cinsiyet, sigara, total kolesterol düzeyleri, sistolik kan basıncı gibi geleneksel KVH risk faktörleri dışında, yaş da KVH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Yazdanyar ve Newman 2009). KAH'da, hastalık prevalansı hem erkek, hem de kadınlarda yaşla birlikte belirgin şekilde artmaktadır (Lloyd-Jones ve ark. 2009) Benzer şekilde, KAH insidansı ırk veya cinsiyetten bağımsız olarak yaşlı erişkinlerde yaşla birlikte artış göstermektedir (Arnold ve ark. 2005). Hem periodontal hastalığın, hem de KAH'ın yaşla birlikte artması çalışmamızda yaş dağılımı incelendiğinde elde edilen bulguları

doğrulamaktadır. Her iki hastalığın kümülatif etkisi ile KAH+P grubunda yaş ortalamasının diğer gruplara kıyasla daha büyük olması literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımları incelendiğinde ise KAH+P grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla sayıda erkek katılımcı vardır. Benzer şekilde, KAH+P grubunda P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla erkek katılımcı olduğu gözlenmiştir. Periodontal hastalığın, erkeklerde benzer yaştaki kadınlara kıyasla daha yaygın ve şiddetli olduğu bildirilmiştir (Genco 1996). Erkekler genellikle kadınlardan daha zayıf oral hijyene sahiptir. Oral hijyen, sosyoekonomik durum ve yaş için düzeltme yapılan, ataçman seviyesi ve alveoler kemik kaybının bağımlı değişken olarak kabul edildiği çalışmalarda erkek cinsiyetinin daha şiddetli periodontal hastalıkla ilişkili olduğu gözlenmiştir (Grossi ve ark. 1994, Grossi ve ark 1995). KAH'da farklı yaş gruplarında dağılım incelendiğinde ise erkeklerde hastalığın daha fazla olduğu bildirilmiştir (Mosca ve ark. 2011). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, KAH+P grubunda erkek cinsiyetinin fazla olması literatür verileri ile uyumludur.

Periodontal tedavinin amacı, enflamasyonu kontrol etmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve hastanın uzun vadede sağlıklı ve fonksiyonel bir ağız ortamına sahip olmasını sağlamaktır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, hem supragingival, hem de subgingival dental plak ve dıştaşının profesyonel olarak uzaklaştırılmasını kapsamaktadır (Kinane ve ark. 2017). Derin periodontal ceplerde bulunan periodontal patojenleri uzaklaştırmayı hedefleyen cerrahi olmayan periodontal tedavinin, klinik ataçman seviyesinde iyileşme ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Heitz-Mayfield ve ark. 2002). 6 mm'den derin ceplerin tedavisinde ise cerrahi periodontal tedavi sondalama cep derinliğinin daha fazla azalması ve klinik ataçman kazancı ile sonuçlanmaktadır (Heitz-Mayfield ve ark 2002). Kronik periodontitis, idame fazında yeterli plak kontrolü sağlanması koşuluyla cerrahi olmayan periodontal tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (Axelsson ve Lindhe 1981). Cerrahi olmayan periodontal tedavi tamamlandıktan sonra, bağ dokusunun yeterli şekilde iyileşmesi için ve yeniden değerlendirmeden önce 4-6 haftalık bir süre gerektiği belirtilmektedir (Takei HH 2018).

Cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben kök yüzeyinde dentin tübüllerinin açılması patojenlerin invazyonuna neden olmakta ve 3-4 ay içinde yeniden enfeksiyon gelişmesi için kaynak olabilmektedir (Adriaens ve Adriaens 2004). Bağ dokusu iyileşme süresi ve patojenlerin rekolonizasyonu düşünülerek çalışmamızda kronik periodontitisli bireylerde tedavi sonrası ölçümlerimizi 3. ayda planladık.

Dişetinde enflamasyon dental plağa cevap olarak gelişmektedir (Løe ve ark 1965). Dental plak birikimini ve dişetinde mevcut enflamasyonun şiddetini değerlendirmede Gİ ve Pİ değerleri kaydedilmektedir (Løe ve Silness 1963, Silness ve Løe 1964). Ayrıca periodontitisin klinik bulguları arasında enflamasyona eşlik eden derin periodontal ceplerin varlığı ve artmış klinik ataçman seviyesi de yer almaktadır (Tonetti ve ark. 2018). Çalışmamıza katılan periodontal olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde tüm ağız ve örneklem diş Pİ, Gİ, SD ve KAS ölçümleri kaydedilmiştir.

Tedavi öncesi ölçümlerde tüm ağız ve örneklem diş klinik periodontal parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Kontrol ve KAH gruplarının başlangıç parametrelerindeki ortanca değerleri P ve KAH+P gruplarının değerlerinden daha azdır. Bu bulgu literatürde kronik periodontitiste dişeti iltihabında, sondalama derinliğinde ve klinik ataçman seviyesinde bildirilen artış ile uyumludur (Newman ve Takei 2018). P ve KAH+P gruplarının başlangıç periodontal parametreleri kıyaslandığında ise Pİ ve Gİ değerleri arasında fark gözlenmezken, SD ve KAS değerleri KAH+P grubunda, P grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir.

Literatürde farklı çalışmalarda, KAH olan bireylerde periodontal parametreler sağlıklı kontroller ile kıyaslanmıştır. Starkhammar-Johansson ve ark. (2008), KAH olan ve sağlıklı kontrol grubunda Pİ, sondalamada kanama, SD ve alveolar kemik seviyesi gibi parametreleri değerlendirdiklerinde periodontal hastalık prevalansının KAH olan bireylerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. KAH olan bireylerin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığı benzer çalışmalarda da klinik periodontal parametrelerde koroner arter hastalarında kaydedilen ölçümlerde anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir (Lopez ve ark. 2002, Bateni ve ark. 2016). Çalışmamızın başlangıç klinik parametre verileri literatür

bulgularını doğrulamaktadır. Sistemik bir durumdan kaynaklanan enflamasyon, periodontal dokuların dental plağa olan immün-enflamatuvar yanıtında değişime neden olabilir. Artmış kazanılmış bağışık yanıtına bağlı olarak, klinikte sistemik olarak sağlıklı bireylere kıyasla daha derin periodontal cepler, daha fazla klinik ataçman kaybı izlenebilir.

Çalışmamızda, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası P ve KAH+P gruplarında tüm ağız ve örneklem diş klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Her iki kronik periodontitis grubu tedavi sonrası kıyaslandığında ise SD ve KAS'ta 3. ayda gözlenen değişimler arasında anlamlı farklılık vardır. P grubunda SD ortanca değerinde 3. ayda 0.29 mm'lik azalma gözlenirken, KAH+P grubunda bu azalma 0.66 mm olarak ölçülmüştür. KAS'ta ise 3. ayda P grubunda başlangıç ortanca değerine göre 0.44 mm'lik bir kazanç elde edilirken, bu değer KAH+P grubunda 0.66 mm'dir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası yeterli plak kontrolü sağlandığında SD ve KAS'ta iyileşme gözlendiği bilinmektedir (Axelsson ve Lindhe 1981). Çalışmamızda P ve KAH+P gruplarında Pİ ve Gİ değerlerinde 3. ayda gözlenen anlamlı değişikliğin SD ve KAS'taki azalma ile uyumlu olması literatür ile benzerdir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile dental plağın uzaklaştırılması tedavi sonrası iyileşmede önemli bir parametredir. Periodontal hastalık özellikle immün ve enflamatuvar yanıtlarla etkileşime giren kortikostreoid, immüsupresan, bifosfanat, omega 3, anti-sitokin ve statinler gibi ilaçlardan etkilenebilir (Alani ve Seymour 2014). KAH olan bireyler antienflamatuvar etkinliğe de sahip statin türevi ilaçlar kullanmaktadırlar. KAH+P grubunda SD ve KAS'ta daha fazla iyileşme gözlenmesi dental plağın da uzaklaştırılması ile statin türevi ilaçların antienflamatuvar etkinliğinin artması ile ilişkili olabilir.

Statinler, kolesterol sentezinde önemli bir enzim olan 3-hidroksi-3-metilglütaryl koenzim A redüktazın (HMG-CoA redüktaz) inhibitörüdür (Baigent ve ark. 2005) ve kan kolesterol seviyelerini düşürme, kolay tolere edilebilme ve düşük maliyet gibi nedenler ile yaygın olarak kullanılmaktadır (Maron ve ark 2000). Ayrıca LDL kolesterolü düşürmesinden dolayı hiperlipidemi ve ateroskleroz tedavisinde

kullanılmaktadır (Zhou ve Liao 2009). Hipolipidemik etkilerinin yanısıra, statinler antioksidan, anti-enflamatuvar, anjiyogenez, endotel fonksiyonunda iyileşme ve artmış kemik oluşumu gibi etkiler gösterebilmektedir (Mundy ve ark 1999, Mennickent ve ark. 2008, Adam ve Laufs 2008, Kavalipati ve ark. 2015). Kronik periodontitisli hastalarda, statin kullanımı ile DOS'ta IL-1 β 'nın azaldığı ve IL-10 düzeylerinin arttığı, dolayısıyla periodontal enflamasyonu azaltabileceği bildirilmiştir (Cicek Ari ve ark. 2016). Lindy ve ark. (2008) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada statin türevi ilaç kullanan kronik periodontitisli bireylerde, statin kullanmayan bireylere kıyasla derin periodontal ceplerin daha az olduğu gözlenmiştir. Yazarlar, bu farklılığı statinlerin anti-enflamatuvar etkisine atfetmişlerdir. Kronik periodontitisli bireylerde yapılan farklı bir retrospektif çalışmada ise diş kaybındaki azalmanın statin kullanımına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Cunha-Cruz ve ark. 2006). Muniz ve ark. (2018) tarafından periodontal tedaviye statinlerin etkileri üzerine yapılan meta-analizde mekanik periodontal tedaviye ek olarak lokal statin uygulaması ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir. Analiz bulgularında simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin kullanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla sondalama derinliğinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, simvastatin ve rosuvastatin jel kullanılan gruplarda plasebo jele kıyasla interproksimalde kemik kaybının azaldığı da bulgular arasındadır. Bu meta-analize göre sadece simvastatin kullanımıyla klinik ataçman kazancı anlamlı olarak gözlenmiştir. Lokal statin uygulamalarına ek olarak, sistemik statin kullanımının, özellikle atorvastatin kullanımının normolipidemik bireylerde sondalama derinliğinde azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (Fajardo ve ark. 2010). Ancak farklı çalışmalarda hiperlipidemik hastalarda sistemik kullanımın periodontal parametrelerde anlamlı değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (Fentoglu ve ark. 2012 Sangwan ve ark. 2016). Çalışmamızda başlangıç SD KAH+P grubunda 6 mm'den fazla değildir. Ek olarak, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası bu grupta SD'deki azalmanın P grubuna kıyasla daha fazla olması literatürde statinlerin anti-enflamatuvar etkinliğini değerlendiren çalışmalar ile uyumludur.

Periodontal hastalık patogenezinde potansiyel tanısal biyobelirteçlerin araştırılmasında non-invaziv bir yöntem olan DOS toplama yaygın olarak

kullanılmaktadır (Chen ve ark. 1998, Bostanci ve ark 2007, Fine ve ark 2014). DOS toplamada farklı yöntemler rapor edilse de (Egelbert 1963, Cimasoni 1983, Griffiths 2003) çalışmalarda çoğunlukla standart kağıt stripler kullanılmaktadır. Kağıt stripler kullanılarak 30 saniye boyunca DOS toplanmakta ve Periotron cihazında DOS hacmi belirlenmektedir. DOS miktarı enflamasyon varlığında daha yüksektir ve enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (Orban ve Stallard 1969, Garnick ve ark. 1979). Sigara kullanımı, dental tedaviler, diş fırçalama gibi faktörler toplanan DOS miktarını etkileyebilir. Ayrıca kullanılan ilaçların da DOS miktarı üzerinde etkileri olduğuna dair bulgular mevcuttur. Antienflamatuvar ilaçların ve antibiyotiklerin DOS hacim ve içeriğini değiştirdiğini gösteren çalışmalar vardır (Haesman ve ark. 1992, Tenenbaum ve ark. 1997, Sakellari ve ark. 2000, Sekino ve ark. 2005)

Çalışmamızda kağıt stripler kullanılarak 30 sn süre ile DOS örnekleri toplanmıştır. Periotron cihazında belirlenen hacim verilerine göre gruplar arasında başlangıç DOS hacim değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol grubu DOS hacmi diğer tüm gruplara kıyasla daha düşüktür. P ve KAH+P gruplarındaki DOS hacim miktarının yüksek olması enflamasyon varlığında DOS'un artışı ile uyumludur. KAH+P grubunda P grubununa kıyasla daha düşük DOS hacmi ölçülmesi, klinik bulgularda da belirtildiği gibi bu hastaların kullandıkları antienflamatuvar etkiye sahip statin grubu ilaçlara bağlı olabilir. Ek olarak, DOS hacmi ve katılımcıların statin kullanımı arasında başlangıçta ters yönde anlamlı bir korelasyon vardır. Dolayısıyla bu korelasyon da KAH ve KAH+P grupları ile kontrol ve P grupları arasındaki farklılığı doğrulamaktadır. Vücutta mevcut olan enflamatuvar hastalık bireyin lokal olarak bağışık yanıtını etkileyebilir. KAH grubunun kontrol grubuna kıyasla DOS hacminin fazla olması değişen bağışık yanıt sebebiyle olabilir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası P ve KAH+P gruplarında DOS hacimleri anlamlı olarak azalmıştır. Bu bulgu literatür verileri ile uyumludur. Ayrıca her iki grupta 3. ayda DOS hacim verileri kıyaslandığında KAH+P grubunda hacimdeki azalma P grubundan anlamlı olarak fazladır. DOS miktar ve içeriğine antienflamatuvar

ilaçların etki edebileceği bilgisi (Haesman ve ark. 1992, Sekino ve ark. 2005) ile bu bulgular uyumludur.

Çalışmamızda DOS IL-17 total miktar ve konsantrasyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Konsantrasyon ve total miktar değerleri gruplar arasında kıyaslandığında her iki durumda da kontrol grubunda IL-17 KAH ve KAH+P gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir. Ek olarak, P grubu IL-17 değerinin konsantrasyon ve total miktar düzeyi de KAH+P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir. Ancak kontrol ve P grupları arasında bir farklılık bulunmamıştır. Sadeghi ve ark. (2018) kontrol, kronik periodontitis ve agresif periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde IL-17 ve IL-23 düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, sağlıklı kontrol grubunda IL-17 konsantrasyon değerinin periodontitisli gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir. Yazarlar, periodontitisli bireylerde DOS IL-17 seviyelerinin, periodontal hastalıktan etkilenen alanlarda kemik rezorpsiyonunda güçlü etkiye sahip IL-17'nin tüketiminden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla, DOS'ta yeterli konsantrasyonda IL-17 olmayacaktır. Literatürde benzer çalışmalarda da, sağlıklı periodonsiyuma sahip kontrol gruplarında kronik periodontitise kıyasla daha yüksek miktarda IL-17 bulunmuştur (Yetkin Ay ve ark. 2009, Shaker ve Ghallab 2012, Ay ve ark. 2012). Yetkin Ay ve ark. (2009) agresif periodontitis ve sağlıklı kontrollerin DOS IL-17 seviyelerini inceledikleri çalışmalarında IL-17 konsantrasyonunu agresif periodontitis hastalarında daha düşük gözlemlemiş ve total miktar değerleri arasında ise anlamlı bir fark bulamamıştır. Yazarlar, agresif periodontitis grubundaki düşük konsantrasyon değerini IL-17'nin DOS'ta degrade olmasına ve ırksal varyasyonlara atfetmişlerdir. Bir başka grup ise dişeti biyopsi örneklerinde ELISA yöntemi ile IL-17 konsantrasyonunu incelemiş ve farklı sondalama cep derinliklerinde konsantrasyon düzeyinin değiştiğini gözlemlemiştir. 3 mm derinlikteki ceplere komşu alanlardaki dokulara kıyasla 4-5 mm'lik ceplerde IL-17 konsantrasyonu artmış ancak 6 mm'den derin ceplere komşu dokularda IL-17 konsantrasyonu azalmıştır (Johnson ve ark. 2004). Derin ceplere komşu alanlarda gözlenen azalmış konsantrasyonun, periodontitisin erken evrelerinde mikroçevrede oluşan değişimler nedeniyle olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmalara karşın, Vernal ve ark. (2005) kronik periodontitis

gruplarında DOS örneklerinde IL-17 total miktarını sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur.

Çalışmamızda P ve KAH+P gruplarında, DOS IL-17 seviyelerinin düşük olması literatürde de belirtildiği gibi IL-17'nin DOS'ta degradasyonuna bağlı olabilir. Ayrıca, KAH olan bireylerde bu seviyelerin daha da düşük olması bu bireylerdeki değişen immün cevap ve sistemik olarak kullanılan ilaçlar ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, literatürde belirtildiği gibi derin ceplere komşu alanlarda mikroçevrenin değişimi de P ve KAH+P gruplarında IL-17 seviyelerinin düşük olması ile ilişkili olabilir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası P ve KAH+P gruplarında DOS 'ta IL-17 total miktar ve konsantrasyon değerleri incelendiğinde, tedavi sonrası her iki grupta da azalma gözlenmiştir, ancak başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı bir farklılık yoktur. Aynı gruplarda Pİ ortanca değerlerine bakıldığında tedavi sonrası dönemde de plak mevcudiyeti vardır. Dental plağa bağlı olarak düşük düzeyde de olsa gelişen enflamatuvar cevap nedeniyle IL-17 düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı bir farklılık izlenmemiş olabilir.

Korelasyon bulguları incelendiğinde başlangıçta KAH ve KAH+P olan gruplarda DOS IL-17 seviyeleri ve ÖDPİ değerleri arasında ve KAH+P grubunda DOS IL-17 ve ÖDGİ değerleri arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Bu bireylerin kullandıkları statin türevi ilaçların IL-17'yi baskılaması sonucu böyle bir bulgu elde edilmiş olabilir. KAH grubunda ÖDSD ve ÖDKAS değeri DOS hacim değeri ile doğrusal yönde bir korelasyon göstermektedir. KAH grubu yaş ortalaması dikkate alındığında bu grupta yaşa bağlı olarak klinik ataçman seviyesinde artış gözlenebilir. KAH grubunda sistemik duruma bağlı değişen immün yanıt ve yaş parametresi göz önüne alındığında DOS hacmi ile ÖDSD ve ÖDKAS arasında doğrusal yönde bir ilişki izlenebilir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası P grubunda ÖDGİ ve DOS IL-17 düzeyleri arasında gözlenen ters yönde anlamlı korelasyon, azalan cep derinliği ve enflamasyon sonucunda mikroçevrede gelişen değişimler nedeniyle olabilir. KAH+P

grubunda ÖDSD ve ÖDKAS değerleri DOS hacmi ile doğrusal yönde anlamlı bir korelasyona sahiptir. Tedavi sonrası klinik parametreler ve DOS hacminde azalma beklenen bir sonuçtur.

DOS IL-17 verilerine ek olarak, tedavi öncesi ve sonrası dönemde katılımcı bireylerin serum IL-17 seviyeleri de incelenmiştir. Başlangıçta KAH+P grubundaki bireylerde serum IL-17 düzeyleri P grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durum KAH ve periodontitisin eş zamanlı olarak vücutta kümülatif etkisi nedeniyle olabilir. Qi ve ark. (2013) koroner arter hastalığı olan periodontitisli bireylerde serumda IL-23/IL-17 aksını değerlendirdikleri çalışmalarında da benzer şekilde bu sitokinleri her iki hastalığın birlikte görüldüğü grupta daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamız bu açıdan literatürü doğrulasa da periodontitis ve sağlıklı periodonsiyuma sahip bireyler arasında serum IL-17 seviyeleri arasında fark gözlenmemiştir. Ayrıca KAH grubu ve diğer gruplar arasında da anlamlı bir fark yoktur. Tedavi sonrası verilerde ise serum IL-17 düzeylerinde anlamlı olarak azalma sadece KAH+P grubunda vardır. Bu bulgu periodontal tedavinin sistemik biyobelirteçlerde azalmaya neden olduğu literatür bulguları ile uyumludur (Iwamoto ve ark. 2003, Taylor ve ark. 2006, Vidal ve ark. 2009). Ayrıca bu bireylerin kullandıkları antiinflamatuvar etkili ilaçların da tedavi sonrası dönemdeki anlamlı azalmaya etkileri olabilir. Çünkü, P grubunda azalma trendi gözlenirse de, bu KAH+P grubundaki gibi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hashmi ve Zeng (2006) stabil, stabil olmayan anjina ve akut miyokard enfarktüsünden oluşan 3 farklı grupta plazma sitokin seviyelerini incelediklerinde, stabil anjinası olan bireylerde plazma IL-17 seviyelerinin daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamıza katılan KAH grubunun serum IL-17 düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmamasının nedeni stabil dönemde serum IL-17 seviyelerinin daha düşük olması ile açıklanabilir. KAH+P grubunda serum IL-17 düzeyindeki artış trendinin her iki hastalık kaynaklı artan sistemik enflamatuvar yük nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları,

- ✓ Tedavi sonrası DOS ve serum IL-17 düzeylerinin 3. aya ek olarak daha erken bir dönemde değerlendirilmemesi,
- ✓ Çalışmamıza katılan koroner arter hastalığı olan bireylerin kullandıkları antihipertansif ve antikoagulan ilaçların standardize edilmemesidir.

Sonuç olarak,

- ✓ Cerrahi olmayan periodontal tedavi koroner arter hastalığı olan periodontitisli bireylerin serum IL-17 düzeylerinde azalmaya neden olmuştur.
- ✓ IL-17, koroner kalp hastalıkları ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendirmede yararlı bir biyobelirteç olabilir.
- ✓ IL-17 enflamatuvar yolağında rol oynayan diğer parametreler de koroner arter hastalığı ve periodontitis arasındaki ilişkide değerlendirilebilir.
- ✓ IL-17'nin iki hastalık arasındaki olası biyolojik mekanizmadaki rolünü belirlemede daha büyük örnek gruplarında randomize kontrollü klinik çalışmalar yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- ABD TT, EAPEN DJ, BAJPAI A, GOYAL A, DOLLAR A (2011) The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. *Curr Atheroscler Rep*, 13, 154-161.
- ABDELLATIF HM, BURT A (1987) An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of Periodontitis. *J Dent Res*, 66, 13-18.
- ABUSLEME L, MOUTSOPOULOS NM (2017) IL-17; overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis*, 23(7), 854-865.
- ACOSTA-RODRIGUEZ EV, NAPOLITANI G, LANZAVECCHIA A, SALLUSTO F (2007a) Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol*, 8, 942-949.
- ADAM O, LAUFS U (2008) Antioxidative effects of statins. *Arch Toxicol*, 82(12), 885-892.
- ADRIAENS PA and ADRIAENS LM (2004) Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontology* 2000, 6, 121-145.
- AHA Scientific Statement (2013) American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level, 2013 Update. *Circulation*, 127:1730-1753.
- ALANI A, SEYMOUR R (2014) Systemic medication and the inflammatory cascade. *Periodontology* 2000, 64, 198-210.
- ALEXANDER KS, MADDEN TE, FARRELL DH (2011) Association between gamma fibrinogen levels and inflammation. *J Thromb Haemost*, 105, 605-609.
- ANAND SS, YUSUF S (2010) C-reactive protein is a bystander of cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 31, 2092-2096.
- ARIGBEDE AO, BABATOPE BO, BAMIDELE MK (2012) Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *J Indian Soc Periodontol*, 16, 487-491.
- ARNOLD AM, PSATY BM, KULLER LH, BURKE GL, MANOLIO TA, FRIED LP, ROBBINS JA, KRONMAL RA (2005) Incidence of cardiovascular disease in older Americans: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*, 53(2), 211-218.
- ARNOLD R, LUNSTAD G, BISSADA N (1966) Alterations in crevicular fluid flow during healing following gingival surgery. *J Periodontal Res*, 1, 303.
- ARTIS D, SPITS H (2015) The biology of innate lymphoid cells *Nature*, 517, 293-301.

- AUSTIN MA, HOKANSON JE, EDWARDS KL (1998) Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*, 81, 7-12.
- AY ZY, YILMAZ G, OZDEM M, KOÇAK H, SÜTÇÜ R, USKUN E, TONGUÇ MÖ, KIRZIOĞLU FY The gingival crevicular fluid levels of interleukin-11 and interleukin-17 in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 83(11), 1425-31.
- AXELSSON P, LINDHE J (1981) Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontol*, 8, 239-248.
- BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY PM (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366, 1267–1278.
- BASS BD, ANDORS L, PIERRI LK, POLLOC JJ (1982) Quantitation of hepatitis B viral markers in a dental school population. *J Am Dent Assoc*, 104, 629-632.
- BARTOLD PM, NARAYANAN AS (1998) *Biology of the Periodontal Connective Tissues*. Quintessence Publishing Co, Illinois–USA, 223-240.
- BATENI E, RABIEI A, SABZIKARI N, GHANBARZADEGAN A (2016) Comparison of periodontal parameters among cardiovascular patients and healthy controls. *JOHE*, 5 (3) ,129-134.
- BENNETT MR, SINHA S, OWENS GK. (2016) Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*, 118, 692-702.
- BERGLUNDH T, LILJENBERG B, LINDHE J (2002) Some cytokine profiles of T-helper cells in lesions of advanced periodontitis *J Clin Periodontol*,29:705-709.
- BERINGER A, NOACK M, MIOSSEC P (2016) IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med*, 22(3):230-241.
- BHADBHADRE S (2015) Aging and Periodontium *Int J Dentistry Oral Sci*, 2(6),79-83.
- BISSADA NF, SCHAFFER EM, HAUS E (1967) Circadian periodicity of human crevicular fluid. *J Periodontol*, 38:36.
- BOSTANCI N, BELIBASAKIS GN (2018) Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Perio 2000*, 76, 68-84.
- BOSTANCI N, IILGENLI T, EMINGIL G, AFACAN B, HAN B, TOZ H, ATILLA G, HUGHES FJ, BELIBASAKIS GN (2007) Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio *J Clin Periodontol* 2007, 34:370–376.
- BRILL N (1962) The gingival pocket fluid. Studies of its occurrence, composition and effect. *Acta Odontol Scand*, 20, 1–115.
- CALIFANO JV, PRESHAW PM (2016) *Immunobiology of infectious disease*. HUPP JR, FERNEINI EM Head, neck and orofacial infections. An interdisciplinary approach. Elsevier: St. Louis, Mo, 2016, 2–26.

- CARDOSO CR, GARLET GP, CRIPPA GE, ROSA AL, JUNIOR WM, ROSSI MA, SILVA JS (2009) Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease *Oral Microbiol Immunol*, 24, 1–6.
- CATON JG, ARMÍTAGE G, BERGLUNDH T, CHAPPLE ILC, JEPSEN S, KORNMANN KS, MEALEY BL, PAPAPANOU PN, SANZ M, TONETTI MS (2018) A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S1-S8.
- CHABAUD M, FOSSIEZ F, TAUPIN JL, MIOSSEC P (1998) Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*, 161(1), 409-14.
- CHABAUD M, DURAND JM, BUCHS N, FOSSIEZ F, PAGE G, FRAPPART L, MIOSSEC P (1999) Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*, 42(5), 963-70.
- CHAUBAD M, PAGE G, MIOSSEC P (2001) Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *J Immunol*, 167(10), 6015-20.
- CHALLACOMBE SJ, RUSSELL MW, HAWKES J (1978) Passage of intact IgG from plasma to the oral cavity via crevicular fluid. *Clin Exp Immunol*, 34, 417–22.
- CHAMPE PC, HARVEY RA, FERRIER DR (2008) *Biochemistry*, 4th ed, Lippincott Williams&Wilkins, USA, p:64.
- CHAMPE PC, HARVEY RA, FERRIER DR (2008) *Biochemistry*, 4th ed, Lippincott Williams&Wilkins, USA, p:484.
- CHEN HY, COX SW, ELEY BM (1998) Cathepsin B, alpha2-macroglobulin and cystatin levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 25, 34–41.
- CHO JS, PIETRAS EM, GARCIA NC, RAMOS RI, FARZAM DM, MONROE HR, MAGORIEN JE, BLAUVELT A, KOLLS JK, CHEUNG AL, CHENG G, MODLIN RL, MILLER LS (2010) IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice *J Clin Invest*, 120(5), 1762-1773.
- CIMASONI G (1983) Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci*, 12, III–VII, 1-152.
- CIMASONI G (1983) *Monographs in Oral Science*. 2nd ed, Karger, Switzerland, s:1-121.
- CIANTAR M, CARUANA DJ (1998) Periotron 8000: Calibration characteristics and reliability. *J Periodontal Res*, 33, 259–264.
- ÇİCEK ARI V, ILARSLAN YD, ERMAN B, SARKARATI B, TEZCAN I, KARABULUT E, OZ SG, TANRIOVER MD, SENGUN D, BERKER E (2016) Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO levels in gingival crevicular fluid: preliminary results. *Inflammation*, 39(4), 1547–1557.

- CLARKE MC, LITTLEWOOD TD, FIGG N, MAGUIRE JJ, DAVENPORT AP, GODDARD M (2008) Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res*, 102, 1529-1538.
- COFFELT SB, KERSTEN K, DOORNEBAL CW, WEIDEN J, VRIJLAND K, HAUCS, VERSTEGEN NJ, CIAMPRICOTTI M, HAWINKELS LJ, JONKERS J, DE VISSER KE (2015) IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*, 522, 345–348.
- CONSORTIUM, W. T. C. C. (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447, 661-678.
- CUNHA-CRUZ J, SAVER B, MAUPOME G, HUJOEL PP (2006) Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol*, 77, 1061-1066.
- DAVALOS D, AKASSOGLU K (2012) Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*, 34, 43-62.
- DEL FABBRO M, FRANCETTI L, BULFAMANTE G, CRIBIU M, MISEROCCHI G, WEINSTEIN RL (2001) Fluid dynamics of gingival tissues in transition from physiological condition to inflammation. *J Periodontol*, 72, 65–73.
- DELIMA AJ, VAN DYKE TE (2003) Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31, 55–76.
- DESTEFANO F, ANDA RF, KAHN HS, WILLIAMSON DF, RUSSELL CM (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 306(6879), 688-91.
- DUTZAN N, KONKEL JE, GREENWELL-WILD T, MOUTSOPOULOS NM (2016) Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol*, 9(5), 1163-1172.
- DUTZAN N, VERNAL R, VAQUE JP, GARCIA-SESNICH J, HERNANDEZ M, ABUSLEME L, DEZEREGA A, GUTKIND JS, GAMONAL J (2012) Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol*, 83, 948–54.
- EBERSOLE JL, SINGER RE, FILLOON T, KORNMAN KS (1993) Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis, periodontitis sites. *J Periodontal Res*, 28, 543-546.
- EDI RE, RAO DA, ZHOU J, LO SF, RANJBARAN H, GALLO A (2009) Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 119, 1424-32.
- EGELBERT J (1963) Cellular elements in gingival pocket fluid. *Acta Odont Scand*, 21, 283-287.
- ELEY BM, COX SW (1995) Bacterial proteases in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Br Dent J*, 178, 133-139.

- ERBEL C, AKHAVANPOOR M, OKUYUCU D, WANGLER S, DIETZ A, ZHAO L (2014) IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis. *J Immunol*, 193, 4344-55.
- ERBEL C, CHEN L, BEA F, WANGLER S, CELIK S, LASITSCHKA F (2009) Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice. *J Immunol*, 183, 8167-75.
- ERBEL C, DENGLER TJ, WANGLER S, LASITSCHKA F, BEA F, WAMBSGANSS N (2011) Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res Cardiol*, 106, 125-3
- ESKAN MA, JOTWANI R, ABE T, CHMELAR J, LIM JH, LIANG S, CIERO PA, KRAUSS JL, LI F, RAUNER M, HOFBAUER LC, CHOI EY, CHUNG KJ, HASHIM A, CURTIS MA, CHAVAKIS T, HAJISHENGALLIS G (2012) The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol*, 13, 465-73.
- FAJARDO ME, ROCHA ML, SANCHEZ-MARIN FJ, EEPINOSA-CHAVEZ EJ (2010) Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: a randomized pilot study. *J Clin Periodontol*, 37(11), 1016-1022.
- FENTOGLU O, KIRZIOGLU FY, OZDEM M, KOCAK H, SUTCU R, SERT T (2012) Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral Dis*, 18(3), 299-306.
- FIGUEREDO CMS, RIBEIRO MSM, FISCHER RG, GUSTAFSSON A (1999) Increased interleukin-1 concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol*, 70, 1457-1463.
- FINE DH, MANDEL ID (1986) Indicators of periodontal diseases activity: an evaluation *J Clin Periodontol*, 13, 533-546.
- FINE DH, MARKOWITZ K, FAIRLIE K, TISCHIO-BERESKI D, FERRANDIZ J, GODBOLEY D, FURGANG D, GUNSOLLEY J, BEST A (2014) Macrophage inflammatory protein-1alpha shows predictive value as a risk marker for subjects and sites vulnerable to bone loss in a longitudinal model of aggressive periodontitis. *PLoS One*, 9:e98541.
- FOSSIEZ F, DJOSSOU O, CHOMARAT P, FLORES-ROMO L, AIT-YAHIA S, MAAT C, PIN JJ, GARRONE P, GARCIA E, SAELAND S, BLANCHARD D, GAILLARD C, DAS MAHAPATRA B, ROUVIER E, GOLSTEIN P, BANCHEREAU J, LEBECQUE S (1996) T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines *J Exp Med*, 183, 2593-603.
- FRASER ID, GERMAIN RN (2009) Navigating the network: signaling cross-talk in hematopoietic cells. *Nat Immunol*, 10, 327-331.

- FREITAS CO, GOMES-FILHO IS, NAVES RC (2012) Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*, 20(1), 1-8.
- FUJIHASHI K, YAMAMOTO M, HIROI T, BAMBERG TV, MCGHEE JR, KIYONO H (1996) Selected Th1 and Th2 cytokine mRNA expression by CD4(+) T cells isolated from inflamed human gingival tissues. *Clin Exp Immunol*, 103(3), 422-428.
- GAFFEN SL, HAJISHENGALLIS G (2008) A New Inflammatory Cytokine on the Block: Re-thinking Periodontal Disease and the Th1/Th2 Paradigm in the Context of Th17 Cells and IL-17. *J Dent Res*, 87(9),817-828.
- GAFFEN SL, JAÏN R, GARG AV, CUA DJ (2014) The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*,14,585–600.
- GARLET GP, CARDOSO CR, SILVA TA, FERREIRA BR, AVILA-CAMPOS MJ, CUNHA FQ (2006) Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol*, 21,12-20.
- GARNICK JJ, PEARSON R, HARRELL D (1979) The evaluation of the Periotron. *J Periodontol*, 50, 424.
- GAO Q, JIANG Y, MA T, ZHU F, GAO F, ZHANG P (2010) A critical function of Th1 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice. *J Immunol* ,185, 5820-7.
- GAO Z, LEVIN SD (2007) Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. *J Immunol*, 179, 5462–5473.
- GE D, YOU Z (2008) Expression of interleukin-17RC protein in normal human tissues. *Int Arch Med*, 2008, 1-19.
- GEMMELL E, YAMAZAKI K, SEYMOUR GJ (2002) Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med*,13,17- 34.
- GEMMELL E, YAMAZAKI K, SEYMOUR GJ (2007) The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity *Periodontol 2000*, 43, 14–40.
- GENCO RJ (1996) Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. *J Periodontol*, 67, 1041-1049.
- GIBSON FC, GENCO CA (2007) *Porphyromonas gingivalis* mediated periodontal disease and atherosclerosis: disparate diseases with commonalities in pathogenesis through TLRs. *Curr Pharm Des*, 13, 3665-3675.
- GOLUB LM, KLEINBERG I (1976) Gingival crevicular fluid: a new diagnostic aid in managing the periodontal patient. *Oral Sci Rev*, 8, 49–61.

- GOR DO, ROSE NR, GREESPAN NS (2003) TH1-TH2: a procrustean paradigm. *Nat Immunol*, 4, 503-505.
- GRECH ED (2003) ABC of interventional cardiology: pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *BMJ*, 326, 1027-1030.
- GRIFFITHS GS (2003) Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000, 31, 32–42.
- GROSSI SG, GENCO RJ, MACHTEI EE (1995) Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol*, 66, 23-29.
- GROSSI SG, ZAMBON JJ, HO AW (1994) Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 65, 260-267.
- GURAV AN (2014) The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J*, 11,1-10.
- HAESMAN PA, WARD A, BARRETT W, SEYMOUR RA, EDWARDS G (1992) Flurbiprofen in human gingival crevicular fluid analyzed by high performance liquid chromatography. *J Periodontal Res*, 25, 88-92.
- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS, GOODSON JM (1983) Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol*, 10, 257–65.
- HAIJSHENGALLIS G, SHARMA A, RUSSELL MW, GENCO RJ (2002) Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol*, 7, 72-78.
- HANCOCK EB, CRAY J, O'LEARY J (1979) Relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation: A clinical and histologic study. *J Periodontol*, 50, 13-18.
- HARRINGTON LE, HATTON RD, MANGAN PR, TURNER H, MURPHY TL, MURPHY KM, WEAVER CT (2005) Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 6, 1123–1132.
- HASHMÍ S, ZENG QT (2006) Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 17(8), 699-706.
- HASHIMOTO M, KADOWAKI T, TSUKUBA T, YAMAMOTO K (2006) Selective proteolysis of apolipoprotein B-100 by Arg-gingipain mediates atherosclerosis progression accelerated by bacterial exposure. *J Biochem*, 140, 713-723.
- HATİPOĞLU H (2010) Potential Factors Which Affect Gingival Crevicular Fluid Sampling Procedures. *EÜ Dişhek Fak Derg*. 31, 69-81.
- HEİTZ-MAYFIELD LJ, TROMBELLI L, HEITZ F, NEEDLEMAN I, MOLES D (2002) A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis *J Clin Periodontol*, 29 Suppl 3, 92-102.

- HIGASHI Y, GOTO C, HIDAKA T (2009) Oral infection-inflammatory pathway: periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 206(2), 604-610.
- HONDA T, AOKI Y, TAKAHASHI N, MAEKAWA T, NAKAJIMA T, ITO H, TABETA K, OKUI T, KAJITA K, DOMON H, YAMAZAKI K (2008) Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Chim Acta*, 395,137–141.
- HOT A, LENIEF V, MIOSSEC P (2012) Combination of IL-17 and TNF α induces a proinflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis*, 71, 768-76.
- HUEBER AJ, ASQUITH DL, MILLER AM, REILLY J, KERR S, LEIPE J, MELENDEZ AJ, MCINNES IB (2010) Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*, 184, 3336–3340.
- IDE M, MCPARTLIN D, COWARD PY, CROOK M, LUMB P, WILSON RF (2003) Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*, 30, 334-340.
- ISHIGAME H, KAKUTA S, NAGAI T, KADOKI M, NAMBU A, KOMIYAMA Y, FUJIKADO N, TANAHASHI Y, AKITSU A, KOTAKI H, SUDO K, NAKAE S, SAKAWA C, IWAKURA Y (2009) Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses *Immunity*, 30:108–119.
- IWAKURA Y, ISHIGAME H, SAIJO S, NAKAE S (2011) Functional specialization of interleukin- 17 family members. *Immunity*, 34,149–162.
- IWAMOTO Y, NISHIMURA F, SOGA Y (2003) Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 74, 1231-1236.
- JANKET SJ, BAIRD AE, CHUANG SK, JONES JA (2003) Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95(5), 559-69.
- JOHNSON RB, WOOD N, SERIO FG (2004) Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*, 75(1), 37-43.
- JOVANOVIC DV, DI BATTISTA JA, MARTEL-PELLETIER J, JOLICOEUR FC, HEY, ZHANG M, MINEAU F, PELLETIER JP (1998) IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α , by human macrophages. *J Immunol*, 160, 3513–3521.
- KAGAMI S, RIZZO HL, KURTZ SE, MILLER LS, BLAUVELT A (2010) IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. *J Immunol*, 185(9), 5453-5462.

- KAVALIPATI N, SHAH J, RAMAKRISHAN A, VASNAWALA H (2015) Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*, 19(5), 554–562
- KHADER SA, GAFFEN SL, KOLLS JK (2009) Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa *Mucosal Immunol*, 2, 403–411.
- KINANE DF, STATHOPOULOU PG, PAPAPANOU PN (2017) Periodontal Diseases *Nature Reviews*, 22, 3, 17038.
- KNOWLES JW, BURGETT FG, NISSLE RR, SHICK RA, MORRISON EC, RAMFJORD SP (1979) Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. *J Periodontol*, 50, 225–233.
- KOENDERS MI, KOLLS JK, OPPERS-WALGREEN B, VAN DEN BERSSELAAR L, JOOSTEN LA, SCHURR JR, SCHWARZENBERGER P, VAN DEN BERG WB, LUBBERTS E (2005) Interleukin-17 receptor deficiency results in impaired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3, 9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 52(10), 3239–3247.
- KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO VK (2009) IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*, 27, 485–517.
- KORNMAN KS, PAGE RC, TONETTI MS (1997) The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*, 14, 33–53.
- KOTAKE S, UDAGAWA N, TAKAHASHI N, MATSUZAKI K, ITOH K, ISHIYAMA S, SAITO S, INOUE K, KAMATANI N, GILLESPIE MT, MARTIN TJ, SUDA T (1999) IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*, 103, 1345–1352.
- KUESTNER RE, TAFT DW, HARAN A, BRANDT CS, BRENDER T, LUM K, HARDER B, OKADA S, OSTRANDER CD, KREINDLER JL, AUJLA SJ, REARDON B, MOORE M, SHEA P, SCHRECKHISE R, BUKOWSKI TR, PRESNELL S, GUERRA-LEWIS P, PARRISH-NOVAK J, ELLSWORTH JL, JASPERS S, LEWIS KE, APPLEBY M, KOLLS JK, RIXON M, WEST JW, GAO Z, LEVIN SD (2007) Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. *J Immunol* 15, 179(8), 5462–5473.
- KURAMITSU HK, KANG IC, QI M (2003) Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases. *J Periodontol*, 74, 85–89.
- KUULA H, SALO T, PIRILA E (2009) Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis *Infect Immun*, 77, 850–859.
- KWEIDER M, LOWE GD, MURRAY GD, KINANE DF, MCGOWAN DA (1993) Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J*, 38, 73–74.

- LAMSTER IB, OSHRAIN RL, GORDON JM (1986) Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol* 1986, 13, 799-804.
- LANG NP, ADLER R, JOSS A, NYMAN S (1990) Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*, 17, 714–721.
- LANG NP, BARTOLD PM (2018) Periodontal health. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S9-S16.
- LANG NP, JOSS A, TONETTI MS (1996) Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol 2000*, 12, 44–48.
- LESTER SR, BAIN JL, JOHNSON RB, SERIO FG (2007) Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *J Periodontol*, 78, 1545–1550.
- LIBBY P (2006) Inflammation and cardiovascular disease mechanism. *Am J Clin Nutr*, 83, 456-460.
- LIBBY P, RIDKER PM, HANSSON GK (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*, 54, 2129-2138.
- LIN AM, RUBIN CJ, KHANDPUR R, WANG JY, RIBLETT M, YALAVARTHI S, VILLANUEVA EC, SHAH P, KAPLAN MJ, BRUCE AT (2011) Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*, 187, 490–500.
- LINDHE J, ATTSTROM R, BJORN AL (1968) Influence of sex hormones on gingival exudate of gingivitis-free female dogs. *J Periodontol Res*, 3, 273.
- LINDHE J, NYMAN S (1984) Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 11, 504–514.
- LINDY O, SUOMALAINEN K, MAKELA M, LINDY S (2008) Statin use is associated with fewer periodontal lesions: a retrospective study. *BMC Oral Health*, 15, 16.
- LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, DE SIMONE G, FERGUSON TB, FLEGAL K, FORD E, FURIE K, GO A, GREENLUND K, HAASE N, HAILPERN S, HO M, HOWARD V, KISSELA B, KITTNER S, LACKLAND D, LISABETH L, MARELLI A, MCDERMOTT M, MEIGS J, MOZAFFARIAN D, NICHOL G, O'DONNELL C, ROGER V, ROSAMOND W, SACCO R, SORLIE P, STAFFORD R, STEINBERGER J, THOM T, WASSERTHIEL-SMOLLER S, WONG N, WYLIE-ROSETT J, HONG Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2009) Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 9(3), 21-181.
- LLOYD-JONES DM, LARSON MG, BEISER A, LEVY D (1999) Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*, 353, 89–92.

- LOCKHART PB, BOLGER AF, PAPAPANOU PN (2012) Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125(20), 2520-2544.
- LOPEZ R, OYARZUN M, NARANJO C, CUMSILLE F, ORTÍZ M, BAEUM V (2002) Coronary heart disease and periodontitis -- a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontol.* ,29(5), 468-73.
- LOSCHÉ W, MARSHAL GJ, APATZIDOU DA, KRAUSE S, KOCHER T, KINANE DF (2005) Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 32, 640-644.
- LÖE H, ANERUD A, BOYSEN H, MORRISON E (1986) Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*, 13(5):431-45.
- LÖE H, HOLM-PEDERSEN P (1965) Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 149, 171-177.
- LÖE H, SILNESS J (1963) Periodontal disease in Pregnancy. I. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, 21, 533-51.
- LÖE H, THEILADE E, JENSEN SB (1965) Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36:177-187.
- LUBBERTS E (2008) IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine*, 41, 84-91.
- MAJESKY MW, DONG XR, HOGLUND V, MAHONEY WM Jr, DAUM G (2011) The adventitia: a dynamic interface containing resident progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 1530-1539.
- MANEL N, UNUTMAZ D, LITMANN DR (2008) The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol*, 9:641-649.
- MARCACCINI AM, NOVAES Jr AB, MESCHIARI CA, SOUZA SL, PALIOTO DB, SORGI CA Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta* ,409, 117-22.
- MALALI E, BASAR I, EMEKLI-ALTURFAN E (2010) Levels of C-reactive protein and protein C in periodontitis patients with and without cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemos Thromb*, 37, 49-54.
- MARON DJ, FAZIO S, LINTON MF (2000) Current perspectives on statins. *Circulation*, 101, 207-213.

- MASADA MP, PEARSSON R, KENNEY JS (1990) Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res*, 25, 156-163.
- MATHERS CD, LONCAR D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3, 442.
- MATICIC M, POLJAK M, KRAMAR B (2000) Proviral HIV-1 DNA in gingival crevicular fluid of HIV-1-infected patients in various stages of HIV disease. *J Dent Res*, 79, 1496-1501.
- MATTILA KJ, NIEMINEN MS, VALTONEN VV (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*, 298,779-781.
- MCLAUGHLIN WS, BALL DE, SEYMOUR RA, KAMALI F, WHITE K (1995) The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, 22, 942-945.
- MCLAUGHLIN WS, LOVAT FM, MACGREGOR IDM (1993) The immediate effects of smoking on gingival fluid flow *J Clin Periodontol*, 20, 448.
- MENNICKENT CS, BRAVO DM, CALVO MC, AVELLO LM (2008) Pleiotropic effects of statins. *Rev Med Chil*, 136, 775-782.
- MITCHELL ME, SIDAWY AN (1998) The pathophysiology of atherosclerosis. *Semin Vasc Surg*, 11, 134-141.
- MÍOSSEC P, KOLLS JK (2012) Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*, 11, 763-76.
- MIOSSEC P, KORN T, KUCHROO VK (2009) Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*, 361(9), 888-98.
- MOSCA L, BARRETT-CONNOR E, WENGER NK (2011) Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*, 124(19), 2145-2154.
- MUNDY G, GARRETT R, HARRIS S, CHAN J, CHEN D, ROSSINI G, BOYCE B, ZHAO M, GUTIERREZ G (1999) Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 286(5446), 1946-1949.
- MUNÍZ FWMG, TAMÍNSKI K, CAVAGNÍ J, CELESTE RK, WEIDLICH P, RÖSING CK (2018) The effect of statins on periodontal treatment-a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Clin Oral Investig*. 22(2), 671-687.
- MURAKAMI S, MEALEY BL, MARIOTTI A, CHAPPLE ILC (2018) Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1:S17-S27.

- MOSSER DM, EDWARDS JP (2008) Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 8, 958–69.
- MOUTSOPOULOS NM, KONKEL J, SARMADI M, ESKAN MA, WILD T, DUTZAN N, ABUSLEME L, ZENOBIA C, HOSUR KB, ABE T, UZEL G, CHEN W, CHAVAKIS T, HOLLAND SM, HAJISHENGALLIS G (2014) Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci Transl Med*, 6, 229-240.
- MONTEBUGNOLI L, SERVIDIO D, MIATON RA, PRATI C, TRICOCI P, MELANDRI, G (2005) Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol*, 32, 188-192.
- MOUTSOPOULOS NM, LIONAKIS MS, HAJISHENGALLIS G (2015b) Inborn errors in immunity: unique natural models to dissect oral immunity. *J Dent Res*, 94,753–8.
- NAGAO M Influence of prosthetic appliances upon the flow of crevicular tissue fluid. I. Relation between crevicular tissue fluid and prosthetic appliances. *Bull Tokyo Med Dent Univ*, 14, 241.
- NAGPAL R, YAMASHIRO Y, IZUMI Y (2015) The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. *Mediators Inflamm*. 793898.
- NIBALI L, D’AIUTO F, GRIFFITHS G, PATEL K, SUVAN J, TONETTI MS (2007) Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case–control study. *J Clin Periodontol*, 34, 931-937.
- O’CONNOR W Jr, KAMANAKA M, BOOTH CJ, TOWN T, NAKAE S, IWAKURA Y, KOLLS JK, FLAVELL RA (2009) A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol*, 10, 603–609.
- OFFENBACHER S (1996) Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*, 1, 821-78.
- OHYAMA H, KATO-KOGOE N, KUHARA A, NISHIMURA F, NAKASHO K, YAMANEGI K, YAMADA N, HATA M, YAMANE J, TERADA N (2009) The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *J Dent Res*, 88, 633–8.
- ONISHI RM, GAFFEN SL (2010) Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 129(3), 311-21.
- OPPENHEIM FG (1970) Preliminary observations on the presence and origin of serum albumin in human saliva. *Helv Odontol Acta*, 14, 10–17.
- ORBAN JE, STALLARD RE (1969) Gingival crevicular fluid: A reliable predictor of gingival health? *J Periodontol*, 40, 231-235.
- OZ SG, FENTOGLU O, KILICARSLAN A (2007) Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia *South Med J*, 100, 686-691.

- ÖZKAVAF A, ARAS H, HURI CB (2001) Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: Sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *J Oral Sci*, 43, 41-48.
- ÖZMERİÇ N, BAL B, BALOŞ K, BERKER E, BULUT Ş (1998) The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis *J Periodontol*, 69, 1299-1304.
- PAGE RC (1998) The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*, 3, 108-120.
- PAGE RC, BECK JD (1997) Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J*, 47(2), 61-87.
- PAGE RC, SCHROEDER HE (1976) Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. *Lab Invest*, 33, 235-249.
- PAPAPANOU PN, LINDHE J (2003) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 6th edn Blackwell, 125-166.
- PASHLEY DH (1976) A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodontal Res*, 11, 121-134.
- PATEL DD, KUCHROO VK (2015) Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity*, 43, 1040-1051.
- PERSSON GR, PETTERSSON T, OHLSSON O, RENVERT S (2005) High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32, 219-224.
- PRABHU A, MICHALOWICZ BS, MATHUR A (1996) Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis *J Periodontol*, 67, 515-522.
- PRESHAW PM (2018) Periodontal Disease Pathogenesis In : Newman Carranza's Clinical Periodontology. 13th ed, Saunders, 434-527.
- PRESHAW PM, TAYLOR JJ (2011) How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*, 38, 60-84.
- PROCHNAU D, LEHMANN M, STRAUBE E, FIGULLA HR, RÖDEL J (2011) Human cytomegalovirus induces MMP-1 and MMP-3 expression in aortic smooth muscle cells. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 58(4), 303-317.
- RENSEN SS, DOEVENDANS PA, VAN EYS GJ (2007) Regulation and characteristics of vascular "smooth muscle cell phenotypic diversity. *Neth Heart J*, 15, 100-108.
- RIDKER PM (2009) C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease *Clin Chem*, 55, 209-215.

- RIZZO M., CAPPELLO F, MARFIL R (2012) Heat-shock protein 60 kDa and atherogenic dyslipidemia in patients with untreated mild periodontitis: a pilot study *Cell Stress Chaperones*, 17, 399-407.
- RUTGER PERSSON G, OHLSSON O, PETTERSSON T, RENVERT S (2003) Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 24(23),2108-2115.
- SADEGHÍ R, SATTARI M, DEHGHAN F, AKBARI S (2018) Interleukin-17 and Interleukin-23 levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic and aggressive periodontitis. *Cent Eur J Immunol*, 43 (1), 76-80.
- SAHINGUR SE, SHARMA A, GENCO RJ, DENARDIN E (2003) Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 74, 329-337.
- SAKELLERÍ D, GOODSON JM, SOCRANSKY SS, KOLOKOTRONÍS A, KONSTANTÍNÍDÍS A (2000) Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol*, 27, 53-60.
- SKAPSKI H, LEHNER T (1976) A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res*, 11, 19-24.
- SANGWAN A, TEWARÍ S, SÍNGH H, SHARMA RK, NARULA SC (2016) Effect of hyperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: statin users versus nonusers. *Eur J Dent*, 10(1), 69-76.
- SCHAEFER AS, RICHTER GM, GROESSNER-SCHREIBER B (2009) Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genet*, 5, e1000378.
- SCHEI O, WAERHAUG J, LÖVDAL A, ARNO A (1959) Alveolar bone loss related to oral hygiene and age *J Periodontol*, 30, 7-16.
- SCHEINKEIN HA, GENCO RJ (1977) Gingival fluid and serum in periodontal disease. I. Quantitative study of immunoglobulins, complement components and other plasma proteins. *J Periodontol*, 48, 772-777.
- SCHEINKEIN HA, LOOS BG (2013) Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol*, 84(4 suppl), 51-69.
- SEKÍNO S, RAMBERG P, LÍNDHE J (2005) The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *J Clin Periodontol*, 32, 182-187.
- SHAKER OG, GHALLAB NA (2012) IL-17 and IL-11 GCF levels in Aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection. *Mediators Inflamm*, 174764.

- SHAHRARA S, PICKENS SR, MANDELIN AM 2nd, KARPUS WJ, HUANG Q, KOLLS JK, POPE RM (2010) IL-17-mediated monocyte migration occurs partially through CC chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 induction. *J Immunol*, 184(8), 4479-87.
- SHIN JH, SHIN DW, NOH M (2009) Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol*, 77, 1835-44.
- SMITH E, PRASAD KM, BUTCHER M, DOBRAIN A, KOLLS JK, LEY K (2010) Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 121, 1746-1755.
- SONG X, HE X, LI X, QIAN Y (2016) The roles and functional mechanisms of interleukin-17 family cytokines in mucosal immunity *Cell Mol Immunol*, 13, 418–431.
- SORENSEN SE, LARSEN IB, JÖRGENSEN KD (1986) Gingival and alveolar bone reaction to marginal fit of subgingival crown margins. *Scand J Dent Res*, 94, 109-114.
- SILNESS J, LOE H (1964) periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, 22, 121-135.
- STATHOPOULOU PG, BUDUNELI N, KINANE DF (2015) Biomarkers for Periodontitis. *Curr Oral Health Rep*, 2, 218–226.
- STRAKHAMMAR JOHANSSON C, RICHTER A, LUNDSTROM A°, THORSTENSSON H, RAV-ALD N (2008) Periodontal conditions in patients with coronary heart disease: a case–control study. *J Clin Periodontol*, 35, 199–205.
- QI Y, FENG W, SONG A, SONG H, YAN S, SUN Q, YANG P (2013) Role of serum IL-23/IL-17 axis in the relationship between periodontitis and coronary heart disease. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 33(2),185-191.
- TAKAHASHI K, AZUMA T, MOTOHIRA H, KINANE DF, KITETSU S (2005) The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 32, 369-374.
- TAKEI HH (2018) Phase I Periodontal Therapy In : Newman Carranza’s Clinical Periodontology. 13th ed, Saunders, p: 2666-2681.
- TAKEICHI O, HABER J, KAWAI T, SMITH DJ, MORO I, TAUBMAN MA (2000) Cytokine profiles of T-lymphocytes from gingival tissues with pathological pocketing. *J Dent Res*,79,1548-1555.
- TAYLOR BA, TOFLER GH, CAREY HM (2006) Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk *J Dent Res*, 85, 74-78.
- TAYLOR PR, ROY S, LEAL SM Jr, SUN Y, HOWELL SJ, COBB BA, LI X, PEARLMAN E (2014) Activation of neutrophils by autocrine IL-17A-IL-17RC interactions during fungal infection is regulated by IL-6, IL-23, RORgammat and dectin-2. *Nat Immunol*, 15, 143–51.

- TELES R, WANG CY (2011) Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis*, 17, 450-461.
- TENENBAUM H, JEHL F, GALLÏON C, DAHAN M (1997) Amoxicilin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*, 24, 804-807.
- TENG YT (2002) Mixed periodontal Th1-Th2 cytokine profile in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-specific osteoprotegerin ligand or RANK-L-mediated alveolar bone destruction in vivo. *Infect Immun*, 70, 5269-5273.
- TONETTI MS, CHAPPLE ILC, JEPSEN S, SANZ M (2015) Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*, 42(Suppl. 16), S1-S4.
- TONETTI MS, GREENWELL H, KORNMAN KS (2018) Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*, 45, Suppl 20, S149-S161.
- TONETTI MS, VAN DYKE TE (2013) Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84, 24-29.
- TONETTI M, D'AIUTO F, NIBALI L, Donald A, Storry C, Parkar M Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356, 911-920.
- TRINDADE SC, GOMES-FILHO IS, MEYER RJ, VALE VC, PUGLIESE L, FREIRE SM (2008) Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* extract and its chromatographic fraction in chronic and aggressive periodontitis. *J Int Acad Periodontol*, 10, 50-58.
- TUOMAINEN AM, JAUHAINEN M, KOVANEN PT, METSO J, PAJU S, PUSSINEN PJ (2008) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apo E-deficient mice. *Microb Pathog*, 44, 111-117.
- UKAI T, MORI Y, ONOYAM M, HARA Y (2001) Immunohistological study of interferon-gamma- and interleukin-4-bearing cells in human periodontitis gingiva. *Arch Oral Biol*, 46, 901-908.
- VAN DYKE TE, VAN WINKELHOFF AJ (2013) Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol*, 84(4 suppl), S1-S7.
- VAN ES T, VAN PUIJVELDE GH, RAMOS OH, SEGERS FM, JOOSTEN LA, VAN DEN BERG WB (2009) Attenuated atherosclerosis upon IL-17R signaling disruption in LDLr deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 388, 261-265.
- VAN HAMBURG JP, ASMAWIDJAJA PS, DAVELAAR N, MUS AM, COLIN EM, HAZES JM, DOLHAIN RJ, LUBBERTS E (2011) Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*, 63, 73-83.

- VERNAL R, DUTZAN N, CHAPARRO A, PUENTE J, VALENZUELA M, GAMONAL J (2005) Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Clin Periodontol.*, 32(4), 383-389.
- VIDAL F, FIGUEREDO CM, CORDOVIL I, FISCHER RG (2009) Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol*, 80, 786-791.
- VOLPE E, SERVANT N, ZOLLINGER R, BOGIATZI SI, HUPEP, BARILLOT E, SOUMELIS V (2008) A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol*, 9, 650-657.
- VON VIETINGHOFF S, LEY K (2008) Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol*, 181, 5183-5188.
- YAMAZAKI K, Honda T, Oda T, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2005; 40: 53-58.
- YAO Z, PAINTER SL, FANSLOW WC, ULRICH D, MACDUFF BM, SPRIGGS MK, ARMITAGE RJ (1995b) Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol*, 155:5483-5486.
- YAZDANYAR A, NEWMAN AB (2009) The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs *Clinics in geriatric medicine*, 25(4), 563-vii.
- YE P, GARVEY PB, ZHANG P, NELSON S, BAGBY G, SUMMER WR, SCHWARZENBERGER P, SHELLITO JE, KOLLS JK (2001) Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 25(3), 335-340.
- YETKİN AY Z, SÜTÇÜ R, USKUN E, BOZKURT FY, BERKER E (2009) The impact of the IL-11:IL-17 ratio on the chronic periodontitis pathogenesis: a preliminary report. *Oral Dis.* 15(1):93-99.
- YUAN S, ZHANG S, ZHUANG Y, ZHANG H, BAI J, HOU Q (2015) Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem*, 36, 2340-2356.
- ZHOU Q, LIAO JK (2009) Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*, 15(5), 467-478.
- ZHU F, WANG Q, GUO C, WANG X, CAO X, SHI Y (2011) IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol*, 141, 152-160.
- ZRIOUAL S, ECOCHARD R, TOURNADRE A, LENIEF V, CAZALIS MA, MIOSSEC P (2009) Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*, 182(5), 3112-3120.

WEAVER CT, ELSON CO, FOUSER LA, KOLLS JK (2013) The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol*, 8, 477–512.

WEINSTEIN E, MANDEL I, SALKIND A, OSHRAIN HI, PAPPAS GD (1967) Studies of gingival fluid. *Periodontics*, 5, 161–166.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2017) Cardiovascular disease. Erişim: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/

WIKNER S, SÖDER PO, FRITHIOFL, WOUTERS F (1990) The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli*. *Arch Oral Biol*, 35(Suppl.), 213–215.

WU Y, DONG G, XIAO W, XIAO E, MIAO F, SYVERSON A (2016) Effect of Aging on Periodontal Inflammation, Microbial Colonization and Disease Susceptibility. *Journal of Dental Research*, 95(4), 460-466.

EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Kalp Hastalığı Olan Kronik Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısı İnterlökün-17 Düzeylerine Etkisi,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hatice Ebru OLGUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Koordinasyon Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Koordinasyon Birimi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Kalp Hastalığı Olan Kronik Periodontitisi Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısı İnterlökin-17 Düzeylerine Etkisi,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Ocak 2018	01
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Ocak 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Ocak 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" 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"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:02/02	Tarih: 16.01.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu 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.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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. Figen ÇOŞKUN	Acil Tıp	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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. Hakan BOYUNAĞA	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. M. Faik ÖZVEREN	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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.Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	
Doç.Dr. Aslı Fahriye CEYLAN IŞIK	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Koroner Kalp Hastalığı Olan Kronik Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısı İnterlökin-17 Düzeylerine Etkisi,								
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU										
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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. Faruk Metin ÇOMU	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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. Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>		
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	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. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Yakup DOĞAN	Fakülte Sekreteri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

OLGU RAPOR FORMU

Ad-Soyad:

Tedaviye Başlama Tarihi:

Telefon No:

Cinsiyet/Yaş:

Dosya No:

TEDAVİ PLANI

1. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların ağız içi muayene ve radyografik değerlendirmelerinin yapılması
2. Hastanın ağız içi klinik ölçümlerinin yapılması

PLAK İNDEKSİ

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

PLAK İNDEKSİ- 3. AY

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

GİNGİVAL İNDEKS

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

GİNGİVAL İNDEKS-3.AY

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

CEP DERİNLİĞİ

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

CEP DERİNLİĞİ-3.AY

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

KLİNİK ATAÇMAN SEVİYESİ

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

KLİNİK ATAÇMAN SEVİYESİ-3.AY

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Vestibül														
Palatinal														
Vestibül														
Lingual														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	34	36	37

1. Hastalardan venöz kan örneklerinin alınması ve serumun ayrılması
2. Dişeti oluğu sıvılarının toplanması
 - Sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerde sağlıklı dişeti bölgesinden,
 - Kronik periodontitis mevcut olan bireylerin periodontal cep mevcut olan 2 bölgesinden toplanacaktır.
3. Hastanın başlangıç tedavisinin yapılması: ultrasonik cihazlar ve kretuar ile detertraj yapılması
4. İkinci randevuda kronik periodontitisli bireylerin periodontal cep mevcut olan bölgelerine steril Gracey küretler ile kök yüzey düzleştirilmesi ve küretaj yapılması, ardından steril saline solusyonu ile bölgenin irrije edilmesi
5. Kontrol seansları:
 - Çalışmaya katılan tüm bireylerin tedavi sonrası 3. ayda kontrolleri yapılacaktır.
 - Kontrol seansında IL-17 serum seviyeleri için venöz kan örnekleri alınacaktır.
 - Kontrol seansında ağız içerisinde aynı bölgelerden dişeti oluğu sıvısı örnekleri toplanacaktır.
 - Kontrol seanslarında periodontal klinik ölçümler tekrarlanacaktır.

DOS toplanan diş/dişler ve bölgesi/bölgeleri:

Toplanan DOS hacimleri:

	TEDAVİ ÖNCESİ	3.AY
1. bölge		
2. bölge		

Kardiyovasküler Öykü:

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Konya’da doğdum. İlk öğrenimimi Naciye Mumcuoğlu İlkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Konya Karatay Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2004 yılında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden lisans derecemi aldım. 2010 yılında “İlaca Bağlı Dişeti Büyümlerinde Epitelyal Mezenşimal Transizyon ve İnsan Dişeti Fibroblastlarında Kollajen Depozisyonunun Bağ Dokusu Büyüme Faktörü ile Düzenlenmesi” başlıklı tez çalışmam ile Boston Üniveritesi Oral Biyoloji Ana Bilim Dalı’nda doktora programını tamamladım. Aynı üniversitede doktora sonrası araştırmacı olarak çalışmalarına devam ettim. 2014 yılında Tübitak 2232 Yurda Dönüş Araştırma Burs Programı kapsamında desteklenen “Th1/Th2/Th17 hücrelerinin ilaca bağlı dişeti büyümlerine olan etkisinin *in vivo* ve *in vitro* bulgularla değerlendirilmesi” isimli projede Hacettepe Üniversitesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Oral Patoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde proje yürütücüsü olarak çalıştım. 2016 yılında Kırıkkale Üniversitesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim. Yabancı dilim İngilizcedir.