

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SAĞLIKLI, GİNGİVİTİS VE PERİODONTİTİS
HASTALARINDA DİŞETİ OLUĞU SIVISI SOLUBLE CD 163,
İTERLÖKİN-1 BETA, İTERLÖKİN-10 SEVİYELERİNİN
İNCELENMESİ**

Kübra KASIM

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU

KONYA-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SAĞLIKLI, GİNGİVİTİS VE PERİODONTİTİS
HASTALARINDA DİŞETİ OLUĞU SIVISI SOLUBLE CD 163,
İTERLÖKİN-1 BETA, İTERLÖKİN-10 SEVİYELERİNİN
İNCELENMESİ**

Kübra KASIM

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18102036
proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

i. ÖNSÖZ

Tüm eğitim hayatım boyunca destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen, büyük özveri ve fedakarlıkta bulunan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip babam Fazlı KASIM'a annem Gülşen KASIM'a, ve canım kardeşlerim Yusuf KASIM ve Emirhan KASIM'a,

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde olduğu kadar, uzmanlık eğitimim boyunca benimle tüm bilimsel tecrübesini paylaşan, hiçbir konuda desteğini benden esirgemeyen, her durumda sabırla bana güler yüzünü gösteren uzmanlık danışmanım Sayın Prof. Dr.Tamer ATAÖĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği geçen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sema S. HAKKI'ya, Sayın Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Mihtikar GÜRSEL'e,

Tezimi yazma aşamasında her zaman yardımcı olan, desteğini hiç esirgemeyen, tüm zor anlarımda yanımda olan dostum Sina TAGHIZADEH'e,

Uzmanlık eğitimimin başında sonuna kadar beraber olduğumuz Elif MUTAFCILAR'a, Meltem EYİCİ'ye, Gözde KOŞUN'a, Sefa AYDINDOĞAN'a, Semih VELİOĞLU'na,

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Sayın Yrd.Doç. Dr. Kazım KÖREZ'e,

Tezimin laboratuvar incelemelerinde bana yardımcı olan Niyazi DÜNDAR'a,

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne;

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

i. ÖNSÖZ	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kronik Periodontitis	1
1.2. Periodontal ve Gingival Sağlık	3
1.3. Biyofilm İle İlişkili Gingivitis	4
1.4. Biyofilm İle İlişkili Olmayan Gingivitis	5
1.5. Periodontitis.....	5
1.5.1. Periodontitis Evreleri (Grading)	6
1.5.2. Periodontitis Derecesi (Staging)	8
1.6. Periodontal Hastalıklarda Patogenez	10
1.7. Sitokinler	12
1.7.1. IL-1	13
1.7.2. IL-10	14
1.7.3. Soluble CD 163.....	15
1.8. Dişeti Oluğu Sıvısı.....	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. Klinik Periodontal Değerlendirme.....	19
2.1.1. Sondlama Cep Derinliği.....	19
2.1.2. Klinik Ataşman Seviyesi.....	20
2.1.3. Plak İndeksi (Silness ve Loe 1964).....	20
2.1.4. Gingival İndeks (Loe ve Silness 1963).....	20
2.2. Çalışma Grupları.....	21
2.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	21
2.4. DOS IL-1 β , IL-10, sCD163 düzeylerinin Belirlenmesi	22

2.4.1. DOS IL-1 β Analizi.....	22
2.4.2. DOS IL-10 Analizi.....	23
2.4.3. DOS sCD163 Analizi.....	23
2.5. Verilerin İstatiksel Analizi.....	24
3. BULGULAR	25
3.1. Demografik Bulgular	25
3.2. Tüm Ağız Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	25
3.3. DOS Hacmi Ölçümlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	26
3.4. DOS IL-1 β , IL-10 ve sCD163 Düzeyleri	26
3.5. DOS Hacmi ve Klinik Parametreler Arasındaki İlişkiler	29
3.6. DOS IL-1 β , IL-10 ve sCD163 Düzeyleri ve Klinik Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	30
3.7. Sitokin ve DOS Hacmi Arasındaki İlişkiler	30
3.8. IL-1 β /IL-10 Oranın Gruplar Arası Karşılaştırılması	31
4. TARTIŞMA	32
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	38
6. KAYNAKLAR.....	39
7. EKLER.....	44
8. ÖZGEÇMİŞ.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP: *American Academy of Periodontology*

A. actinomycetemcomitans: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

A. naeslundii: *Actinomyces naeslundii*

ANOVA: Tek Yönlü Varyans Analizi

A. viscosus: *Actinomyces viscosus*

C: *Celsius*

C. rectus: *Campylobacter rectus*

CD: Cluster of Differentiation

CRP: C Reaktif Protein

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

E. corrodens: *Eikenella corrodens*

EFP: *European Federation of Periodontology*

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

F. nucleatum: *Fusobacterium nucleatum*

G: Gingivitis

GCF: *Gingival Crevicular Fluid*

GI: Gingival İndeks

H: *Healthy*

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

Hp: Haptoglobulin

HRP: *Horseradish Peroxidase*

ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule-1*

IFN- γ : İnterferon gama

IL: İnterlökin

IL-1Ra: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IL-36Ra: İnterlökin 36 reseptör antagonisti
KAS: Klinik Ataçman Seviyesi
LPS: Lipopolisakkarit
max: maksimum
min: minimum
MMP-3: Matriks metalloproteinaz 3
ng: nanogram
NK: Natural Killer
nm: nanometre
mm: milimetre
Ort: Ortalama
P: Periodontitis
p: Anlamlılık değeri
PBS: *Phosphate Buffer Saline*
PCT: Prokalsitonin
PI: Plak İndeksi
P. gingivalis: *Porphyromonas gingivalis*
P. intermedia: *Prevotella intermedia*
P. micros: *Peptostreptococcus micros*
r: Spearman's korelasyon katsayısı
RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa
SCD: Sondlama Cep Derinliği
sCD163 : Soluble Cluster of Differentiation 163
sec: *second*
S. mitis: *Streptococcus mitis*

S. sangius: *Streptococcus sangius*

SS: Standart Sapma

T_{Reg}: Düzenleyici T hücreleri

T_h: Yardımcı T hücreleri

T. denticola: *Treponema denticola*

T. forsythia: *Tanerella forsythia*

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

Total mik.: Total miktar

V. parvula: *Veillonella parvula*



ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Sağlıklı, Gingivitis ve Periodontitis Hastalarında Dişeti Oluğu Sıvısı Soluble CD 163, İnterlökin-1 beta, İnterlökin-10 Seviyelerinin İncelenmesi

Kübra KASIM

Periodontoloji Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2019

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı bireylerde, gingivitisli ve periodontitisli hastalarda, soluble CD163 (sCD163), interlökin 1 beta (IL-1 β) ve interlökin 10 (IL-10) dişeti oluğu sıvısı (DOS) düzeylerinin belirlenmesidir. Bu çalışma sCD163 düzeylerinin periodontitisli ve gingivitisli hastalarda, sağlıklı bireylerde değerlendirildiği ilk araştırmadır.

Çalışmaya, sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen Selçuk Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine gelen 80 gönüllü birey katıldı. Klinik periodontal parametreler; Plak indeksi, Gingival indeks, Sondlama cep derinliği ve Klinik ataçman düzeyi kaydedildi ve klinik ve radyografik olarak tanı konan hastalar çalışma gruplarına ayrıldı [25 sağlıklı (S), 25 gingivitisli (G), 30 periodontitis (P)]. Dişeti oluğu sıvısı toplandı ve deneyler yapılmaya kadar -80°C'de saklandı. DOS'da IL-1 β , IL-10 ve sCD163 seviyeleri ELISA kullanılarak belirlendi.

DOS sCD163 seviyeleri P grubunda H grubuna göre daha yüksek bulundu ($p < 0.0167$), ancak P ve G grubu arasında fark yoktu ($p > 0.05$). DOS IL-1 β düzeyleri P grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). DOS IL-10 düzeyleri çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$), ancak periodontitis hastalarında IL-1 β /IL-10 oranı gingivitisli hastalardan ve sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, periodontitis hastalarında DOS sCD163 seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Fagositlerin hücre zarlarında bulunan bu "çöpcü reseptör" seviyesindeki artış, periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynadığına dair delil olabilir.

Anahtar Sözcükler: Dişeti oluğu sıvısı; periodontitis; sitokin

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
FACULTY OF DENTISTRY

Gingival crevicular fluid soluble CD163, interleukin-1 beta, interleukin-10 levels in periodontal health and in patients with gingivitis, periodontitis

Kübra KASIM

Department of Periodontology

SPECIALIST THESIS/KONYA-2019

The aim of this study was to determine gingival crevicular fluid (GCF) levels of soluble CD163 (sCD163), interleukin 1 beta (IL-1 β) and interleukin 10 (IL-10) in healthy individuals and in patients with gingivitis and periodontitis. This is the first study in which GCF sCD163 levels were assessed in periodontitis and gingivitis patients and in healthy individuals.

Systemically healthy and non-smoker 80 volunteer patients from Selçuk University, Periodontology department clinic participated in this study. Clinical periodontal parameters; Plaque index, Gingival index, Probing pocket depth and Clinical attachment level were recorded, and clinically and radiographically diagnosed patients were attended to study groups [25 healthy (H), 25 gingivitis (G), 30 periodontitis (P)]. GCF samples were collected and were stored in -80°C until assay. IL-1 β , IL-10 and sCD163 levels in GCF were assessed by using ELISA.

Increased GCF sCD163 levels were found in P when compared to H ($p < 0.0167$), but there was no significant difference between P and G ($p > 0.05$). GCF IL-1 β levels were significantly higher in P than the other groups ($p < 0.001$). GCF IL-10 levels were not significantly different between study groups ($p > 0.05$), however, IL-1 β /IL-10 ratio was significantly higher in periodontitis patients than gingivitis patients and healthy individuals ($p < 0.001$).

The results of this study demonstrated higher GCF sCD163 levels in periodontitis. In conclusion, the increased levels of this “scavenger receptor” on cell membranes of phagocytes may be an evidence that it may be an important mediator in the pathogenesis of periodontitis.

Key Words: Cytokine; gingival crevicular fluid; periodontitis

1. GİRİŞ

Periodontitis, diş yüzeylerinde biyofilm içinde bulunan bakterilerin neden olduğu diş destek dokularında yıkımla sonuçlanan oldukça yaygın bir enflamatuar hastalıktır (Socransky ve ark 1998). Periodontitisin ilerlemesi; genetik, genel sağlık, sigara içme alışkanlığı, diyet ve diğer çevresel etkenler dahil olmak üzere birçok faktör tarafından modüle edilen konak yanıtı ile belirlenir (Bartold ve Van Dyke 2013). Periodontitis geliştiğinde konak proteolitik enzimleri periodontal dokuların yıkımına sebep olur (Ebersole ve Taubman 1994). Enflamatuar sürecin yıkıcı kapasitesi bireyler arasında önemli farklılıklar gösterse de, periodontitis kaçınılmaz olarak diş destekleyici dokuların kaybı, ceplerin oluşumu ve cep epitelinin ülserasyonu ile sonuçlanır. Cep epitelinin ülserasyonu oral bakterilerin çiğneme ve oral hijyen işlemleri sırasında dolaşıma girmesine sebep olur (Forner ve ark 2006). Hastalık çocuklukta veya ergenlikte başlayabilir, fakat genellikle yetişkinliğin erken döneminde ve bazen sonraki yıllarda görülür (Kassebaum ve ark 2014). Periodontitis bazı dişleri, diş yüzeylerini veya tüm dentisyonu etkileyebilir ve aynı interdental boşluğu paylaşan komşu bir dişte çok düşük bir seviyede yıkıma sebep olurken, diğer dişte daha fazla yıkım olabilir (Slots 2017).

Periodontal hastalıklar günümüze kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Uluslararası Periodontoloji Workshop'unda 1999 yılında kabul edilen sınıflama (Armitage 1999), Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından 2017 yılında yapılan çalışmalar sonucunda terkedilmiş ve yeni bir periodontal hastalık sınıflaması yapılmıştır (G. Caton ve ark 2018). Yeni sınıflamada kronik ve agresif periodontitis bulunmamaktadır.

1.1. Kronik Periodontitis

Periodontal hastalık, diş ve dişeti üzerinde oluşan mikrobiyal bir biyofilm olan diş plağındaki bakteriler tarafından başlatılan dişetin lokalize iltihabı olan gingivitis ile başlar. Kronik periodontitis tedavi edilmeyen dişeti iltihabının sonucunda oluşur ve hastalığın ayırt edici özelliği olan ve sonunda diş kaybına yol açabilen derin periodontal cepler mevcuttur. Dişin etrafındaki destekleyici kemikte, periodontal ligamentte kayıp söz konusudur ve ataşman kaybı vardır (Kinane ve ark

2017). Kronik periodontitis, 32 dişin 10'dan fazlasını etkilediğinde generalize kronik periodontitis olarak, daha az diş söz konusu olduğunda lokalize kronik periodontitis olarak adlandırılır (Flemmig 1999). Gingivitis ve kronik periodontitis diş plağının mikrobiyal biyofilmiyle başlatılıp sürdürülmesine rağmen, genetik ve çevresel faktörler hastalık oranını etkiler. Sigara içme kronik periodontitisin ilerlemesinde büyük bir risk faktörüdür (Nociti Jr ve ark 2015). Sigara içenlerin periodontal durumu daha kötüdür ve sigara içmeyenlere göre daha şiddetli diş kaybı yaşarlar. İleriye dönük çalışmalar sigara içen kişilerde kronik periodontitis ve diş kaybının daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir ve tedavi çalışmaları sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde hem cerrahisiz hem de cerrahi periodontal tedavinin daha başarısız sonuçları olduğunu göstermiştir (Kinane ve ark 2006). Periodontal hastalık, vücudun genel enflamatuar yüküne, diabetes mellitus ve ateroskleroz gibi hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunabilir (Khader ve ark 2006). Periodontitis erişkinlerde sık görülür, ancak çocuklar ve adolesanlar arasında da görülebilir.

Kronik periodontitise neden olan bakteriler; *P.gingivalis*, *T.forsythia*, *P.intermedia*, *C.rectus*, *E.corrodens*, *F.nucleatum*, *A.actinocyetemcomitans*, *P.micros* ve *T.denticola* olarak yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca ataşman kaybının şiddetli olduğu alanlarda *C.rectus*, *P.gingivalis*, *F.nucleatum*, *P.intermedia* daha fazla bulunmuştur (Clarke ve Hirsch 1995).

Periodontitis, C-reaktif protein ve proenflamatuar sitokin seviyelerinin yükselmesiyle karakterize vücutta artan iltihaplanma ile ilişkilendirilmiştir (Khan ve ark 2015). Periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar arasında nedensel ilişkiler kurulmamasına rağmen, periodontitis ile diyabet, akciğer hastalıkları, osteoporoz, kronik ateroskleroz, felç ve istenmeyen gebelik sonuçları gibi genel hastalıklar arasındaki ilişkiler tanımlanmıştır (Kuo ve ark 2008).

Periodontal hastalıkların 2017 yılında yapılan yeni sınıflamasına göre; periodontal ve gingival sağlık, biyofilm tarafından indüklenen gingivitis, biyofilm tarafından indüklenmeyen gingivitis periodontitis ise dört evre (evre I, II, III, IV) ve 3 sınıf (sınıf A, B, C) olarak sınıflandırılmıştır (Tonetti ve ark 2018).

1.2. Periodontal ve Gingival Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre periodontal sağlık; bir bireyin normal çalışmasına izin veren ve geçmişte herhangi bir hastalığa sahip olmamış ve bu hastalıklara bağlı sonuç göstermeyen, iltihaplı periodontal hastalıktan uzak bir durum olarak tanımlanmaktadır. Periodontal sağlığın daha pratik bir tanımı, enflamatuvar periodontal. hastalığın olmadığı bir durum olarak yapılabilir. Bu durum klinik olarak değerlendirildiğinde gingivitis veya periodontitis. ile ilişkili enflamasyonun olmamasının, periodontal sağlığın tanımlanması. için ön şart olduğu anlamına gelmektedir. Sağlık hem histolojik hem de klinik düzeyde değerlendirilebilir. Periodontal sağlık; bozulmamış periodonsiyum varlığında gingival sağlık ve azalmış periodonsiyum varlığında gingival sağlık olarak iki grupta incelenir. Azalmış periodonsiyum üzerine gingival sağlık; stabil periodontitis ve non-periodontitis hastalar olarak ikiye ayrılır. Stabil periodontitis; periodontitisin tedavi edildiği, sondlamada kanama, eritem, ödem, derin ceplerin olmadığı, ancak ataçman kaybı ve kemik kaybının olduğu durumu ifade eder. Non-periodontitis bireyler ise dişeti çekilmesi olan ve kron boyu yükseltmesi yapılan kişileri içerir (Chapple ve ark 2018). Periodontal sağlık klinikte çok fazla görülebilecek bir durum değildir, ancak nadir olarak görülebilir. Periodontal ve gingival sağlık durumunda sondlamada kanama, dişetinde püy, ödem, renk değişikliği yoktur ve sondlama cep derinliği (<3mm) olacak şekildedir. Klinik olarak sağlıklı terimi, dişeti oluşu sıvısında enflamatuvar belirteçler gibi klinik enflamasyon göstergelerinin yokluğunu veya çok düşük seviyesini gösteren dokuyu belirtmektedir (Lang ve Bartold 2018). Periodontal sağlığın belirleyicileri, mikrobiyolojik, konak ve çevre olmak üzere 3 ana kategoriye ayrılır.

İltihaplanmamış periodontal dokuya sahip dişlerde, diş hareketliliğini periodontal doku desteği ve periodontal ligament aralığının genişliği belirler. Klinik olarak sağlıklı bir durumda, periodontal ligament aralığının genişlemesiyle ilişkili artan diş hareketliliği büyük olasılıkla oklüzal travma sonucudur. Ayrıca artmış diş hareketliliği; azalmış ancak iltihap olmayan periodonsiyuma sahip dişlerde de görülebilir. Bütün faktörler elimine edildiğinde sağlıklı periodonsiyuma sahip dişlerde mobilite mevcut değildir (Mariotti ve Hefti 2015).

1.3. Biyofilm İle İlişkili Gingivitis

Gingivitis; dişler üzerinde dental biyofilm birikimi ile başlayan, dişetinde kızarıklık, sondlama sonrasında veya spontan kanamanın, dişeti oluğu sıvısında artışın, dişetinde ödemin olduğu, radyografik kemik kaybının olmadığı periodontal bir hastalıktır. Sondlamada kanama ve dişeti oluğu sıvısı artışı hastalığın en erken iki bulgusudur (Huang ve ark 2016). Gingivitis şiddetine bağlı olarak üçe ayrılır. Dişetlerindeki kanama alanların %10'unda mevcutsa hafif gingivitis, %10-30 arasında orta düzeyde gingivitis, %30'undan daha fazlasını etkiliyorsa şiddetli gingivitis olarak tanımlanır. Gingivitis oral hijyen işlemleri uygulandığında geri dönüşümü olan iltihabi bir süreçtir. Ancak kronik dişeti iltihabı geri dönüşümsüz periodontitise aşamasına geçerek sonuçta diş kaybına yol açabilir (Sheiham 1997). Ayrıca, düşük düzeyde bakteri kaynaklı gingival enflamasyon iltihap belirteçlerinde artışa neden olabilir (Eberhard ve ark 2013). Dental plak birikimi ve mikrobiyal bileşimindeki değişiklikler gingivitisin ana nedenlerinden ikisi olarak kabul edilir, bu nedenle plağı kontrol etmek ve dişeti iltihabını önlemek için ağız hijyeni uygulamaları gereklidir (Haraszthy ve ark 2010). Gingival enflamasyon tipik olarak vestibül ve lingual papillayı birleştiren, arayüzeyde "col" bölgesinden başlar. Temas noktası altındaki bu alan erişilemeyen bir bölgedir ve plak eliminasyonu diğer diş bölgelerine göre daha zor olmaktadır (Schätzle ve ark 2003). Gingivitis, çocuklar ve adolesanlar arasında periodontal hastalıkların en yaygın şeklidir. Çocukluktan ergenliğe kadar insidansı, şiddeti artar ve 11-13 yaşlarında en fazla %80'lik bir prevalansa ulaşır (Dibart 1997).

Gingivitis; başlangıç, erken ve yerleşik lezyon olmak üzere 3 aşamada meydana gelir. Başlangıç lezyonu; 2-4 günlük plak birikimi sonucu ortaya çıkar ve dişeti oluğu sıvısı klinik olarak artmıştır. Bağlantı epitelinin altında polimorfonükleer lökositlerde artış meydana gelir. Erken lezyon; 4-7 günlük plak birikimi sonrası oluşur ve başlangıç lezyonunun devamıdır. Klinik olarak dişetleri eritemli ve sondlamada kanama mevcuttur. Bağ dokusu içerisinde yoğun lenfoid hücre artışı söz konusudur. Klinik semptomlar bu aşamada görülür. Yerleşik lezyon; kronik gingivitis olarak adlandırılır ve 2-3 haftalık plak birikimi sonucu oluşur. Bağ dokusunda hakim olan hücreler plazma hücreleridir. Dişetinde renk, boyut ve yapısal değişiklikler mevcuttur (Davis ve ark 2013). Gingivitise gram pozitif ve gram negatif

bakteriler neden olmaktadır. Gram (+) bakteriler; S.sanguis, S.mitis, A.viscosus, A.naeslundi ve P.micros; gram (-) bakteriler; F.nucleatum, P.intermedia, V.parvula, Haemophilus ve Campylobacter türleri yer alır (Slots ve Genco 1979).

Gingivitise çeşitli faktörler sebep olabilir. Lokal faktörler; plağın kaldırılmasına engel olan, belirli bir bölgede plağın birikmesine sebep olan ve oral hijyen işlemlerinin yetersiz olması sonucu artan plak birikimine sebep olur. Dental plağın birikmesine sebep olan lokal faktörler, dişeti kenarı sınırlarında ve apikalinde plak birikimini kolaylaştırır, biyofilmin yapışmasını ve olgunlaşmasını sağlar ve mekanik plak temizliğini zorlaştırır. Tükürük akışı ve kalitesindeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan, diş yüzeylerinin temizliğinin azalmasına neden olan ağız kuruluğu, dental plağın uzaklaştırılmasını zorlaştırır ve dişeti iltihabının artmasına sebep olur. Sistemik risk veya modifiye edici faktörler, bir bireyde mevcut olan diş plağına karşı immün enflamatuvar yanıtı olumsuz yönde etkileyen ve şiddetli iltihaplanma ile sonuçlanmasına sebep olan durumlardır. Sigara, diabet, şiddetli C vitamini eksikliği, endokrin salgıyı etkileyen ve tükürük akışını azaltan ilaçlar, puberte, hamilelik, oral kontraseptifler, menstürel siklus, hematolojik rahatsızlıklar gingiviti etkileyen sistemik durumlardır (Chapple ve ark 2018).

1.4. Biyofilm İle İlişkili Olmayan Gingivitis

Ağız sağlığı ve sistemik sağlık birbirleriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Biyofilm ile ilişkisiz gingival durumlar plaktan kaynaklanmayan ve genellikle plak uzaklaştırıldıktan sonra çözülmeyen çeşitli durumlardır. Bu hastalıklar; herediter gingival fibromatozis, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, kontakt alerji, plazma hücreli gingivitis, eritema multiforme, pemfigus vulgaris, pemfigoid, liken planus, lupus eritematozus, Crohn hastalığı, sarkoidoz, epulis, periferik dev hücreli granüloma, dişetlerindeki maling durumlar, vitamin C yetersizliği, travmatik lezyonlar, fiziksel, kimyasal ve termal yaralanmalar, gingival pigmentasyon gibi sistemik durumlardır (Chapple ve ark 2018).

1.5. Periodontitis

Periodontitis, ilerleyen ataçman kaybına neden olan ve sonunda diş kaybıyla sonuçlanan, geri dönüşümsüz doku yıkımı ile karakterizedir (Tonetti ve ark 2015). Periodontitis, disbiyotik biyofilm ile ilişkili ve diş destek dokularının kademeli

olarak yıkımı ile karakterize, kronik, çok faktörlü enflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca özellikleri, klinik ataçman kaybı ile ortaya çıkan periodontal doku desteği kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep varlığı ve dişeti kanamasıdır. (Papapanou ve ark 2018). Hastalığın patofizyolojisi; marjinal periodontal ligament liflerinin yıkımına sebep olan konak kaynaklı proteinazların aktivasyonu ve yıkımın sonucunda bağlantı epitelinin apikal göçü ve bakteriyel biyofilmin apikale yayılması ile karakterizedir. (Tonetti ve ark 2018).

1.5.1. Periodontitis Evreleri (Grading)

Çizelge 1.1. 2017 yılında yapılan periodontal sınıflama(Papapanou et al. 2018).

Periodontitis Evreleri		Evre I Hafif Periodontitis	Evre II Orta Periodontitis	Evre III Şiddetli Periodontitis	Evre IV Şiddetli periodontitis
Şiddet	En fazla kayıp olan alandaki interdental klinik ataçman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal Üçlü (%15-%33)	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok		Periodontal kaynaklı diş kaybı ≤ 4 diş	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≥ 5 diş
Kompleks oluşu	Lokal (SD: Sondlama derinliği)	Max.SD≤4mm Genelde horizontal kemik kaybı	Max.SD≤ 5mm Genelde horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: • SD≥ 6mm • Vertikal kemik kaybı ≥ 3 • Furka tutulumu Sınıf II veya III • Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak: • Çiğneme disfonksiyonu • Sekonder oklüzal travma (mobilitate derecesi≥2) • Şiddetli kret defekti • Bite kollaps, drifting, flaring • 20 den az kalan diş (10 karşıt çift)
Boyut ve yayılım	Tamamlayıcı olarak evreye ekle	Lokalize (<%30) Generalize Molar-keser dağılımı			

Evre I Periodontitis

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki aşamadır ve ataçman kaybının erken aşamalarıdır. Ataçman kaybı 1-2 mm., radyografik kemik kaybı koronal üçlüde %15'den az ve periodontitise bağlı diş kaybı bulunmamaktadır. Sondlamada cep derinliği 4 mm veya daha az ve çoğunlukla horizontal kemik kaybı mevcuttur. Evre I periodontitisli hastalarda disbiyotik biyofilmin uzaklaştırılmamasına bağlı olarak periodontitis başlar. Erken yaşlarda bir dereceye kadar klinik ataçman kaybı hastalara gösterilirse, bu hastalarda hastalığın

başlangıcına karşı duyarlılığı arttırmış olabiliriz. Hastalığın erken teşhisi, sığ lezyonlarda geleneksel biyofilm uzaklaştırılması ve oral hijyen işlemlerinin düzeltilmesiyle hastalık kontrol altına alınabilir. Genel diş hekimliğinde erken tanının zor olabileceği kabul edilmektedir. Erken klinik ataçman kaybını tahmin etmek için periodontal sondlama periodontitisi tanımlamak için mevcut altın standart olarak kabul edilir. Tükürük ve dişeti oluğu sıvısı belirteçlerinin değerlendirilmesi evre I periodontitisin teşhis edilmesini kolaylaştırır (Tonetti ve ark 2018).

Evre II Periodontitis

Evre II periodontitis, klinik periodontal muayenenin sonucunda periodontitisin diş destek dokularına verdiği karakteristik hasarları tanımladığı yerleşik periodontitisi ifade eder. Ataçman kaybı 3-4 mm., radyografik kemik kaybı %15-33 arasında ve periodontitise bağlı diş kaybı bulunmamaktadır. Sondlamada cep derinliği 5 mm veya daha az ve çoğunlukla horizontal kemik kaybı mevcuttur. Bununla birlikte, hastalık sürecinin bu aşamasında düzenli kişisel ve profesyonel bakteriyel uzaklaştırmayı içeren standart tedavi prensiplerinin uygulanması ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması gerekmektedir ve birçok vaka için tedavi zor olmamaktadır. Evre II periodontitis hastalarının standart tedavi prensiplerine verdiği yanıtın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi esastır ve belirli hastalar için daha yoğun tedaviye ihtiyaç olmaktadır (Tonetti ve ark 2018).

Evre III Periodontitis

Evre III periodontitiste, epitelyal ataçmanda ciddi hasar oluşmuştur ve ileri tedavi yapılmadığında diş kaybı olabilir. Ataçman kaybı 5 mm.'den daha fazladır ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır. Periodontal kaynaklı diş kaybı sayısı 4 veya daha azdır. Sondlama cep derinliği 6 mm veya daha fazla, vertikal kemik kaybı 3 mm veya daha fazla, sınıf 2 veya 3 furkasyon problemi mevcuttur. Orta seviyede alveolar sırt defektleri mevcuttur. Bu aşamada kökün orta kısmına kadar uzanan derin kemikiçi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, periodontal kaynaklı diş kaybı, lokalize alveolar sırt defektleri mevcuttur. Bu durum implant cerrahisi sırasında komplikasyonlar yaratabilir. Diş kaybı olmasına rağmen çiğneme işlevi korunur ve periodontitis tedavisi kompleks işlemleri gerektirmez (Tonetti ve ark 2018).

Evre IV Periodontitis

Evre IV periodontitisde, periodontal dokularda ciddi hasar mevcuttur. Destek dokulardaki yıkıma bağlı olarak diş kaybı meydana gelir ve bu da çiğneme fonksiyonunun kaybına yol açar. Periodontitisin uygun şekilde kontrol edilememesi durumunda diş kaybı olabilir. Ataçman kaybı 5mm'den daha fazladır ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal kısmına kadar uzanır. Periodontal kaynaklı diş kaybı 5 veya daha fazla sayıdadır. Evre III periodontitise ek olarak çiğneme disfonksiyonu mevcuttur ve dişlerde sekonder oklüzal travmaya bağlı sınıf 2 veya daha fazla mobilite mevcuttur. Alveolar sırt defektleri , dişlerde flaring vardır ve kalan diş sayısı 20' den daha azdır (Tonetti ve ark 2018).

1.5.2. Periodontitis Derecesi (Staging)

Çizelge 1.2. 2017 yılında yapılan periodontal sınıflama(Papapanou et al. 2018).

Periodontitis Derecesi			Derece A: Yavaş hızda ilerleme	Derece B: Orta hızda ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Primer kriter	Direkt ilerleme kanıtı	Longitudinal data (radyolojik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı)	Son 5 yıl içinde kayıp yok	<2mm Son 5 yıl içinde	≥2mm Son 5 yıl içinde
	İndirekt progresyon kanıtı	% Kemik kaybı/yaş	< 0.25	0.25-1	> 1
		Fenotip	Düşük düzeyde yıkımı an fazla biyofilm birikintileri	Biyofilmle uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım: Hızlı progresyon ve/veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller (örn. Molar-keser paterni, standart tedaviye beklenen yanıtın olmaması)
Dereceyi modifiye ediciler	Risk faktörleri	Sigara	-	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diyabet	-	HbA1c<7	HbA1c≥7
Periodontitisin sistemik etki riski	İnflamatuar yük	High sensitivity CRP (hsCRP)	< 1 mg/L	1-3 mg/L	> 3 mg/L

Tanıdaki evreye bakılmaksızın periodontitis bireylerde farklı hızlarda ilerleyebilir ve genel sağlığı veya sistemik hastalığı etkileyebilir veya etkilemeyebilir. Son yıllarda, doğrulanmış risk değerlendirme araçları ve bireysel risk faktörlerinin varlığı, dişlerin kaybı ile ilişkilendirilerek, periodontitis ilerlemesi

ve diş kaybı riskini tahmin etmenin mümkün olduğunu gösterilmiştir (Tonetti ve ark 2018).

Geçmişte, periodontitis ilerleme oranının yüksek olduğu özel periodontitis formları tanımlanmıştır ve yaşamın erken dönemlerinde daha ciddi tahribatla ortaya çıkarak sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir (Tonetti ve Mombelli 1999). Sigara, diyabet gibi bilinen risk faktörleri periodontitisin ilerleme hızını etkiler ve sonuç olarak bir aşamadan diğerine geçişi hızlandırabilir. Obezite gibi ortaya çıkan risk faktörleri, spesifik genetik faktörler, fiziksel aktivite veya beslenme hastalığının ilerlemesine sebep olur. Kolay bir tanımlamanın ortaya çıkmakta olan risk faktörlerine adapte olmasını sağlamak için esnek bir yaklaşım oluşturulması gerekir. Bu kavram klinik açıdan pratik ve risk değerlendirme araçlarında son derece hassas veya nispeten dirençli bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır. Bu yaklaşım sonucunda, hastanın yaşı ile bölünmüş kök uzunluğu yüzdesinde radyografik kemik kaybını ölçerek hastanın yaşına göre kemik kaybı değerlendirilmiştir. Daha yakın zamanlarda, bir bireyin klinik ataçman kaybının şiddeti, yaş ile karşılaştırılmıştır (Billings ve ark 2018).

Derece A periodontitis hastalarında; hastalık yavaş ilerleme hızına sahiptir, kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 0.25'ten küçük, fazla miktarda biyofilm olmasına rağmen düşük seviyede kemik yıkımı vardır. Modifiye edici faktörler; hastalarda sigara kullanımı yoktur, glisemik indeksi normaldir ve diabetik belirtiler yoktur.

Derece B periodontitis hastalarında; orta derecede ilerleme hızına sahiptir, kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 0.25 ile 1 arasındadır, biyofilm birikimine bağlı olarak kemik yıkımı mevcuttur. Modifiye edici faktörler; günde 10'dan az sigara kullanımı vardır, diabet hastalarında HbA1c 7'den düşüktür.

Derece C periodontitis hastalarında; hızlı ilerleyen kemik yıkımı mevcuttur, kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 1'den büyüktür. Modifiye edici faktörler; günlük sigara kullanımı 10'dan daha büyüktür ve diabet hastalarında HbA1c 7'den büyüktür (Tonetti ve ark 2018).

1.6. Periodontal Hastalıklarda Patogenez

Patojenik bir biyofilm periodontitisin oluşması için gerekli bir önkoşuldur; ancak başlı başına hastalığa neden olmak için yeterli değildir. Hastalık, biyofilm ve enflamasyona karşı savunma sistemi arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır ve periodontal doku hasarının % 80'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (Grossi ve ark 1994). Periodontitise neden olan faktörlerin bir kısmı genetik, bir kısmıda değiştirilebilir özelliكتedir. Periodontitisin oluşması ve yayılması için komplike olan hasta davranışları, ilaçlar veya çevresel faktörler gibi çok sayıda etkileyen faktör olduğundan çok sayıda bileşenleri olan bir hastalıktır. Hastaya özel risk faktörlerine ek olarak, lezyon gelişimine yardımcı olabilecek anatomik faktörlerde vardır. (Meyle ve Chapple 2015).

Klinik sağlığı korumak veya elde etmek, mikroorganizmalar arasında ve konak tepkisi ile içinde simbiyotik ilişkilerin mevcut olduğu bir biyofilmi gerektirir. Mikroorganizmalar dişeti oluğu sıvısı yoluyla temel besinleri sağlayabilir ve biyofilm organizmaları tarafından salınan çeşitli proteinler ve peptitler konak yanıtını tetikler (Van Dyke 2008). Biyofilmin bozulmaması ve birikmesine izin verilmesi durumunda içindeki koşullar kimyasal ipuçlarını kullanarak çevrelerini algılama ve etkileme kabiliyetine sahip *F. nucleatum* gibi bakteri türlerini desteklemeye başlar. Bu organizmalar daha sonra dişeti iltihabının gelişmesine yol açan *P. gingivalis* gibi patojenlerin çoğalmasını teşvik eden bazı besin maddelerinin tedarikini artırabilen daha güçlü bir konak yanıtı ortaya çıkarmaya başlar. Duyarlı hastalarda başlangıçta ortaya çıkan disbiyozis; aşırı sitokinlerin, oksidatif strese neden olan reaktif oksijen ürünlerinin ve matris metalloproteinazların üretilmesine sebep olur. Antagonistlerin, antioksidanların ve periodontal doku hasarı ile sonuçlanan matriks metalloproteinazların salınımı konakçı tepkisini tetikler. Enflamatuar yanıtı daha da arttıran hasarla ilişkili moleküler peptidler serbest bırakılır ve daha sonraki doğal enflamasyon çözme mekanizmalarının başarısızlığı enflamatuar lezyonun kronikliği ile sonuçlanır. Kronik enflamatuar durum, enflamasyonla aynı anda ortaya çıkan iyileşme, anjiyogenez, fibrozis ile disbiyozun ve dolayısıyla patojenik biyofilminin sürdürülmesi için zengin bir beslenme ortamı yaratılması ile karakterizedir. Plazma hücreleri ve nötrofiller aktif lezyona hakimdir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri arasında köprü olan kemotaktik ve mikrobisidal işlemlerin düzenininin

bozulması ve lipoksinler gibi proçözücü lipid mediatörlerinin salınımının bozulmasıyla karakterize yıkıcı bir enflamasyondur (Meyle ve Chapple 2015).

Periodontitis patogeneğinde rol oynayan immün mekanizmalar, ilgili doku tipine, konumuna ve periodontal lezyona gelen immünoglobulinlerin tipine bağılı olarak hem mukozal hem de sistemik immün sistemlerin özelliklerini içerebilir (LAPPIN 1999). İnterferon- γ 'nın periodontitis patogeneğinde ana sitokinlerden biri olduğu ileri sürülmüştür. Ağız boşluğunun *P. gingivalis* ile enfeksiyonunu takiben, interferon- γ 'dan yoksun farelerde kemik kaybında azalma olduğu gösterilmiştir, bu durum interferon- γ 'nın bu süreçte önemli bir rolü olduğunu gösterir (Baker ve ark 1999). İltihaplı doku biyopsilerinde yüksek interferon- γ düzeyleri periodontal hastalık şiddeti ile yakından ilişkili bulunmuştur (Górska ve ark 2003). İnterferon- γ , makrofajları enflamatuar sitokinleri üretmek üzere uyarır ve sitotoksik T-hücrelerinin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyonunda, gelişiminde ve immünoglobulin izotip değışiminin kontrolünde önemli bir rol oynar (Finkelman ve ark 1988). Son zamanlarda, kronik periodontitisli hastaların periodontal cep dokularında insan beta defensinlerinin ekspresyonunun arttığı ve NK hücrelerin antimikrobiyal katyonik peptitler için potansiyel bir kaynak olduğu bulunmuştur (Wilensky ve ark 2015). Kronik periodontitisli hastaların dişetinde NK hücrelerin sayısı sağlıklı bireylerdeki dişeti ile karşılaştırıldığında daha fazla miktarda bulunmuştur ve periodontal tedavinin ortamdaki NK hücrelerinin sayısında önemli bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (Stelin ve ark 2009).

Oral gingival epitel mikroorganizmalara karşı bir bariyer oluşturur ve alttaki derin dokuları enfeksiyondan korur. Bununla birlikte, keratinositler sadece fiziksel bariyer hücreleri değıldir, bakteriyel proteinlerle uyarılma veya viral enfeksiyon sonrasında, proinflamatuar sinyal molekülleri olarak işlev gören interlökin-1 α , interlökin-1 β , interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktör- α gibi proinflamatuar sitokinleri ortama bırakarak lokal konak cevabına katkıda bulunurlar. Ayrıca mikroorganizmalara etkili olan defensinler üretirler. Defensinler, çok sayıda fonksiyona ve etkiye sahiptir, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin aktivasyonunun yanı sıra doğrudan güçlü antimikrobiyal peptitler gibi davranırlar. (Dommisch ve Jepsen 2015). Dendritik hücreler, antijen sunumu yapan bir hücre ailesini oluşturur, immün tolerans ve korumanın kilit düzenleyicileridir. Antijenleri yakalar ve işlerler,

ve B ve T lenfositlere antijen sunumu için gerekli yardımcı uyarıcı molekülleri ve sitokinleri hücre yüzeyinde açığa çıkarırlar. Aynı zamanda T hücrelerinin kendi antijenlerine yönelik etkisinin tolere edilmesinde önemli bir rol oynar, böylece otoimmün reaksiyon riskini azaltırlar. (Domnich ve Jepsen 2015).

Kronik periodontitisli hastalar, periodontal dokularda sağlıklı bireylerden daha yüksek RANKL seviyeleri gösterir. RANKL osteoblastlar, periodontal ligament hücreler, lenfositler ve osteositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde eksprese edilir (Nakashima ve ark 2011). RANKL ve sklerostinin reseptör aktivatörünün kemik rezorpsiyonunu etkilediği bilinmektedir. Bir RANKL inhibitörü olan osteoprotegrin yoluyla RANKL inhibisyonu, periodontitisli farelerde alveoler kemik kaybını engeller. Dişeti dokusunda ve serumda kronik periodontitisli hastalar periodontitis olmayan bireylere göre daha yüksek sklerostin seviyelerine sahiptir, bu da sklerostinin periodontal dokularda olası bir rol oynadığını göstermektedir (Napimoga ve ark 2014). Ayrıca, sklerostin düzeyleri dişeti oluşu sıvısında da kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksektir ve tedavi yapıldıktan sonra seviyeleri azalır (Balli ve ark 2015).

1.7. Sitokinler

Sitokinler; epitel hücreleri, fibroblastlar ve lenfositler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Enflamasyon, hücre büyümesi, doku iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Mikrobiyal invazyon sonrası doğal immün yanıtın bir parçası olan sitokinler salınmaya başlar ve periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar (Zekeridou ve ark 2017).

Enflamatuvar yanıtlar sırasında indüklenen enflamatuvar mediyatörler doku yıkımının başlaması ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Proenflamatuvar mediyatörlerin periodonsiyumdaki hücrelerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve fonksiyonunu kontrol ederek spesifik hücreleri hedefleyebildikleri düşünülmektedir (Akram ve ark 2016).

Sitokinlerin aynı hedef hücrede bir çok farklı etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken bazı etkiler günler sonra meydana gelebilir. Sitokinler birbirlerinin fonksiyonlarını etkileyerek antagonistik ya da sinerjik etki

gösterebilirler. Polipeptit hormonlarda olduğu gibi özel membran reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar. Bir çok hedef hücre için sitokinler; hücre bölünmesini düzenlerler ve büyüme faktörü gibi etki ederler (GÜNER ve ark 1997).

1.7.1. IL-1

IL-1; monositler, makrofajlar, lenfositler, vasküler hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir. IL-1 ailesinde agonist etkiye sahip 7 liganda (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , β , γ) 3 reseptör antogonisti (IL 1Ra, IL 36Ra, IL-38) ve bir antienflamatuar sitokin (IL-37) bulunmaktadır. IL-1 sitokin grubundaki üyeler çoğunlukla yıkıcı enflamasyonla bağlantılıdır. Bununla birlikte enflamasyona karşı spesifik olmayan bağışıklık sisteminin gelişmesini ve direncinin artmasını sağlarlar. Spesifik olmayan bağışıklık sistemi doğuştan gelen doğal bağışıklık sistemi olarak adlandırılır. IL-1 doğal bağışıklık sisteminin ana mediatörüdür (Dinarello 2018). Bu üyeler aynı zamanda lenfoid hücrelerin farklılaşmasında ve işlevinde rol oynar. IL-1 nötrofillerin ve makrofajların efektör fonksiyonlarını artırır (Mantovani ve ark 2011) IL-1 α ve IL-1 β aynı reseptöre bağlanan (IL-1R1) ve benzer biyolojik özelliklere sahip olan farklı genler tarafından kodlanır. Bununla birlikte bağışıklık, enflamasyon ve kanser üzerinde farklı etkileri vardır. IL-1 α enflamasyonun erken aşamalarına aracılık eder. Myokard enfarktüsü, felç, akut böbrek yetmezliği ve tümör nekrozu gibi iskemik durumlarda meydana gelen hücre ölümü ile oluşan nekroz sonucu IL-1 α prekürsörü serbest bırakılır (Zhao ve ark 2011).

IL-1 β ; kan monositleri , doku makrofajları, deri dendritik hücreleri, beyin mikrogliaları gibi hematopoetik hücreler tarafından üretilir (dos Santos ve ark 2017). IL-1 β enflamasyon aracılı aktivasyondan sonra caspase-1 ile işlenen tek sitokindir ve kronik iltihaplanma sırasında ortaya çıkar (Bent ve ark 2018).

IL-1 β ; hücre çoğalması, farklılaşması, apoptozis ve periodontal hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan önemli bir enflamatuar araçtır. Dişeti oluşu sırasında IL-1 β konsantrasyonu periodontal hastalıklarla ilişkili hastalıkların şiddetini yansıtır ve gingival enflamasyonun bir belirteci olarak sondlama derinliği ile sondlamada kanamaya göre daha iyi bir klinik parametredir (Yamazaki ve ark 2018).

Çok güçlü bir sitokin olan IL-1 β lipopolisakkaritler gibi bakteri bileşenleri de dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara cevap olarak monosit-makrofajlar tarafından

yoğun bir şekilde üretilir (Burchett ve ark 1988). IL-1 β , periodontitiste doku yıkımının lokal mediyatörüdür. PGE2 ve tromboksan sentezi ile kollajenaz ve proteinaz üretimini stimüle eder. IL-1 β endotel hücrelerinden salınan ICAM-1 üretimini artırır ve IL-8 salınımını aktive ederek nötrofil infiltrasyonunu artırır. IL-8 kemokin özelliğe sahiptir. IL-1 β antijen aracılı stimülasyonunun uyarılmasında da görev alır. Dişetin iltihaplı olduğu bölgelerde ve periodontal doku yıkımının olduğu bölgelerdeki dişeti oluğu sıvısında IL-1 β yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Periodontopatojenlerin yapısında bulunan lipopolisakkarit periodonsiyumda IL-1 β üretimini artırır ve kemik rezorpsiyonuna sebep olur. Periodontal dokularda enflamasyonun seviyesinin azalması IL-1 β seviyelerinin azalmasına eşlik eder. Bunlara ek olarak konağın genetik özellikleride IL-1 β ekspresyonunu etkiler (Oduncuoglu ve ark 2018).

1.7.2. IL-10

Antienflamatuvar bir sitokin olarak bilinen IL-10; T-lenfositler, monositler, keratinositler ve aktive edilmiş B-lenfositler tarafından salgılanır (Ari ve ark 2016).

IL-10; IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 sitokinlerini içeren IL-10 süper ailesinin bir üyesidir. Bu sitokinler çeşitli enfeksiyonlar sırasında özellikle epitelyal hücrelerden salınarak farklı konakçı savunmasına neden olmaktadır. IL-10 süper ailesindeki sitokinler doku epitelyal katmanların bütünlüğünü ve homeostazı korumak için esastır. Bu ailenin üyeleri viral ve bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu hasarı sınırlamak için doku epitelinde doğal bağışıklık yanıtı başlatabilir. Ayrıca enfeksiyon ve iltihabın neden olduğu yaralanmalarda doku iyileşmesi sürecini kolaylaştırabilirler (Ouyang ve ark 2011). IL-10 enflamasyonda durdurucu sinyal görevi görerek immün sistemin ve enflamasyona yanıtın baskılanmasında önemli bir rol oynar. IL-10 tümör nekroz faktör (TNF), IL-6' yı içeren monositik sitokinleri baskılayabilir. IL-10'un matriks metalloproteinaz inhibitörleri aktive ederek matriks metalloproteinaz üretimini azalttığı gösterilmiştir (Lacraz ve ark 1995). IL-10 hem hastalıklı hem de sağlıklı insan periodontal dokularında eksprese edilir ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ile enfekte olmuş hastalarda azaldığı bildirilmiştir (PRIM GORGUN ve ark 2017). IL-10; IL-4 veya IL-2 ile beraber in vitro uygulandığında olgun CD8⁺ T-lenfositlerinin çoğalmasını uyarır (Chen ve

Zlotnik 1991). Bunlara ek olarak IL-2 ile beraber uygulandığında T-hücrelerinin sitolitik aktivitelerini artırır (Mannino ve ark 2015).

IL-10; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrid, Sjögren sendromu, multiple sklerozis, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynar (Solomon ve ark 2014). Bağı dokusunun yıkımıyla karakterize olan kronik hastalıkların IL-10'un anti-enflamatuar etkisiyle yavaşlatılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Walmsley ve ark 1996).

1.7.3. Soluble CD 163

Makrofajlar; ağır sepsis, otoimmün bozukluklar, kanser, metabolik sendrom, ateroskleroz ve astım gibi düşük dereceli enflamatuar bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda rol oynamaktadır. Makrofajlar; immün yanıtın dengesi ve işleyişinde önemli fonksiyonlar gösterir. Doğal ve kazanılmış bağışıklığa katılırlar. Makrofajlar otoimmün hastalıklarda proenflamatuar etki gösterir. Enflamasyonu artıran makrofaj tipi M1 makrofajlarıdır. Enflamasyonu azaltan ve doku tamirini tetikleyenler ise M2 makrofajlarıdır. M1 makrofajları arginin amino asitini metabolize edip öldürücü nitrik oksit üretirken, M2 makrofajları ornitin ile tamir işlevi görür. Klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajları, bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır ve glikoliz yoluyla enerji elde eder. M2 makrofajları IL-10 gibi anti-enflamatuar mediatörleri salgılar ve zayıf antijen sunma yeteneklerine sahiptir ve düzenleyici T-hücrelerinin oluşumunu uyarır.

CD163, scavenger reseptör üst ailesinin bir üyesidir ve çözülebilir formu (sCD163), aktive M2 makrofajlarının bir göstergesidir. Klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajlarından farklı olarak, alternatif olarak aktive edilmiş CD163⁺, CD206⁺ M2 makrofajlar doku onarımı ve yara iyileşmesinde rol oynar ve uzun vadeli işlevlerini desteklemek için oksidatif metabolizmayı kullanırlar. CD163, monosit ve makrofajlar tarafından seçici olarak eksprese edilir; ancak biyolojik rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. CD163 hemoglobin ve haptoglobin komplekslerinin temizliği için endositozda rol alan membran bağlı bir reseptördür. Bu bulgular CD163'ün, enflamatuar yanıtların terapötik modülasyonu için potansiyel bir hedef olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir (Zhi ve ark 2017). sCD163'ün salınımı glukokortikoidler ve IL-10 gibi anti-enflamatuar mediatörler tarafından belirgin bir şekilde indüklenirken, interferon gama (IFN γ) gibi proenflamatuar

mediatörler tarafından inhibe edilir. sCD163'ün kandaki konsantrasyonu; diabet, aterosklerozis, yağ metabolizması, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, akut ve kronik enflamatuar süreçlerle ilişkilidir ve kanser prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca, astım patogenezinde rolü olduğu da gösterilmiştir (Zhi ve ark 2017). Oksidatif strese maruz kalma veya bir enflamatuar stimülasyon sonrası gelişen, matriks metalloproteinazlarca monosit bağlı CD163'ün proteolitik olarak parçalanması ortamda sCD163 açığa çıkarır (Shimizu ve ark 2012).

Artmış sCD163 serum seviyeleri bruselloz veya *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae*'nin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmek için en spesifik belirteçtir (Gaini ve ark 2008). sCD163 ekspresyonu, IL-6, IL-10 ve IL-8 seviyeleri ile ilişkilidir, ancak LPS-bağlayıcı protein, prokalsitonin (PCT) veya C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile değildir. Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda plazma CRP, PCT ve sCD163 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Chung, Kim et al. 2011).

Akut ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda sCD163 serum seviyeleri yüksek bulunmuştur. Sirozlu hastalarda sCD163 konsantrasyonu sağlıklı kontrollere göre 3 kat daha yüksektir. Yüksek sCD163 serum seviyeleri gastrointestinal kanama, portal hipertansiyon ve sirozlu hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (Gaini ve ark 2008). Hepatosellüler karsinoma, over kanseri, T-hücreli lenfoma ve multiple miyelomda yüksek sCD163 konsantrasyonları tespit edilmiştir (Andersen ve ark 2014).

1.8. Dişeti Oluğu Sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı (DOS); gingival sulkus veya periodontal cepten akan enflamatuar bir eksudadır. Hacmi düşüktür mikrolitre miktarlarındadır ve genellikle dişeti ve periodontal dokularda artan iltihaplanma ile artar. DOS fiziksel koruyucu bir etki (bakteri ve ürünlerinin seyreltilmesi, ayrıca sıvı çıkışı) ve antibakteriyel maddelerin cebe taşınması yoluyla koruyucu bir rol oynar. DOS'un miktarı sadece dokulardaki iltihap derecesinden değil, aynı zamanda sulkus epitelinin ülserasyon derecesinden de etkilenir (Armitage 2004). Dişeti oluğu sıvısının özellikle sağlıklı diş eti dokularında bir transudayı temsil edip etmediği tartışılmıştır, ancak dişeti iltihabı klinik olarak tespit edildikten sonra dişeti oluğu sıvısının gerçek bir enflamatuar

eksüda olduğu kabul edilmiştir (Griffiths 2003). Periodonsiyumun bağ dokusu damardan zengin olup kanın moleküler ve hücrel bileşenlerinin periodontal dokulara göçünü kolaylaştırır ve dişeti sulkusu DOS ile sürekli temizlenir. DOS subgingival plak bakterilerinin doku invazyonunu önlemek için gerekli immün yanıtın tüm anahtar molekülerini (kompleman komponentleri ve antikorlar) ve hücrel (nötrofiller ve plazma hücreleri) bileşenlerini taşıyan serum eksudasıdır (Taylor ve Preshaw 2016). Çeşitli bakteriyel ürünlerin veya bağışıklık bileşenlerinin dışarıya taşınmasını sağlar. Dişeti oluşu sıvısının hücrel bileşenleri, birleşim veya sulkuler epitelden dökülen hücreleri, diş yüzeyindeki biyofilm bakterileri ve kan dolaşımından geçen hücreler; esas olarak nötrofiller aynı zamanda monositler, lenfositler ve eritrositleri içerir (Bostanci ve Belibasakis 2018). Nötrofiller, hem sağlıklı hem de iltihaplı bölgelerden elde edilen dişeti oluşu sıvısında bulunan lökosit popülasyonunun yaklaşık %96'sını oluşturur (Attstrom ve Egelberg 1969). Nötrofiller, dişeti oluşu sıvısı örnekleme işlemi sırasında kolayca toplanabilir, dokunun bakteri ile uyarılmasından sonra 20 dakika içinde dişeti sulkusuna veya periodontal cebe ulaşabilir, böylece hızlı bir şekilde proteolitik enzimler ve proenflamatuar mediatörler salgılayabilir ve enflamasyonu artırabilirler (Scully ve Challacombe 1979). Konak tarafından üretilen bileşenler, birleşim epitelinde hücrelerarası mesafe boşluklarından veya cep epitelinin katmanları boyunca dişeti oluşu sıvısı akışkanlığı ile pasif olarak salınabilir. Bunlara örnek; IL-1 α , tümör nekroz faktörü α ve iltihaplı periodontal dokulardaki monositler, makrofajlar tarafından üretilen çeşitli kemokinler gibi proenflamatuar sitokinlerdir. Şiddetli periodontal hastalıklarda DOS'da monositik hücre ürünleri yüksek oranda saptanırken, sağlıklı dokularda zor saptanabilir. Dişeti oluşu sıvısının moleküler elemanları konak enzimleri, immünoglobulinleri, tamamlayıcı proteinleri, enflamatuar mediatörleri, doku yıkım ürünlerini, hücre lizis bileşenlerini ve ayrıca bakteri metabolik ve lizis ürünlerini içerir. Bu nedenle dişeti oluşu sıvısı, periodontal hastalık için bir teşhis aracı olarak umut vaat eden büyük bir moleküler bilgi deposudur (Bostanci ve Belibasakis 2018).

DOS analizinin avantajı, herhangi bir periodontal alanda iltihap durumu ile ilgili özel bilgi sağlamasıdır ve dişeti dokusundan biyopsi almadan periodontal alan bazında analiz yapmaya yardımcı olur. Geçmişte, dişeti yıkama tekniği, kapiller tüpler veya mikropipetler, emici filtre kağıdı şeritlerinin kullanımı da dahil olmak

üzere çeşitli yöntemler kullanılarak DOS toplanmıştır (Guentsch ve ark 2011). Literatürde en sık kullanılan teknik filtre kağıdı yöntemidir. Loe ve Holm Petersen 1965 yılında sulkus epitelini irrite etmemek için kağıt stripleri sulkusun içine 1mm girecek şekilde yerleştirmişlerdir (orifice tekniği). DOS hacimi belirlendikten sonra, filtre kağıdı şeritleri emdirilen sıvı örneği ile ayrı ayrı kriyotüplere (tamponlu veya tamponsuz) yerleştirilir, sıvı azotta dondurulur ve sonra analiz için gerekli olana kadar -80°C dondurucuda saklanır (Wassall ve Preshaw 2016).

Bu bilgiler ışığında literatürde DOS örneğinde sCD163 düzeylerinin araştırılmadığı göz önünde tutularak periodontal açıdan klinik olarak sağlıklı, gingivitis ve periodontitis tanısı konmuş hastaların DOS'nda proenflamatuar sitokin IL-1 β , antiinflamatuvar sitokin IL-10 ve sCD163 düzeylerinin kesitsel (cross-sectional) incelenmesi amaçlandı. Çalışmanın H0 hipotezi de "Klinik olarak sağlıklı, gingivitisli ve evre III derece (grade) B periodontitis hastalarının DOS örneklerinde IL-1 β , IL-10 ve sCD163 düzeyleri açısından fark yoktur" olarak kuruldu.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine Eylül 2018-Mart 2019 tarihleri arasında periodontal tedavileri için başvuran, 36 erkek ve 44 kadın toplam 80 birey dahil edildi. Çalışma grupları oluşturulmadan önce Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Etik Kurulu'na başvuru yapıldı ve gerekli onay (11.01.2018 tarih, KU.FR.88 sayılı belge) alındı. Çalışmanın amacı ve uygulanacak işlemler hastalara anlatıldı. Hastalara çalışmaya kendi isteklerine göre katıldıklarına dair bilgilendirilmiş hasta onayı formları imzalatıldı.

Çalışmaya katılma kriterleri; 18 - 55 yaş aralığında olmak, sistemik herhangi bir hastalığa sahip olmamak, sigara ve/veya herhangi bir narkotik madde kullanmıyor olmak, son 6 ay içerisinde cerrahi ve/veya cerrahisiz periodontal tedavi görmemiş olmak, yirmi yaş dişleri hariç ağız içerisinde en az 20 diş sahip olmak, son 6 ay içerisinde nonsteroid antiinflamatuvar, antibiyotik, kortikosteroid, antihipertansif ilaç kullanmamış olmak şeklinde belirlendi. Ayrıca hamile veya laktasyon döneminde olan kadınlar çalışmaya katılmadı.

Çalışmaya katılan bireylerin periodontal sağlığı değerlendirilirken ve klinik açıdan periodontal tanı konurken Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2017 yılında yapılan yeni periodontal hastalık sınıflaması ve kriterleri kullanılmıştır.

2.1. Klinik Periodontal Değerlendirme

Hastalar klinik ve radyografik olarak değerlendirildi. Hastalarda tüm ağız sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS) ölçümleri yapıldı, plak indeksi (Pİ) (Silness ve Loe 1967), gingival indeks (Gİ) (Loe ve Silness 1963) skorları belirlendi ve kayıt edildi.

2.1.1. Sondlama Cep Derinliği

Tüm dişlerden Williams periodontal sondu* kullanılarak milimetre cinsinden sulkus derinliği ölçüldü. Dişlerin vestibül yüzeyinden mesiobukkal, bukkal,

*Hu-Friedy Mfg. Co., LLC 3232 N. Rockwell St. Chicago, IL 60618-5935

distobukkal üç noktadan, lingual yüzeyinden mesiolingual, lingual, distolingual üç noktadan toplamda altı noktadan ölçüm yapıldı. Sondlamada; sondun dişin aksına paralel olmasına ve fazla kuvvet uygulamadan sondun kendi ağırlığı kadar, yaklaşık 25 gram kuvvet uygulayarak, ölçüm yapılmasına dikkat edildi. Son olarak altı noktadan alınan ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak hastalara ait ölçüm değeri belirlendi.

2.1.2. Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi, dişlerin mine sement sınırı ile sulkus tabanı arasında mesafe Williams periodontal sondu kullanılarak ölçüldü. Ölçümler, mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual, distolingual bölgerinden altı noktadan ölçüm yapıldı. Ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak hastalara ait klinik ataşman seviyesi belirlendi.

2.1.3. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964)

Plak indeksi dişlerin tüm yüzeylerinden (mezial, distal, vestibul, lingual/palatinal) elde edildi ve aritmetik ortalamaları hesaplanarak her dişin Pİ skoru belirlendi. Son olarak her bir dişin Pİ skoru ağızdaki diş sayısına bölünerek her hasta için ortalama bir Pİ skoru belirlendi.

Ölçümler şu kriterlere göre belirlendi:

0: Plak yok

1: Dişeti kenarında ince bir biyofilm tabaka plak bulunmaktadır. Bu oluşum ancak periodontal sond yardımı ile belirlenir.

2: Dişeti kenarında orta seviyede biyofilm tabaka plak bulunmaktadır. Aproksimal alanda plak yoktur ve gözle görülebilir miktardadır.

3: Dişeti kenarında fazla miktarda biyofilm tabaka plak bulunmaktadır. İnterdental alanlar plak ile doludur.

2.1.4. Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963)

Tüm dişlerin dört yüzeyinden (mezial, distal, vestibul, lingual/palatinal) dişeti enflamasyon seviyesi belirlendi ve her dişin ve tüm ağızın Gİ skorları aritmetik ortalama alınarak hesaplandı. Her dişe ait ortalama Gİ skorları toplanıp toplam diş sayısına bölündü ve her hastaya ait Gİ skoru hesaplandı.

Ölçümler şu kriterlere göre belirlendi:

0: Normal dişeti, enflamasyon, renk değişimi, ödem yok ve sondlamada kanama yok

1: Hafif enflamasyon, renk değişimi ve hafif yüzey değişiklikleri mevcut, sondlamada kanama yok

2: Orta şiddette enflamasyon, kızarıklık, ödem, baskı ve sondlamada kanama mevcut

3: Şiddetli iltihabi değişim, kızarıklık ve ödem, spontan kanama ve ülserasyon mevcut.

2.2. Çalışma Grupları

Klinik ve radyolojik muayene sonrasında periodontal açıdan tanı konulan bireyler 3 ayrı çalışma grubuna ayrılmışlardır;

Sağlıklı grup (S): Klinik olarak dişetleri sağlıklı olan, ataçman kaybı, sondlamada kanama ve derin dişeti cebi (≤ 3 mm), radyografik olarak kemik kaybı olmayan, 18 kadın ve 7 erkek, toplam 25 hasta.

Gingivitis grubu (G): Klinik olarak dişetlerinde enflamasyon, sondlamada kanama olan, ataçman kaybı ve derin patolojik cebi (≤ 3 mm), radyografik olarak kemik kaybı olmayan 13 kadın ve 12 erkek, toplam 25 hasta.

Periodontitis grubu (P): Klinik ve radyografik olarak evre III derece B teşhisi konmuş, 13 kadın ve 17 erkek toplam 30 hasta.

2.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Sağlıklı grup ile gingivitis grubu arasında standarsizasyonu elde etmek için alt/üst premolar, molar ve bazı hastalarda da keserlerden biri olacak şekilde 4 ayrı bölgeden örnek alındı. Periodontitis grubunda ise cep derinliği ≥ 5 mm olan, her bir yarım çenede en derin 4 bölgeden örnek alındı. Örnek alınacak dişlerde çürük ve restorasyon olmamasına dikkat edildi. Örnekler dişlerin vestibul yüzeylerinde ve interproksimal bölgelerden alındı. Hastalara ölçüm öncesi periodontal tedavi yapılmadı ve örnek almak için sabah 09.00 ve 14.00 saatleri belirlendi.

Örnekler standart boyutlarda olan kağıt strip Periopaper[†] ile toplandı. Örnek alınacak dişe tükürük ile kontaminasyonu engellemek amacıyla vestibül ve lingual yüzeylere pamuk rulolar yerleştirildi. Plak steril küretler ile uzaklaştırıldı ve tükürük kontaminasyonunu engellemek amacıyla dişte mekanik travma yaratmadan basınçlı hava uygulandı. Kağıt stripler cep içerisinde hafif bir basınç olacak şekilde ilerletilip 30 saniye bekletildi. Striplerin kan ve tükürük ile kontamine olanları atıldı ve örnekler alımı tekrarlandı. Her stripte emdirilen DOS hacmi Periotron 8000[‡] cihazı kullanılarak ölçüldü ve DOS hacim miktarları µl olarak kaydedildi. Bu işlemlerden sonra hastalardan elde edilen dört strip 400 µl fosfat tampon solüsyonu (Phosphate Buffer Saline; PBS pH 7.2) içeren Eppendorf tüp[§] içine yerleştirildi ve tüpün ağız kısmı parafilm bant ile sarılarak ortam ile teması engellenmiş oldu. Örnekler hastaların tümü bitip ELISA analizleri yapılan kadar -80°C'de bekletildi.

2.4. DOS IL-1β, IL-10, sCD163 düzeylerinin Belirlenmesi

DOS örneklerinin sitokin analizleri Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'nde ELISA yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Deneyler IL-1β ve IL-10 için Thermo Fisher^{**} ticari isimli ELISA kit ile, sCD163 ise Cusabio^{††} ticari isimli ELISA kit kullanılarak yapıldı. Deneyden önce tüm DOS örnekleri ve kitler 18-25°C olacak şekilde oda sıcaklığına getirildi.

2.4.1. DOS IL-1β Analizi

DOS örneklerindeki IL-1beta miktarı belirlenirken kullanılan ticari kitin kullanım klavuzunda belirtilen analiz protokolu uygulandı. Anti-human IL-1beta antikoru ile ELISA plaklarındaki kuyucuklar kaplandı. DOS örnekleri eklendi ve örnekte bulunan IL-1beta plaklarda adsorbe olan antikorlara bağlandı. Biotin-konjuge anti-human IL-1beta antikoru eklendi ve birinci antikor tarafından yakalanan IL-1 beta'ya bağlandı. Streptavidin-HRP eklendi ve biyotin ekli anti-insan IL-1 beta antikoruyla bağlandı. İnkübasyonun ardından bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama aşaması sırasında uzaklaştırıldı ve kuyucuklara HRP ile reaktif substrat çözeltisi

[†] Oroflow Inc. Box 362 Hewlett, New York 11557 USA.

[‡] Oroflow Inc. Box 362 Hewlett, New York 11557 USA.

[§] Labosel, İstanbul Analitik Laboratuvar Cihazları, Bağcılar, İSTANBUL

^{**} Thermo Fisher Scientific 168 Third Avenue Waltham, MA USA 02451

^{††} Cusabio Technology LLC, 6161 Savoy Dr. Suite 1018 Houston, TX, 77036, USA

ilave edildi. Örnekte mevcut IL-1beta miktarıyla orantılı olarak renkli bir ürün elde edildi. Reaksiyon asit ilavesiyle sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de ölçüldü. İnsan IL-1beta standart dilüsyonları belirlenen standart eğriye göre örneklerdeki IL-1beta konsantrasyonları belirlendi.

2.4.2. DOS IL-10 Analizi

DOS örneklerindeki IL-10 miktarı belirlenirken kullanılan ticari kitin kullanım klavuzunda belirtilen analiz protokolu uygulandı. Anti-human IL-10 antikor ELISA plaklarındaki kuyucuklara eklenerek kaplandı. DOS örnekleri kuyucuklara eklenerek örneklerdeki IL-10'un plaktaki kuyucuklara adsorbe olan antikorlara bağlanması sağlandı. Biotin-konjuge anti-human IL-10 antikor eklendi ve kuyucukları kaplayan antikor tarafından yakalanan IL-10'a bağlanması gerçekleşti. İnkübasyonun ardından bağlanmamış biotin-konjuge anti-insan IL-10 antikor yıkama sırasında uzaklaştırıldı. Streptavidin- Horseradish Peroxidase (HRP) eklendi ve biyotin konjuge anti-insan IL-10 antikoruna bağlandı. İnkübasyonun ardından bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkandı ve oyuklara HRP ile reaktif olan substrat çözeltisi ilave edildi. Örneklerde mevcut IL-10 miktarıyla orantılı renkli bir ürün oluşturuldu. Reaksiyon asit ilavesiyle sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de ölçüldü. İnsan IL-10 standart dilüsyonlarından elde edilen standart eğriye göre örneklerdeki IL-10 konsantrasyonu belirlendi.

2.4.3. DOS sCD163 Analizi

DOS örneklerindeki sCD163 miktarı belirlenirken kullanılan ticari kitin kullanım klavuzunda belirtilen analiz protokolu uygulandı. ELISA plaklarındaki kuyucuklar sCD163 için spesifik antikor ile kaplandı. Standart olarak hazırlanmış sCD163 dilüsyonları ve DOS örnekleri, kuyucuklara pipetlendi ve örneklerdeki ve standart solüsyonlardaki sCD163 kuyucuk yüzeylerinde bağlı antikor tarafından bağlandı. Yıkama sonrası sCD163 için spesifik bir biyotin konjuge antikor, kuyucuklara eklendi. Yıkandıktan sonra, kuyucuklara avidin konjuge Horseradish Peroxidase (HRP) eklendi. Tekrar yapılan yıkamayı takiben, kuyucuklara substrat çözeltisi eklendi ve sCD163 miktarıyla orantılı olarak renkli ürün elde edildi. Reaksiyon stop solüsyonu ile durduruldu ve ELISA plak okuyucu 450nm de absorbanslar okunarak örneklerdeki sCD163 konsantrasyonları belirlendi.

2.5. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmaya 30 periodontitis, 25 gingivitis ve 25 sağlıklı bireyler olmak üzere 80 hasta dahil edildi. Bu üç çalışma grubu için klinik parametreler, DOS hacmi ve sitokinler bakımından farklılıklar ve ilişkiler istatistiksel analizler yardımıyla incelendi. İstatistiksel analizler öncesinde verilerin gruplara göre normallikleri Anderson-Darling normallik testi ve P-P Plot yardımıyla kontrol edildi. Ölçüm yapılan parametrelerin gruplararası karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler için Tek Yönlü Varyans analizi (One-Way ANOVA), normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreleri için ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Bu testler sonucu gruplararası farklılık tespit edildi ise farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Tek Yönlü Varyans analizinden sonra Tukey HSD, Kruskal Wallis testinden sonra ise Conover-Iman çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Conover-Iman parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testinde istatistiksel anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve istatistiksel anlamlılık için $p < 0.016$ değeri kullanıldı. Bununla birlikte, ölçüm yapılan parametrelerin her bir gruptaki ilişkileri Spearman's Rho korelasyon katsayısı ile incelendi.

İstatistiksel analizlerde genel anlamlılık için (Tek Yönlü Varyans Analizi, Kruskal Wallis ve Spearman's Rho testlerinde) $p < 0.05$ değeri kullanıldı. Parametrelere ilişkin tanımlayıcı istatistikler Ortalama \pm Standart sapma şeklinde tablolarda sunuldu ve istatistiksel analizlerinve tabloların görsel özetleri Box-Plot grafikleri olarak verildi. İstatistiksel analizler R Version 3.2.5^{††} programı yardımıyla gerçekleştirildi.

^{††} ManageEngine, Zoho Corporation 4141 Hacienda Drive, 94588, California, USA

3. BULGULAR

3.1. Demografik Bulgular

Çalışma gruplarına ait demografik bilgiler Tablo 3.1’de yer almaktadır.

Çizelge 3.1. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

	Periodontitis n:30	Gingivitis n:25	Sağlıklı n:25
Yaş Ortalaması	39,3	32,44	32,04
Ortanca	42,5	33	32
Min. - Max.	32-55	20-47	20-47
Kadın/Erkek	13/17	13/12	18/7

P:periodontitis, G:gingivitis, S:sağlıklı, n:Hasta Sayısı Min:Minumum, Max:Maksimum

3.2. Tüm Ağız Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına ait klinik parametreler SCD, AD, PI, GI ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 3.2’de verilmiştir. S ve G grupları arasında AD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,0167$), diğer tüm ikili grup karşılaştırmaları sonucunda bütün parametrelerde anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0.005$). Tüm klinik parametreler için P grubuna ait ölçüm değerleri ortalamalarının diğer gruplarından yüksek olduğu görüldü.

Çizelge 3.2. Klinik Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Klinik Parametreler	Gruplar (<i>Ort</i> ± <i>SS</i>)			<i>p</i>	Çoklu Karşılaştırma		
	P (<i>n</i> =30)	G (<i>n</i> =25)	S (<i>n</i> =25)		P-G	P-S	G-S
PI	2.181±0.131	2.092±0.096	1.021±0.043	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
GI	2.315±0.051	2.123±0.070	0.095±0.056	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SCD	5.722±0.788	2.517±0.133	2.158±0.158	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
KAS	2.975±0.586	0.000±0.000	0.000±0.000	<0.001	<0.001	<0.001	0.999

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SCD: Sondlama Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, P: Periodontitis, G: Gingivitis, S: Sağlıklı, p: Kruskal Wallis testi için anlamlılık değeri, Çoklu Karşılaştırma için Conover-Iman testi sonucunda anlamlılık değerleri verilmiştir, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, (Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlam seviyesi 0.05 yerine 0.0167 olarak düzeltildi).

3.3. DOS Hacmi Ölçümlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplara ait DOS hacmi ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 3.3'te verilmiştir. DOS hacimlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). G ve S grupları arasında DOS hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.297>0.05$), ancak P grubundan elde edilen DOS hacim ortalaması diğer gruplardan yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).

Çizelge 3.3. DOS Hacmi Ölçümlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	DOS Hacmi		Çoklu Karşılaştırma		
	Ort±SS	P	Periodontitis	Gingivitis	Sağlıklı
Periodontitis	1.232±0.402		-	<0.001	<0.001
Gingivitis	0.536±0.184	<0.001	<0.001	-	0.297
Sağlıklı	0.419±0.112		<0.001	0.297	-

p: Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi için anlamlılık değeri, Çoklu Karşılaştırma için Tukey HSD testi sonucunda anlamlılık değerleri verilmiştir, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

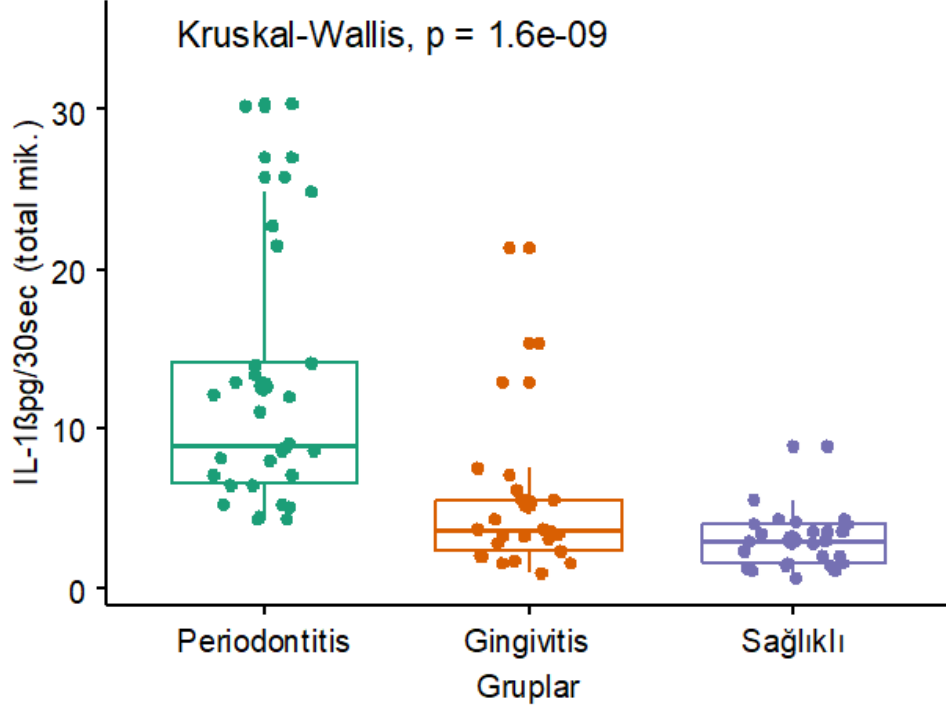
3.4. DOS IL-1 β , IL-10 ve sCD163 Düzeyleri

DOS IL-1 β pg/30sec düzeylerinin için periodontitis grubunda ölçüm değerleri ortalamasının gingivitis ve sağlıklı gruplardan yüksek olduğu, gingivitis grubunda da sağlıklı gruptan yüksek olduğu görüldü ($p<0.0167$).

Çizelge 3.4. DOS IL-1 β pg/30sec Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	IL-1Bpg/30sec		Çoklu Karşılaştırma		
	(total mik.)	p	Periodontitis	Gingivitis	Sağlıklı
Periodontitis	12.626±8.200		-	<0.001	<0.001
Gingivitis	5.206±4.780	<0.001	<0.001	-	0.016
Sağlıklı	2.986±1.788		<0.001	0.016	-

p: Kruskal Wallis testi için anlamlılık değeri, Çoklu Karşılaştırma için Conover-Iman testi sonucunda anlamlılık değerleri verilmiştir, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma (Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlam seviyesi 0.05 yerine 0.0167 olarak düzeltildi.)



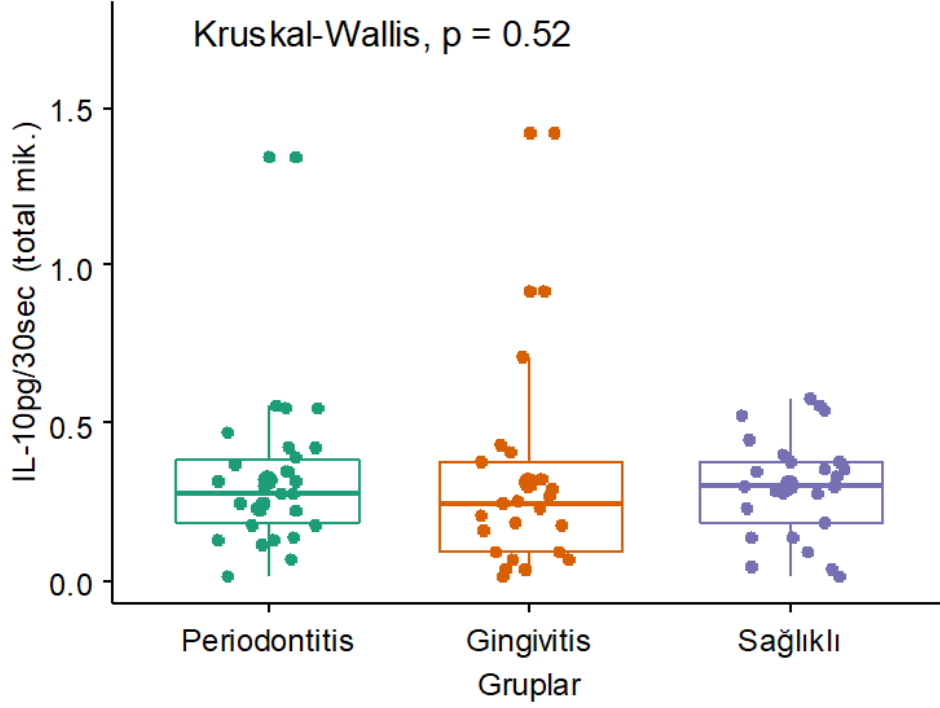
Şekil 3.1. DOS IL-1βpg/30sec (total mik.) Düzeylerinin Gruplara Göre Box-Plot Grafiği

DOS IL-10pg/30sec düzeylerinin periodontitis, gingivitis ve sağlıklı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ($p=0.519>0.05$).

Çizelge 3.5. DOS IL-10pg/30sec düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	IL-10pg/30sec		Çoklu		
	(total mik.)		Karşılaştırma		
	Ort±SS	P	Periodontitis	Gingivitis	Sağlıklı
Periodontitis	0.318±0.239		-	0.375	0.822
Gingivitis	0.307±0.312	0.519	0.375	-	0.288
Sağlıklı	0.299±0.162		0.822	0.288	-

p: Kruskal Wallis testi için anlamlılık değeri, Çoklu Karşılaştırma için Conover-Iman testi sonucunda anlamlılık değerleri verilmiştir, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma



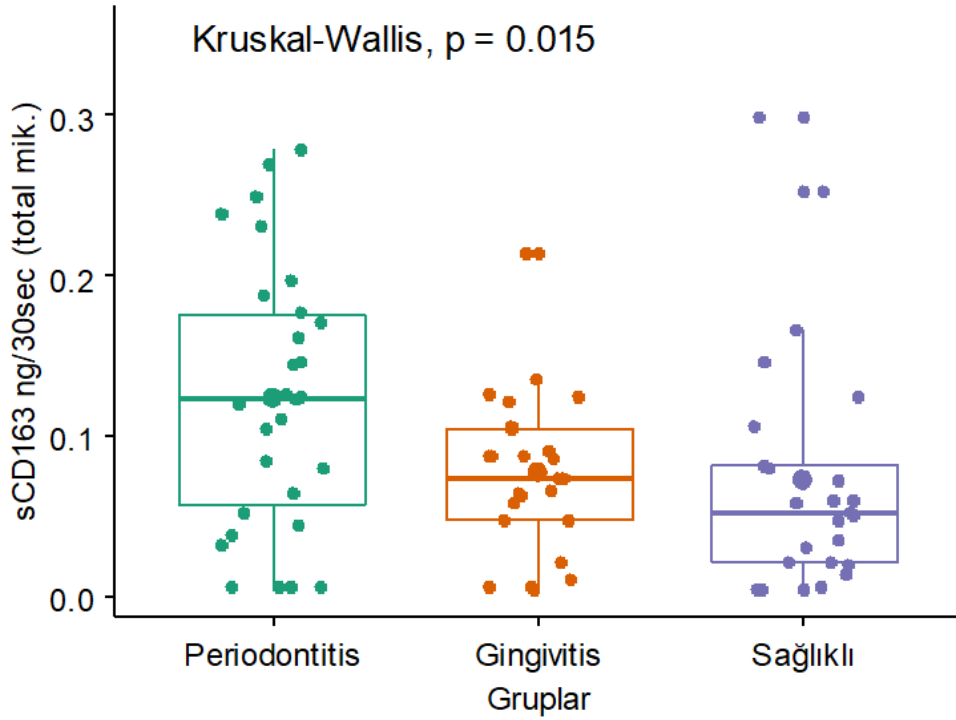
Şekil 3.2. DOS IL-10pg/30sec (total mik.) Düzeylerinin Gruplara Göre Box-Plot Grafiği

DOS sCD163 ng/30sec düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.014$). Periodontitis grubunda sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p=0.004<0.0167$), ancak periodontitis ve gingivitis, gingivitis ve sağlıklı gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p>0.0167$).

Çizelge 3.6. DOS sCD163 ng/30sec düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	sCD163		Çoklu		
	ng/30sec		Karşılaştırma		
	(total mik.)		Periodontitis	Gingivitis	Sağlıklı
	Ort±SS	p			
Periodontitis	0.124±0.082		-	0.048	0.004
Gingivitis	0.076±0.049	0.014	0.048	-	0.376
Sağlıklı	0.072±0.076		0.004	0.376	-

p : Kruskal Wallis testi için anlamlılık değeri, Çoklu Karşılaştırma için Conover-Iman testi sonucunda anlamlılık değerleri verilmiştir, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma (Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlamlılık seviyesi 0.05 yerine 0.0167 olarak düzeltildi.)



Şekil 3.3. DOS sCD163 ng/30sec (total mik.) Düzeylerinin Gruplara Göre Box-Plot Grafiği

3.5. DOS Hacmi ve Klinik Parametreler Arasındaki İlişkiler

DOS hacmi ile klinik parametreler PI, GI, SCD ve KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Çizelge 3.7. DOS Hacmi ve Klinik Parametrelerin Gruplara Göre İlişkileri

Gruplar	Spearman's Rho	Klinik Parametreler			
		PI	GI	SCD	KAS
Periodontitis	<i>R</i>	-0.306	-0.019	0.314	0.047
	<i>P</i>	0.100	0.920	0.091	0.803
Gingivitis	<i>R</i>	0.135	0.211	-0.110	
	<i>P</i>	0.517	0.309	0.599	
Sağlıklı	<i>R</i>	0.304	-0.132	-0.057	
	<i>P</i>	0.139	0.529	0.785	

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SCD: Sondlama Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, *r*: Spearman's Rho korelasyon katsayısı, *p*: Spearman's Rho korelasyon katsayısı için anlamlılık değeri

3.6. DOS IL-1 β , IL-10 ve sCD163 Düzeyleri ve Klinik Parametreler Arasındaki İlişkiler

DOS IL-1 β , IL-10 ve sCD163 düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon her bir çalışma grubunda ayrı ayrı incelendi, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

Çizelge 3.8. DOS IL-1 β , IL-10 ve sCD163 Düzeyleri ve Klinik Parametreler arasındaki İlişkiler

	Gruplar	Spearman's Rho	Klinik Parametreler			
			PI	GI	SCD	KAS
IL-1 β pg/30sec (total mik.)	Periodontitis	R	0.221	0.107	0.081	0.048
		P	0.239	0.573	0.669	0.799
	Gingivitis	R	0.024	0.137	0.045	
		P	0.909	0.512	0.832	
	Sağlıklı	R	0.030	0.094	0.092	
		P	0.888	0.651	0.660	
IL-10pg/30sec (total mik.)	Periodontitis	R	0.014	0.112	0.152	0.177
		P	0.940	0.554	0.422	0.348
	Gingivitis	R	0.084	0.228	0.102	
		P	0.688	0.272	0.624	
	Sağlıklı	R	0.040	0.147	0.199	
		P	0.847	0.480	0.338	
sCD163 ng/30sec (total mik.)	Periodontitis	R	0.269	0.053	0.149	0.067
		P	0.150	0.782	0.429	0.725
	Gingivitis	R	0.057	0.297	0.343	
		P	0.787	0.149	0.094	
	Sağlıklı	R	0.033	0.094	0.023	
		P	0.876	0.653	0.912	

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SCD: Sondlama Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, r: Spearman's Rho korelasyon katsayısı, p: Spearman's Rho korelasyon katsayısı için anlamlılık değeri

3.7. Sitokin ve DOS Hacmi Arasındaki İlişkiler

DOS hacmi ile DOS IL-1B düzeyleri arasında periodontitis grubunda ($r=0.552$) ve gingivitis grubunda ($r=0.687$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Periodontitis grubunda ayrıca DOS hacmi ile sCD163 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($r=0.499$, $p<0.05$).

Çizelge 3.9. Sitokin ve DOS Hacminin Gruplara Göre İlişkileri

	Gruplar	Spearman's Rho	DOS Hacmi
IL-1 β pg/30sec (total mik.)	Periodontitis	<i>r</i>	0.552
		<i>p</i>	0.002
	Gingivitis	<i>r</i>	0.687
		<i>p</i>	<0.001
	Sağlıklı	<i>r</i>	0.026
		<i>p</i>	0.902
IL-10pg/30sec(total mik.)	Periodontitis	<i>r</i>	0.133
		<i>p</i>	0.480
	Gingivitis	<i>r</i>	-0.096
		<i>p</i>	0.647
	Sağlıklı	<i>r</i>	-0.044
		<i>p</i>	0.834
sCD163 ng/30sec(total mik.)	Periodontitis	<i>r</i>	0.499
		<i>p</i>	0.005
	Gingivitis	<i>r</i>	-0.057
		<i>p</i>	0.788
	Sağlıklı	<i>r</i>	0.270
		<i>p</i>	0.191

r: Spearman's Rho korelasyon katsayısı, *p*: Spearman's Rho korelasyon katsayısı için anlamlılık değeri

3.8. IL-1 β /IL-10 Oranın Gruplar Arası Karşılaştırılması

IL-1 β /IL-10 oranı gruplararası karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.0001$). Peridontitisli hastalarda bu oranın hem gingivitisli gruptan ($p = 0.006$), hem de sağlıklı gruptan ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülürken, gingivitis ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.0167$).

Çizelge 3.10. IL-1 β /IL-10 Oranının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Variable	Mean	Std. deviation	p	Periodontitis	Gingivitis	Sağlıklı
Periodontitis	69,218	120,675		1	0,006	<0,001
Gingivitis	52,361	93,469	<0,0001	0,006	1	0,033
Sağlıklı	29,704	66,562		<0,001	0,033	1

p: Kruskal Wallis testi için anlamlılık değeri, Çoklu Karşılaştırma için Conover-Iman testi sonucunda anlamlılık değerleri verilmiştir, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma (Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlam seviyesi 0.05 yerine 0.0167 olarak düzeltildi.)

4. TARTIŞMA

Periodontal açıdan klinik olarak sağlıklı bireylerde dişlerin çevresinde sığ bir dişeti sulkusu vardır. Sulkuler epitel mukoza epitelinden yapısal olarak farklı ve daha az geçirgendir. Dişeti birleşim epiteli ise çok geçirgendir, sıvı ve hücrelerin ağız boşluğuna geçmesine izin verir, bir bakıma mevcut mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı doğal savunma mekanizmasıdır (Schroeder 1969). Mikroorganizmalara karşı oluşan enflamatuar yanıtta epitelyal ataçmada ve alveoler kemikte yıkım meydana gelmekte ve periodontitis gelişmektedir. Periodontitis, biyofilm ile ilişkili kronik enflamatuar bir hastalıktır. Periodontitisin gelişimi için biyofilm gereklidir ancak tek başına yeterli değildir, periodonsiyumun yıkımına neden olan enflamatuar konak cevabı da gereklidir (Darveau 2010). Enflamatuar cevap cep epitelinin ülser olmasına, bu durum da plak bakterilerinin ve ürünlerinin kan dolaşımına geçmesine, yani bakteriyemiye ve enflamatuar mediatörlerin salınımına neden olur. Bakteriyemi aynı zamanda diş fırçalama ve çiğneme gibi dişeti dokularını etkileyen fiziksel kuvvetler nedeniyle de oluşabilir (Willems ve ark 2016). Periodontal patojen *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Treponema denticola* gibi gram negatif bakteri kaynaklı lipopolisakkarit (LPS)'ler, TNF- α ve IL-1 β gibi proenflamatuar sitokinlerin ortama salınması için monositleri ve makrofajları aktive eder. Bu sitokinler kan dolaşımına geçerek karaciğere ulaşır, burada C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin üretimine neden olurlar. Kanda yüksek CRP düzeyine sahip hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişmesi daha olasıdır (Papapanou 1996). Tedavi edilmediğinde periodontitis genellikle etkilenen dişlerin kaybına neden olur, bu nedenle yetişkinlik döneminde kaybedilen dişlerin sebebi çoğunlukla periodontitistir (Natto ve ark 2014). Diş kaybına neden olmasının yanı sıra, periodontal hastalık vücudumuzun genel sağlığını da etkileyebilir, hatta kalp hastalığı ve solunum yolu hastalığı gibi kronik sistemik durumlarla ve miyokard ve serebral enfarktüs gibi tromboembolik olaylarla ilişkili bulunmuştur (Lamont ve ark 2015). LPS ve TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerin vasküler endotelyumda aterogenezi tetiklediği de bilinmektedir. Aterom plaklarından kopan parçalar dolaşımda serbest kaldığında enfarktüse neden olabilecek damarları tıkayabilirler (Mealey ve Klokkevold 2012). Sitokinler, bağışıklık sisteminin birçok farklı hücresi tarafından üretilen biyoaktif proteinlerdir. Kemokin ve kemoatraktan olarak bilinen sitokinler,

bağışıklık yanıtını düzenlemek için bağışıklık sisteminin birçok hücresi (nötrofiller, monositler, makrofajlar, B hücreleri ve T hücreleri) tarafından üretilen yüksek derecede lokalize çözümlü sinyal proteinleridir (Sheridan ve ark 1998). Sitokinler modülatörler gibi davranırlar ve immünolojik reaksiyonları, hematopoetik gelişimi ve hücreden hücreye iletişimi ayrıca enfeksiyöz ajanlara ve enflamatuar uyarılara konak yanıtını düzenlerler (Lefkowitz ve Lefkowitz 2001).

DOS sağlık ve hastalıkta periodonsiyumun biyolojik durumunun tanısall veya prognostik biyolojik belirteç olan çok çeşitli biyokimyasal faktörleri içerir (Embery ve ark 2000). DOS uyarılmış veya uyarılmamış olarak farklı diş bölgelerinden toplanabilir (Armitage 1999). Başlangıçta interstisyel sıvı ile benzer protein konsantrasyonuna sahip bir transuda olarak oluşur, ancak enflamasyon varlığında DOS serumda benzer bir protein konsantrasyonuna sahip eksüda halini alır (Uitto ve ark 2003). DOS enflamasyon ve subgingival plak bulunmayan bölgelerde ekstrasellüler doku sıvısının osmotik etki altında pasif difüzyonu ile oluşur. Mikrobiyal kökenli bileşikler enflamatuar yanıt oluşturduğunda epitel bariyerinin ve altta yatan damar sisteminin geçirgenliği artar ve DOS protein konsantrasyonu, plazma protein konsantrasyon seviyesine ulaşır (de Aguiar ve ark 2017). Sulkustan izole edilen moleküller elektrolit, küçük organik moleküller, proteinler, sitokinler, spesifik antikorlar, bakteri antijenleri ve hem konak hem de bakteri kökenli enzimleri içerir (McCulloch 1994). DOS toplamak için üç yöntem vardır ve sıklıkla özel olarak tasarlanmış emici filtre kağıt şeritler kullanılır (Preianò ve ark 2016). Çalışmamızda da uyarılmamış DOS kağıt stripler ve orifis yöntemi kullanılarak, 30 saniye süre ile dişeti sulkusundan toplanmıştır.

IL-1 β , iltihaplı dokularda üretilen majör bir sitokindir. Genellikle antijenlerle uyarılmış makrofaj ve monositlerden kaynaklanır (Dinarello 1996). Sağlıklı dişeti ile karşılaştırıldığında, periodontitisli bölgelerden alınan dişeti biyopsilerinde IL-1 β konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Ebersole ve Cappelli 2000). Buna ek olarak, IL-1 β düzeylerinin periodontal tedavi sonrasında DOS' da düştüğü bildirilmiştir (Delaleu ve Bickel 2004). IL-1 β hücre metabolizması, bağışıklık yanıtında ve enflamatuar reaksiyonlar üzerinde lokal ve sistemik etkilere sahiptir. Bu etkiler, doku yıkımında rol oynayan sitokinler, nitrik oksit ve matriks metalloproteinaz gibi enzimlerin salınmasını uyarır (Öztürk ve Yıldız 2011). Bu

sitokinlerin kontrolsüz etkinliği doku yıkımına sebep olur. Bu nedenle, IL-1 β 'ya ilişkin biyolojik olaylarda sentez, salgılanma ve regülasyon periodontitis tedavisinde önemli bir hedef teşkil eder (Ertugrul ve ark 2017). Proenflamatuar IL-1 α ve IL-1 β izoformları ve endojen inhibitörleri IL-1Ra arasındaki önemli bir kontrol mekanizmasıdır. IL-1 α ve IL-1 β izoformları, farklı fonksiyonel özelliklere sahiptir. IL-1 α tipik olarak hücre yüzeyinde bulunur ve doğrudan temasla kısa mesafelerde uyarı verirken, IL-1 β uzak mesafelere etki edebilir. Ancak birkaç biyolojik aşamadan geçmesi gerekir. Bu aşamalar IL-1 β 'nın aktivasyonunu düzenler. Pro-IL-1 β biyolojik aktiviteye sahip olgun IL-1 β 'ya dönüşmesi için proteolitik işlem gerekir. IL-1 β 'nin üretilmesinden sorumlu proteolitik enzim, önceleri "IL-1 β dönüştürücü enzim" olarak adlandırılırken, şimdi kaspaz-1 adını taşımaktadır (Geng ve Libby 1995). IL-1 β MMP-3 artışına neden olarak kısmen bağ dokusunun yıkılmasına katkıda bulunmaktadır (Lapérine ve ark 2016). IL-1 ve TNF- α , önemli bir osteoklastojenik faktör olan RANKL'ın üretimini artırarak kemik yıkıcı hücrelerin, osteoklastların aktivitesini artırır ve kemik yıkımına sebep olmaktadır (Hienz ve ark 2015). Kanama olan ve olmayan periodontitis alanlarında IL-1Ra düzeylerinin kontrol alanlarına göre daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Birkedal-Hansen 1993). Sağlıklı alanlar için DOS'da IL-1 β ve IL-1Ra düzeyleri arasında güçlü bir ters ilişki bulunmuştur. Öte yandan, en yüksek IL-1Ra seviyeleri kemik kaybının orta derecede olduğu bölgelerde bulunurken, düşük seviyeler şiddetli kemik rezorpsiyonu alanlarında ve sağlıklı bölgelerde gözlenmiştir (Ishihara ve ark 1997). Klinik parametreler ile total IL-1 β miktarı arasında ilişki bulunurken, sitokin konsantrasyonu ilişkisiz bulunmuştur (Wei ve ark 2004). Farklı periodontal hastalık şiddeti olan gruplar arasında ortalama DOS IL-1 β seviyelerinde farklılıkların olduğu, ancak bu farklılıkların, sitokin konsantrasyonuna kıyasla, veriler sitokin total miktarı olarak ele alındığında daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Engebretson ve ark 2002). Bu çalışmada da gruplararası karşılaştırmalar ve klinik parametreler ile ilişkiler değerlendirilirken sitokinlerin DOS'taki total miktarları kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda, klinik enflamasyonun azalmasına paralel olarak IL-1 β düzeylerinin de düştüğünü göstermiştir (Giannopoulou ve ark 2003), (Gamonal ve ark 2000), (Alexander ve ark 1996). Çalışmamızda da bu sonuçlara benzer şekilde enflamasyonun az olduğu gruplarda IL-1 β seviyelerinin de düşük olduğu görüldü. Alınan DOS örneklerinde periodontitisli bireylerde sağlıklı ve gingivitis hastalarına

göre daha yüksek oranlarda, gingivitisli bireylerde de sağlıklı bireylere göre daha yüksek miktarda IL-1 β seviyeleri saptandı.

IL-10 enflamatuar ve otoimmün patolojilerin önlenmesinde kritik rol oynayan anti-enflamatuar bir sitokindir (Hawrylowicz ve O'garra 2005). Eksikliğinde fareler bağırsaklarında belirli mikroorganizmalarca kolonizasyonu takiben enflamatuar bağırsak hastalığı (bowel disease) geliştirir ve sonrasında mikrobiyal atağa daha da aşırı enflamatuar cevaplar verir. IL-10'un yokluğu, immüno-patolojiyi artırmaksızın kimi patojenlerin daha iyi ortamdan yok edilmesini sağlarken, diğer enfeksiyonlarda IL-10'un yokluğuna, patojen yükünü etkilemeksizin konağa zararlı olacak şekilde, bir immünopatoloji eşlik edebilir (Trinchieri 2007). Bu durum IL-10'un yokluğunun her zaman diğer düzenleyici mekanizmalarla telafi edilemediğini ve IL-10'un in vivo enflamatuar yanıtları sınırlamada önemli bir rol aldığını göstermektedir (Brooks ve ark 2006). IL-10 başlangıçta bir T yardımcı 2 (TH2) tipi sitokin olarak tarif edilmiştir (Fiorentino ve ark 1989), ancak ek kanıtlar IL-10'un üretiminin tolere edici veya düzenleyici T (TReg) hücre yanıtlarıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (Moore ve ark 2001). Son zamanlarda yapılan çalışmalar sayesinde IL-10 ekspresyonunun TH2 hücrelerine veya TReg hücrelerine özgü olmadığını, çok daha yaygın şekilde eksprese edilen bir sitokin olduğu bilinmektedir. IL-10 adaptif bağışıklık sisteminin birçok hücresi (TH1, TH2 ve TH17 hücre altkümeleri, TReg hücreleri, CD8+ T hücreleri ve B hücreleri) tarafından eksprese edilir (Grazia Roncarolo ve ark 2006), (O'garra ve Vieira 2004), (Grazia Roncarolo ve ark 2006). Ayrıca dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, NK hücreleri, eozinofiller ve nötrofiller dahil olmak üzere doğal bağışıklık sistemi hücreleri tarafından da eksprese edilir (Moore ve ark 2001). IL-10'un immün yanıtta anahtar rolü ve defektif IL-10 üretimi ile bazı otoimmün ve enflamatuar hastalıklar arasındaki bağlantı nedeniyle, bu sitokin ekspresyonunu düzenleyen moleküler mekanizmaların bilinmesi çok önemlidir (Saraiva ve O'garra 2010). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, IL-10 üretimini etkileyebilecek IL-10 geninin polimorfizmlerinin, osteoporoz geliştiren postmenopozal kadınlarda düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Chen ve ark 2005). Hayvan çalışmaları IL-10 eksikliğinin alveoler kemik kaybına yol açtığını ve IL-10 ile kemik metabolizmasının bağlantılı olduğunu doğrulamıştır (Dresner-Pollak ve ark 2004). Periodontitis ve periapikal lezyonlar gibi kemik kaybına sebep olan hastalıklarda, IL-10'un alveoler kemik homeostazının

önemli bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (Claudino ve ark 2010). IL-10'un osteoklast oluşumunu doğrudan engelleyebileceği ileri sürülmüştür (Evans ve Fox 2007). IL-10'un osteoklast prekürsörleri üzerinde doğrudan etki yoluyla osteoklast oluşumunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Lovibond ve ark 2003). IL-10'un kemiğin yeniden şekillenmesindeki rolü göz önüne alındığında, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek ve enflamasyonu azaltmak için IL-10'un kullanımı periodontitis tedavisinde faydalı olabilir (Zhang ve ark 2014).

Proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinler periodontitisin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Sağlıklı dokularla karşılaştırıldığında periodontitisli hastaların dişeti dokusunda IL-1 α , TNF- α , RANKL mRNA ve protein seviyelerinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sağlıklı dokulara kıyasla enflamasyonlu dişeti dokularında IL-10 mRNA ve proteini de önemli ölçüde artmış ve enflamasyonlu dişeti dokularında IL-10 üreten CD19⁺ B hücrelerinin sayısı daha yüksek bulunmuştur (Rosser ve ark 2014). IL-10 periodontal hastalıkların patogenezinde önemli bir katkıda bulunur. Yapılan çalışmalar DOS'daki IL-10 seviyelerinin periodontal tedaviden sonra azaldığını ortaya koymuştur (Preshaw ve Taylor 2011). Birkaç çalışmada da kronik periodontitisli hastalarda serum IL-10 düzeylerinin periodontal olarak sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Escalona ve ark 2016) ,(Górska ve ark 2003). Gingivitisli bireylerde periodontitisli bireylere göre IL-10 seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Passoja ve ark 2010). Yaptığımız çalışmada sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bireylerde DOS örneklerinde IL-10 seviyelerinin farklı olmadığı bulunmuştur. Ancak IL-1 β /IL-10 oranının periodontitisli bireylerde gingivitisli ve sağlıklı bireylerden yüksek olduğu, gingivitis ve sağlıklı gruplar içinse benzer olduğu görüldü. Bu veriye dayanarak periodontitis grubunda klinik olarak gözlenen yüksek dişeti enflamasyonunun biyokimyasal kanıtı olduğunu düşünüyoruz.

CD163, sistein bakımından zengin "scavenger" (çöpcü) reseptör ailesinin bir üyesidir. CD163 hemoglobin (Hb) ve haptoglobin (Hp) kompleksine bağlanır ve fagositlerin reseptör aracılı endositozunun koordinasyonuna yardımcı olur. Çoğunlukla monositler/makrofajlar ve nötrofiller üzerinde eksprese edilen CD163, bakteri ve immünolojik olayların modülatörü olarak hücre dışı bir sensör gibi davranan çeşitli rollere sahiptir (Fabriek ve ark 2009). Alternatif olarak aktive

edilmiş M2 makrofajlar, anti-enflamatuar ve doku tamir özelliklerine sahiptir ve CD163'ü eksprese ederler. CD163, enflamatuar uyaranlara cevap olarak makrofaj yüzeyinden salınabilir ve daha sonra çözünür bir form olarak bulunur (Moura ve ark 2012). sCD163'ün ekspresyonu glukokortikoidler ve interlökin-10 gibi anti-enflamatuar mediatörler tarafından belirgin bir şekilde indüklenirken, interferon- γ gibi proenflamatuar mediatörler tarafından inhibe edilir. sCD163'ün kandaki konsantrasyonu bağ dokusu, yağ metabolizması, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıkların akut ve kronik enflamatuar prosesleriyle ilişkilidir (Zhi ve ark 2017). Makrofajlar periodontitis patogenezinde önemli bir rol oynar. Bakterilere karşı konak cevabının bir parçasını oluşturan ve proenflamatuar sitokinler üreten, periodontal dokuların yıkılmasında rol oynayan M1 makrofajlarıdır (Hienz ve ark 2015). Enflamasyonun azalmasında rol alan M2 makrofajlar ve düzenleyici makrofajlar periodontitis patofizyolojisinde önemlidirler (Mosser ve Edwards 2008). CD163, M2 makrofaj polarizasyonu ve aynı zamanda düzenleyici makrofajlar için tercih edilen bir belirteçtir. Serumda artmış sCD163 seviyelerinin komplikasyonların ortaya çıkması ile ilişkili olduğu ve kronik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol aldığı gösterilmiştir (Etzerodt ve Moestrup 2013). Serumda ve salyada sCD163 seviyelerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak salyadaki konsantrasyonunun serumdakinden çok daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca periodontitisli alanlardan elde edilen dişeti biyopsilerinde sağlıklı alanlara göre CD163 mRNA ekspresyonunun daha fazla olduğu, sCD163'ün periodontitis patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini ilk kez ve tek rapor eden çalışmanın sonuçlarıdır (Detzen ve ark 2017). sCD163 serum dışında; serebrospinal sıvı, sinovyal sıvı ve idrar gibi biyolojik sıvılarda da bulunmuştur (Galea ve ark 2012). Bu çalışmada da sağlıklı, gingivitis ve periodontitis tanısı konan hastaların DOS örneklerinde sCD163'ün düzeyleri incelenmiş, periodontitisli bireylerden elde edilen örneklerde sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu, ancak gingivitisli bireylerden farklı olmadığı görülmüştür. Literatürde yaptığımız taramanın sonuçlarına göre sCD163'ün periodontal hastalıkların patogenezindeki olası rolünü inceleyen araştırma sayısı birdir, ve bu çalışma DOS'taki düzeyinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre sCD163'ün DOS'taki düzeyinin periodontitisli alanlarda belirgin düzeyde artış gösterdiğini ortaya koymaktadır.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın sınırları içinde;

1. DOS sCD163 seviyelerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu saptandı. Periodontitisli bireyler ile gingivitisli bireylerde benzerdi.

2. Periodontitisli bireylerde DOS'ta proenflamatuar sitokin IL-1 β seviyelerinin sağlıklı ve gingivitisli bireylerden daha yüksek olduğu belirlendi.

3. DOS'ta anti-enflamatuar sitokin IL-10 seviyeleri açısından sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bireyler arasında fark saptanmadı. Ancak proenflamatuar/anti-enflamatuar (IL-1 β /IL-10) oranları değerlendirildiğinde, periodontitisli bireylerde oranın (proenflamatuar düzeyinin) yüksek olduğu, gingivitisli bireyler ile sağlık bireyler arasında fark olmadığı görüldü.

4. Birim zamanda (30sn) toplanan DOS miktarı periodontitisli bireylerde diğer gruplara göre daha yüksekti.

5. Dişetinde enflamasyon, ağız hijyeni, cep derinliği, ataşman düzeyi gibi klinik değerlendirmelerde kullanılan parametreler ile sitokin düzeyleri arasında ilişki tespit edilemedi.

DOS'ta sCD163 seviyelerinin ilk kez incelendiği bu çalışmanın verileri, fagositlerin hücre membranında yer alan, çözünür formdaki bu "çöpcü" reseptörün düzeyinin enflamasyonlu dokularda, en azından periodontitis ve sağlıklı dokuları ayırt edecek düzeyde arttığını ortaya koymuştur. Sağlıklı ve periodontitisli bireylerde daha fazla denek sayısı ve uzun süreli takip ile gerçekleştirilecek gelecekteki çalışmaların bu proteinin DOS'taki düzeyinin güvenilir bir biyobelirteç olabilme potansiyelini belirleyeceğini düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

- Akram Z, Abduljabbar T, Hassan A, Ibrahim M, Javed F, Vohra F, 2016. Cytokine profile in chronic periodontitis patients with and without obesity: a systematic review and meta-analysis. *Disease markers*, 2016.
- Alexander DC, Martin JC, King PJ, Powell JR, Caves J, Cohen ME, 1996. Interleukin-1 beta, prostaglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *Journal of periodontology*, 67, 8, 755-62.
- Andersen MN, Abildgaard N, Maniecki MB, Møller HJ, Andersen NF, 2014. Monocyte/macrophage-derived soluble CD 163: a novel biomarker in multiple myeloma. *European journal of haematology*, 93, 1, 41-7.
- Ari VC, 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, 1547-57.
- Armitage GC, 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4, 1, 1-6.
- Armitage GC, 2004. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontology 2000*, 34, 1, 109-19.
- Attstrom R, Egelberg J, 1969. Emigration of blood neutrophil polymorphonuclear leukocytes and monocytes into the gingival crevice. *Journal of periodontal research*, 4, 2, 160.
- Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC, 1999. CD4+ T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infection and immunity*, 67, 6, 2804-9.
- Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B, 2015. Gingival crevicular fluid levels of sclerostin, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in periodontitis. *Journal of periodontology*, 86, 12, 1396-404.
- Bartold PM, Van Dyke TE, 2013. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontology 2000*, 62, 1, 203-17.
- Bent R, Moll L, Grabbe S, Bros M, 2018. Interleukin-1 Beta—A Friend or Foe in Malignancies? *International journal of molecular sciences*, 19, 8, 2155.
- Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA, 2018. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *Journal of clinical periodontology*, 45, S130-S48.
- Bostanci N, Belibasakis GN, 2018. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontology 2000*, 76, 1, 68-84.
- Burchett S, Weaver W, Westall J, Larsen A, Kronheim S, Wilson C, 1988. Regulation of tumor necrosis factor/cachectin and IL-1 secretion in human mononuclear phagocytes. *The Journal of Immunology*, 140, 10, 3473-81.
- Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, 2018. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*, 45, S68-S77.
- Chen W, Zlotnik A, 1991. IL-10: a novel cytotoxic T cell differentiation factor. *The Journal of Immunology*, 147, 2, 528-34.
- Clarke NG, Hirsch RS, 1995. Personal risk factors for generalized periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 22, 2, 136-45.
- Darveau RP, 2010. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8, 7, 481.

- Davis II, Wallis C, Deusch O, Colyer A, Milella L, Loman N, Harris S, 2013. A cross-sectional survey of bacterial species in plaque from client owned dogs with healthy gingiva, gingivitis or mild periodontitis. *PLoS one*, 8, 12, e83158.
- de Aguiar MCS, Perinetti G, Capelli J, 2017. The gingival crevicular fluid as a source of biomarkers to enhance efficiency of orthodontic and functional treatment of growing patients. *BioMed research international*, 2017.
- Dibart S, 1997. Children, adolescents and periodontal diseases. *Journal of dentistry*, 25, 2, 79-89.
- Dinarello CA, 2018. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological reviews*, 281, 1, 8-27.
- Domisch H, Jepsen S, 2015. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontology 2000*, 69, 1, 96-110.
- dos Santos JC, Heinhuis B, Gomes RS, Damen MS, Real F, Mortara RA, Keating ST, Dinarello CA, Joosten LA, Ribeiro-Dias F, 2017. Cytokines and microbicidal molecules regulated by IL-32 in THP-1-derived human macrophages infected with New World Leishmania species. *PLoS neglected tropical diseases*, 11, 2, e0005413.
- Eberhard J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, Scherer R, Schmitz-Streit R, Langfeldt D, Stumpp N, 2013. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS One*, 8, 2, e55265.
- Ebersole JL, Taubman MA, 1994. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 1, 112-41.
- Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS, 2000. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology 2000*, 24, 1, 193-214.
- Engelbrecht SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB, 2002. GCF IL-1 β profiles in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 29, 1, 48-53.
- Finkelman F, Katona I, Mosmann T, Coffman R, 1988. IFN-gamma regulates the isotypes of Ig secreted during in vivo humoral immune responses. *The Journal of Immunology*, 140, 4, 1022-7.
- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann T, 1989. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *Journal of Experimental Medicine*, 170, 6, 2081-95.
- Flemmig TF, 1999. Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4, 1, 32-7.
- Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P, 2006. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *Journal of clinical periodontology*, 33, 6, 401-7.
- Fuller HR, Goodwin PR, Morris GE, 2006. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the major crustacean allergen, tropomyosin, in food. *Food and agricultural immunology*, 17, 1, 43-52.
- G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, S. Kornman K, L. Mealey B, Papapanou PN, Sanz M, S. Tonetti M, 2018. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89, S1-S8.
- Gaini S, Pedersen S, Koldkjær O, Pedersen C, Moestrup S, Møller HJ, 2008. New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 151, 3, 423-31.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A, 2000. Levels of interleukin-1 β , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of periodontology*, 71, 10, 1535-45.
- Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K, 2003. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue


- and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 30, 12, 1046-52.
- Grazia Roncarolo M, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK, 2006. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunological reviews*, 212, 1, 28-50.
- Griffiths GS, 2003. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000, 31, 1, 32-42.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ, 1994. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of periodontology*, 65, 3, 260-7.
- Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J, Eick S, 2011. Comparison of gingival crevicular fluid sampling methods in patients with severe chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 82, 7, 1051-60.
- GÜNER İ, ÖZMEN D, BAYINDIR O, 1997. Sitokinler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17, 2, 65-74.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Sreenivasan PK, 2010. The antimicrobial efficacy of commercial dentifrices. *Gen Dent*, 58, 1, 50-5.
- Huang S, Li Z, He T, Bo C, Chang J, Li L, He Y, Liu J, Charbonneau D, Li R, 2016. Microbiota-based signature of gingivitis treatments: a randomized study. *Scientific reports*, 6, 24705.
- Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray C, Marcenes W, 2014. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*, 93, 11, 1045-53.
- Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ, 2006. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications*, 20, 1, 59-68.
- Khan SA, Kong EF, Meiller TF, Jabra-Rizk MA, 2015. Periodontal diseases: bug induced, host promoted. *PLoS pathogens*, 11, 7, e1004952.
- Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG, 2006. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 40, 1, 107-19.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN, 2017. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17038.
- Konstantinou GN, 2017. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In: *Food Allergens*. Eds: Springer, p. 79-94.
- Kuo L-C, Polson AM, Kang T, 2008. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public health*, 122, 4, 417-33.
- Lacraz S, Nicod L, Chicheportiche R, Welgus H, Dayer J, 1995. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *The Journal of clinical investigation*, 96, 5, 2304-10.
- Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF, 2015. *Microbiología e inmunología oral*, Editorial El Manual Moderno, p.
- Lang NP, Bartold PM, 2018. Periodontal health. *Journal of periodontology*, 89, S9-S16.
- LAPPIN F, 1999. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clinical & Experimental Immunology*, 115, 3, 534-41.
- Mannino MH, Zhu Z, Xiao H, Bai Q, Wakefield MR, Fang Y, 2015. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer letters*, 367, 2, 103-7.
- Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S, 2011. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature reviews immunology*, 11, 8, 519.
- Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. *BMC oral health*, S6.

- McCulloch C, 1994. Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 21, 7, 497-506.
- Mealey B, Klokkevold P, 2012. Impact of periodontal infection on systemic health. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. *Carranza's Clinical Periodontology*. 11th ed. China: Elsevier, 320-30.
- Meyle J, Chapple I, 2015. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000, 69, 1, 7-17.
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A, 2001. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*, 19, 1, 683-765.
- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, 2011. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature medicine*, 17, 10, 1231.
- Napimoga MH, Nametala C, da Silva FL, Miranda TS, Bossonaro JP, Demasi APD, Duarte PM, 2014. Involvement of the Wnt- β -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 41, 6, 550-7.
- Natto ZS, Aladmawy M, Alasqah M, Papas A, 2014. Factors contributing to tooth loss among the elderly: A cross sectional study. *Singapore dental journal*, 35, 17-22.
- Nociti Jr FH, Casati MZ, Duarte PM, 2015. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology* 2000, 67, 1, 187-210.
- O'garra A, Vieira P, 2004. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nature medicine*, 10, 8, 801.
- Oduncuoglu B, Kayar N, Haliloglu S, Serpek B, Ataoglu T, Alptekin N, 2018. Effects of a Cyclic NSAID Regimen on Levels of Gingival Crevicular Fluid Prostaglandin E 2 and Interleukin-1 β : A 6-month Randomized Controlled Clinical Trial. *Nigerian journal of clinical practice*, 21, 5, 658-66.
- Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG, 2011. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annual review of immunology*, 29, 71-109.
- Papapanou PN, 1996. Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of periodontology*, 1, 1, 1-36.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, 2018. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S82.
- PIRIM GORGUN E, Toker H, Korkmaz EM, Poyraz O, 2017. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters. *Brazilian oral research*, 31.
- Preianò M, Maggisano G, Lombardo N, Montalcini T, Paduano S, Pelaia G, Savino R, Terracciano R, 2016. Influence of storage conditions on MALDI-TOF MS profiling of gingival crevicular fluid: Implications on the role of S100A8 and S100A9 for clinical and proteomic based diagnostic investigations. *Proteomics*, 16, 6, 1033-45.
- Schätzle M, Loe H, Bürgin W, Ånerud Å, Boysen H, Lang NP, 2003. Clinical course of chronic periodontitis: I. Role of gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 30, 10, 887-901.
- Schroeder H, 1969. Ultrastructure of the junctional epithelium of the human gingiva. *Helv Odontol Acta*, 13, 65-83.
- Scully C, Challacombe S, 1979. The migration of ¹¹¹Indium-labelled polymorphonuclear leucocytes into the oral cavity in the rhesus monkey. *Journal of periodontal research*, 14, 6, 475-81.
- Sheiham A, 1997. Is the chemical prevention of gingivitis necessary to prevent severe periodontitis? *Periodontology* 2000, 15, 15-24.

- Shimizu K, Ogawa F, Yoshizaki A, Akiyama Y, Kuwatsuka Y, Okazaki S, Tomita H, Takenaka M, Sato S, 2012. Increased serum levels of soluble CD163 in patients with scleroderma. *Clinical rheumatology*, 31, 7, 1059-64.
- Slots J, 2017. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75, 1, 7-23.
- Slots J, Genco R, 1979. Direct hemagglutination technique for differentiating *Bacteroides asaccharolyticus* oral strains from nonoral strains. *Journal of clinical microbiology*, 10, 3, 371-3.
- Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent Jr R, 1998. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25, 2, 134-44.
- Solomon EI, Heppner DE, Johnston EM, Ginsbach JW, Cirera J, Qayyum M, Kieber-Emmons MT, Kjaergaard CH, Hadt RG, Tian L, 2014. Copper active sites in biology. *Chemical reviews*, 114, 7, 3659-853.
- Stelin S, Ramakrishan H, Talwar A, Arun K, Kumar T, 2009. Immunohistological analysis of CD1a+ langerhans cells and CD57+ natural killer cells in healthy and diseased human gingival tissue: A comparative study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 13, 3, 150.
- Taylor JJ, Preshaw PM, 2016. Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology 2000*, 70, 1, 7-10.
- Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, Van Der Velden U, Armitage G, Bouchard P, Deinzer R, Dietrich T, Hughes F, 2015. Principles in prevention of periodontal diseases: consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*, 42, S5-S11.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS, 2018. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S72.
- Tonetti MS, Mombelli A, 1999. Early-onset periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4, 1, 39-52.
- Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C, 2003. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 1, 77-104.
- Van Dyke TE, 2008. The management of inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 79, 8S, 1601-8.
- Walmsley M, Katsikis PD, Abney E, Parry S, Williams RO, Maini RN, Feldmann M, 1996. Interleukin-10 inhibition of the progression of established collagen-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 39, 3, 495-503.
- Wassall RR, Preshaw PM, 2016. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontology 2000*, 70, 1, 65-79.
- Wilensky A, Chaushu S, Shapira L, 2015. The role of natural killer cells in periodontitis. *Periodontology 2000*, 69, 1, 128-41.
- Willems HM, Xu Z, Peters BM, 2016. Polymicrobial biofilm studies: from basic science to biofilm control. *Current oral health reports*, 3, 1, 36-44.
- Yamazaki S, Koyama J, Miyake H, Takahashi K, Toyotaka K, TSUBUKU M, Noda K, Kuwabara H, (2018). Semiconductor device, Google Patents.
- Zekeridou A, Giannopoulou C, Cancela J, Courvoisier D, Mombelli A, 2017. Effect of initial periodontal therapy on gingival crevicular fluid cytokine profile in subjects with chronic periodontitis. *Clinical and experimental dental research*, 3, 2, 62-8.
- Zhao C, He J, Lemonidou AA, Li X, Lercher JA, 2011. Aqueous-phase hydrodeoxygenation of bio-derived phenols to cycloalkanes. *Journal of Catalysis*, 280, 1, 8-16.
- Zhi Y, Gao P, Xin X, Li W, Ji L, Zhang L, Zhang X, Zhang J, 2017. Clinical significance of sCD163 and its possible role in asthma. *Molecular medicine reports*, 15, 5, 2931-9.

7. EKLER

EK-A. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Konya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.



**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**

Sayı: 01

18.01.2018

Konu: 2018/01 sayılı komisyon kararları

Sayın, Prof.Dr.Tamer ATAÖĞLU

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 11.01.2018 tarihinde yapılan 2018/01 sayılı toplantısında yürütücüsü olduğunuz **“Sağlıklı, Gingivitis ve Kronik Periodontitis Hastalarında Dişeti Oluğu Sıvısı Soluble CD 163(sCD163), İnterlökin 1- beta (IL1-β), İnterlökin 10(IL-10) Seviyelerinin İncelenmesi”** konu başlıklı projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan **“kabulüne”** oybirliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr.Nimet ÜNLÜ
Komisyon Başkanı

Doküman No: KU.FR.88 -Yürürlüğe Gir. Tar: Haziran 2015 - Revizyon Tarihi:

- Revizyon No: 00 - Sayfa No: 1/1



**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**

Toplantı Sayısı : 01

Toplantı Tarihi : 11.01.2018

Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalından Prof.Dr.Tamer ATAOĞLU ve aynı Anabilim Dalından Dt.Kübra KASIM tarafından sunulan **“Sağlıklı,Gingivitis ve Kronik Periodontitis Hastalarında Dişeti Oluşu Sıvısı Soluble CD 163(sCD163), İnterlökin 1-beta (IL1-β), İnterlökin 10(IL-10) Seviyelerinin İncelenmesi”** araştırma projesi 13 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda, Projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan **“kabulüne”** oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Nimet ÜNLÜ

Üye

Doç.Dr.İsa YÖNDEM

Üye

Doç.Dr.Nevin COBANOĞLU

Üye

Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ

Üye

Prof.Dr.Sema S.HAKKI

Üye

Prof.Dr.Duygu HINDIK

Üye

Prof.Dr.Ender ERDOĞAN

Üye

Prof.Dr.Hale ARI AYDINBELGE

Üye

Prof.Dr.Faruk AKGÜNLÜ

Üye

Prof.Dr.Sibel YILDIRIM

Üye

Doç.Dr.Mehmet AKIN

Üye

Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV

Üye

Prof.Dr.K.Hakan DOĞAN

Üye

8. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında İstanbul'da dünyaya geldi. İlk ve orta öğrenimini İstanbul'da, tamamladı. 2009 yılında Gaziosmanpaşa Anadolu lisesinden mezun oldu. 2009 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde lisans eğitimine başladı 2014 lisans eğitimini tamamladı. 2015 yılında Diş Hekimliği Uzmanlık sınavında Selçuk Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.

Bilimsel kuruluşlara üyelikleri;

- 1) ITI (International Team for Implantology)'ya 2015'den beri halen üye

