



**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARDA PERİODONTAL
İNFLAME YÜZEY ALANI İLE LOKAL VE SİSTEMİK PRO- VE
ANTI-İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

**Dt. Aykut TAN
DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Zuhal YETKİN AY**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 5108-DU1-17 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

ISPARTA-2019

KABUL ve ONAY SAYFASI

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Adı Soyadı: Aykut TAN

Tez Savunma Tarihi: 14.05.2019

Tezin Adı: Farklı periodontal hastalıklarda periodontal inflamasyon yüzey alanı ile lokal ve sistemik pro- ve anti-inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zuhalel YETKİN AY

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

Üye : Prof. Dr. H. Erhan FIRATLI

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

Üye : Prof. Dr. Zuhalel YETKİN AY

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

Üye : Prof. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

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

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

BEYAN

“Farklı periodontal hastalıklarda periodontal inflame yüzey alanı ile lokal ve sistemik pro- ve anti-inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi” adlı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tüm tez çalışmam boyunca etik dışı bir davranışımın olmadığını, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak belirttiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Aykut TAN

İmza

Danışman

Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yüksek enerjisiyle bana her zaman destek olan ve motivasyonumu en yukarıda tutmamı sağlayan, bundan sonraki meslek hayatımda da görüş ve önerileri ile yanımda olmasını umduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY' a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman benden esirgemeyerek mesleğe hazırlanmama büyük katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU, Prof. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ ve Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU' na;

Tez çalışmamın farklı aşamalarında bana yol gösteren ve yardımcı olan hocalarım Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ ve Doç. Dr. Özgür KOŞKAN' a;

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimimde her zaman yanımda olan, bundan sonra da her zaman yanımda olacaklarını bildiğim çok değerli arkadaşlarım Uzm. Dt. Elif TEKE, Arş. Gör. Dt. Ayşe Rabia IŞIK, Arş. Gör. Dt. Kübra KARAKOÇ GÜVENÇ ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca özverili çalışmalarıyla bana yardımcı olan Ayşegül SAYIM, Sibel ÇEVİK ve bölümümüzün diğer tüm çalışanlarına;

Yaşamım boyunca bana destek olan, eğitimime büyük emek veren ve sahip olduğum tüm ilkeleri kazanmamı sağlayan sevgili babam Kudret TAN ve sevgili annem Şüheyda TAN' a; diş hekimliği mesleğini seçmemi sağlayan, hayatım boyunca en zor zamanlarımda hep yanımda olan, varlığından büyük güç aldığım en yakın arkadaşım sevgili abim Evren TAN' a ve öz ablam gibi gördüğüm değerli eşi Demet TAN' a;

Varlığı ile hayatıma ayrı bir anlam katan, sonsuz sevgisi ve anlayışıyla her zaman yanımda olan ve tüm hayatım boyunca yanı başımda görmek istediğim biricik eşim Ayten TAN' a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aykut TAN

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	3
2.1.1. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) Sınıflaması (1999).....	3
2.1.2. Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu Dünya Çalıştayı Sınıflaması (2017)	3
2.1.1.1. Gingivitis.....	4
2.1.1.2. Kronik Periodontitis	5
2.2. Periodontal Hastalık Patogenezi	6
2.2.1. Sitokinler	7
2.2.1.1. İnterlökin (IL) - 1.....	8
2.2.1.2. İnterlökin (IL) – 10	8
2.2.2. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL).....	8
2.2.3. Akut Faz Proteinleri.....	10
2.2.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)	10
2.2.3.2. Pentraksin 3 (PTX3)	11
2.3. Sitokinler ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki	11
2.4. Akut Faz Reaksiyonu ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki	12
2.5. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi.....	14
2.6. Sistemik İnflamatuvar Yük.....	16
2.6.1. Sistemik İnflamatuvar Yükün Hesaplanması	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	20
3.2. Çalışmada Oluşturulan Hasta Grupları	20

3.3. Çalışmanın Hariç Bırakılma Kriterleri	21
3.4. Anamnez ve Sosyodemografik Kayıtlar	21
3.5. Klinik Periodontal Kayıtlar	21
3.5.1. Plak İndeksi (Pİ)	21
3.5.2. Gingival İndeks (Gİ)	21
3.5.3. Sondlamada Kanama (SK)	22
3.5.4. Periodontal Cep Derinliği (CD)	22
3.5.5. Klinik Ataçman Kaybı (KAK)	22
3.5.6. Sistemik İnflamatuvar Yükün Belirlenmesi	23
3.6. Salya Örneklerinin Eldesi ve Saklanması	25
3.7. Serum Örneklerinin Eldesi ve Saklanması	25
3.8. Biyokimyasal Analiz	25
3.9. İstatistiksel Analiz	26
3.9.1. Araştırmacının kalibrasyonu ve ölçüm tutarlılığının belirlenmesi	26
3.9.2. İstatistiksel analizde kullanılan yöntemler	26
4. BULGULAR	27
4.1. Sosyodemografik ve Antropometrik Bulgular	27
4.2. Periodontal ve Dental Bulgular	28
4.3. Biyokimyasal Parametreler	30
4.3.1. Salya parametreleri	30
4.3.2. Serum parametreleri	31
4.4. Korelasyonlar	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
ÖZET	48
ABSTRACT	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	66
EKLER	67
Ek 1. Etik Kurul Kararı	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
AKYA	: Ataçman kaybı yüzey alanı
CD	: Cep derinliği
CPITN	: Toplum periodontal tedavi gereksinim indeksi
CRP	: C-reaktif protein
DEÇ	: Diş eti çekilmesi
DOS	: Diş eti oluğu sıvısı
EFP	: Avrupa Periodontoloji Federasyonu
<i>F. nucleatum</i>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i>
Gİ	: Gingival indeks
ICC	: İnterclass korelasyon katsayısı
Icn	: Lipokalin
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KAK	: Klinik ataçman kaybı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH	: Kardiovasküler hastalıklar
LPS	: Lipopolisakkarit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	: <i>Prevotella intermedia</i>
PAD	: Peptidil arjinin diaminaz
PEYA	: Periodontal epitelyal yüzey alanı
PG	: Prostaglandin
Pİ	: Plak indeksi
PİYA	: Periodontal inflame yüzey alanı
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit

PTX3	: Pentraksin-3
RA	: Romatoid artrit
RAGE	: İleri glikasyon son ürünü reseptörü
SA	: Serum amiloid
SK	: Sondlamada kanama
<i>T. denticola</i>	: <i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	: <i>Tannerella forsythia</i>
TIMP	: MMP doku inhibitörü
VKI	: Vücut kitle indeksi
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri ...	28
Tablo 2. Periodontal Bulgular, Dental Bulgular ve Sistemik İnflamatuvar Yük Parametreleri	29
Tablo 3. Çalışma popülasyonunda cep derinliklerinin dağılımları	30
Tablo 4. Salya parametreleri ve gruplar arası karşılaştırmalar	31
Tablo 5. Serum parametreleri ve gruplar arası karşılaştırmalar	32
Tablo 6. Periodontal ve dental bulgular arası anlamlı korelasyonlar	33
Tablo 7. Salya parametreleri (IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP, PTX3) ve klinik parametreler arası anlamlı korelasyonlar	34
Tablo 8. Serum parametreleri (IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP, PTX3) ve klinik parametreler arası anlamlı korelasyonlar	35
Tablo 9. Serum ve salya parametreleri (IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP, PTX3) ve klinik parametreler arası anlamlı korelasyonlar	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PİYA ve PEYA ölçülmesi için Nesse ve ark. tarafından oluşturulan form
(18)..... 24



1. GİRİŞ

Periodonsiyum diş eti, alveol kemiği, sement ve periodontal ligamentten oluşan gelişimsel, biyolojik ve fonksiyonel bir birimdir (1). Periodonsiyumu etkileyen hastalıkların temelinde bakteriler yer alsa da, hastalığın etyolojisini ve klinik özelliklerini konak yanıtı, diyet, sigara kullanımı, stres, beslenme ve genetik gibi faktörler belirler (2, 3).

Amerikan Periodontoloji Akademisinin (AAP) 1999 sınıflamasına göre, plağa bağlı periodontal hastalıklar, ataçman kaybı olup olmasına göre gingivitis ve periodontitis olarak iki gruba ayrılır. Bağ doku ataçmanında kayıp olmaksızın görülen gingival inflamasyona ‘gingivitis’ denir. Bakterilerin daha derin dokulara invaze olarak epitel ve bağ dokusu ataçmanının apikale migrasyonuna ve alveolar kemiğin koronal kısımlarında rezorpsiyona sebep olduğu duruma ise ‘periodontitis’ denir (4, 5). Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu’ nun (EFP) 2017 Dünya Çalıştayı’ nda ise periodontitis kategorisi 1999 sınıflamasından (diğer birçok yaklaşımın yanı sıra) farklı olarak kronik ve agresif periodontitis yerine sadece periodontitis olarak adlandırılmış, şiddet ve tedavi kompleksliğine göre evrelere (Evre 1-4) ve hızlı ilerleme riski ve tedaviye tahmini yanıtı göre aşamalara (Derece A-C) ayrılmıştır (6) .

Sınıflama yaklaşımlarındaki değişik bakış açılarının dışında son 30 yılda periodontal hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH), erken doğum riski, diyabet, solunum yolu hastalıkları, osteoporöz gibi hastalıklar ve durumlar arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür (7). Bu konuyla ilgili öne sürülen hipotezlerden birine göre periodontal hastalıklarda salınan sitokinler ve inflamatuvar mediyatörler sistemik bir inflamatuvar yük oluşturur ve endotelial disfonksiyona neden olur (8). Endotelial disfonksiyon ağız dışı doku ve organlarda etkilenime neden olur. Periodontal dokulardaki infeksiyon, periferel kandaki lökosit sayısı ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin artmasıyla sistemik inflamasyona “katkıda” bulunur (9, 10). Periodontitis ile KVH ilişkisini araştıran çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda periodontopatojenlerin varlığı gösterilmiştir (11, 12) .

İnflamasyonun farklı aşamalarında konağın immün reaksiyonlarının önemli düzenleyicileri olarak kabul edilen sitokinler, hücreler arası mesaj alıp verici olarak iş gören peptid yapıda moleküllerdir ve periodontal hastalıklar gibi infeksiyöz hastalıklarda, immün yanıtın oluşmasında ve hücreler arası etkileşimde rol oynarlar (13). Oral infeksiyonlar, inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının salımı ile ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtta önemli artışlara neden olur. Periodontal hastalıkta interlökin (IL)-1 doku yıkımının anahtarı konumundadır. İmmün yanıtın ileri evrelerinde IL-10 salgılanır ve makrofaj ve lenfosit aktivasyonunu düzenleyici görevi vardır (14). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), infeksiyonda polimorfonükleer lökositlerden (PMNL) salınan, daha önce böbrek hastalıklarının tanısı için araştırılmış bir biyobelirteçtir (15). Son çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), pentraksin-3 (PTX-3) gibi akut faz protein düzeylerinin periodontitisli hastalarda artışının KVH gibi pek çok sistemik hastalık için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (16, 17).

Periodontitisin sebep olduğu sistemik inflamatuvar yükte asıl etken kanamalı yüzel alanıdır. Bu fikirden yola çıkarak Nesse ve ark. doğrusal ölçümlere –cep derinliği (CD), klinik ataçman kaybı (KAK) ve dişeti çekilmesi (DEÇ)- dayanan sayısal bir sınıflama yapabilmek için periodontal inflamatuvar yüzey alanı (PIYA) hesaplamasını önermiştir (18). Periodontal inflamatuvar yüzey alanından sistemik dolaşıma katılan bakteri ve bakteriyel ürünler kadar, kanamalı yüzey alanının büyüklüğü de periodontitis ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilme potansiyelini taşımaktadır (18, 19).

Bu çalışma periodontal hastalık şiddeti arttıkça oluşan inflamatuvar yüzey alanının lokal ve sistemik ortamda pro-inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin arttıracacağı, anti-inflamatuvar belirteç düzeylerini azaltacağı hipotezini test etmek amacıyla yürütüldü. Bunun yanı sıra çalışmamız, gingivitisin oluşturduğu kanamalı inflamatuvar yüzeyin lokal ve sistemik belirteçlerde oluşturacağı değişikliğin periodontitis ile karşılaştırılabilir düzeyde olacağı hipotezini de test etmeyi amaçlamaktaydı.

2. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalık, diş yüzeyindeki dental biyofilm veya bakteriyel birikime yanıt olarak periodontal dokularda görülen lokal, kronik ve inflamatuvar bir süreçtir (20). Periodontal hastalık, genellikle dişetinde sınırlı kalsa da bazı durumlarda konak yanıtına bağlı olarak diş kaybına kadar ilerleyebilen doku kayıplarına sebep olabilir (21). Periodontal hastalıkların arasında en yaygın olanlar gingivitis ve periodontitistir (22).

2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar bir çok kez ve farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Yeni sınıflamanın 2017 Dünya Çalıştayı'nda önerilmesine dek 1999 yılında AAP tarafından yapılan sınıflama kullanılmaktaydı (6,7).

2.1.1. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) Sınıflaması (1999)

Bu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar ana başlıklarıyla şu şekilde sınıflandırılmıştır (21) :

- Dişeti hastalıkları
- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodontal apseler
- Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
- Gelişimsel veya sonradan oluşmuş deformiteler ve durumlar

2.1.2. Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu Dünya Çalıştayı Sınıflaması (2017)

Bu sınıflamada periodontal hastalıklar için ana başlıklar şu şekildedir (6) :

- Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar

- Periodontal sağlık ve gingival sağlık

- Plağa bağlı gingivitis

- Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar

-Periodontitis

- Nekrotizan periodontal hastalıklar

- Periodontitis

- Sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak periodontitis

-Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar

- Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ya da durumlar

- Periodontal abseler ve endodontik-periodontal lezyonlar

- Mukogingival deformateler ya da durumlar

- Travmatik oklüzal kuvvetler

- Diş ve protezle ilgili faktörler

2.1.1.1. Gingivitis

Gingivitis, oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasından sonra 10-20 gün arasında ortaya çıkan, dişeti dokularının biyofilme karşı oluşturduğu geri dönüşebilen kronik bir inflamasyondur (23-25). Gingivitis her yaş grubunda görülebilir ve dünya nüfusunun %80' ini etkilemektedir (26, 27).

Gingivitisin klinik bulguları arasında renk değişikliği, ödem, spontan veya sondlamada kanama, bıçak sırtı formunun ve pürüklülüğün kaybolması yer alır. Gingiviste ataçman kaybı yoktur ve radyografıta görüntü vermez (28, 29). Fakat

AAP'nin 1999 çalıştayında ataçman kaybı olsa da patolojik periodontal cep olmayıp gingivitis bulguları olan hastalar için 'azalmış periodonsiyumda plağa bağlı gingivitis' terimi kullanılmıştır (22). Daha sonra 2017 sınıflamasına göre periodontitis tedavisinden sonra azalmış periodonsiyumla beraber patolojik periodontal cepleri olmayıp gingivitis belirtileri gösteren hastalar da "plağa bağlı gingivitis" olarak kabul edilmiştir (30).

2.1.1.2. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, dişlerin destek dokularında inflamasyonla ortaya çıkan, ataçman ve kemik kaybına sebep olan infeksiyöz bir hastalıktır. Gelişmesinden ve ilerlemesinden dental biyofilm sorumlu olmakla beraber patogenezinde konak yanıtı da önemli bir rol oynar. Kronik periodontitis her yaşta görülebilir, ancak hastalığın prevalans ve şiddeti yaşla beraber artar (31).

Periodontitis, gingivitisin devamı olarak düşünülebilir fakat gingivitis olan tüm vakalar periodontitise ilerlemez. Periodontitis gelişimi, genetik yatkınlık tarafından yönetilen ve tip 2 diyabet, sigara kullanımı, beslenme, psikolojik stres gibi pek çok sistemik ve lokal hazırlayıcı faktöre bağlı olan bir süreçtir (32).

Kronik periodontitis, 1999' da yapılan AAP çalıştayında hastalığın şiddetine ve etkilenen bölgelerin dağılım oranına göre sınıflandırılmıştır. Hastalığın şiddetine göre yapılan sınıflandırmada KAK miktarı dikkate alınmaktadır. Klinik ataçman kaybı 1-3 mm arasında ise hafif şiddetli, 3-5 mm arasında ise orta şiddetli, 5 mm veya daha fazla ise şiddetli olarak sınıflandırılır. Ağızda etkilenen bölgelerin dağılımı tüm dişlerin %30' undan az ise lokalize kronik periodontitis, %30' undan fazla ise generalize kronik periodontitis olarak sınıflandırılmaktadır. Son sınıflamada ise 'kronik' ve 'agresif' periodontitis terimleri terk edilerek "periodontitis" başlığı kullanılmıştır. Periodontitis de şiddet ve tedavi kompleksliğine göre evrelere (Evre 1-4) ve hızlı ilerleme riski ve tedaviye tahmini yanıtı göre aşamalara (Derece A-C) ayrılmıştır (6, 21, 33).

2.2. Periodontal Hastalık Patogenezi

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin ortaya çıkabilmesi için hastalığa duyarlı konağın yanı sıra genetik, sistemik ve lokal birçok hazırlayıcı faktör ve dental biyofilm varlığı gereklidir (34).

Oral kavitede 500' den fazla mikroorganizma türü tespit edilmiştir (35). Sağlıklı durumda, bu mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilm ile konak arasında simbiyotik bir ilişki vardır. Dental plakta başlangıçta fakültatif Gram-pozitif aerob bakteriler baskındır. Daha sonra *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi periodontopatojenlerin sekonder kolonizasyonu ile Gram-negatif anaerob flora baskın hale gelir ve bir disbiyoz oluşur (36, 37).

Periodontopatojenlerin bazı hastalarda periodontitis gelişmesine sebep olurken periodontitis olmayan hastalarda da izole edilebiliyor olması, periodontitis gelişiminin bakterilerin varlığından çok, immün yanıt ve inflamasyon sürecinin belirgin bir sonucu olduğunu göstermektedir (38).

Periodontal patojenler hem doğrudan hem de dolaylı olarak doku hasarına yol açabilirler. Yaşamları için gerekli olan besinleri elde etmek amacıyla enzimleriyle kollajen, hücre membranı gibi yapıları yıkıma uğratırlar ve immün yanıtı tetikleyecek kapasiteleri vardır. Dolayısıyla lokal doku inflamasyonuna neden olurlar (39). Oral hijyen uygulamalarının aksatılması sonucu plak birikiminin başlamasıyla ilk 2-4 günde diş etinde vaskülarizasyon artar ve ödem oluşur (40). İmmün yanıt, konak zarar görmeden mikrobiyal birikimi yenebilir ya da mikrobiyal birikim galip gelerek hastalığın ilerlemesine sebep olabilir (41). Periodontitise duyarlı bireylerde biyofilm dişeti sulkusunda birleşim epitelinin koroneline yerleşir. İnflamasyonun akut döneminde mikrobiyal tehdide karşı en önemli lokal yanıt dolaşımdan bağ dokusuna göç eden nötrofiller tarafından verilir. Polimorfonükleer lökositler (PMNL) salgıladıkları proteolitik enzimlerle birleşim epitelinin komşuluğundaki bağ dokusunu yıkıma uğratır. Birleşim epiteli, cep epiteline dönüşür ve bağ dokusu ile kan damarlarına lipopolisakkaritler (LPS) gibi bakteriyel maddelerin geçişini kolaylaştırır. Daha sonra epitele komşu venüller aktive olur, damar geçirgenliği artar

ve lökosit bağlayan adezyon moleküllerinin sentezi ve salımı gerçekleşir. Endotel hücrelerinden salınan pro-inflamatuvar sitokinlerle uyarılan lenfositler ve monositler, damar epitelinden çıkar, bağ dokusunda ilerler ve gingival sulkusa gelerek subgingival plak ve gingival doku arasında bir bariyer oluşturur (34, 42). Bakterilerin salgıladığı kollajenazların yanı sıra aktive hücrelerden salınan matriks metalloproteinazlar (MMP) bağ dokusu ve ekstrasellüler matriksi yıkarak periodontal cep oluşumuna sebep olur. Lezyon genişledikçe fibroblast ve makrofajların salgıladığı IL-1 β ve prostaglandin (PG) E₂ gibi sitokinler alveolar kemik yıkımına yol açar (42, 43).

Kısaca, periodontal hastalığın gelişmesi ve ilerlemesi mikrobiyal birikim ve immün sistem arasındaki etkileşimlerin bir sonucudur. Hastalığın meydana gelmesi için sadece mikrobiyal birikim değil, hastalığa duyarlı olan bir konak da gereklidir. Bu durum mikrobiyal biyofilm ve konak immün yanıtı arasındaki etkileşimi de vurgulamaktadır. Periodontopatojenlere karşı konak savunması için nötrofil migrasyonu, antikor üretimi, kompleman aktivasyonu ve pro-inflamatuvar sitokin aktivitesi sonrası MMP'lerin salınmasıyla bağ dokusu ve kemik kaybı ortaya çıkar (44). Bu sırada inflamasyonun çözülmesi ve konak hasarının sınırlanması için anti-inflamatuvar sitokinler ve MMP doku inhibitörleri (TIMP) de sentezlenmektedir (45).

2.2.1. Sitokinler

Sitokinler hedef hücrelerin özelliklerini ya da davranışlarını lokal veya sistemik olarak etkileyen çözünebilir küçük polipeptid yapıda proteinlerdir. Pek çok fizyolojik olayda görev alan geniş bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen ana kaynakları makrofajlar ve T lenfositlerdir (38). Sitokinler proliferasyon, büyüme, farklılaşma, hemostaz, rejenerasyon, tamir ve inflamasyon olaylarını içeren çok çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli rol oynamaktadırlar. Bu sebeple sitokinler periodontal hastalığın seyrinde önemli yere sahiptirler (46, 47).

Periodontal hastalık patogeneğinde etkili olan pek çok pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin tanımlanmıştır. Bu bölümde çalışmamızda incelenecek sitokinlerden olan IL-1 ve IL-10 tanıtılacaktır.

2.2.1.1. İnterlökin (IL) - 1

İnterlökin-1 ailesi temel olarak IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonistinden (IL-1Ra) oluşan; inflamasyonda, immün yanıtta ve doku yıkımında en önemli mediyatörlerdendir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, epitelyal hücreler, fibroblastlar ve osteoblastlar gibi pek çok hücre tarafından üretilebilirler. Üyeleri, IL-1 reseptörlerine (IL-1R tip 1 ve IL-1R tip 2) bağlanarak etki gösterirler (48). Etkileri arasında T ve B lenfositlerinin aktivasyonu, MMP ve PG üretimi, kompleman reseptörlerinin açığa çıkışının uyarılması, akut faz reaktanlarının üretimi ve osteoklastların uyarılması da vardır (49-51).

Pro-inflamatuvar özellikleri olan IL-1 α ve IL-1 β agonist etkili iken IL-1Ra antagonist etki gösterir. Ortak biyolojik fonksiyonlar olmakla beraber IL-1 β , IL-1 α 'ya göre daha fazla sentezlenir ve pro-inflamatuvar etkisi daha güçlüdür (52).

2.2.1.2. İnterlökin (IL) – 10

İnterlökin-10 immün yanıtta görev alan en önemli anti-inflamatuvar sitokindir. Sistemik hastalığı olan veya herhangi bir inflamatuvar durumu olan hastaların dolaşımında tespit edilebilir. İnflamasyona yanıt olarak Th2 başta olmak üzere T hücrelerinden, B hücrelerinden, monosit ve makrofajlardan salınır (53).

Biyolojik etkilerini çeşitli yollarla gösterir. Th1 hücrelerinden IL-2 ve interferon (IFN)- γ sentezlenmesini ve T hücre aktivasyonunu bloke eden IL-10 aynı zamanda B hücrelerinin güçlü bir büyüme ve farklılaşma faktörüdür. Makrofajların antijen sunma kapasitesini azaltır. Pro-inflamatuvar etkili IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi sitokinlerin sentezlenmesini inhibe eder. Bunun yanında IL-1Ra üretimini arttırarak kemik inflamasyonu ve immün yanıtı baskılar (54, 55). Bunların yanında IL-10 preosteoklastların aktivasyonunu önleyerek kemik kaybını inhibe eder (56).

2.2.2. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Lipokalin (lcn) -2 ailesinin bir üyesi olan NGAL, ekstrasellüler transport proteinleri olarak düşünülen ve tat almadan PG sentezine kadar pek çok biyolojik

fonksiyon sergilemektedir. İnflamasyon, infeksiyon gibi durumlarda aktive nötrofillerin sekonder granüllerinden sentezlenir. Bu sentez inflamasyonun erken safhalarında gerçekleştiği için NGAL bir risk indikatörü olarak düşünülür. Bunların yanında neoplastik transformasyon ve iskemi durumlarında da ekspresyonu artar. Plazmada serbest veya jelatinaz B, MMP-9 gibi kollajenazlarla kompleks halde bulunabilir. Bakteriyostatik etkili olan bir moleküldür. Bu etkisini bakteriler için kritik bir element olan sedeforu indirgeyerek gösterir (15, 57).

Literatürde, çok sayıda olmamakla beraber, NGAL ve periodontitis ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Sorsa ve ark. periodontal hastalıkların teşhisi ve ilerleme riskinin belirlenebilmesi için temel prensibi diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve salyada NGAL ölçümü olan bir hasta başı kiti önermişlerdir (57).

Morelli ve ark. 168 hasta ile yaptıkları çalışmada şiddetli periodontitisli hastalarda sağlıklı, gingivitisli ve hafif periodontitisli hastalara göre NGAL'nin yanı sıra IL-1 β , MMP-3, MMP-8 ve MMP-9 düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (58).

Reddi ve Belibasakis yaptıkları in-vitro çalışmada kemik iliği stromal hücrelerini *P. gingivalis* ile muamele etmişler ve en fazla artan 2 genin lcn2 ve serum amiloid (SA)A olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada lcn2, *P. gingivalis*'e maruz kaldıktan sonra 6.saatte 33,6 katına, 24.saatte 354,8 katına çıkarken; SAA 6.saatte 144,8, 24.saatte 143,9 katına çıkmıştır (59).

Bondy-Carey ve ark. periodontitis gelişiminde nötrofillerden salınan *P.gingivalis* indüklü NGAL' nin yanı sıra gingipain aracılı MMP-9 ve TIMP-1' in etkisinin de olduğunu göstermiştir (60).

Pradeep ve ark. obezite ve kronik periodontitis ile lcn2' nin ilişkisini araştırmışlardır. Göz yaşı sıvısı ve DOS örnekleriyle gerçekleştirilen çalışmada en yüksek lcn2 düzeyleri obez ve kronik periodontitisli hastalarda belirlenmiştir. Bu grubu sırasıyla obez olmayan ve kronik periodontitisli olan grup, obez ve periodontal sağlıklı grup ve en az lcn2 düzeylerine sahip olan sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol grubu takip etmiştir (61).

2.2.3. Akut Faz Proteinleri

Mikrobiyal invazyon, doku hasarı, imünolojik reaksiyonlar ve inflamasyon gibi durumlar lokal ve sistemik olarak bir ‘akut faz reaksiyonu’ nu başlatır. İnflamasyondan saatler ya da günler sonra ortaya çıkan bu yanıt metabolik, endokrinolojik, immünolojik ve nörolojik fonksiyonlarda değişim ile karakterizedir. Akut faz reaksiyonu IL-1 β , IL-6, TGF- β ve TNF- α gibi sitokinlerle uyarılan hepatositlerin aktivitesi sonucu akut faz proteinlerindeki belirgin artışlarla kendini gösterir. Buna eritrosit sedimentasyon oranındaki artış da eşlik eder (62).

Oral infeksiyonların pro-inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının salımı ile sistemik inflamatuvar yanıtta önemli artışlara neden olduğu bilinmektedir. Periodontal hastalıklarda artan akut faz proteinlerinin kardiovasküler hastalıklar başta olmak üzere sistemik hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (63, 64).

Bu bölümde, çalışmamızda incelenecek olan akut faz proteinlerinden CRP ve PTX-3 tanıtılacaktır.

2.2.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Filogenetik olarak çok iyi korunmuş olan CRP, homologları ile birlikte hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda bulunan ve beş protein ünitesinden oluşan bir plazma proteindir. İlk tanımlanan akut faz reaktanıdır ve *Streptococcus pneumoniae*’ de bulunan C polisakkaridini çökererek etki gösterdiği için bu ismi almıştır (65).

İmmünolojik sürecin başlamasındaki etkisini bakteri duvarı ve normal doku hücrelerinin membranında bulunan fosfokoline bağlanarak gerçekleştirmektedir (66). C-reaktif protein, kompleman sisteminin ilk elemanı olan C-1’ e bağlanarak fagositozu başlatmakta, daha sonra inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasını sağlayarak hücrelerin lizisine neden olmaktadır (67).

Sağlıklı bir bireyde CRP oldukça düşük miktarda bulunur. Serum konsantrasyonu ortalama 1 mg/l civarındadır. Bu değerlerin üzerindeki değerler normal kabul edilmez ve hastalık varlığının göstergesidir (68). C-reaktif protein

spesifik bir akut faz proteini değildir. Akut ve kronik inflamatuvar olaylarda salgılanan IL-1, IL-6, TNF- α , PGE₂ ve interferonlar gibi mediyatörlere yanıt olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenir. İnflamasyon ya da doku hasarı oluştuğunda hızlı bir şekilde yükselmeye başlar ve 24-48 saatte normal değerinin 1000 kat üzerine çıkarak en yüksek düzeyine ulaşır (65). Akut faz proteinleri hepatositlerin dışında periferik lökositler, alveoler makrofajlar, beyin nöronları, koroner arter, adipoz doku ve epitel dokudan da sentezlenebilir (69).

2.2.3.2. Pentraksin 3 (PTX3)

Pentraksin süper ailesi boyutlarına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak iki gruptan oluşur. Kısa pentraksinlerin en bilinen üyeleri CRP ve SAA iken uzun pentraksinlerin prototipi PTX3'tür. Yapısal olarak kısa pentraksinler gibi multimerik bir inflamatuvar moleküldür (70).

Çoğunlukla nötrofiller, fibroblastlar, monositler/makrofajlar, dendritik hücreler, epitelial hücreler, endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücreleri gibi periodontal dokuda bol miktarda bulunan çeşitli hücreler tarafından üretilir. Pentraksin 3, LPS' ler, endotoksinler, hücre membranı dışındaki proteinler, toll-like reseptör etkileşimi ve sitokinler (IL-1 β ve TNF- α) dahil olmak üzere pro-inflamatuvar uyaranlar etkisiyle salgınır (71, 72).

Kompleman sistemini aktive ederek immün yanıtta rol oynar. İnfeksiyonda, otoimmün hastalıklarda veya dejeneratif durumlarda salgılanarak serumda düzeyi artar. Yapılan çalışmalarda PTX3' ün CRP' den farklı olarak doğal bağışıklığın primer aktivasyonu için hızlı bir belirteç olduğu öne sürülmüştür. Ekstrahepatik sentezinden dolayı CRP' nin tersine, PTX3 düzeylerinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergeleri olduğuna ve inflamasyon bölgesinde üretildiğinde endotele hemen bağlandığına inanılmaktadır (71, 73).

2.3. Sitokinler ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki

Periodontitis, periodontopatojenler tarafından başlatılıyor olsa da bu bakterilere karşı verilen lokal konak yanıtı, bağ dokusu ataçmanı ve alveolar kemik

yıkımında anahtar bir rol üstlenmektedir. Lökosit birikimi sonrası pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salımı ve bu sitokinler arasındaki etkileşimler hastalığın patogeneğinde önemli yere sahiptir (74).

Hücre büyümesi, iyileşme, inflamasyon ve inflamasyona karşı sistemik yanıtta etkili olan sitokinlerin düzensiz olarak üretilmeleri patolojik durumlara sebep olabilir (52). Pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizliğin periodontal dokularda kollajen ve kemik kaybına neden olduğu bilinmektedir (75). Hücre ölümü ve doku yıkımına sebep oldukları için sitokin aktivitesinin düzenlenmesi önemlidir. Sitokinlerin diğer sitokinlerin üretimini düzenleme özelliği de vardır. Örneğin IL-1, periodontitiste rol oynayan en önemli pro-inflamatuvar sitokindir. Aktivitesi özgün inhibitörü IL-1Ra dışında, kortikosteroidler, prostaglandinler, IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinler tarafından da baskılanarak kontrol edilir. Bu kontrol pro-inflamatuvar sitokinler lehine bozulursa periodontal hastalık oluşur (38, 62, 76).

Periodontal hastalıkta sitokinler bölgede bulunan gingival hücrelerden, dokuya infiltre olan lökositlerden, kompleman zinciri ve kinin sistemi tarafından sentezlenir. Periodontal cebe komşu diş eti dokularında, salyada, serumda ve diş eti oluşu sıvısında bulunan pro-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonları, sağlıklı bölgelerden alınan diş eti dokusu, salya, serum ve DOS konsantrasyonlarına göre önemli derecede fazladır (25, 64, 77-86). Bununla birlikte periodontitisli bölgelerde görülen bu yüksek pro-inflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının periodontal tedavi sonrasında düştüğü gösterilmiştir (64, 87-91).

2.4. Akut Faz Reaksiyonu ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki

Organizmanın hemostazını bozan infeksiyon, travma, doku hasarı, neoplastik büyümeler ya da immünolojik bozukluklara karşı oluşan akut faz reaksiyonunun amacı, hemostazı yeniden sağlamaktır (92). Bakteriyel infeksiyonlar sıklıkla, bazı plazma proteinlerinin üretimini artırarak ortaya çıkan sistemik bir akut faz yanıtı için güçlü bir uyaran sağlar (93).

Periodontitis gelişiminde periodontopatojenlerin virulans faktörlerine karşı lokal konak inflamatuvar mediyatörlerinde değişiklikler gözlenir. Çalışmalar, bu

lokal yanıtla birlikte serum antikor yanıtında da artış olduğunu göstermiştir. Bu durum, lokal olarak başlayan inflamasyonun etkilenen konak içinde sistemik olarak da ortaya çıkma potansiyelini desteklemektedir (94, 95).

Periodontopatojenler arasında bulunan Gram-negatif bakterilerin LPS' leri, monosit ve makrofajları aktive eder. Aktive olan monosit ve makrofajlardan PGE₂, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi sitokinler salınır (63). Bu sitokinlerin sistemik dolaşıma geçişi dolaşım düzeyinin artışıyla hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanmasını sağlar (69, 95).

Akut faz proteinleri, inflamatuvar hastalıkların teşhisi ve değerlendirilmesi için önemli mediyatörlerdir (95). Periodontal hastalık ile akut faz proteinlerinin ilişkisini araştıran pek çok çalışmada periodontal hastalık, akut faz proteinleri ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı arasında aynı yönde bir ilişki bulunmuştur (13, 71, 96-102).

Saito ve ark. sadece erkeklerden oluşan bir popülasyonda yürüttükleri çalışmada alveoler kemik kaybı ile CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda alveoler kemik kaybı ile CRP miktarı arasında bir korelasyon bulmuşlar ve periodontitisin artmış tip II diyabet ve KVH ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (103).

Parasvekas ve ark. 448 çalışma içinden kriterlere uygun bulunan 18 çalışma ile yaptıkları meta-analizin sonucuna göre artmış plazma CRP düzeyleri ile periodontitis arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (104).

Fujita ve ark. kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı ve periodontitisli bölgelerden alınan DOS örneklerinde PTX3 ve pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda periodontitisli bölgelerden alınan örneklerde hastalıklı bölgelere göre PTX3 ve IL-1 β ' nin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu göstermişlerdir (13).

Pradeep ve ark.' nın sağlıklı, kronik böbrek hastalığı olan ve böbrek hastalığı ile birlikte periodontitisi olan gruplarla yürüttükleri çalışmada PTX-3' ün plazma düzeyleri ile periodontal parametreler arasında bir korelasyon olduğu ve

periodontitisin kronik böbrek hastalığı için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (105).

Lakshmanan ve ark., generalize agresif periodontitisli, kronik periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerle yaptıkları çalışmada, gingival dokularda PTX3 düzeylerinin en çok generalize agresif periodontitisli ve en az periodontal olarak sağlıklı bireylerde belirlendiğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar PTX3 düzeylerinin periodontal inflamasyonu göstermede önemli bir belirteç olabileceğini belirtmiştir (106).

Literatürde periodontal tedavinin akut faz proteinleri üzerine etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (107-110). Mattila ve ark. periodontitisli hastalarda serum CRP düzeylerinin tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğünü göstermiştir (111). Benzer şekilde D’Aiuto ve ark. da periodontal inflamasyonun kontrol altına alındıktan sonra CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğunu göstermiş ve periodontitisin sistemik bir inflamatuvar yüke neden olduğunu belirtmişlerdir (112).

de Souza ve ark., periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli hastalarda yaptıkları çalışmada periodontitisli hastaların serum CRP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmanın devamında periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinden sonra bu değerlerin düştüğü gözlenmiştir (113).

Matthew ve ark. periodontitisli bireylerin DOS’ larında periodontal sağlıklı bireylere göre PTX3 düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar periodontitisli bireylerin tedavisi bittikten 1 ay sonra yapılan ölçümlerde PTX3 düzeylerinde büyük düşüşler olduğunu belirtmiştir (114).

2.5. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi

Periodontitis çalışmalarının büyük bir kısmı periodontal dokularda ve gingival sulkusta konak-patojen ilişkisinin lokal durumu ile ilgilenirse de periodontal hastalıkların sistemik etkileri de mevcuttur (115). Periodontal hastalığın diyabet, KVH , romatoid artrit (RA) , kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi pek çok hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir (116-121).

Periodontal hastalık ve KVH arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda bu iki inflamatuvar hastalık arasında önemli korelasyonların bulunduğu tespit edilmiştir (119, 122, 123). Bu çalışmalarda aterom plaklarında periodontopatojenler rapor edilmiştir. Bu bakteriler aterom plağında toll-benzeri reseptörler tarafından tanınır ve bu yolla monosit ve endotelial hücreleri etkileyerek aktive edebilir (124). Aktive olan makrofajlar düşük dansiteli (LDL) kolesterolü etkileyerek köpük hücre oluşumuna neden olurlar (125). Bunun yanında KVH' de arttığı belirlenen sitokin, CRP ve fibrinojen yanıtı düşünüldüğünde kronik inflamasyonun KVH' leri tetiklediği sonucuna ulaşılabilir. Periodontal hastalıklarda da artan bu belirteçlerin etkisi ve aterom plağında köpük hücre oluşumunun aterotrombogenez sürecini destekliyor olması KVH ile periodontal hastalıklar arasındaki olası mekanizmayı açıklayabilir (126).

Periodontal hastalık ile diyabet arasında iki yönlü bir ilişki mevcuttur. Periodontitis, diyabetin 6. komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (117). Diyabette mevcut olan kronik hiperglisemi; anjiyopati, ileri glikasyon son ürünleri ve reseptörlerinin (AGE-RAGE) etkileşimi ve bu etkileşimin immün sistemde yarattığı değişiklikler, mikrofloranın bozulması, artmış oksidatif stresin pro-inflamatuvar olayları tetiklemesi gibi yollarla periodontal dokuları etkilemektedir (127). Periodontitis ise immün sistemi zayıflamış olan diyabetik hastalıklarda daha kolay sistemik yayılım gösterebilir ve bakteriyemiye tetikleyebilir (128). Bunun yanında periodontitiste salınan pro-inflamatuvar sitokinler beta hücre hasarı ile diyabetin ortaya çıkmasına katkıda da bulunabilir. Periodontitis patogeneğinde yer alan pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α 'nın hücre içi insülin sinyalini bozması da periodontitis-diyabet ilişkisinde önemlidir (127).

Romatoid artrit ve periodontitis benzer patogeneze sahip kronik inflamatuvar hastalıklardır. İki hastalık benzer sitokin profillerini paylaşmaktadırlar. İnterlökin-1 ve TNF- α her iki hastalığın aktif yıkım dönemlerinde de artarken IL-10 ve TGF- β miktarları azalmaktadır. Ayrıca doku yıkımından sorumlu olan MMP-8 ve MMP-9 iki hastalığın patogeneğinde ortak olarak yer alırlar (129). Bunların yanında en önemli periodontopatojenlerden biri olan ve insan kondrositlerinde hasar oluşturma yeteneği olan *P. gingivalis*, romatoid artritli ve periodontitisli olan hastalarda

sistemik sağlıklı ve periodontitisli olan hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (130). *Porphyromonas gingivalis*'e ait olan peptidil arjinin diaminaz (PAD) enzimi proteinleri sitrüline etme yeteneğine sahiptir. Sigaranın da sitrlinizasyon yaptığı bilinmektedir. Periodontitis ve RA arasındaki ilişkide sigara ortak bir faktör olabilir (130-132). Bunun dışında *T. denticola* ve *P. intermedia*' da her iki hastalığa ait lezyonlarda tespit edilmiştir (133).

Son yıllarda yaygınlığı hızla artan Alzheimer hastalığının periodontal hastalıkla ilişkisi araştırılmış ve iki hastalık arasında bir ilişkinin olabileceği belirtilmiştir. Leira ve ark yaptıkları meta-analizde Alzheimer hastalığı ve periodontal hastalığın birbiri ile ilişkili olduğunu belirtmişler, Alzheimer hastalığından korunma stratejilerinin arasında periodontal hastalık tedavisinin de eklenmesini önermişlerdir (134). Kamer ve ark., Alzheimer hastalığı ile periodontal hastalık arasındaki olası mekanizmanın periodontopatojenlerin ya da periodontal hastalıkta üretilen ve sistemik dolaşıma geçen pro-inflamatuvar sitokinlerin kan beyin bariyerini aştıktan sonra beyinde var olan bir nöroinflamasyonu destekleyerek gerçekleşebileceğini belirmişlerdir (135, 136).

2.6. Sistemik İnflamatuvar Yük

Periodontitisin sebep olduğu sistemik inflamasyonun etkileri yıllar içinde ortaya çıkmaktadır. şiddetli periodontitiste gingival sulkusun epitel yapısı lserleşir ve periodontal dokular zarar görür. İnflamatuvar mediyatörler ve periodontopatojenler ülsere gingival epitelden sistemik dolaşıma çok daha kolay katılabilirler (137). Periodontitis, neden olduğu geçici bakteriyemi, dolaşımda inflamatuvar mediyatörlerin artışı veya otoimmün reaksiyonlara neden olarak düşük düzeyde kronik sistemik inflamatuvar bir yük oluşturur. Bu durumun sistemik hastalıklar için risk faktörü olduğunu kabul eden bir biyolojik model mevcuttur (18).

Birçok araştırma periodontitisin sistemik inflamatuvar etkilerinin KVH, otoimmün hastalıklar, diyabet, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, solunum yolu hastalıkları ve kanser gibi sistemik hastalıklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (72, 105, 116, 138-140).

Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunda periodontitis sürekli olmayan bir değişken olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmalarda hastalar etkilenmemiş, hafif, orta, ya da şiddetli olarak etkilenmiş şeklinde sınıflandırılmış ve bunun için farklı eşik değerleri kullanılmıştır (18). Yapılan çalışmalarda şiddetli periodontitiste ülsere olan periodontal yüzey alanının bir yetişkinin avuç içi kadar (8-20 cm²) olduğu gösterilmiştir (137).

Periodontitiste ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yük, insan vücudunda ağız boşluğunun dışındaki organ ve sistemlerde hasar oluşturmaktadır. Periodontitisin diğer hastalıklar için bir risk faktörü olma olasılığının belirlenebilmesi ve bu hastalıklarla ilişkinin mekanizmalarının aydınlatılmasında periodontitis ile ilişkili inflame yüzey alanının belirlenmesi önemlidir (18).

2.6.1. Sistemik İnflamatuvar Yükün Hesaplanması

Periodontal inflame yüzey alanı arttıkça sistemik inflamatuvar yükün de artacağı düşünülmektedir. Bu sebeple periodontitisin sistemik hastalıklar üzerindeki etkisi değerlendirilirken inflame dokunun miktarını ölçen bir sistem ile çalışılması gereklidir. Günümüzde kullanılan ve KAK ile CD' nin eşik değerleri belirlenerek yapılan sınıflama sistemleri periodontitisi sadece lineer olarak değerlendirir ve inflame yüzey miktarı konusunda net bir fikir vermez (141).

Daha önce periodontitisin lineer ölçüleriyle kaybedilen ataçman yüzey alanını ilişkilendirmeye çalışan çalışmalar olmuştur (142-144). Fakat bu çalışmaların hiçbirinde devamlı bir değişken olarak inflame yüzey alanı ölçümü kullanılmamıştır.

Nesse ve ark. 2008 yılında CD, KAK ve SK verilerinin kullanarak PİYA ve PEYA değerlerinin elde edildiği bir yöntem geliştirmiştir (18). Nesse ve ark. bu sınıflamayı yaparken Hujoel'in önerdiği 'dentogingival epitelyal yüzey alanı' ndan yola çıkmıştır (144). Nesse bu terimi 'ataçman kaybı yüzey alanı' (AKYA) olarak adlandırmıştır. Ataçman kaybı yüzey alanı belirlenirken diş eti çekilmesi miktarı göz önüne alınmadan mine sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe göz önüne alınmıştır. Bu sebeple AKYA epitelyal yüzey alanı hakkında bilgi veremez. Nesse ve ark. epitelyal yüzey alanını belirleyebilmek için AKYA' dan çekilen diş eti alanının

çıkarılmasıyla elde edilen ‘periodontal epitelyal yüzey alanı’ (PEYA) hesaplamasını önermişlerdir.

Fakat PEYA hesaplaması ülsere olan cep epitelinin yanı sıra sağlıklı cep epitelinin de içerdiği için inflame yüzey alanını tam olarak belirlemede yetersizdir. Sağlıklı cep epiteli ülserleşmediği için bakterilere karşı daha dirençli bir bölgedir. Bu bölgede inflamatuvar hücreler de daha az sayıdadır. Bu sebeple sağlıklı cep epitelinin inflamatuvar yüke katkısı olmayacaktır.

Periodontal inflame yüzey alanının belirlenebilmesi için PEYA’ da sondlamada kanayan alanların hesaplanması gerektiği önerilmiştir. Sonuçta sondlamada kanama, azalmış kollajen yoğunluğu, artmış kan damarı yoğunluğu ve frajilitesi, epitelyum kalınlığı ve bütünlüğünde azalmayı yansıtan bir parametredir. Sağlam cep epitelinin yanında bu sağlığı bozulmuş, ülsere diş eti periodontal patojenlerin sistemik dolaşıma geçerek sistemik inflamatuvar yüke katkı sağlamasına sebep olabilir. Ayrıca sondlamada kanama, inflamatuvar hücrelerin yoğun infiltrasyonu ile karakterize edilir. Bu durum sistemik inflamatuvar yanıt veya çapraz reaktivite sağlanmasında önemli bir rol oynuyor olabilir. Periodontitiste oluşan sistemik inflamatuvar yüke katkı sağlayan ana unsur periodontal inflame yüzey alanıdır (18).

Yapılan çalışmalarda PİYA’ nın çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Khalid ve ark., periodontal tedavinin sistemik etkilerini inceledikleri çalışmada PİYA’ nın ve endothelin-1’ in sağlıklı hastalarda periodontitisli hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğunu, periodontitisli hastalarda da tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir (145).

Nesse ve ark. PİYA’ nın yüksek olduğu diyabetik hastalarda HbA1c’nin de yüksek olduğunu göstermiştir (141). Susanto ve ark. diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmalarda bu bulguyu desteklemiş, PİYA’ daki artışa CRP’ nin de eşlik ettiğini belirtmişlerdir (19, 146).

Garner ve ark. periodontitisin romatoid artrit olan etkisini değerlendirirken lineer periodontal ölçümlerden çok PİYA skorlarının önemli olduğunu vurgulamıştır

(147). Yoshiara ve ark. periodontitis ile böbrek fonksiyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada, PİYA' nın böbrek fonksiyonu zayıf olan hastalarda daha yüksek düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar vücut kitle indeksi (VKİ) ve PİYA ile böbrek fonksiyon bozukluğu arasında güçlü bir bağ olduğunu belirtmişlerdir (148). Iwasaki ve ark. yüksek PİYA değerleri ile azalmış böbrek fonksiyonu arasında bir ilişki olduğundan bahsetmiştir (149) .

Williams ve ark.' nin yaptığı meta-analizde diyabet ve KVH ile ilgili çalışmalar incelenmiştir. Kronik periodontitiste ortaya çıkan inflamatuvar yükün önemli bir sistemik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (150).

Temelli ve ark., koroner arter hastalığı olan bireylerle yaptıkları çalışmada inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirirken kan parametreleri (trombosit dağılım genişliği, alyuvar dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi) ile PİYA arasında aynı yönde bir korelasyonun olduğunu belirtmiştir (120). Aynı araştırmacı grubu başka bir çalışmada PTX3 ve SAA ile PİYA arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (16.08.2017/121). Araştırmamızın çalışma grubunu, Eylül-2017 ile Kasım-2018 tarihleri arasında SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği' ne başvuran 80 birey oluşturmuştur.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamıza, Eylül 2017 - Kasım 2018 tarihleri arasında SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran ve aşağıda katılım kriterleri detaylandırılan gruplara uygun olan 25-65 yaş arasındaki gönüllü bireyler dahil edilmiştir. Her grup için katılım kriterlerine uygun olan ilk 20 birey seçilmiştir.

3.2. Çalışmada Oluşturulan Hasta Grupları

Hasta grupları oluşturulurken periodontal hastalık tanısı; sağlıklı ve gingivitisli bireyler için Armitage ile Tonetti ve Claffey' e göre CD, KAK ve gingival inflamasyon belirtileri göz önüne alınarak yapılmıştır (21, 151). Periodontitisli bireyler ise Eke ve ark.' na göre CD ve KAK değerleri ile interproksimal alan sayısı göz önüne alınarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (152).

Bu sınıflandırmalar dahilinde çalışmaya katılım kriterlerine uyan gönüllü bireylerle hasta grupları şu şekilde oluşturuldu:

Periodontal Sağlıklı Grup (Grup 1): KAK < 3 mm ve CD < 4 mm ve SK < % 10.

Gingivitisli Grup (Grup 2): KAK < 3 MM ve CD < 4 mm ve SK > % 10.

Hafif Periodontitisli Grup (Grup 3): ≥ 2 interproksimal alanda KAK ≥ 3 mm ve ≥ 2 interproksimal alanda CD ≥ 4 mm (aynı dişte olmayacak şekilde) ya da 1 bölgede CD ≥ 5 mm.

Orta Şiddetli ve Şiddetli Grup (Grup 4): ≥ 2 interproksimal alanda KAK ≥ 4 mm (aynı diş olmayacak şekilde) ya da ≥ 2 interproksimal alanda CD ≥ 5 mm olan hastalar orta şiddetli periodontitis; ≥ 2 interproksimal alanda KAK ≥ 6 mm (aynı dişte

olmayacak şekilde) ve ≥ 1 interproksimal alanda CD ≥ 5 mm olan hastalar şiddetli periodontitis.

3.3. Çalışmanın Hariç Bırakılma Kriterleri

Herhangi bir sistemik hastalığı olan bireyler, 25 - 65 yaş çerçevesinin dışında olan bireyler, herhangi bir ilaç kullanan bireyler, sigara kullanan bireyler, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören bireyler, son 6 ay içerisinde antibiyotik tedavisi görmüş bireyler, akut oral lezyonu olan ya da nekrotizan ülseratif gingivitis olan bireyler, ortodontik tedavi gören bireyler, alkol veya madde bağımlılığı olan bireyler, 15 diştten az diş sahibi olan bireyler ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayı reddeden bireyler çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Anamnez ve Sosyodemografik Kayıtlar

Anamnez formu kullanılarak hastaların sosyodemografik (yaşları, cinsiyetleri, boy ve kiloları, eğitim düzeyleri, aylık gelirleri) ve dental (diş fırçalama sıklıkları, ara yüz gereci ya da ağız çalkalama suyu kullanıp kullanmadıkları, diş hekimi ziyaret sıklıkları) özellikleri kayıt edildi.

3.5. Klinik Periodontal Kayıtlar

3.5.1. Plak İndeksi (Pİ)

Çalışmaya katılan gönüllülerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı ile, mevcut dişlerin dört yüzeyinden (meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual) 0,5 mm çapında Williams sondu (Hu-Friedy, ABD) kullanılarak plak indeksi skorları kaydedildi. Dişe ait ve tüm ağıza ait Pİ değerleri hesaplandı (153).

3.5.2. Gingival İndeks (Gİ)

Gingival inflamasyonun derecesini ölçmek için Løe ve Silness' in önerdiği gingival indeks kullanıldı. Williams sondu diş eti kenarında gezdirilerek 4 bölgenin

(meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual) indeks skorları belirlendi. Diş e ait ve tüm ağıza ait Gİ değerleri hesaplandı (154).

3.5.3. Sondlamada Kanama (SK)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual olmak üzere 6 noktasından cep derinlikleri ölçölürken sond ile cep tabanında direnç hissedilene kadar nazikçe ilerletildi. Sond cepten çıkarıldıktan sonra 30 saniye beklendi ve cep derinliği ölçölen her dişin 6 yüzeyine ait SK değeri, kanama görölen bölgeler için (+), kanama görölmeyen bölgeler için (-) olarak skorlandı. Her dişin altı bölgesinden elde edilen SK değerleri PIYA ve PEYA değerinin hesaplanmasında kullanıldı. Sondlamada kanama yüzdesini hesaplamak için 6 bölgenin birinde bile kanama varsa o dişin skoru (+) olarak hesaplandı (155, 156).

3.5.4. Periodontal Cep Derinliği (CD)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin her dişinin 6 noktasından (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) Williams sond (Hu-Friedy, ABD) hafif direnç hissedilene kadar gingival sulkusa sokulmasıyla cep tabanından serbest dişeti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçölmüş ve indeks formuna kaydedildi (156). Tüm ölçömler en yakın 0,5 mm' ye (yukarı veya aşağı) yuvarlandı. Ortalama cep derinliği elde edilirken tüm dişlerin 6 bölgesinden elde edilen cep derinlikleri toplandı, ölçüm yapılan toplam bölge sayısına bölündü. Ağızdaki mevcut dişlere ait CD ortalamaları toplanıp mevcut diş sayısına bölünerek tüm ağıza ait CD değeri hesaplandı.

3.5.5. Klinik Ataçman Kaybı (KAK)

Çalışmaya katılan gönüllülerin KAK değeri, Williams sondu (Hu-Friedy, ABD) ile mine-sement sınırından periodontal cep tabanına olan mesafe ölçölerek hesaplandı (156). Her dişte 6 noktadan (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) ölçüm yapıldı.

Ortalama KAK değerini hesaplamak için tüm dişlerin 6 bölgesinden elde edilen KAK değerleri toplanarak ölçüm yapılan toplam bölge sayısına bölündü. Ağızdaki mevcut dişlere ait KAK ortalamaları toplanıp mevcut diş sayısına bölünerek tüm ağıza ait KAK değeri hesaplandı.

3.5.6. Sistemik İnflamatuvar Yükün Belirlenmesi

Nesse ve ark. (19) tarafından önerilen Excel formatındaki form PİYA ve PEYA değerlerini bulmak için kullanıldı (Şekil 1).



3.6. Salya Örneklerinin Eldesi ve Saklanması

Çalışmaya katılan gönüllülerden sabah saatlerinde herhangi bir uyarı olmadan, oturur pozisyonda 10 dakika boyunca ağızlarında biriken uyarılmamış salyayı verilen kaba aktarmaları istendi. Daha sonra toplanan salyalar herhangi bir işlemten geçirilmeden Eppendorf tüplerinde çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı.

3.7. Serum Örneklerinin Eldesi ve Saklanması

Çalışmaya katılan gönüllülerden çalışılacak biyokimyasal parametreler için antiseptik kurallara uyularak antekübital venden jelli tüplere kan örnekleri alındı. Serum 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj sonrasında elde edildi. Elde edilen serum örnekleri hiç beklenmeden Eppendorf tüplerine konularak çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı.

3.8. Biyokimyasal Analiz

Salya ve serum örneklerinde IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP ve PTX3 parametreleri Biont (Shanghai, Çin) markalı biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine sahip olan ELİSA kitleri ile çalışıldı. Sandviç ELISA yönteminde, antikor kaplı kuyucuk ve enzimle işaretlenmiş tespit antikoru birlikte kullanıldı. Antijen içeren örnek/standart kuyucuğa eklenmiş, antikor kaplı kuyucukta belirtilen sürelerde inkübasyona tabi tutuldu. Yıkama işlemi ile katı faz yüzeyine bağlanmayan konsantrasyonu belirlenecek olan antijenler ortamdaki uzaklaştırıldı. İkinci aşamada enzim ile işaretlenmiş antikor eklenmiş ve yüzeyde tespit edilmiş antijen ile reaksiyona sokuldu. Kuyucuklar tekrar yıkanarak bağlanmamış enzim-antikor konjugatları uzaklaştırıldı ve kromojen solüsyonu A ve kromojen solüsyonu B eklenerek inkübasyona alındı. Sonuçta kuyucukta mavi renklenme gözlemlendi. Daha sonra asit etkisiyle renk sarıya döndü. Spektrofotometrik olarak 450 nm' de (referans dalga boyu 620 nm) optik dansite ölçüldü. Konsantrasyon değerleri önceden belirlenmiş standartlar ile hasta örnekleri aynı anda çalışıldı ve buradan bir

kalibrasyon eğrisi elde edildi. Çalışılan salya ve serum örneklerindeki parametre değerleri bu eğriden hesaplanarak bulundu.

3.9. İstatistiksel Analiz

3.9.1. Araştırmacının kalibrasyonu ve ölçüm tutarlılığının belirlenmesi

Çalışmaya başlamadan önce araştırmacı (AT) tarafından çalışmaya dahil olmayan 5 hastada 1 saat aralıklarla periodontal parametre ölçümleri (CD, KAK) yapıldı ve tutarlılık derecesi ölçüldü. Sırasıyla intraclass korelasyon katsayıları (ICC) 0,997 ve 0,995 olarak belirlendi ($p<0,001$).

3.9.2. İstatistiksel analizde kullanılan yöntemler

Çalışmada üzerinde durulan özellikler bakımından elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını (varyansların homojenlik kontrolü için Levene testi, normal dağılım ön şartı için Kolmogorov-Smirnov testi) sağlayıp sağlamadıklarına göre ayrılarak ön şartları sağlayan özelliklerde tek yönlü varyans analizi tekniği; ön şartı sağlamayanlarda ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Varyans analizi sonrasında önemli olan grup ortalamaları arasındaki farklılıkların ortaya konmasında Tukey çoklu karşılaştırma testi; Kruskal-Wallis testi sonrasında ise grupların rank ortalamaları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde çoklu karşılaştırma yönünden parametrik olmayan Bonferroni-Dunn testi uygulandı. Farklılıklar, ortalama ve rank ortalamaları üzerinde latin harfleriyle gösterildi.

Çalışmada demografik olarak elde edilen eğitim düzeyi, aylık gelir gibi verilerle grup arasında iki yönlü tablo oluşturularak Ki-Kare bağımsızlık testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 23[®] (Illinois, ABD) yazılımı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 25 ile 63 arasında değişen (36,24 +9,89) 45 kadın, 35 erkek toplam 80 gönüllü birey katıldı.

4.1. Sosyodemografik ve Antropometrik Bulgular

Bireylerin sosyodemografik, antropometrik bulguları ve oral hijyen alışkanlıkları Tablo 1’de verildi. Grupların yaş ortalamaları incelendiğinde Grup 3 ve 4 ile Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Grup 1 ve Grup 2’ nin yaş ortalamaları Grup 3 ve Grup 4’ ün yaş ortalamalarından düşük olarak bulundu ($p<0,05$). Eğitim düzeyi arttıkça periodontal hastalık şiddetinin azaldığı, eğitim düzeyi azaldıkça periodontal hastalık şiddetinin arttığı görüldü ($p<0,01$). Aylık gelir gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Antropometrik veriler incelendiğinde Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında VKİ açısından istatistiksel bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Grup 4’ ün VKİ değerleri Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’ e göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Oral hijyen alışkanlıkları tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar sergiledi ($p<0,01$). Bireylerin diş fırçalama, ara yüz temizliği yapma ve diş hekimi kontrolüne gitme sıklıkları arttıkça periodontal hastalık şiddetinin azaldığı görüldü ($p<0,05$).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri

Parametreler		Grup 1 n=20	Grup 2 n=20	Grup 3 n=20	Grup 4 n=20	Total n=80
Yaş	Min.-Maks.	25-50	25-54	25-60	25-63	25-63
	Mean	29,00B	35,05B	39,80A	41,10A	36,24
	STD	5,56	8,52	10,61	9,77	9,89
Eğitim Düzeyi (n/%)	İlköğretim	1/5	3/15	8/40	8/40	20/25
	Lise	0	5/25	6/30	7/35	18/22,5
	Lisans ve üstü	19/95	12/60	6/30	5/25	42/52,5
Aylık Gelir (n/%)	0-1500 TL	2/10	4/20	2/10	0	8/10
	1500 TL-3000 TL	6/30	7/35	10/50	11/55	34/42,5
	3000 TL ve Üzeri	12/60	9/45	8/40	9/45	38/47,5
VKİ	Min.-Maks.	18,4-27,5	18,8-28,7	18,8-32,9	19,7-34,9	18,4-34,9
	Mean	22,64B	24,59B	25,21B	25,59A	24,50
	STD	2,66	2,98	3,51	3,93	3,44
Diş Hekimi Kontrolü (n/%)	İhtiyaç Halinde	1/5	12/60	17/85	20/100	50/62,5
	2-3 senede 1	3/15	2/10	1/5	0	6/7,5
	Senede 1 ya da 2	16/80	6/30	2/10	0	24/30
Diş Fırçalama Sıklığı (n/%)	Nadiren	0	1/5	1/5	2/10	4/5
	Haftada 2-3 kere	0	4/20	6/30	10/50	20/25
	Günde 1 ya da 2 kere	20/100	15/75	13/65	8/40	56/70
Ara Yüz Temizliği (n/%)	Hiç	3/15	18/90	18/90	20/100	59/73,8
	Nadiren	4/20	1/5	2/10	0	7/8,8
	Haftada 2-3 kere	7/35	1/5	0	0	8/10
	Günde 1 ya da 2 kere	6/30	0	0	0	6/7,5

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, STD: Standart Sapma, Mean: Ortalama. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar harf ile gösterilmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık olmayan gruplarda aynı harf kullanılmıştır ($p>0,05$).

4.2. Periodontal ve Dental Bulgular

Klinik periodontal parametre değerleri Tablo 2' de sunuldu. Periodontal parametrelerden Pİ ve Gİ incelendiğinde en yüksek Pİ Grup 4'de, en düşük Pİ ise Grup 1' de görüldü ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 3 Pİ ve Gİ değerleri arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,05$). Sondlamada kanama yüzdesine bakıldığında, en yüksek değerler Grup 3 ve Grup 4' de gözlenirken, en düşük değerler Grup 1' de gözlemlendi ($p<0,05$). Periodontal parametrelerden CD ve KAK'da tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p<0,05$). Tüm çalışma grupları arasında PİYA ve PEYA istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 2. Periodontal Bulgular, Dental Bulgular ve Sistemik İnflamatuvar Yük Parametreleri

Parametreler	Grup 1 n=20	Grup 2 n=20	Grup 3 n=20	Grup 4 n=20	Total n=80	
Diş Sayısı	Mean Rank	51,45A	44,03A	28,93B	37,60B	
	Min.-Maks.	24-28	23-28	20-28	24-28	20-28
	Mean	27,70	27,20	25,35	26,90	26,79
	STD	0,98	1,44	2,89	1,41	2,00
PI	Mean Rank	10,50C	40,45B	47,38B	63,68A	
	Min.-Maks.	0,25-0,88	1,01-2,54	1,60-2,13	1,81-2,91	0,25-2,92
	Mean	0,38	1,80	1,93	2,20	1,58
	STD	0,16	0,36	0,15	0,26	0,75
GI	Mean Rank	10,50C	39,63B	45,78B	66,10A	
	Min.-Maks.	0,13-0,73	1,30-2,25	1,66-2,04	1,86-2,70	0,13-2,70
	Mean	0,33	1,77	1,90	2,15	1,54
	STD	0,13	0,25	0,11	0,20	0,74
SK (%)	Mean Rank	10,50C	45,98B	52,03A	53,50A	
	Min.-Maks.	0-8	85-100	93-100	100-100	0,00-1,00
	Mean	6	97	99	100	0,76
	STD	3	5	2	00	0,41
CD (mm)	Mean Rank	10,55D	31,20C	50,90B	69,35A	
	Min.-Maks.	1,08-1,72	1,67-2,48	2,04-3,05	2,75-6,16	1,08-6,16
	Mean	1,34	2,09	2,72	3,80	2,49
	STD	0,17	0,20	0,26	0,89	1,02
KAK (mm)	Mean Rank	10,55D	30,55C	51,50B	69,40A	
	Min.-Maks.	1,08-1,72	1,67-2,48	2,43-3,75	3,11-7,85	1,08-7,85
	Mean	1,34	2,09	3,09	4,61	2,78
	STD	0,17	0,20	0,41	1,35	1,42
PİYA (mm ²)	Mean Rank	10,50D	31,90C	49,55B	70,05A	
	Min.-Maks.	0-34,51	649,78-1191,61	962,57-1467,79	1250,77-3353,57	0-3353,57
	Mean	14,89	893,38	1187,67	2152,41	1062,09
	STD	9,30	158,04	132,52	649,09	837,48
PEYA (mm ²)	Mean Rank	10,7D	31,65C	49,9B	69,75A	
	Min.-Maks.	585,46-839,65	832,99-1297,89	986,32-1694,88	1342,35-3934,64	585,46-3934,64
	Mean	754,39	1057,18	1352,84	2313,39	1369,45
	STD	30,89	117,66	169,96	721,11	705,36

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SK: Sondlamada Kanama, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı, STD: Standart Sapma, Mean: Ortalama. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar harf ile gösterilmiştir (p<0,05). Anlamlı farklılık olmayan gruplarda aynı harf kullanılmıştır (p>0,05).

Diş sayısı incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 4 arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Grup 1 ve Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' e göre daha fazla diş sayısına sahip olarak bulundu ($p<0,05$).

Tablo 3. Çalışma popülasyonunda cep derinliklerinin dağılımları

Parametreler		Grup 1 n=20	Grup 2 n=20	Grup 3 n=20	Grup 4 n=20	Total n=80
0-3 mm cep	Mean Rank	62,35A	58,28A	27,25B	14,13C	
	Min.-Maks.	144-168	138-168	102-153	11-138	11-168
	Mean	166,20	163,20	124,15	88,65	135,55
	STD	5,87	8,62	14,76	35,99	37,57
4-6 mm cep	Mean Rank	20,50C	20,50C	51,83B	69,18A	
	Min.-Maks.	0-0	0-0	10-45,0	27-130	0-130
	Mean	0,00	0,00	26,05	62,25	22,08
	STD	0,00	0,00	8,93	28,22	29,50
7 ve üstü cep	Mean Rank	35,50C	35,50C	35,50C	55,50A	
	Min.-Maks.	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0	0-75	0-75
	Mean	0,00	0,00	0,00	12,70	3,18
	STD	0,00	0,00	0,00	19,15	10,90

İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar harf ile gösterilmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık olmayan gruplarda aynı harf kullanılmıştır ($p>0,05$).

Çalışma popülasyonunun tamamı periodontal hastalık açısından generalize tutulum göstermekteydi. Gruplar cep derinlikleri açısından incelendiğinde 0-3 mm cep olan bölgeler en fazla Grup 1 ve Grup 2' de, en az Grup 4' de görüldü ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında 4-6 mm cep olan bölge sayısı farklılık göstermedi ($p>0,05$), ancak diğer gruplardan daha az olarak bulundu ($p<0,05$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'de 7 mm ve üstü cep görülmezken, bu derinlikteki ceplerin varlığı sadece Grup 4' de belirlendi ($p<0,05$).

4.3. Biyokimyasal Parametreler

4.3.1. Salya parametreleri

Salya IL-1 β düzeyleri tüm gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılıklar gösterdi ($p<0,05$). Gingivitis grubunda hafif şiddetli periodontitis grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Salya IL-10 düzeyleri, gingivitis ve hafif

periodontitis gruplarında benzer ($p > 0,05$), bu iki grupta orta ve şiddetli periodontitis grubundan anlamlı düşük ve periodontal sağlıklı gruptan anlamlı yüksek olarak bulundu ($p < 0,05$). Salya NGAL düzeyleri periodontal sağlıktan şiddetli periodontitise doğru hastalık ilerledikçe tüm gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p < 0,05$). Salya CRP ve PTX düzeyleri periodontal sağlıktan periodontal hastalığa geçişte artış göstermekle birlikte ($p < 0,05$), gingivitis ve hafif şiddetli periodontitis arasında farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

Tablo 4. Salya parametreleri ve gruplar arası karşılaştırmalar

Parametreler		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Total
Salya IL-1 β (pg/L)	Min.-Maks.	98,67-134,06	154,44-171,19	144,5-161,06	170,42-220,25	98,67-220,25
	Mean	119,95 D	162,31 B	152,28 C	189,16 A	156,45
	STD	8,82	5,61	5,31	14,25	28,26
	n	20,00	20,00	10,00	20,00	70,00
Salya IL-10 (pg/L)	Min.-Maks.	85,27-110,118	116,27-163,04	123,44-153,53	156,58-204,84	85,27-204,84
	Mean	101,77 C	143,92 B	140,82 B	177,9 A	141,14
	STD	7,83	13,44	9,52	16,74	31,61
	n	20,00	20,00	10,00	20,00	70,00
Salya NGAL (pg/L)	Min.-Maks.	136,88-178,18	179,18-212,00	202,78-217-43	218,08-259	136,88-259,65
	Mean	158,32 D	194,9 C	208,47 B	242,27 A	199,92
	STD	11,68	9,46	4,95	12,71	33,90
	n	20,00	20,00	10,00	20,00	70,00
Salya CRP (pg/L)	Min.-Maks.	162,15-208,98	210,43-231,49	217,40-228,17	230,83-281,87	162,15-281,87
	Mean	192,04 C	218,98 B	222,58 B	249,76 A	220,59
	STD	13,62	6,11	3,40	16,86	25,01
	n	20,00	20,00	10,00	20,00	70,00
Salya PTX3 (pg/L)	Min.-Maks.	32,8-70,32	55,7-86,16	58,77-83,27	93,93-153,32	32,80-153,32
	Mean	45,17 C	69,84 B	73,4 B	118,6 A	77,45
	STD	10,33	10,59	8,14	20,57	31,97
	n	20,00	18,00	10,00	20,00	68,00

IL: İnterlökin, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, CRP: C-reaktif protein, PTX3: Pentraksin 3, Ort: Ortalama, STD: Standart Sapma. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar harf ile gösterilmiştir ($p < 0,05$). Anlamlı farklılık olmayan gruplarda aynı harf kullanılmıştır ($p > 0,05$).

4.3.2. Serum parametreleri

Serumda incelenen biyokimyasal parametre değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 5’ de sunuldu. İnterlökin 1- β ve CRP parametrelerinde

periodontal sağlıktan periodontitise gidildikçe artış olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Serum IL-10 ve CRP düzeyleri periodontal sağlıktan periodontal hastalığa geçişte artış göstermekle birlikte ($p<0,05$), gingivitis ve hafif şiddetli periodontitis arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$). Pentraksin-3 düzeylerinde ise sıralama düşükten yükseğe periodontal sağlık, hafif şiddetli periodontitis, gingivitis, orta ve şiddetli periodontitis şeklinde olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 5. Serum parametreleri ve gruplar arası karşılaştırmalar

Parametreler		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Total
Serum IL-1 β (pg/L)	Mean Rank	11,48 D	31,63 C	42,50 B	59,90 A	
	Min.-Maks.	143,88-291,68	276,56-388,76	308,76-335,34	328,48-573,15	143,88-573,15
	Mean	267,15	307,28	321,85	450,30	344,85
	STD	31,83	25,82	8,78	80,58	91,69
	n	20	20	10	20	70
Serum IL-10 (pg/L)	Mean Rank	10,80 C	35,45 B	35,00 B	60,50 A	
	Min.-Maks.	140,79-221,47	230,09-279,51	207,66-284,83	363,06-503,72	140,79-503,72
	Mean	191,21	247,08	249,07	440,91	296,09
	STD	19,91	16,59	27,67	51,82	111,44
	n	20	20	10	20	70
Serum NGAL (pg/L)	Mean Rank	12,40 D	28,80 C	45,10 B	60,50 A	
	Min.-Maks.	282,55-402,08	360,33-397,43	396,83-429,83	433,78-598,93	282,55-598,93
	Mean	340,58	383,71	411,31	510,44	420,05
	STD	31,67	11,92	10,91	48,99	75,55
	n	20,00	20,00	10,00	20,00	70
Serum CRP (pg/L)	Mean Rank	9,00 C	25,40 B	31,30 B	50,05 A	
	Min.-Maks.	282,55-402,08	235,17-326,13	251,98-297,06	297,62-467,26	282,55-467,26
	Mean	229,19	264,70	276,27	366,36	291,64
	STD	13,14	24,16	12,15	63,79	67,98
	n	15	15	10	20	60
Serum PTX3 (pg/L)	Mean Rank	8,93 D	36,87 B	24,63 C	56,50 A	
	Min.-Maks.	203-243,62	241,90-275,42	223,29-280,13	280,67-405,35	203-405,35
	Mean	214,43	261,94	244,43	337,69	273,49
	STD	16,19	10,27	13,57	41,21	55,3
	n	15,00	15	16	20	66

IL: İnterlökin, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, CRP: C-reaktif protein, PTX3: Pentraksin 3, Mean: Ortalama, STD: Standart Sapma. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar harf ile gösterilmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık olmayan gruplarda aynı harf kullanılmıştır ($p>0,05$).

4.4. Korelasyonlar

İncelenen periodontal ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 6 - 9 arasında sunuldu. Tablolar incelendiğinde salya ve serum parametreleri ile klinik parametreler arasında güçlü pozitif korelasyonlar olduğu, diş sayısının ise klinik parametrelerle negatif korelasyonlar sergilediği belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 6. Periodontal ve dental bulgular arası anlamlı korelasyonlar

Parametreler	rho	P
Pİ-Gİ	0,986	<0,001
Pİ-SK	0,935	<0,001
Pİ-CD	0,745	<0,001
Pİ-KAK	0,694	<0,001
Pİ-PİYA	0,817	<0,001
Pİ-PEYA	0,644	<0,001
Pİ-Diş Sayısı	-0,289	0,009
Gİ-SK	0,958	<0,001
Gİ-CD	0,789	<0,001
Gİ-KAK	0,670	<0,001
Gİ-PİYA	0,787	<0,001
Gİ-PEYA	0,613	<0,001
Gİ-Diş Sayısı	-0,294	0,008
SK-CD	0,665	<0,001
SK-KAK	0,605	<0,001
SK-PİYA	0,736	<0,001
SK-PEYA	0,546	<0,001
SK-Diş Sayısı	-0,279	0,12
CD-KAK	0,975	<0,001
CD-PİYA	0,946	<0,001
CD-PEYA	0,959	<0,001
KAK-PİYA	0,945	<0,001
KAK-PEYA	0,962	<0,001
KAK-Diş Sayısı	-0,228	0,042
PİYA-PEYA	0,957	<0,001

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SK: Sondlamada Kanama, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı

Tablo 7. Salya parametreleri (IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP, PTX3) ve klinik parametreler arası anlamlı korelasyonlar

Parametreler	rho	P
Salya IL-1 β - Pİ	0,857	<0,001
Salya IL-1 β - Gİ	0,857	<0,001
Salya IL-1 β - SK	0,828	<0,001
Salya IL-1 β - CAD	0,824	<0,001
Salya IL-1 β - KAK	0,805	<0,001
Salya IL-1 β - PİYA	0,882	<0,001
Salya IL-1 β - PEYA	0,792	<0,001
Salya IL-10 - Pİ	0,844	<0,001
Salya IL-10- Gİ	0,852	<0,001
Salya IL-10 -SK	0,801	<0,001
Salya IL-10 - CD	0,821	<0,001
Salya IL-10 - KAK	0,803	<0,001
Salya IL-10 - PİYA	0,870	<0,001
Salya IL-10 - PEYA	0,778	<0,001
Salya NGAL - Pİ	0,856	<0,001
Salya NGAL - Gİ	0,854	<0,001
Salya NGAL- SK	0,797	<0,001
Salya NGAL - CD	0,875	<0,001
Salya NGAL - KAK	0,857	<0,001
Salya NGAL - PİYA	0,910	<0,001
Salya NGAL - PEYA	0,833	<0,001
Salya CRP - Pİ	0,773	<0,001
Salya CRP - Gİ	0,771	<0,001
Salya CRP - SK	0,733	<0,001
Salya CRP - CD	0,858	<0,001
Salya CRP - KAK	0,853	<0,001
Salya CRP - PİYA	0,902	<0,001
Salya CRP - PEYA	0,845	<0,001
Salya PTX3 - Pİ	0,751	<0,001
Salya PTX3 - Gİ	0,735	<0,001
Salya PTX3- SK	0,671	<0,001
Salya PTX3 - CD	0,892	<0,001
Salya PTX3 - KAK	0,886	<0,001
Salya PTX3 - PİYA	0,917	<0,001
Salya PTX3 - PEYA	0,887	<0,001

Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, SK: Sondlamada Kanama, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı, IL: İnterlökin, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, CRP: C-reaktif protein, PTX3: Pentraksin 3

Tablo 8. Serum parametreleri (IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP, PTX3) ve klinik parametreler arası anlamlı korelasyonlar

Parametreler	rho	P
Serum IL-1 β - Pİ	0,630	<0,001
Serum IL-1 β - Gİ	0,610	<0,001
Serum IL-1 β - SK	0,534	<0,001
Serum IL-1 β - CD	0,852	<0,001
Serum IL-1 β - KAK	0,873	<0,001
Serum IL-1 β - PİYA	0,883	<0,001
Serum IL-1 β - PEYA	0,880	<0,001
Serum IL-10 - Pİ	0,694	<0,001
Serum IL-10 - Gİ	0,683	<0,001
Serum IL-10 -SK	0,590	<0,001
Serum IL-10 - CD	0,872	<0,001
Serum IL-10 - KAK	0,878	<0,001
Serum IL-10 - PİYA	0,894	<0,001
Serum IL-10 - PEYA	0,876	<0,001
Serum NGAL - Pİ	0,702	<0,001
Serum NGAL - Gİ	0,699	<0,001
Serum NGAL- SK	0,609	<0,001
Serum NGAL - CD	0,867	<0,001
Serum NGAL - KAK	0,864	<0,001
Serum NGAL - PİYA	0,878	<0,001
Serum NGAL - PEYA	0,857	<0,001
Serum CRP - Pİ	0,668	<0,001
Serum CRP - Gİ	0,637	<0,001
Serum CRP - SK	0,551	<0,001
Serum CRP - CD	0,821	<0,001
Serum CRP - KAK	0,837	<0,001
Serum CRP - PİYA	0,834	<0,001
Serum CRP - PEYA	0,832	<0,001
Serum PTX3 - Pİ	0,679	<0,001
Serum PTX3 - Gİ	0,673	<0,001
Serum PTX3- SK	0,568	<0,001
Serum PTX3 - CD	0,747	<0,001
Serum PTX3 - KAK	0,732	<0,001
Serum PTX3 - PİYA	0,807	<0,001
Serum PTX3 - PEYA	0,767	<0,001

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SK: Sondlamada Kanama, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı, IL: İnterlökin, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, CRP: C-reaktif protein, PTX3: Pentraksin 3

Tablo 9. Serum ve salya parametreleri (IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP, PTX3) ve klinik parametreler arası anlamlı korelasyonlar

Parametreler	rho	P
Salya IL-1 β - Salya IL-10	0,919	<0,001
Salya IL-1 β - Salya NGAL	0,889	<0,001
Salya IL-1 β - Salya CRP	0,859	<0,001
Salya IL-1 β -Salya PTX3	0,898	<0,001
Salya IL-1 β - Serum IL-1 β	0,820	<0,001
Salya IL-1 β - Serum IL-10	0,866	<0,001
Salya IL-1 β - Serum NGAL	0,838	<0,001
Salya IL-1 β - Serum CRP	0,840	<0,001
Salya IL-1 β - Serum PTX3	0,882	<0,001
Salya IL-10 - Salya NGAL	0,907	<0,001
Salya IL-10 - Salya CRP	0,846	<0,001
Salya IL-10 - Salya PTX3	0,861	<0,001
Salya IL-10 - Serum IL-1 β	0,827	<0,001
Salya IL-10 - Serum IL-10	0,864	<0,001
Salya IL-10 - Serum NGAL	0,839	<0,001
Salya IL-10 - Serum CRP	0,828	<0,001
Salya IL-10 - Serum PTX3	0,856	<0,001
Salya NGAL - Salya CRP	0,880	<0,001
Salya NGAL - Salya PTX3	0,904	<0,001
Salya NGAL - Serum IL-1 β	0,817	<0,001
Salya NGAL - Serum IL-10	0,896	<0,001
Salya NGAL - Serum NGAL	0,889	<0,001
Salya NGAL - Serum CRP	0,843	<0,001
Salya NGAL - Serum PTX3	0,877	<0,001
Salya CRP - Salya PTX3	0,902	<0,001
Salya CRP - Serum IL-1 β	0,831	<0,001
Salya CRP - Serum IL-10	0,878	<0,001
Salya CRP - Serum NGAL	0,859	<0,001
Salya CRP - Serum CRP	0,818	<0,001
Salya CRP - Serum PTX3	0,850	<0,001
Salya PTX3- Serum IL-1 β	0,881	<0,001
Salya PTX3 - Serum IL-10	0,937	<0,001
Salya PTX3 - Serum NGAL	0,877	<0,001
Salya PTX3 - Serum CRP	0,868	<0,001
Salya PTX3 - Serum PTX3	0,897	<0,001
Serum IL-1 β - Serum IL-10	0,873	<0,001
Serum IL-1 β - Serum NGAL	0,909	<0,001
Serum IL-1 β - Serum CRP	0,891	<0,001
Serum IL-1 β - Serum PTX3	0,856	<0,001
Serum IL-10 - Serum NGAL	0,829	<0,001
Serum IL-10 - Serum CRP	0,898	<0,001
Serum IL-10 - Serum PTX3	0,924	<0,001
Serum NGAL - Serum CRP	0,882	<0,001
Serum NGAL - Serum PTX3	0,852	<0,001
Serum CRP- Serum PTX3	0,874	<0,001

IL: İnterlökin, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, CRP: C-reaktif protein, PTX3: Pentraksin

5. TARTIŞMA

Bu çalışma periodontal hastalık şiddeti arttıkça oluşan inflamatuvar yüzey alanının lokal ve sistemik ortamda pro-inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini arttıracığı, anti-inflamatuvar belirteç düzeylerini azaltacağı hipotezini test etmek amacıyla yürütüldü. Bunun yanı sıra çalışmamız, gingivitisin oluşturduğu kanamalı inflamatuvar yüzeyin lokal ve sistemik belirteçlerde oluşturacağı değişikliğin periodontitis ile karşılaştırılabilir düzeyde olacağı hipotezini de test etmeyi amaçlamaktaydı. Genel olarak her iki hipotezimizin de bulgularımızla doğrulandığı görüldü.

Araştırma hipotezimize uygun olarak çalışmamızda 1999 AAP sınıflamasına göre sağlıklı (Grup 1), gingivitisli (Grup 2) ve periodontitisli gruplar oluşturuldu (21). Periodontitis grupları da Eke ve ark.'nın önerdiği sınıflamaya göre kendi aralarında hafif periodontitis (Grup 3) ile orta ve şiddetli periodontitis (Grup 4) olarak ayrıldı (152).

Çalışma grubumuzun tanımlayıcı sosyodemografik özelliklerini belirlemek için hastaların yaşları, eğitim düzeyleri, aylık gelir miktarları, oral hijyen alışkanlıkları ve diş hekimine gitme sıklıkları kaydedildi. Albandar ve Rams eğitim düzeyi ve maddi geliri daha yüksek olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının daha iyi, diş hekimine gitme sıklıklarının da daha fazla olduğunu belirtmiştir (157). Çalışmamızda eğitim düzeyi arttıkça periodontal hastalığın şiddetinin düştüğü gözlenirken ($p<0,01$); aylık gelir miktarı ile periodontal hastalığın şiddeti arasında bir bağlantı bulunamadı ($p>0,05$). Oral hijyen alışkanlıkları ve diş hekimi kontrolüne gitme sıklığı periodontal hastalığın şiddeti ile ters orantılı olarak bulundu ($p<0,01$). Bu bulgularımız varolan literatürle uyumludur (158-160).

Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte periodontal hastalıkların yaygınlığının ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir (161-164). Locker ve ark. yaptıkları meta-analizde yaşın periodontitis için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (165). Yetkin Ay ve Çağlar'ın çalışmasında yaş ile Toplum Periodontal Tedavi Gereksinim İndeksi (CPITN) arasında pozitif korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (166). Grossi ve ark., yaş ve ataçman kaybı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve 35 yaşından sonra şiddetli

kayıpların daha fazla görüldüğünü belirtmiştir (167). Çalışmamızda bu verileri destekler nitelikte sonuçlara ulaşıldı. Sağlıklı ve gingivitisli gruplardaki hastalar, periodontitisli gruplardaki hastalardan daha genç bulundu ($p<0,05$). Ancak çalışma gruplarımızdaki bireylerin tümü 65 yaş (yaşlılık tanımı, WHO) altında bulunmaktadır.

Literatürde periodontitis ile VKİ arasında aynı yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (168-170). Ekuni ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek VKİ' nin periodontitis için bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir (171). Yetkin Ay ve Çağlar' ın çalışmasında CPITN ve VKİ arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu belirtilmiştir (166). Çalışmamızda ise sağlıklı, gingivitisli ve hafif periodontitisli bireyler arasında VKİ açısından bir fark bulunamazken ($p>0,05$), orta ve şiddetli periodontitisli hastalarda daha yüksek VKİ oranları gözlemlendi ($p<0,05$). Çalışma gruplarımızdaki VKİ ortalamalarının obezite sınırının altında (sırasıyla $22,64\pm 2,66$; $24,59\pm 2,98$; $25,21\pm 3,51$; $25,59\pm 3,93$) olduğu düşünüldüğünde çalışma grubumuzda obezite ile ilişkili bir periodontal etkilenme olduğu söylenemez.

Çalışmadaki amacımıza uygun olarak periodontal hastalıkların oluşturduğu sistemik inflamatuvar yük hakkında yorum yapabilmek için PİYA ile lokal ve sistemik inflamatuvar mediyatörler korele edildi. Sistemik mediyatörleri araştırmak için serum kullanılırken, lokal mediyatörleri araştırmak için ağrısız, kolay, ucuz, noninvaziv ve toplaması tamamen güvenli olan salya (172-175) tercih edildi. Diagnostik olarak önemli bir sıvı olan ve pek çok çalışmada kullanılmış olan salya, içeriğinde epitel hücreleri, lökositler, DOS, protein içermeyen azot bileşikleri, bakteri metabolitleri gibi pek çok bileşenlerin yanı sıra, laktoferrin, lizozim ve laktoperoksidaz gibi doğal bağışıklık sistemine ait maddeler barındırır (175). Literatürde periodontal hastalık varlığında salya içeriğinin anti-oksidan kapasitenin azalması ve pro-inflamatuvar mediyatörlerin artışıyla değiştiği ve bu değişikliğin hastalık patogenezinin yanında hastalığın teşhis, tedavi ve takibinde önemli olabileceği belirtilmiştir (25, 176-178).

Çalışılan klinik periodontal parametrelerden Pİ ve Gİ' nin en düşük değerleri periodontal sağlıklı grupta, en yüksek değerleri orta ve şiddetli grupta görüldü ($p<0,05$). Gingivitis ve hafif şiddetli periodontitis grupları arasında anlamlı fark

görülmedi ($p>0,05$). Bunun yanında CD ve KAK değerleri hafif şiddetli periodontitisli grupta gingivitisli gruba göre daha yüksekti ($p<0,05$). Sondlamada kanama ise en az periodontal sağlıklı grupta görülürken, onu gingivitisli grup takip etti. En yüksek değerler hafif şiddetli periodontitis ile orta ve şiddetli periodontitis gruplarında görüldü ($p<0,05$). Bu iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Plak ve ödem varlığı her iki grup arasında benzerlik gösterirken, doku yıkımının hafif şiddetli periodontitisli grupta gingivitisli gruba göre daha fazla olması, periodontal hastalığın ilerlemesinin biyofilme karşı verilen immün yanıtla ilişkili olduğunu desteklemektedir (32). Bunun yanında Pİ' nin subjektif olması, subgingival ve interproksimal plağı ölçmede yetersiz olması, hastanın diş hekimi muayenesine gelirken ağız bakımını iyi yapması dolayısıyla yanıtıcı olma olasılığı gibi dezavantajları mevcuttur (179, 180). Bu sebeple SK ve Gİ, Pİ' ye göre daha güvenilir parametrelerdir. Özellikle cep epitelindeki ülserleşmenin bir göstergesi olan kanama varlığı, periodontal hastalıkları sistemik hastalıklara bağlayan önemli bir bulgudur. Kanamalı yüzey alanını hesaplamakta kullanılan ve SK, CD ve KAK değerleriyle elde edilen PİYA (18), çalışmamızda tüm gruplar arasında farklı bulundu ($p<0,05$). Buna karşın gingivitisli (min-maks: 649,78-1191,61) ve hafif şiddetli periodontitisli (min-maks: 962,57-1467,79) gruplar arasında örtüşmeler olduğu görüldü.

Sitokinler, periodontal hastalıklarda immün yanıtın oluşumunda ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rol oynayan moleküllerdir. Bu moleküller yabancı antijenler veya bakteriler ile uyarılan konak hücrelerinden salınır ve doku yıkımında konağın korunmasından hücreler arası matriksin yıkılması ile hastalığın şiddetlenmesi gibi farklı süreçlere etki edebilirler (46, 47). Bu etkinin ne şekilde olacağı pro- ve anti- inflamatuvar sitokinler arasındaki denge ya da dengesizlik durumuna göre belirlenir (75). Çalışmamızda salya ve serumda pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 incelendi.

Periodontitiste doku yıkımından sorumlu olan en önemli moleküllerden biri IL-1' dir (38). Makrofajlar, monositler, lenfositler, epitelyal hücreler, fibroblastlar ve osteoblastlar gibi hücreler tarafından üretilerek T ve B lenfosit aktivasyonu, MMP ve PG üretimi, kompleman reseptörlerinin uyarılması, akut faz proteinlerinin üretimi ve osteoklastların uyarılması gibi etkiler gösterirler (48, 50, 51).

Salminen ve ark. periodontal hastalık şiddeti ve kemik yıkım miktarının, salya IL-1 β , MMP-8 ve *P. gingivalis* düzeyleri ile aynı yönde bir korelasyon gösterdiğini belirlemiştir (181). Tobón-Arroyave ve ark. çalışmalarında kronik ve agresif periodontitis gruplarında salya IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulamamıştır. Periodontal sağlıklı grupta ise periodontitisli gruplara göre salya IL-1 β düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur (82). Orozco ve ark. çalışmalarında gingivitisli hastaların DOS' larındaki IL-1 β düzeylerinin periodontitisli hastaların DOS' larına göre daha düşük olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada serum IL-1 β düzeyleri çok düşük bulunduğu için önemsenmemiştir (182). Liukkonen ve ark. periodontal sağlıklı, lokalize kronik periodontitisli ve generalize kronik periodontitisli bireylerle yaptıkları çalışmada salyada IL-1 β , IL-17A ve IL-23 düzeylerini araştırmışlardır. Araştırmacılar IL-1 β düzeylerini generalize kronik periodontitisli hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulurken, IL-17A ve IL-23 varlığı hem lokalize hem generalize kronik periodontitisli hastalarda periodontal sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (84). Çalışmamızda serum IL-1 β düzeyleri tüm gruplarda farklı bulunurken, periodontal sağlıklı gruptan orta ve şiddetli gruba doğru artmıştır ($p < 0,05$). Salya IL-1 β düzeylerinde ise gingivitisli grup, hafif şiddetli periodontitisli gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum IL-1 β ' nin gingivitisten periodontitise geçişte önemli bir mediyatör olduğu düşüncesini doğrulamaktadır.

İnterlökin-10, inflamasyona yanıt olarak T hücrelerinden, B hücrelerinden, monosit ve makrofajlardan salınarak pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini, T lenfosit aktivasyonunu ve preosteoklast farklılaşmasını inhibe; IL-1Ra üretimini ise aktive ederek etki gösteren bir anti-inflamatuvar sitokindir (54-56).

Literatürde IL-10 düzeyleri ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur. Andrukhov ve ark. serum IL-10, TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda gözlendiğini belirtmiştir (183). Toker ve ark. yaptıkları çalışmada DOS IL-1 β ve IL-10 düzeylerinin derin ceplerde daha sığ ceplere göre daha yüksek olduğunu ve IL-1 β düzeylerinin periodontal cerrahi sonrasında 6. haftada istatistiksel anlamlı olarak azalırken, IL-10 düzeylerinin değişmediğini rapor etmiştir (184). Gamonal ve ark. periodontitisli ve periodontal

sağlıklı hastaların DOS' larında yaptıkları çalışmada periodontitisli gruplarda IL-1 β , cep olan bölgelerin %100' ünde; IL-10 %43' ünde belirlenmiştir. Periodontal tedavi sonrasında ise her iki mediyatörün de düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (87). Correa ve ark. ise periodontal tedavi sonrası plazma IL-10 düzeylerinde anlamlı bir değişim bulamamıştır (185). Torumtay ve ark. yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi yapılan bireylerde serum IL-10 düzeylerinin arttığını göstermiştir. Aynı çalışmada sistemik sağlıklı bireylerin salya IL-10 düzeyleri, metabolik sendromlu hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (91). Teles ve ark. salya IL-10 düzeylerinin periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre daha düşük; salya IL-1 β seviyelerinin ise daha yüksek olduğunu belirtmiştir (83). Çalışmamızda serum ve salya IL-10 düzeylerinin her ikisinde de en yüksek değerler beklendiği gibi orta ve şiddetli periodontitisli grupta görülürken, en düşük değerler periodontal sağlıklı grupta görüldü ($p < 0,05$). Gingivitisli ve hafif şiddetli periodontitisli gruplar arasında ise, yine hipotezimizle uygun olarak istatistiksel farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Bu durum anti-inflamatuvar kapasitesi düşük olan bireylerde periodontal hastalığın daha kolay ilerleyebileceğini ve immün sistemin gingivitisli bireylerde en az hafif şiddetli periodontitisli bireyler kadar aktif olduğunu düşündürülebilir.

Lipokalin-2 ailesinin bir üyesi olan NGAL, plazmada serbest veya jelatinaz B, MMP-9 gibi kollajenazlarla kompleks halde bulunabilir. İnflamasyon, infeksiyon, neoplastik transformasyon ve iskemi gibi durumlarda aktive nötrofillerin sekonder granüllerinden sentezlenir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin inflamasyonun erken döneminde sentezlendiği için bir risk indikatörü olarak düşünülmektedir. Bakteriostatik etkilidir (15, 57). Çalışmamızda gingivitisin oluşturduğu immün yanıtın periodontitisle karşılaştırılabilir olabileceği hipotezi ile NGAL değerlendirildi.

Sorsa ve ark. periodontal hastalık teşhisinde, temel prensibi DOS ve salyadaki NGAL düzeylerinin ölçümü olan bir hasta başı kiti önermiştir (57). Morelli ve ark. yaptıkları çalışmada şiddetli periodontitisli hastaların salyalarında sağlıklı, gingivitisli ve hafif periodontitisli hastaların salyalarına göre NGAL, MMP-3, MMP-8, MMP-9 ve IL-1 β düzeylerinin arttığını belirtmiştir (58). Bondy-Carey ve ark. periodontitis gelişiminde *P.gingivalis* etkisi ile salınan NGAL, MMP-9 ve TIMP-1'

in etkili olduğunu belirtmiştir (60). Reddi ve Balabakis ise yaptıkları in-vitro çalışmada kemik iliği stromal hücrelerinde *P.gingivalis*' e karşı sentezi en fazla artan 2 genin *Icn2* ve *SAA* genleri olduğunu göstermiştir (59). Çalışmamızda serum ve salya NGAL düzeyleri tüm gruplarda birbirinden anlamlı derecede farklı olarak bulundu ($p<0,05$). En düşük değerler periodontal sağlıklı grupta görülürken, onu gingivitisli grup, hafif şiddetli periodontitisli grup ve orta ve şiddetli periodontitisli grup takip etti. Bu durum, nötrofillerden salınan NGAL' nin inflamasyonun şiddetlendiği periodontitis vakalarında artan bir rolü olduğunu göstermektedir. Literatürde NGAL' nin MMP' lerle beraber çalıştığı rapor edilmiştir (15,57). Ancak çalışmamızda MMP' ler değerlendirilmemiştir.

Sitokinlerin, periodontal hastalıkta ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda artarak akut faz proteinlerinin salgılanmasını uyardığı ve sistemik akut faz yanıtı oluşturduğu belirtilmiştir (95). Periodontitisin neden olduğu pozitif akut faz reaktanlarının artışı, periodontal hastalıkları sistemik hastalıklara bağlayan önemli bir mekanizmadır (63, 64). Çalışmamızda akut faz reaktanlarından olan CRP ve PTX3 incelenmiştir.

C-reaktif protein spesifik bir akut faz reaktanı değildir. Kompleman sisteminde C-1' e bağlanarak fagositozu başlatır ve hücrelerin lizisine neden olur (67). Sağlıklı bireylerde düşük düzeyde (1 mg/l ve altında) bulunur (68). Pro-inflamatuvar mediyatörlere yanıt olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenir ve 24-48 saat içerisinde normal değerinin 1000 katına çıkar (65).

Periodontal hastalığı ve koroner arter hastalığı olan bireylerle sadece periodontal hastalığı olan bireylerde DOS ve serum CRP düzeyleri incelenmiş ve serumda CRP düzeyinin her iki hastalık grubunda da sağlıklı bireylere göre önemli oranda arttığı rapor edilmiştir (101). Saito ve ark. yaptıkları çalışmada alveoler kemik kaybı ile CRP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlar ve periodontitisin kendisi gibi inflamatuvar hastalıklar olan tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (103). Yapılan bir meta-analizde artmış plazma CRP düzeyleri ile periodontal hastalık şiddeti arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu belirtilmiştir (104). Periodontitisli bireylerde yüksek olan lokal ve sistemik CRP düzeylerinin periodontal tedavi sonrası kontrollerde azaldığını

bildiren çalışmalar olduğu (64, 111, 113) gibi, istatistiksel anlamlı değişikliklerin olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (109, 186). Çalışmamızda serum ve salya CRP düzeyleri periodontal sağlıklı grupta en düşük, orta ve şiddetli periodontitisli grupta en yüksek düzeyde görüldü ($p<0,05$). Gingivitisli grup ve hafif şiddetli periodontitisli grup arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$). Bu bulgunun ışığında gingivitisli bireylerde hafif periodontitisli bireyler kadar sistemik akut faz yanıtı oluşturabileceği hipotezimiz doğrulanmıştır.

Çalışmamızda akut faz yanıtıyla ilgili olarak doğal bağışıklık sisteminin primer aktivasyonu için önemli bir belirteç olarak görülen, ekstrahepatik sentezinden dolayı CRP' nin tersine hastalık aktivitesinin gerçek göstergesi olduğu ve CRP' ye göre daha spesifik olduğu belirtilen (71,73) PTX3 de değerlendirildi.

Kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı ve periodontitisli bölgelerden alınan DOS örneklerinde PTX3 ve pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, periodontitisli bölgelerden alınan örneklerde hastalıklı bölgelere göre PTX3 ve IL-1 β düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (13). Pradeep ve ark. sistemik sağlıklı ve kronik böbrek hastalığı olan bireylerde yaptıkları çalışmada PTX3' ün plazma düzeyleri ile periodontal parametreler arasında aynı yönde bir korelasyon olduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar periodontisi kronik böbrek hastalığı için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (105). Lakshmanan ve ark. ile Gümüş ve ark. PTX3' ün gingival inflamasyonu belirlemede önemli bir belirteç olduğunu ileri sürmüştür. Lakshmanan ve ark. yaptıkları çalışmada, gingival PTX3 düzeylerinin generalize agresif periodontitisli hastalarda kronik periodontitisli hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Periodontal sağlıklı bireylerde ise diğer periodontal hastalıklı gruplara göre en düşük düzeylerde olduğunu göstermişlerdir (96, 106). Matthew ve ark. periodontitisli bireylerin DOS' larında sağlıklı bireylere göre daha yüksek düzeyde PTX3 olduğunu saptamışlar ve periodontal tedaviden 1 ay sonra bu düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğünü göstermişlerdir (114). Çalışmamızda gruplar arasında en yüksek salya ve serum PTX3 düzeyleri orta ve şiddetli grupta, en düşük ise periodontal sağlıklı grupta görüldü ($p<0,05$). Salya PTX3 düzeyleri gingivitis ve hafif şiddetli periodontitisli grup arasında farklılık göstermezken ($p>0,05$), serum PTX3 düzeyleri

gingivitisli grupta hafif şiddetli periodontitisli gruba göre daha yüksek olarak bulundu. Kardiyovasküler hastalıklar için önemli parametreler olan CRP ve PTX3 düzeylerinin hem salya hem serumda gingivitisli grup ve hafif şiddetli periodontitisli grup arasında karşılaştırılabilir derecede olması dikkat çekicidir. Bu durum gingivitisin de en az hafif şiddetli periodontitis kadar yüksek bir akut faz yanıtına neden olduğunu PTX3 üzerinden göstermektedir.

Literatürde periodontitisin düşük düzeyde sistemik bir inflamatuvar yük oluşturduğu (18); diyabet (117, 138), romatoid artrit (116, 129), KVH (12, 120), Alzheimer hastalığı (134) gibi dünya üzerinde oldukça yaygın olan pek çok hastalıkla ilişkili olabileceği ve bu hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Ortaya çıkan bu inflamatuvar yükün, ağız boşluğunun dışındaki organ ve sistemlerde hasar oluşturma kapasitesi vardır. Periodontitisin diğer hastalıklar için bir risk faktörü olma olasılığının belirlenebilmesi ve yol açtığı inflamatuvar yükün ölçülebilmesi için PİYA hesaplaması önerilmiştir (18). Bu açıdan bakıldığında PİYA, periodontal hastalık sınıflamalarına yeni bir bakış açısı kazandırabilme potansiyeline sahip gibi görünmektedir.

Periodontal hastalık sınıflamasında yeni bir bakış açısı olarak değerlendirilse de PİYA ve PEYA' nın hastalıkları sınıflayan eşik değerleri belirlenmemiştir. Leira ve ark. 80 hasta ile yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubu, hafif şiddetli periodontitis, orta şiddetli periodontitis ve şiddetli periodontitis olmak üzere 4 grup oluşturarak PİYA değerlerini karşılaştırmıştır. En düşük değerler kontrol grubunda ($34,30 \pm 16,48 \text{ mm}^2$) bulunurken onu hafif şiddetli periodontitis grubu ($292,74 \pm 98,08 \text{ mm}^2$), orta şiddetli periodontitis grubu ($645,66 \pm 86,29 \text{ mm}^2$) ve şiddetli periodontitis grubu ($2309,42 \pm 587,69 \text{ mm}^2$) takip etmiştir. Araştırmacılar PİYA hesaplamasının 1999 AAP sınıflamasıyla uyumlu olduğunu ve periodontitisin oluşturduğu sistemik inflamatuvar yükü belirlemede kullanılabilir bir parametre olduğunu belirtmiştir. Ancak bu çalışmada gingivitisli grup oluşturulmadığından çalışmamız gingivitis grubu ile karşılaştıramamıştır. Buna rağmen çalışma popülasyonumuzun gingivitis grubuna ait PİYA değerleri ($893,38 \pm 158,04$) Leira ve ark.' nın çalışmasındaki orta şiddetli periodontitis grubuyla benzerlik göstermektedir (187). Temelli ve ark.' nın çalışmasında PİYA' nın gingivitisli gruplarda hesaplanan

minimum ve maksimum değerleri (28,13 - 427,26) aynı çalışmadaki sistemik sağlıklı periodontitisli gruplarla (174,04 - 1787,09) rtüşmeler göstermiştir (121). Govindarajan' ın çalışmasında ise PİYA değerleri periodontal sağlıklı bireylerde (78.594 ± 48.096), periodontitisli bireylerde ise (1523.30 ± 568.62) olarak bulunmuştur (188). Çalışmamızda da PİYA değerleri AAP sınıflamasıyla uyumlu olarak en azdan en yükseğe doğru periodontal sağlıklı grup (14,89 ± 9,30), gingivitisli grup (893,38 ± 158,04), hafif şiddetli periodontitisli grup (1187,67 ± 132,52) ve orta ve şiddetli periodontitisli grup (2152,41 ± 649,09) olarak sıralandı. Çalışmamızda bulunan yüksek PİYA değerleri, çalışmamızdaki periodontal hastalık gruplarının generalize tutulumlu olmalarıyla ilişkili olabilir. Burada belirtilmesi gereken önemli bir nokta Eke ve ark' na (152) göre oluşturulan periodontitis şiddetine göre yapılan sınıflamada generalize ifadesinin geçmiyor oluşudur. Kliniğimizde yürüttüğümüz bir başka çalışmada generalize kriterine uygun olmaksızın yapılan ve Eke ve ark' nın sınıflamasını temel alarak periodontitisli bireyler hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmış, yapılan istatistiksel analizde klinik parametrelerden (CD, KAK, SK, PİYA ve PEYA) sadece SK parametresinde farklılık gözlenmişti, ancak generalize kriteriyle incelendiğinde bu çalışmamız gibi ayırdedici anlamlı farklar bulunmuştu (gösterilmeyen veri). Dolayısıyla eğer periodontal hastalık ve sistemik hastalık arasında ilişkilendirme çalışması yapılacaksa, tutulumun generalize olması bulguları daha da güçlendirecektir. Bu konuda ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Govindarajan ve ark.' nın sağlıklı ve periodontitisli hastalarda PİYA, PEYA ve DOS IL-1 α düzeylerini karşılatırdıkları çalışmada özellikle periodontitisli grupta PİYA, PEYA ve DOS IL-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Serum IL-1 α düzeylerinin dahil edilememesinin çalışmanın en büyük limitasyonu olduğunu vurgulamışlar, buna rağmen PİYA' nın sistemik inflamatuvar yükü belirlemek için çok değerli bir parametre olduğunu söylemişlerdir (188). Park ve ark., daha önce yürütülen bir çalışmanın popülasyonundan sistemik sağlıklı periodontal hastalıklı bireyleri seçerek inceledikleri PİYA değerlerinin 1999 AAP sınıflaması ile uyumlu olduğunu; bunun yanı sıra PİYA' nın SK, Pİ, *P. gingivalis* varlığı, periodontal hastalığın şiddeti ve sigara kullanımı ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (189). Periodontal inflame yüzey alanı ile ilgili sistemik

hastalığa sahip bireylerle yapılan çalışmalarda periodontitisin PİYA ve HbA1c düzeyleri arasında bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir (19, 141). Ayrıca, yüksek PİYA değerleri, böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (149). Temelli ve ark., koroner arter hastalığı olan bireylerde PİYA ile PTX3 ve SAA düzeylerinin yanı sıra trombosit dağılım genişliği, alyuvar dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu göstermiştir (120, 121). Çalışmamızda PİYA ve PEYA, tüm klinik parametreler ile; serum ve salyada çalışılan biyokimyasal parametrelerden ise IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP ve PTX3 ile güçlü pozitif korelasyon gösterdi ($p < 0,001$). Çalışmamızda hem serum hem de salyanın değerlendirilmesi lokal ve sistemik yorumlarımızı kolaylaştırmaktadır.

Genel olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızın bazı metodolojik limitasyonları vardır. Bunlardan birincisi, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle incelenen parametrelerle ilişkili olarak periodontal hastalığın nasıl ilerlediği ve sistemik inflamatuvar yüke nasıl katkıda bulunduğu dair bir neden-sonuç ilişkisi kurulamaz. Başka bir limitasyon, sistemik sağlık durumunun hastaların kendi ifadeleriyle bildirilmesidir. Literatürdeki konu ile ilgili araştırmaların büyük bir çoğunluğunda hastaların sistemik sağlık durumuyla ilgili değerlendirmeler kendi ifadelerini temel alarak yapılmıştır.

Ancak limitasyonları kadar çalışmamızın güçlü tarafları da belirtilmelidir. Öncelikle çalışmamızda PİYA sistemik ve lokal parametrelerle korelasyonu açısından incelenmiştir. Böylece sistemik hastalık ve periodontal hastalık ilişkisi bağlamında önemli bulgular elde edilmiştir. Sistemik etkilenme değerlendirilmesinde generalize periodontal tutulumun önemi vurgulanmıştır. Dahil edilme kriterleri belirlenirken sigara, sistemik hastalık, sistemik hastalıkla ilişkili ilaç kullanımı gibi karıştırıcı (confounding) faktörler elimine edilmiştir. Bunun yanı sıra diş sayısı ve generalize tutulum açısından gruplar arasında standardizasyon sağlanmıştır. Böylece bulgularla ilgili yorumlar daha net şekilde yapılabilmektedir. Çalışmamız konu ile ilgili yapılabilecek araştırmalar açısından öncül bulgular içermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Periodontal hastalık şiddeti eğitim düzeyi ile ters, yaş ile doğru orantılıydı. Periodontal hastalık şiddetinin aylık gelir ve VKİ ile ilişkisi bulunmadı. Ayrıca oral hijyen alışkanlıkları iyi olan ve diş hekimi kontrolüne giden bireylerde periodontal hastalık şiddeti azalmaktaydı.
2. Periodontal hastalık şiddeti arttıkça PİYA ve PEYA değerleri de istatistiksel olarak artış gösterdi Ancak gingivitis ve hafif periodontitis grupları arasında değerler açısından örtüşmeler görüldü.
3. Salya ve serum IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP ve PTX3 düzeylerinin periodontal sağlıklı grupta en düşük, orta ve şiddetli periodontitis grubunda en yüksek olduğu belirlendi.
4. Gingivitis ve hafif şiddetli periodontitis grupları arasında salya IL-1 β ve serum PTX3 düzeyleri gingivitisli hastalarda daha yüksekti. Salya IL-10, salya CRP, salya PTX3, serum IL-10 ve serum CRP düzeyleri iki grup arasında benzer bulundu. Serum IL-1 β , serum NGAL ve salya NGAL düzeyleri ise hafif şiddetli periodontitisli grupta daha yüksekti.
5. Salya ve serum IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP ve PTX3 düzeyleri birbirleri ile ve periodontal parametrelerin tümü ile güçlü pozitif korelasyon gösterdi.
6. Gingivitis, hafif şiddetli periodontitis ile karşılaştırılabilir düzeyde inflamasyon cep epiteli oluşumuna neden olmaktadır. Çalışmamızda bakılan lokal ve sistemik biyobelirteçler de bu durumu doğrulamaktadır.
7. Gingivitisin en az hafif şiddetli periodontitis kadar sistemik inflamatuvar yüke katkıda bulunuyor olabileceği klinik çalışmalarda ve gelecekteki periodontal hastalık sınıflandırmalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖZET

Farklı periodontal hastalıklarda periodontal inflame yüzey alanı ile lokal ve sistemik pro- ve anti-inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi

Periodontal hastalıklar ve sistemik hastalıklar arasında iki yönlü bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Kronik, inflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste salınan pro-inflamatuvar sitokinler ve mediyatörler sistemik inflamatuvar bir yük oluşturur. Bu durumun oluşmasında asıl etken cep epitelindeki kanamalı yüzey alanıdır. Bu ülser alanının büyüklüğü periodontitis ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Bu çalışma, periodontal hastalık şiddeti arttıkça kanamalı yüzey alanıyla beraber lokal ve sistemik biyobelirteçlerin düzeylerinin de artacağı ve bu artışın gingivitis oluşturduğu kanamalı yüzey nedeniyle hafif şiddetli periodontitisle karşılaştırılabilir düzeyde olacağı hipoteziyle yürütülmüştür.

Çalışmamızda 80 sigara içmeyen, sistemik sağlıklı ve gönüllü birey ile periodontal sağlıklı, gingivitisli, hafif şiddetli periodontitisli, orta ve şiddetli periodontitisli olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve periodontal indeksleri kaydedildi; CD, KAK ve SK parametrelerinden PİYA değerleri elde edildi. Hastalardan alınan salya ve serum örneklerinde IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP ve PTX3 düzeyleri ELISA ile ticari kitler kullanılarak belirlendi.

Çalışmamızın bulguları incelendiğinde genel olarak periodontal hastalık şiddetlendikçe PİYA değerlerinin yükseldiği ve pro- ve anti-inflamatuvar belirteç düzeylerinin arttığı görüldü ($p<0,05$). Gingivitis ile hafif şiddetli periodontitis arasında PİYA değerlerinde örtüşmeler gözlemlendi. Ayrıca biyobelirteçlerden salya IL-1 β ve serum PTX3 düzeyleri gingivitisli hastalarda daha yüksek olarak bulundu ($p<0,05$). Salya IL-10, CRP, PTX3 düzeyleri ile serum IL-10 ve CRP düzeyleri gingivitis ve hafif şiddetli periodontitis gruplarında benzerdi ($p>0,05$). Salya ve serumda çalışılan biyokimyasal parametreler ile klinik parametreler arasında güçlü korelasyonlar olduğu görüldü ($p<0,05$).

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre; gingivitis ile hafif şiddetli periodontitis arasında PİYA değerlerinde görülen örtüşmeler ve gingivitisli hafif şiddetli periodontitise göre benzer ya da daha yüksek olarak bulunan pro- ve anti-inflamatuvar biyobelirteç düzeyleri, gingivitisin en az hafif şiddetli periodontitis kadar sistemik inflamatuvar yük oluşturabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: gingivitis, periodontitis, periodontal inflame yüzey alanı, NGAL, PTX3

ABSTRACT

Relationship between periodontal inflamed surface area and local and systemic pro- and anti-inflammatory markers in different periodontal diseases

It is known that there is a two-way relationship between periodontal diseases and systemic diseases. Pro-inflammatory cytokines and mediators released in periodontitis, which is a chronic inflammatory disease, result in a systemic inflammatory burden. The main factor in this condition is the bleeding surface area in the pocket epithelium. The size of this ulcerous area may explain the relationship between periodontitis and systemic diseases. This study was conducted to test the hypothesis that as the severity of periodontal disease increases, the levels of local and systemic biomarkers will increase with the bleeding surface area; and this increase due to the bleeding surface in gingivitis is comparable with the mild periodontitis.

In our study, 80 systemically healthy, non-smoker and volunteer individuals were participated and 4 groups were constituted as follows: periodontal healthy, gingivitis, mild periodontitis and moderate and severe periodontitis. Sociodemographic characteristics and periodontal indices of the patients were recorded. The PISA values were calculated using PD, CAL and BOP parameters. Then serum and salivary levels of IL-1 β , IL-10, NGAL, CRP and PTX3 were determined with ELISA using commercial kits.

As results of our study, it was observed generally that as the periodontal diseases' severity increased, PISA values and pro- and anti-inflammatory marker levels increased ($p < 0,05$). Besides, overlapping values of PISA was observed between gingivitis and mild periodontitis. In addition, salivary IL-1 β and serum PTX3 levels were higher in patients with gingivitis ($p < 0,05$). Salivary IL-10, CRP, and PTX3 levels, and serum IL-10 and CRP levels were found similar between gingivitis and mild periodontitis groups ($p > 0,05$). There were strong correlations between salivary and serum biochemical parameters and clinical parameters ($p < 0,05$).

According to the data obtained from our study; the overlapping values of PISA in gingivitis and mild periodontitis groups, and similar or higher levels of pro- and anti-inflammatory biomarkers compared to mild periodontitis in gingivitis, suggest that gingivitis may provide a systemic inflammatory burden as well as at least mild periodontitis.

Key Words: gingivitis, periodontitis, periodontal inflamed surface area, NGAL, PTX3

KAYNAKLAR

1. Lindhe J, Karring T, Araitjo M. Anatomy of the Periodontium. In: Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Lindhe J, Karring T, Lang NP, 4th ed: Blackwell Munksgaard; 2003: p. 3-49.
2. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Giovine FSd, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin- 1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1997;24(1):72-7.
3. Hujoel P. Dietary carbohydrates and dental-systemic diseases. *Journal of Dental Research*. 2009;88(6):490-502.
4. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 1995;7(1):39-53.
5. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009;36(6):458-67.
6. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri- implant diseases and conditions–Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*. 2018;89:S1-S8.
7. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2007;154(5):830-7.
8. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007;13:3-10.
9. Li X, Tse H, Jin L. Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD. *Journal of Dental Research*. 2011;90(9):1062-9.
10. Tonetti MS, D'aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(9):911-20.
11. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldá S, Progulske- Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *Journal of Periodontology*. 2013;84:S30-S50.
12. Nguyen TT, Wu KY, Leclerc M, Pham HM, Tran SD. Cardiovascular Diseases and Periodontal Disease. *Current Oral Health Reports*. 2018;5(1):13-8.

13. Fujita Y, Ito H, Sekino S, Numabe Y. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*. 2012;100(2):215-21.
14. Emingil G. Periodontal Hastalıkların Patogenezi. İçinde: Periodontoloji. Çağlayan G. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2010; p.124-69.
15. Altekin E, Kenesar Y. Potansiyel Tanısal Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2014;11(1):37-41.
16. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(3):273-82.
17. Elgendy EA, Ali SA-M, Zineldeen DH. Effect of local application of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil gel on long pentraxin level used as an adjunctive treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(4):444.
18. Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(8):668-73.
19. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, van Reenen YH, Agustina D, et al. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clinical Oral Investigations*. 2012;16(4):1237-42.
20. Hinrichs JE, Kotsakis G. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium: In Carranza's *Clinical Periodontology*. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA, Eds. 12th. USA: Elsevier Health Sciences; 2012;p.45-67.
21. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):1-6.
22. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):7-17.
23. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*. 1965;36(3):177-87.
24. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
25. Syndergaard B, Al- Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, et al. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *Journal of Periodontology*. 2014;85(8):e295-e303.

26. Aldred MJ, Bartold PM. Genetic disorders of the gingivae and periodontium. *Periodontology 2000*. 1998;18(1):7-20.
27. Corbet EF, Zee KY, Lo EC. Periodontal diseases in Asia and Oceania. *Periodontology 2000*. 2002;29(1):122-52.
28. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: I. Background review and rationale. *Journal of Clinical Periodontology*. 2004;31(4):229-38.
29. Muhlemann H. Gingival sulcus bleeding-a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontologica Acta*. 1971;15:107-13.
30. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. 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*. 2018;45:S68-S77.
31. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemmig T, et al. Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):38-.
32. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of clinical Periodontology*. 2015;42:S71-S6.
33. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*. 2018;89:S159-S72.
34. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8S):1560-8.
35. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(11):5721-32.
36. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*. 2015;69(1):7-17.
37. Yao E, Lament R, Leu S, Weinberg A. Interbacterial binding among strains of pathogenic and commensal oral bacterial species. *Oral Microbiology and Immunology*. 1996;11(1):35-41.
38. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*. 2001;59(3):167-73.
39. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):12-32.

40. Socransky S, Haffajee A, Goodson J, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1984;11(1):21-32.
41. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):9-11.
42. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of periodontology*. 1998;3(1):108-20.
43. Ebersole JL, Dawson III D, Emecen- Huja P, Nagarajan R, Howard K, Grady ME, et al. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology 2000*. 2017;75(1):52-115.
44. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2006;40(1):77-93.
45. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontology 2000*. 2018;76(1):51-67.
46. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1998;9(3):248-66.
47. Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *Journal of periodontology*. 1993;64(11):1013-22.
48. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2004;35(1):158-82.
49. Whicher J, Evans S. Cytokines in disease. *Clinical chemistry*. 1990;36(7):1269-81.
50. Emingil G. Periodontal Hastalıkların Patogenezi. İçinde: *Periodontoloji ve İmplantoloji*. Çağlayan G. 1.Baskı. İstanbul: Quintessence Publishing 2018 s.193-242.
51. Czuszkak CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH. Prostaglandin E2 potentiates interleukin- 1 β induced interleukin- 6 production by human gingival fibroblasts. *Journal of Clinical Periodontology*. 1996;23(7):635-40.
52. Bendtzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunology Letters*. 1994;43(1-2):111-23.
53. Opal SM, Depalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162-72.
54. Gemmell E, Seymour G. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *Journal of Dental Research*. 1998;77(1):16-26.

55. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocrine Reviews*. 2008;29(4):403-40.
56. Glocker EO, Kotlarz D, Klein C, Shah N, Grimbacher B. IL- 10 and IL- 10 receptor defects in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1246(1):102-7.
57. Sorsa TA, Tikanoja SH, Lundqvist LC. Methods for diagnosis of periodontal diseases. *Google Patents*; 1999 : No: 5,866,432.
58. Morelli T, Stella M, Barros SP, Marchesan JT, Moss KL, Kim SJ, et al. Salivary biomarkers in a biofilm overgrowth model. *Journal of Periodontology*. 2014;85(12):1770-8.
59. Reddi D, Belibasakis GN. Transcriptional profiling of bone marrow stromal cells in response to *Porphyromonas gingivalis* secreted products. *PloS One*. 2012;7(8):e43899.
60. J.L. Bondy-Carey JG, J. Bagaitkar, J.S. Potempa, B. Potempa, D.F. Kinane, F. Veillard and D.A. Scott. Neutrophils alter epithelial response to *Porphyromonas gingivalis* in a gingival crevice model. *Molecular Oral Microbiology* 28 (2013) p:102–113.
61. Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K. Levels of lipocalin- 2 in crevicular fluid and tear fluid in chronic periodontitis and obesity subjects. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2016;7(4):376-82.
62. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(22):1413-8.
63. Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute- phase response. *Journal of Periodontology*. 2003;74(7):1007-16.
64. D'aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C- reactive protein- associated cardiovascular risk. *Journal of Periodontal Research*. 2004;39(4):236-41.
65. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(47):48487-90.
66. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1971;136(2):612-4.
67. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine*. 2000;32(4):274-8.

68. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clinical Chemistry*. 2000;46(7):934-8.
69. PolePalle T, SrinivaS Moogala SB, PeSala DS, Palagi FB. Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015;9(11):ZE01.
70. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *Journal of Clinical Immunology*. 2008;28(1):1-13.
71. Pradeep A, Kathariya R, Raghavendra N, Sharma A. Levels of pentraxin- 3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*. 2011;82(5):734-41.
72. Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2010;20(2):35-40.
73. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Cin ED, Bozzolo E, et al. PTX3 in small- vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;44(12):2841-50.
74. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8S):1585-91.
75. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2004;35(1):21-41.
76. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *The FASEB Journal*. 1994;8(15):1314-25.
77. Offenbacher S, Barros S, Singer R, Moss K, Williams R, Beck J. Periodontal disease at the biofilm–gingival interface. *Journal of Periodontology*. 2007;78(10):1911-25.
78. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, et al. Gingival crevicular interleukin- 1 and interleukin- 1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *Journal of Periodontal Research*. 1997;32(6):524-9.
79. Miller CS, King Jr CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(3):322-9.
80. Ng PYB, Donley M, Hausmann E, Hutson AD, Rossomando EF, Scannapieco FA. Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-

sectional and in vitro studies. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2007;49(2):252-60.

81. Yoon AJ, Cheng B, Philipone E, Turner R, Lamster IB. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012;39(5):434-40.
82. Tobón-Arroyave S, Jaramillo-González P, Isaza-Guzman D. Correlation between salivary IL-1 β levels and periodontal clinical status. *Archives of Oral Biology*. 2008;53(4):346-52.
83. Teles R, Likhari V, Socransky S, Haffajee A. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*. 2009;44(3):411-7.
84. Liukkonen J, Gürsoy UK, Pussinen PJ, Suominen AL, Könönen E. Salivary Concentrations of Interleukin (IL)- 1 β , IL- 17A, and IL- 23 Vary in Relation to Periodontal Status. *Journal of Periodontology*. 2016;87(12):1484-91.
85. Gürsoy UK, Könönen E, Uitto VJ, Pussinen PJ, Hyvärinen K, Suominen- Taipale L, et al. Salivary interleukin- 1 β concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009;36(11):922-7.
86. Rathnayake N, Åkerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers of oral health—a cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(2):140-7.
87. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin- 1 β , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of Periodontology*. 2000;71(10):1535-45.
88. Holmlund A, Hänström L, Lerner UH. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2004;31(6):475-82.
89. D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti M. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *Journal of Dental Research*. 2005;84(3):269-73.
90. Sánchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Salivary IL- 1 β and PGE 2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(12):1112-7.
91. Torumtay G, Kırzioğlu F, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Periodontal Research*. 2016;51(4):489-98.

92. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2005;6(11):1045.
93. Trautwein C, Böker K, Manns M. Hepatocyte and immune system: acute phase reaction as a contribution to early defence mechanisms. *Gut*. 1994;35(9):1163.
94. McArthur WP, Clark WB. Specific antibodies and their potential role in periodontal diseases. *Journal of Periodontology*. 1993;64(8s):807-18.
95. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000*. 2000;23(1):19-49.
96. Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, Özçaka Ö, Buduneli N. Saliva and serum levels of pentraxin- 3 and interleukin- 1 β in generalized aggressive or chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2014;85(3):e40-e6.
97. Pederson E, Stanke S, Whitener S, Sebastiani P, Lamberts B, Turner D. Salivary levels of α 2-macroglobulin, α 1-antitrypsin, C-reactive protein, cathepsin G and elastase in humans with or without destructive periodontal disease. *Archives of Oral Biology*. 1995;40(12):1151-5.
98. Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2006;77(6):933-9.
99. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Journal of Periodontology*. 2010;81(8):1118-23.
100. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2008;51(2):446-53.
101. Tüter G, Kurtis B, Serdar M. Evaluation of gingival crevicular fluid and serum levels of high-sensitivity C-reactive protein in chronic periodontitis patients with or without coronary artery disease. *Journal of Periodontology*. 2007;78(12):2319-24.
102. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(1):30-6.
103. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *Journal of Periodontology*. 2003;74(12):1741-6.
104. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta- analyses on C- reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(4):277-90.

105. Pradeep A, Kathariya R, Raju PA, Rani RS, Sharma A, Raghavendra N. Risk factors for chronic kidney diseases may include periodontal diseases, as estimated by the correlations of plasma pentraxin-3 levels: a case-control study. *International Urology and Nephrology*. 2012;44(3):829-39.
106. Lakshmanan R, Jayakumar N, Sankari M, Padmalatha O, Varghese S. Estimation of Pentraxin- 3 Levels in the Gingival Tissues of Chronic and Aggressive Periodontitis Participants: An In Vivo Study. *Journal of Periodontology*. 2014;85(2):290-7.
107. Leite ACE, Carneiro VMdA, Guimarães MdCM. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2014;29(1):69-77.
108. Almaghlouth AA, Cionca N, Cancela JA, Décaillet F, Courvoisier DS, Giannopoulou C, et al. Effect of periodontal treatment on peak serum levels of inflammatory markers. *Clinical Oral Investigations*. 2014;18(9):2113-21.
109. Ide M, McPartlin D, Coward P, Crook M, Lumb P, Wilson R. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute- phase inflammatory and vascular responses. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003;30(4):334-40.
110. Radha V, Sankari M. Effect of periodontal treatment on C-reactive protein levels in periodontitis patients: A pilot study. *Drug Invention Today*. 2018;10.
111. Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infectious Diseases*. 2002;2(1):30.
112. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research*. 2004;83(2):156-60.
113. de Souza AB, Okawa RT, Silva CO, Araújo MG. Short-term changes on C-reactive protein (CRP) levels after non-surgical periodontal treatment in systemically healthy individuals. *Clinical Oral Investigations*. 2017;21(1):477-84.
114. Varghese Mathew D, Sheeja Varghese DM. Evaluation of pentraxins 3 in chronic periodontitis Patients before and after the treatment. *International Journal Medical and Exercise Science*. 2015;1(1) : 9-15.
115. Seymour G, Gemmell E, Reinhardt R, Eastcott J, Taubman M. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *Journal of Periodontal Research*. 1993;28(6):478-86.

116. Mercado F, Marshall RI, Klestov A, Bartold P. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2001;72(6):779-87.
117. L e H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(1):329-34.
118. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Annals of Periodontology*. 2003;8(1):54-69.
119. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*. 1996;67(10s):1123-37.
120. Temelli B, Ay ZY, Aksoy F, B y kbayram H , Doğuğ DK, Uskun E, et al. Platelet indices (mean platelet volume and platelet distribution width) have correlations with periodontal inflamed surface area in coronary artery disease patients: A pilot study. *Journal of Periodontology*. 2018.
121. Temelli B, Yetkin Ay Z, Savağ HB, Aksoy F, Kumbul Doğuğ D, Uskun E, et al. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. *Journal of Applied Oral Science*. 2018;26.
122. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *The BMJ*. 1993;306(6879):688-91.
123. Simone Taylor S, Hennekens C. Interrelationships of Periodontal Disease, Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Annals of Dentistry and Oral Disorders*. 2018;2:108.
124. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*. 2007;78(12):2289-302.
125. Ford P, Gemmell E, Chan A, Carter C, Walker P, Bird P, et al. Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. *Oral Microbiology and Immunology*. 2006;21(4):206-11.
126. Bodur A, Turgut Z. Periodontitis; kardiyovasküler hastalıklar iÇin bir risk faktörü m d r? *Gazi Üniversitesi Diğ Hekimliği Fakültesi Dergisi*.26(3):195-9.
127. Acipinar Ő, Hendek MK, Erdemir EO. Periodontitis ve diabetes mellitus: Đift y nl  ilişki. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.19(2):103-13.

128. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontology* 2000. 2016;72(1):153-75.
129. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Journal of Periodontology*. 2010;81(2):223-30.
130. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, Payne JB, O'dell JR, Yu F, et al. Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(11):3522-30.
131. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(5):1090-100.
132. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *International Immunopharmacology*. 2009;9(1):38-42.
133. Martinez- Martinez RE, Abud- Mendoza C, Patiño- Marin N, Rizo- Rodríguez JC, Little JW, Loyola- Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009;36(12):1004-10.
134. Leira Y, Dominguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? A systematic review with meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):21-31.
135. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, De Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008;13(4):437-49.
136. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*. 2008;4(4):242-50.
137. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2012;12(3):20-8.
138. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontology* 2000. 2006;40(1):130-43.

139. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large US population-based survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3989-94.
140. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis–cancer association. *Annals of Epidemiology*. 2003;13(5):312-6.
141. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, De Brabander EC, et al. Dose–response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009;36(4):295-300.
142. Despeignes J. Variation in the Area of Intraparodontal Surfaces of Human Tooth Roots, in Relation to Their Depth: Thesis—Paris 1970. *Journal of Periodontology*. 1979;50(12):630-5.
143. Hujoel P, Bollen AM, DeRouen T. Quantification of periodontal attachment at multi- rooted teeth. *Journal of Clinical Periodontology*. 1992;19(3):193-6.
144. Hujoel P, White B, Garcia R, Listgarten M. The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of Periodontal Research*. 2001;36(1):48-55.
145. Khalid W, Varghese SS, Sankari M, Jayakumar N. Comparison of Serum Levels of Endothelin-1 in Chronic Periodontitis Patients Before and After Treatment. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(4):ZC78.
146. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Agustina D, Vissink A, Abbas F. Periodontitis prevalence and severity in Indonesians with type 2 diabetes. *Journal of Periodontology*. 2011;82(4):550-7.
147. Garner EM, Hardy SL, Holmes CM, Arraj RA, Geurs NC, Geisinger ML. Decision making in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis: Scientific evidence and clinical experience. *Clinical Advances in Periodontics*. 2016;6(4):208-14.
148. Yoshihara A, Sugita N, Iwasaki M, Wang Y, Miyazaki H, Yoshie H, et al. Relationship between renal function and periodontal disease in community- dwelling elderly women with different genotypes. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;44(5):484-9.
149. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(2):202-9.
150. Williams R, Barnett A, Claffey N, Davis M, Gadsby R, Kellett M, et al. The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(6):1635-43.

151. Tonetti M, Claffey N, C EWiPg. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32:210-3.
152. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2012;83(12):1449-54.
153. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology*. 1967;38(6P2):610-6.
154. Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
155. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*. 1975;25(4):229-35.
156. Ay ZY, Temelli B, Aksoy F, Koşkan Ö, Varol E. Is there a correlation between the periodontitis-related systemic inflammatory burden. *Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2017; 13(3): 7-14.
157. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontology 2000*. 2002;29(1):7-10.
158. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj- Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta- analysis. *International Dental Journal*. 2017;67(6):332-43.
159. Newton JT, Asimakopoulou K. Managing oral hygiene as a risk factor for periodontal disease: a systematic review of psychological approaches to behaviour change for improved plaque control in periodontal management. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42:S36-S46.
160. Kapoor D, Gill S, Singh A, Kaur I, Kapoor P. Oral hygiene awareness and practice amongst patients visiting the department of periodontology at a dental college and hospital in North India. *Indian Journal of Dentistry*. 2014;5(2):64.
161. Renvert S, Persson RE, Persson GR. Tooth loss and periodontitis in older individuals: results from the Swedish National Study on Aging and Care. *Journal of Periodontology*. 2013;84(8):1134-44.
162. Burt BA. Periodontitis and aging: reviewing recent evidence. *The Journal of the American Dental Association*. 1994;125(3):273-9.
163. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):32-7.

164. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*. 1996;67:1041-9.
165. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontology 2000*. 1998;16(1):16-33.
166. Ay ZY, Çağlar DF. Obezite ve periodontal durum arasındaki ilişkinin antropometrik ve biyoelektrik impedans yöntemlerle incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*.2010(3):139-44.
167. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of Periodontology*. 1994;65(3):260-7.
168. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;12(5):e381-e404.
169. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *Journal of Dental Research*. 2001;80(7):1631-6.
170. Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009;36(1):18-24.
171. Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *Journal of Periodontal Research*. 2008;43(4):417-21.
172. Kochurova E, Kozlov S. The diagnostic possibilities of saliva. *Klinicheskaia Laboratornaia Diagnostika*. 2014(1):13-5.
173. Martí-Álamo S, Mancheño-Franch A, Marzal-Gamarra C, Carlos-Fabuel L. Saliva as a diagnostic fluid. Literature review. *Journal of clinical and Experimental Dentistry*. 2012;4(4):e237.
174. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2002;13(2):197-212.
175. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. *Advances in Medical Sciences*. 2018;63(1):185-91.
176. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clinical Science*. 2003;105(2):167-72.
177. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002;61(1):137-43.

178. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson III DR, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38(5):434-41.
179. McCracken G, Preshaw P, Steen I, Swan M, DeJager M, Heasman P. Measuring plaque in clinical trials: index or weight? *Journal of Clinical Periodontology*. 2006;33(3):172-6.
180. Pretty I, Edgar W, Smith P, Higham S. Quantification of dental plaque in the research environment. *Journal of Dentistry*. 2005;33(3):193-207.
181. Salminen A, Gursoy UK, Paju S, Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, et al. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(5):442-50.
182. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour G. Interleukin- 1 β , interleukin- 12 and interleukin- 18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*. 2006;21(4):256-60.
183. Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch- Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *Journal of Periodontology*. 2011;82(6):885-92.
184. Toker H, Poyraz O, Eren K. Effect of periodontal treatment on IL- 1 β , IL- 1 α , and IL- 10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(6):507-13.
185. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(1):53-8.
186. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*. 2009;80(2):190-201.
187. Leira Y, Martín-Lancharro P, Blanco J. Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018;76(3):195-8.
188. Govindarajan K, Santhanakrishnan Muthukumar SR. Relationship between interleukin 1 α levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease and periodontal inflamed surface area: A correlative study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(6):618.

189. Park S-Y, Ahn S, Lee J-T, Yun P-Y, Lee YJ, Lee JY, et al. Periodontal inflamed surface area as a novel numerical variable describing periodontal conditions. *Journal of periodontal & implant science*. 2017;47(5):328-38.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı	AYKUT	Soyadı	TAN
Doğum Yeri	ADAPAZARI	Doğum Tarihi	23.06.1988
Uyruğu	TÜRKİYE CUMHURİYETİ		
E-mail	aykuttan@icloud.com		

EĞİTİM

Öğrenim Durumu	Kurumun Adı	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
İlköğretim	Mithatpaşa Ş.A.A.İ.Ö.O.	1994	2002
Lise	Sakarya Anadolu Lisesi	2002	2006
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2007	2012

MESLEKİ DENEYİM

Görevi	Kurum	Süre
Diş Hekimi	Özel Sancaklı Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği	2012-2013
Diş Hekimi	T.C. Sağlık Bakanlığı Güngören A.D.S.M.	2013-2016
Arş. Gör.	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD	2016-Halen

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

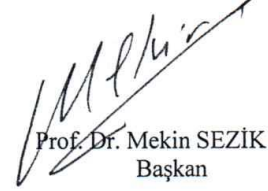
Sayı : 72867572.050.01- 148446
Konu : Etik Kurul Kararı

22 -08- 2017

Sayın Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacı olduğunuz “Farklı periodontal hastalıklarda periodontal inflame yüzey alanı ile lokal ve sistemik pro- ve anti-inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi” isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 16/08/2017 tarih ve 121 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. Mekin SEZİK
Başkan

Eki : Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampusu 32260 - ISPARTA
Tel : 0 (246) 2113704 Faks : 0 (246) 2371165
e-posta : tipetik@sdu.edu.tr İnternet Adresi : www.tip.sdu.edu.tr

Bilgi İçin : İ.Emem YETİŞEN
Bilgisayar İşletmeni
Tel : 0 (246) 2113704

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı	Farklı periodontal hastalıklarda periodontal inflame yüzey alanı ile lokal ve sistemik pro- ve anti-inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi (16.08.2017 tarih ve 121 sayılı karar)
Araştırmanın Protokol Kodu	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON	246.2113704			
	FAKS	246.2371165			
	E-POSTA	tipetik@sdu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ortodonti			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.06.2017	01.001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	S.D.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Farklı periodontal hastalıklarda periodontal inflame yüzey alanı ile lokal ve sistemik pro-ve anti-inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 121		Tarih: 16.08.2017						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mekin SEZİK							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Buket ARIDOĞAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Fahrettin ÖNDER	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Abdullah Meriç ÜNAL	Ortopedi ve Travmatoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Mehtap SAVRAN	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Seçkin AYDIN SAVAŞ	Plastik ve Estetik Cerrahi	Isparta Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Uzman Dr. Tuğba GÜRSOY KOCA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Isparta Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Mehmet Erhan ŞAHİN	Biyomedikal ve Cihaz Teknoloji	SDÜ Teknik Bil. M.Y.O.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma