

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HALİTOZİS VE İNFLAMATUVAR PERİODONTAL
HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Buket ACAR

**Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA

2016

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HALİTOZİS VE İNFLAMATUVAR PERİODONTAL
HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Buket ACAR

**Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ezel BERKER**

ANKARA

2016

ONAY SAYFASI

06/09/2016

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına

Dt. Buket Acar 06.09.2016 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "Halitozis ve İnflamatuvar Periodontal Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Periodontoloji Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Rahime Nohutcu
Hacettepe Üniversitesi



Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ezel Berker
Hacettepe Üniversitesi

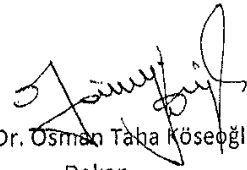


Üye : Prof. Dr. Sema Hakkı
Selçuk Üniversitesi



ONAY:

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Osman Taha Köseoğlu
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim süresince ve tezimin her aşamasında gösterdiği sonsuz ilgi ve destek için değerli danışman hocam Prof. Dr. Ezel Berker'e;

Tez konumun oluşturulmasında ve çalışma için gerekli altyapının sağlanmasındaki büyük yardım ve uğraşları için Prof. Dr. Meryem Tekçiçek'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana çok şey öğreten, emek ve katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen Periodontoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Kenan Eratalay, Prof. Dr. Feriha Çağlayan, Prof. Dr. Dilek İlhan, Prof. Dr. Rahime M. Nohutcu, Prof. Dr. Nermin Yamalık, Prof. Dr. F. Alev Akalın, Prof. Dr. Burak Demiralp, Prof. Dr. Tolga Tözüm, Prof. Dr. Güliz N. Güncü, Doç. Dr. Abdullah C. Akman, Yrd. Doç. Dr. Erhan Dursun, Yrd. Doç. Dr. H. Gencay Keçeli, Yrd. Doç. Dr. H. Burak Kutlu'ya;

Tez çalışmamda teknik konulardaki yardımları için Yrd. Doç. Dr. Tülin İleri Keçeli ve Dr. Dt. Yağmur D. İlarıslan'a, biyokimyasal analizlerde destek ve yardımları için Prof. Dr. İlhan Tezcan ve Biyolog Çağman Tan'a;

Araştırmamızın gerçekleştirilebilmesi için gerekli maddi olanakları sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Güleryüzlü ve samimi tavırlarıyla keyifli bir çalışma ortamı yaratan bütün asistan arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında koşulsuz destek ve sevgilerini hissettiğim aileme;

Sonsuz anlayış, sevgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim

Yiğit Acar'a

En içten teşekkürlerimle...

ÖZET

Acar, B. Halitosis ve inflamatuvar periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Programı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016. Halitosis kötü nefes kokusunu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Halitosisin başlıca bileşenleri, sistein veya metiyonin içeren proteinlerin oral kavitede anaerobik gram (-) bakteriler tarafından metabolize edilmesiyle ortaya çıkan uçucu sülfür bileşikleridir (USB). USB düşük konsantrasyonlarda bile periodontal dokular üzerinde toksik etki gösterebilmektedir. Bu çalışmanın amacı; faz 1 periodontal tedavinin ve dil temizlemeyi kapsayan oral hijyen eğitiminin halitosis düzeyi, klinik ve immünolojik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Araştırmaya yaşları 18-56 arasında değişen 74 hasta dahil edilmiştir. Gingivitis ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Halitosis durumunu belirlemek için organoleptik değerlendirme ve Halimeter® cihazıyla ölçüm yapılmıştır. Periodontal indeks ve DOS örneklerinin hacim ölçüm değerleri kaydedilmiştir. Gingivitis grubundaki hastalar 2 alt gruba ayrılarak G1 grubuna faz 1 periodontal tedaviye ek olarak dil kazıyıcı verilmiş; G2 grubu ise dil kazıyıcı kullanmamıştır. Her iki grupta da periodontal tedaviden 1 hafta sonra bütün klinik ölçümler yinelenmiş ve tekrar DOS örnekleri toplanmıştır. DOS örneklerinde bulunan sitokin konsantrasyonları multipleks analiz (Luminex™) kitiyle belirlenmiştir. Tedavi sonrası halitosis düzeyinde gözlenen azalma, G1 grubunda istatistiksel olarak anlamlı, G2 grubunda ise anlamlı bulunmamıştır. G2 grubunda, tedavi sonrası IL-10 değerindeki azalma ile IL-4 konsantrasyonundaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır. Dil kazıyıcı verilen G1 grubunda, tedaviden sonra DOS IL-1 β ve IL-8 konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde azaldığı izlenmiştir. Bu sonuçlar; periodontal tedavi planlamasına dil temizleyici eklenmesiyle, dişeti iltihabının ve inflamatuvar periodontal hastalıklarla beraber sık görülen halitosisin daha kolay kontrol altına alınabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Halitosis, sitokin, uçucu sülfür bileşikleri, gingivitis

Destekleyen Kurumlar: HÜBAB, proje kodu: THD-2015-5523

ABSTRACT

Acar, B. Evaluation of the relationship between halitosis and inflammatory periodontal diseases. Hacettepe University, Faculty of Dentistry, Specialization Thesis in Periodontology, Ankara, 2016. Halitosis is the general term used to describe offensive odor in breath. Halitosis' main component is the volatile sulphur compounds (VSC) that result from the metabolization of proteins with cysteine and methionine in the oral cavity by anaerobic gram (-) bacteria. Even low doses of VSC concentrations have toxic effects on periodontal tissues. The aim of this study is to assess the effect of; phase 1 periodontal treatment and oral hygiene education, including the cleaning of the tongue on clinical and immunological parameters. The study was conducted with 74 patients between the ages of 18 and 56. Groups of patients with gingivitis and control (periodontally healthy) were made. To determine the state of halitosis, organoleptic assessment and measurements with Halimeter® were conducted. The values of periodontal indices and volumetric measurements of GCF specimens were recorded. The test group was divided into two subgroups, the first group (G1) was given tongue scrapers in addition to phase 1 periodontal treatment while the G2 group was not given scrapers. For both groups after phase 1 periodontal treatment, all the clinical assessments were repeated and GCF samples were collected again. To determine the cytokine concentrations in GCF specimens a multiplex kit (Luminex™) was utilized. After the treatment, the changes in halitosis levels in G1 group were statistically significant while in G2 they were not. In G2 group, post-treatment decrease of IL-10 and increase of IL-4 concentrations in GCF were statistically significant. It was observed that decrease in the concentration of IL-1 β and IL-8 after post-treatment period in G1 group. These results display that during the planning of periodontal treatment, the inclusion of tongue scrapers is a convenient mean of controlling the halitosis which is a common concomitant of inflammatory periodontal diseases.

Key Words: Halitosis, cytokine, volatile sulphur compounds, gingivitis

Supported by HÜBAB, project no: THD-2015-5523.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Dokular	4
2.2. Periodontal Hastalıklar	5
2.2.1 Gingivitis	6
2.3. Halitozis Tanımı ve Sınıflandırması	13
2.3.1. Ağız Kaynaklı (<i>intra-oral</i>) Halitozis	14
2.3.2. Ağız Kaynaklı Olmayan (<i>ekstra-oral</i>) Halitozis	21
2.4. Halitozisin Değerlendirilmesi	25
2.4.1 Direkt Yöntemler	25
2.4.2 İndirekt Yöntemler	29
2.5. Halitozisin Tedavisi	30
2.5.1 Maskeleyici ürünlerin kullanılması	31
2.5.2 Mekanik Tedavi	31
2.5.3 Kimyasal Tedavi	32
3. BİREYLER VE YÖNTEM	34
3.1 Ağız Kokusunun Değerlendirilmesi	35
3.1.1. Organoleptik Değerlendirme	35
3.1.2. Portatif Sülfür Monitörü (Halimeter®)	36

3.3. Periodontal Dokuların Değerlendirilmesi	37
3.4 Dil Kaplanmasının Değerlendirilmesi	40
3.5. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	40
3.6. DOS Örneklerinin Laboratuvar Çalışmaları	41
3.7 Periodontal Tedavi	43
3.8 İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR	46
4.1. Halitozis Düzeyi	50
4.2 Dil Kaplanması ve Periodontal Durum	60
4.3 DOS Hacmi ve Sitokin Düzeyleri	63
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	82
KAYNAKLAR	84
EKLER	
Ek 1. G1 grubunun tedavi öncesi ölçüm değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	
Ek 2. G1 grubunun tedavi sonrası ölçüm değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	
Ek 3. G2 grubunun tedavi öncesi ölçüm değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	
Ek 4. G2 grubunun tedavi sonrası ölçüm değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	
Ek 5. G1 grubunun TÖ ve TS ölçüm farkları arasındaki ilişkinin incelenmesi	
Ek 6. G2 grubunun TÖ ve TS ölçüm farkları arasındaki ilişkinin incelenmesi	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ASH	: Antijen sunucu hücreler
BANA	: Benzoyl-dl-arginine- α -naphthylamide
BoP	: Bleeding on Probing
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CD	: Cluster of differentiation
CH ₃ SCH ₃	: Dimetil sülfid
CH ₃ SH	: Metil merkaptan
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
DS	: Dimetil sülfid
G	:Gingivitis
G1	: Gingivitis alt grubu 1
G2	: Gingivitis alt grubu 2
GCF	: Gingival crevicular fluid
Gİ	: Gingival indeks
GK	: Gaz Kromatografi
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HS	: Halimeter skor
H ₂ S	: Hidrojen sülfid
HS	: Hidrojen sülfid
IFN- γ	: İnterferon gama
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1Ra	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IL-1 β	: İnterlökin 1 Beta
LPS	: Lipopolisakkarit
MHC	: Major histocompatibility complex
mL	: Mililitre
μ l	: Mikrolitre

Min	: Minimum
Mak	: Maksimum
MM	: Metil merkaptan
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NH ₃	: Amonyak
OHE	: Oral hijyen eğitimi
ORL	: Organoleptik değerlendirme
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PCR	: Polimeraze Chain Reaction
PGE	: Prostaglandin E
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
Ppb	: Parts per billion
PTFE	: Politetrafloroetilen
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor k- β ligand
Rpm	: Revolutions per minute
S	: Sağlıklı
SD	: Sondlama derinliği
SK	: Sondlamada kanama
TG	: Tedavi gereksinimi
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü - β
THR	: T Hücre Reseptörü
TNF- α	: Tümör nekrotizan faktör-alfa
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonrası
Ty	: T yardımcı hücre
USB	: Uçucu sülfür bileşikleri
VSC	: Volatile sulphur compounds
WDKİ	: Winkel'in dil kaplanma indeksi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. Winkel'in dil kaplanma indek şeması (a) ve skor tablosu (b)	40
3.2. Çalışma planı	43
4.1. Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyet ve eğitim durumlarının %'lik dağılımları	46
4.2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası halitozis düzeylerinin medyanlarına göre karşılaştırılması	56
4.3. G1 grubundaki değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri	62
4.4. G2 grubundaki değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri .	62
4.5. G1 grubunun TÖ ve TS DOS IL-1 β ve IL-8 konsantrasyonları	66
4.6. G2 grubunun TÖ ve TS DOS IL-4 ve IL-10 konsantrasyon değerleri	66
4.7. G1 grubunun tedavi öncesi ve sonrası DOS sitokin düzeyleri (pg/ μ l)	67
4.8. G2 grubunun tedavi öncesi ve sonrası DOS sitokin düzeyleri (pg/ μ l).	67

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Halitozise neden olan uçucu organik bileşikler	16
2.2. İntra oral bakteriler ve USB oluşturdıkları substratlar	17
2.3. USB ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki	20
2.4. Ekstra-oral halitozis nedenleri	22
2.5. Sistemik hastalık ve durumların neden olduğu halitozis özellikleri	22
2.6. Organoleptik ölçüm skalası	26
4.1. Kontrol (S) ve hasta (G1, G2) gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları	47
4.2. Gruplar arasında diş fırçalama ve diş ipi kullanımı açısından farklılıkların incelenmesi	48
4.3. Ağız solunumu ve oral hijyen alışkanlıklarının gruplara göre dağılımı ile gruplar arası ilişkisinin incelenmesi	49
4.4. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası halitozis düzeylerinin karşılaştırılması	50
4.5. Halimeter ve organoleptik yöntemlerle belirlenen halitozis varlığına göre S ve G1 gruplarının karşılaştırılması	52
4.6. Halimeter ve organoleptik yöntemlerle belirlenen halitozis varlığına göre S ve G2 gruplarının karşılaştırılması	53
4.7. Halimeter ve organoleptik yöntemlerle belirlenen halitozis varlığına göre G1 ve G2 gruplarının karşılaştırılması	55
4.8. G1 grubunun tedavi öncesi ve sonrası klinik ve immünolojik ölçüm değerleri arasındaki farkların incelenmesi	57
4.9. G2 grubunun tedavi öncesi ve sonrası ölçüm değerleri arasındaki farkların incelenmesi	58
4.10. Gingivitis hastarı (G1+G2) ve kontrol grubunun TÖ dil kaplanması ve Halimeter ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması	59

- | | | |
|-------|--|----|
| 4.11. | Gruplar arasında tedavi öncesi dil kaplanması ve periodontal durum ilişkilerinin incelenmesi | 60 |
| 4.12. | Gruplar arasında tedavi sonrası dil kaplanması ve periodontal durum farklarının incelenmesi | 61 |
| 4.13. | Tedavi öncesi DOS sitokin düzeyleri açısından gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi | 64 |
| 4.14. | Tedavi sonrası DOS sitokin düzeyleri açısından gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi | 65 |



1. GİRİŞ

Halitosis nefesteki kötü kokuyu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (1). Ağız kokusu yaygın olarak görülmekle beraber kişilerin günlük yaşamını olumsuz etkileyen ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur (2). Halitosis ağız kaynaklı olan (*intra-oral*) veya olmayan (*ekstra-oral*) etkenlerle oluşabilir. Daha sık görülen oral kavite kaynaklı halitosis; tükürük, dişeti oluğu sıvısı (DOS), oral yumuşak dokular ve oral kavitede bulunan debrislerin içerdiği glukoz, müsin, peptidler ve proteinler gibi organik substratların mikrobiyal indirgenmesi ile meydana gelir (3, 4). Halitosisin başlıca bileşenleri, metiyonin veya sistein içeren proteinlerin anaerobik gram (-) bakteriler tarafından metabolize edilmesi ile ortaya çıkan uçucu sülfür bileşikleridir (USB) (2, 5-9). Halitosisin neden olan başlıca uçucu sülfür bileşikleridir hidrojen sülfür (H_2S), metil merkaptan (CH_3SH) ve dimetil sülfür (CH_3SCH_3)'tir. USB'ye ek olarak kısa zincirli yağ asitleri (bütirat, propionat, valerat), diaminler (kadaverin, putreskin), alkol, fenil bileşenleri (indol, skatol, piridin), alkinler, ketonlar ve azot içeren bileşiklerin (üre, amonyak) halitosisin katkıda bulunduğu gösterilmiştir (3, 10). USB'nin düşük konsantrasyonlarda bile periodontal dokular üzerinde toksik etki gösterebilmesi, bu bileşiklerin inflamatuvar periodontal hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (11-14). Plağa bağlı gingivitis, bakteriyel plak antijenlerine karşı immün yanıtın oluştuğu, epitel ve bağ dokusunda inflamatuvar değişikliklere neden olan iltihabi bir dişeti hastalığıdır. (11). İltihabi yanıtın başlaması ve düzenlenmesini sağlayan sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan çözünmüş yapıda proteinlerdir. İmmün yanıtı oluşturan sitokinler gibi çeşitli biyomarkerların, dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) konsantrasyonları periodontal hastalık durumunda değişebilir (11, 15, 16). Örneğin; IL-1 β inflamasyon ve immünitide anahtar rol oynar; inflamatuvar değişikliklere ve doku hasarına katkıda bulunan diğer mediyatörlerin sentez ve sekresyonunu indükleyen proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α antijenlere, özellikle bakteriyel lipopolisakkaritlere (LPS) karşı makrofajlar tarafından sentezlenir ve fibroblastların apoptozisini indükleyerek doku tamirini önler. Dişeti iltihabında, IL-1 β ve TNF- α 'nın dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) konsantrasyonları artar. IL-4, makrofaj

fonksiyonunu engelleyen, Ty2 lenfositler tarafından salınan anti-inflamatuvar bir sitokindir. Periodontal dokularda IL-4'ün bulunmaması makrofaj akümülyasyonuna ve IL-1 β , TNF- α ve PGE₂ sentezinin artmasına neden olur (17). Gingivite görülen ilk değişiklik gingival sulkus epitelinin geçirgenliğinin artmasıdır. Böylece dokulara invaze olan antijenler inflamatuvar yanıtı başlatırlar. LPS gibi bakteriyel antijenler gingival inflamasyonu indükler ama sadece bu antijenlere maruz kalmak tüm hastalarda gingivitis oluşması için yeterli değildir (18). USB gingival dokuların permeabilitesini artırma potansiyeline sahiptir; böylece antijenlerin dokulara geçişini kolaylaştırarak inflamatuvar yanıtı indükleyebilir ve dişeti fibroblastlarının fonksiyonunu modüle edebilir (11). Rizzo (19) sağlıklı dişetine topikal olarak yalnızca LPS uygulandığı zaman inflamatuvar yanıtın başlamadığını; ancak dişeti LPS ile beraber, penetrasyonu kolaylaştıran bir ajan olan, H₂S'e maruz kaldığında inflamasyon meydana geldiğini bildirmiştir

Halitozisin oral ve oral olmayan etiyolojik nedenleri vardır. Oral olmayan etkenler: alt veya üst solunum yolu enfeksiyonları (kronik sinüzite, kronik tonsillitis, tonsillolit, nazal obstrüksiyon, üst solunum yolundaki yabancı cisimler, nazofaringeal apseler), gastrointestinal sistem hastalıkları (inflamatuvar bağırsak hastalıkları, *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, gastrit,  zefagal reflü) bazı sistemik hastalıklar (böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları), metabolik hastalıklar (diabetes mellitus) ve karsinomlardır. Oral etkenler ise dil yüzeyini kaplayan bakteriyel tabaka, periodontal hastalık, derin  r k lezyonları, ekspoze nekrotik diş pulparları, perikoronitis, mukoza ülserasyonları, gıda sıkışması, uyumsuz dental restorasyonlar, temizlenmeyen hareketli protezler ve tükürük akış hızının düşmesine neden olan faktörlerdir (3, 20-23). Halitozis genellikle ağız içi etkenler nedeniyle oluşur (3). Oral kavite kompleks bir mikrobiyolojik çeşitliliğe sahiptir. Dil, halitozis açısından ağızdaki en önemli anatomik yapılardan biridir;  nk  papiller yapısı ve dorsumda yer alan fissürler, debris ve mikroorganizmaların akümülyasyonu için geniş ve düzensiz bir yüzey oluşturur (15, 24). Halitozise neden olduğu bilinen ve aynı zamanda periodontopatojen (*P.gingivalis*, *P. Intermedia*, *T.denticola*, vb.) olan pek çok bakterinin dil dorsumunda bulunduğunu tespit eden çalışmalar vardır (25-27).

Bu çalışmanın amacı; faz 1 periodontal tedavinin ve dil temizlemeyi kapsayan oral hijyen eğitiminin halitozis düzeyi ve immünolojik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Dokular

Dişlerin destek dokuları olarak tanımlanan periodonsiyum; sement, periodontal ligament, alveoler kemik ve dişetinden oluşmaktadır (28). Periodontal bileşenlerin her biri farklı yapıdadır; ve bu yapısal karakteristikler doku fonksiyonunu belirler (29, 30). Bununla birlikte periodontal dokular bir ünit olarak gelişir ve fonksiyon görürler. Kök dentini ve periodontal ligament arasında yer alan sement, avasküler ve mineralize bir dokudur. Sement ve alveoler kemiğe bağlanan periodontal ligament, dişin alveoler soket içinde kalmasını sağlar ve büyük oranda kollajen liflerden oluşmuştur. Dişeti ise epitel ve bağ dokusundan oluşan, diş köklerini barındıran alveoler kemiği ve dişlerin servikal bölgesini örten oral mukozanın bir bölümü olarak tanımlanabilir (31).

Dişeti epiteli; konum ve bileşimine göre gingival, sulkuler ve birleşim epiteli olmak üzere üç alt gruba ayrılabilir. Birleşim epiteli, gingival sulkus tabanından alveoler kret tepesinin yaklaşık 2 mm koronaline uzanır ve diş yüzeyine sıkıca adapte olmasıyla periodontal dokuların, oral mikro-çevreden korunmasında kritik bir rol oynar. Periodontal hastalık başlangıcı, birleşim epiteli yapısının bozulmasıyla ilişkilidir (28, 32).

Sağlıklı dişeti, birleşim epiteli ile devamlılık gösteren keratinize epitel ve bağ dokusundan oluşur. Birleşim epiteli diş yüzeyine hemidesmozomlar ile tutunur ve hemen altında çok sayıda venülden oluşan dentogingival pleksus yer alır. Savunma hücreleri, inflamasyon durumunda bu pleksus aracılığıyla dişetine ulaşır (33, 34, 35). Sağlıklı dişetinde de birleşim epiteli ve bağ dokusunda bir miktar inflamatuvar hücre bulunur. Bu pleksusdan gelen ve çeşitli plazma proteinleri taşıyan transuda ve eksuda gingival sulkusa ulaşarak dişeti oluğu sıvısını (DOS) oluşturur. DOS akışı gingival sulkusta yıkayıcı etki göstererek mikroorganizma ve ürünlerinin uzaklaştırılmasını sağlar. (33, 36) DOS içeriğinde bakteri, epitel hücreleri ve lökositler (PMNL, monosit/makrofaj, lenfosit) gibi hücresel elemanların yanı sıra elektrolitler (potasyum, sodyum,kalsiyum) ve organik bileşikler (endotoksin, sitokin, hidrojen sülfid, vb.) bulunur (37, 38). DOS dişeti iltihabında artmakla birlikte, sağlıklı sulkusta da mevcut

subklinik inflamasyona bağlı olarak bulunur (37). DOS miktarının arttığı bazı durumlar arasında diş fırçalama, sigara kullanımı, ovulasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve periodontal tedavi sayılabilir. (38)

2.2. Periodontal Hastalıklar

Dişin destek dokularını oluşturan periodonsiyumu etkileyen hastalıklar “periodontal hastalık” olarak adlandırılır. Sınıflandırma sistemleri, hastalıkların etiyoloji, patogenezi ve tedavileriyle ilgili çalışmalarda belirleyici bir rol oynar. Günümüze kadar yeni keşif ve ilerlemelerin işığında pek çok periodontal hastalık sınıflandırması yapılmıştır (39). Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından, periodontal hastalık ve durumların sınıflandırılması için 1999 yılında düzenlenen uluslararası çalıştayda yeni bir sınıflandırma konusunda görüş birliğine varılmıştır. Bu sınıflandırmanın ana başlık ve alt grupları řu şekilde belirlenmiştir: (40, 41)

1. Dişeti Hastalıkları

- a) Plağa bağlı dişeti hastalıkları
- b) Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları

2. Kronik Peridontitis

- a) Lokalize
- b) Generalize

3. Agresif Periodontitis

- a) Lokalize
- b) Generalize

4. Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis

- a) Hematolojik hastalıklarla ilişkili
- b) Genetik bozukluklarla ilişkili

5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

- a) Nekrotizan lseratif gingivitis
- b) Nekrotizan lseratif periodontitis

6. Periodonsiyum Apseleri

- a) Gingival apse

- b) Periodontal apse
 - c) Perikoronar apse
7. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis
- a) Kombine periodontal-endodontik lezyonlar
8. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar
- a) Plak ilişkili gingival veya periodontal hastalığın modifiye veya predispose ettiği dişlerle ilişkili faktörler
 - b) Dişler çevresindeki mukogingival deformite ve durumlar
 - c) Dişsiz bölgelerdeki mukogingival deformite ve durumlar
 - d) Okluzal Travma

2.2.1 Gingivitis

Gingivitis, klinik inflamasyon bulgularının dişeti ile sınırlı kaldığı ve ataçman kaybının gözlenmediği bir dişeti hastalığıdır. Plağa bağlı gingivitis, biyofilm bakterilerine karşı verilen kronik inflamatuvar yanıt sonucunda oluşur (42, 43). Gingivitis dişetlerinde kanama, kızarıklık, pürüklülük kaybı, gingival marjin konturunun bozulması, yumuşak bir kıvam ve ödematöz görünüm ile karakterizedir. Dişeti ödem nedeniyle hafif şişmiş gibi görünebilir; ve bu duruma bağlı olarak gingival sulkus biraz derinleşebilir (44). Plağa bağlı gingivitis, plak mikroorganizmaları ile konağın inflamatuvar hücreleri arasındaki etkileşimin bir sonucudur. Gingivitisin en erken görülen semptomları dişeti oluşu sırasında artış ve sondlamada kanama bulgusudur. Sondlamada kanama klinik olarak gözlenebilen objektif bir bulgu olduğu için gingivitisin erken teşhisi açısından önemlidir (38).

Etiyoloji

Periodontal inflamasyona bakteri, travma, vb. gibi pek çok etken neden olabilir. Bununla birlikte gingivitis ve periodontitisin primer etiyolojik faktörü biyofilm formunda bulunan dental plak mikroorganizmalarıdır. (42, 45) Biyofilm, polisakarit bir matriksle birbirlerine ve farklı yüzeylere tutunan bakteri topluluğu olarak tanımlanır. (33, 39). Pelikül ile kaplı diş yüzeyine bakteri kolonizasyonu *Actinomyces* ve

Streptococcus gibi gram (+) fakültatif bakterilerle başlar; farklı tür bakterilerin eklenmesiyle plak, gram (-) rod ve spiroketlerin de yer aldığı kompleks bir yapı oluşturur (39, 46). Dental biyofilm, patojenik supra- ve subgingival toplulukların formasyon ve matürasyonuna kadar kolonizasyon, kommensal bakterilerin çoğalması, integrasyon ve patojenik türlerin invazyonu aşamalarından geçer (39). Loe ve diğ. yaptıkları “deneysel gingivitis” çalışmasında, mikrobiyal dental plak içeriği ile gingivitis başlagıcı ve ilerlemesi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (47). Plağa bağlı gingivitis (kronik gingivitis) olgularında baskın olarak bulunan gram (+) bakteriler *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. oralis*, *A. viscosus*, *A. naeslundii* ve *Peptostreptokokus micros*’tur; gram (-) bakteriler ise *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *V. parvula*, *Hemophilus*, *Capnocytophaga* ve *Campylobacter* türleridir (38).

Matür dental biyofilm pek çok bakteri türünü barındırır; oral kavitede yaklaşık 700 bakteri türü tespit edilmiştir. Periodontal hastalık başlangıcı ve ilerlemesi, biyofilm popülasyonunun gram (-) anaerobik türlere dönüşmesiyle ilişkilidir (39). Subgingival biyofilimde tespit edilen, periodontal hastalıklarla ilişkili bakteriyel patojenler arasında *A. actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra* ve *Streptococcus intermedius* bulunmaktadır. *P. Gingivalis*, *T. Forsythia* ve *T. denticola* konak yanıtını başlatan veya modüle eden çeşitli virülans faktörleri bulundurduğu ve kronik periodontitisin ilerlemesinde etkili oldukları için “kırmızı kompleks” olarak adlandırılmaktadır (39, 46).

Periodontal hastalığın başlangıç ve ilerlemesi bazı lokal ve sistemik faktörler tarafından modüle edilir. Risk faktörleri olarak adlandırılan bu etkenler arasında retantif yüzey oluşturan uyumsuz restorasyonlar, diabetes mellitus, sigara kullanımı, vb. sayılabilir. Ayrıca, periodontal hastalık üzerinde yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, ırk ve genetiğin etkisi vardır (48, 49). Periodontal hastalık, sigara içen bireylerde içmeyenlere göre daha fazla görülmektedir. Sigara oral mikroflora ve konak yanıtını değiştirerek periodontal yıkımı artırmaktadır (50-52).

Patogenez ve İmmünoloji

İnflamasyon, gingivite dişeti ile sınırlı kalırken periodontitiste periodontal ligament ve alveoler kemiği de kapsar (42). Gingivitisin periodontitis için öncül olduğu ancak gingivitisin her zaman periodontitise ilerlemediği görüşü genel kabul görmüştür. Periodontal dokularda inflamasyonu başlatan primer etiyolojik faktör plak bakterileri (47) olmakla birlikte periodontal hastalık için esas belirleyici faktör konak immünoinflamatuvar yanıtıdır (53). Periodontal hastalıklar üzerinde konak yanıtının etkisini gösteren Løe ve diğ. (54), Sri Lankalı çay işçileri ile yaptıkları bir çalışmada, oral hijyen işlemleri uygulamayan ve yoğun plak bulunan popülasyonda farklı düzeylerde periodontal inflamasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Günümüzde, periodontal doku yıkımına plak bakterileri ve bunların ürünlerine karşı oluşan anormal konak yanıtının neden olduğu bilinmektedir (55).

Gingival inflamasyon; vasküler dilatasyon, artmış kapiller geçirgenlik ve kan akım hızı artışı ile karakterizedir. Bu durumda savunma hücreleri (nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri, lenfositler) bağ dokusuna infiltre olur; ve bu hücrelerden salınan enzimler, kolajen liflerin yıkımına ve birleşim epitelinin proliferasyonuna neden olur (34). Vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı, savunma hücrelerinin dokuya geçişini kolaylaştırır; ayrıca dokunun klinik olarak eritematöz ve ödemli görünmesine yol açar (38).

Gingivite dişeti lezyonları histolojik değişikliklere göre dört gruba ayrılmıştır: Plak akümüülasyonunu takiben 2-4 gün içinde gelişen *başlangıç lezyonunda* düşük dereceli bir inflamasyon söz konusudur. Vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlikle beraber dişeti oluğu sıvısı (DOS) da artış gösterir (37). İlk sırada nötrofiller olmak üzere bağ dokusuna migre olan lökositler, birleşim epitelini geçerek gingival sulkusa ulaşırlar (32). *Erken lezyonda* kapiller profilerasyon görülür. Bu aşamada baskın olan savunma hücreleri nötrofiller ve T lenfositlerdir. Birleşim epiteli ve sulkuler epitelde kolajen destrüksiyonu meydana gelir. *Yerleşmiş lezyon*'da plazma hücreleri baskındır ve klinik olarak kronik gingivitis adını alır. Erken lezyonun yerleşmiş lezyona ilerlemesi; plak içeriği ve miktarı, konak yanıtı, lokal ve sistemik risk faktörleri gibi pek çok değişkene bağlıdır. Nötrofil sayısının ve lizozomal enzim salınımının artması sonucunda daha fazla

doku yıkımı meydana gelir. Nötrofiller ayrıca doku yıkımında etkili olan MMP-8 ve MMP-9'un esas kaynağıdır. Etkin plak kontrolü sağlandığında bu inflamatuvar değişiklikler ortadan kalkar; yani bu aşamada inflamasyon hala geri dönüşümlüdür. *İlerlemiş lezyon* gingivitisten periodontitise ilerleme göstergesidir. Bu geçişin esas nedeni günümüzde bilinmemekle beraber; bu geçişte biyofilm içeriği ve miktarı, konak immünoinflamatuvar yanıtı, çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu aşamada cep epitelinde nötrofiller, bağ dokusunda ise plazma hücreleri baskın olarak bulunmaktadır. Periodontal ligament ve alveoler kemiğe ulaşan kolajen yıkımı sonucu birleşim epitel kök yüzeyi boyunca apikale göç eder (33, 38).

İnflamatuvar periodontal hastalıklar, plak bakterilerinin kolonizasyonu ile başlar. Periodontopatojen bakterilerin doku yıkımına doğrudan etkileri düşük olmakla birlikte, periodontal patogeneizde esas etkilerini konak immünoinflamatuvar yanıtını başlatarak gösterirler (45). Doku yıkımının büyük bir kısmına, subgingival plak bakterilerine karşı, konak tarafından çeşitli inflamatuvar mediatör ve enzimlerin anormal salınımı neden olur (55). Konak yanıtının doku yıkımına neden olması periodontal hastalıklara özgü değildir. Benzer şekilde romatoid artritte eklemlerde görülen doku yıkımından, uzamış ve aşırı inflamatuvar yanıt sonucu artan sitokinler sorumludur. Periodontal hastalıkta etken subgingival plak iken romatoid artritte otoimmün yanıtıdır; bununla birlikte her iki hastalıkta doku yıkım mekanizması benzerdir (38).

Plak bakterilerinin salgıladıkları proteazlar, amonyak (NH₃) ve hidrojen sülfid (H₂S) gibi metabolizma ürünleri doku hasarında direk etkilidirler (38, 56). Gram (-) bakteri membranında bulunan lipopolisakkaritler kompleman sistemini aktive ederler ve sitokin salınımını artırır. Mast hücreleri aracılığıyla kompleman sisteminin uyarılması, PMNL'nin bölgeye göçü için kemokinlerin salınımını indükler. Bakteri fagositozunda görevli lökositler pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı için uyarılır (33, 57, 58). Doğal bağışık yanıtta rol alan başlıca sitokinlerden IL-1 β , TNF- α , nötrofil göçünde etkili vasküler ve hücresele adezyon moleküllerinin sentezlenmesini düzenler. Ayrıca IL-1 β , bir kemokin olan IL-8 salınımını artırır (17, 57). Başlangıç inflamatuvar yanıt, patojen bakterilerin yok edilmesinde yetersiz kalırsa, T ve B lenfositlerin rol oynadığı adaptif (bağışık) immün yanıt aktive olur. T lenfositler antijenlerin, antijen

sunucu hücreler tarafından kendilerine tanıtılması ile işlev görmeye başlar. T hücrelerinin taşıdıkları reseptörler (THR), B hücreleri ve makrofajlar gibi antijen sunucu hücrelerin (ASH) yüzeyinde bulunan MHC sınıf I ve II molekülleri sayesinde antijeni tanırlar. T hücreleri yüzey moleküllerine (CD4, CD8) göre sınıflandırılır. CD4 reseptörü taşıyan yardımcı T1 (Ty1) ve T2 (Ty2) hücreleri, MHC sınıf II molekülüne bağlanır ve sentezledikleri sitokinlere göre birbirlerinden ayrılırlar. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 Ty2 hücreleri tarafından salınır. Ty1 hücreleri salgıladıkları IL-2, IFN γ ve TNF- α ile sitotoksik T hücrelerini uyarırlar. CD8 reseptörü taşıyan sitotoksik T hücreleri, tüm hücrelerde bulunan MHC sınıf I molekülüne bağlanır; ve virüs gibi hücre içi mikroorganizmaların yok edilmesinden sorumludurlar. Gingivitis ve periodontitiste CD4(+) hücreler, CD8(+) hücrelerden daha fazla bulunurlar. Ty1 ve Ty2 hücre fonksiyonları arasındaki denge periodontal hastalığın immün kontrolünü sağlamaktadır (33, 53, 59). B lenfositler, Ty2 lenfositlerden salınan IL-4, IL-5, IL-6 aracılığıyla plazma hücrelerine dönüşerek immünglobulin (Ig) sentezlerler (33, 36). Periodontal patojenlere karşı salgılanan başlıca Ig'ler IgG, IgM ve IgA'dır. B lenfositlerin bir kısmı T hücre varlığında 'hafıza hücrelerine' dönüşerek antijenle ikinci karşılaşmada özgül antikor sentezi gerçekleştirir (36, 38) Doğal veya kazanılmış immün yanıtta rol oynayan hücreler arasındaki ilişki, sitokinler aracılığıyla düzenlenir (33).

Sitokinler

Sitokinler, doğal ve bağışık yanıtta sentezlenen, hücreler arası sinyal iletimini sağlayan çözünmüş yapıda proteinlerdir; ve proliferasyon, gelişim, farklılaşma, homeostasis, rejenerasyon, tamir ve inflamasyonu kapsayan pek çok biyolojik olayda anahtar rol üstlenirler (57). Nötrofil, makrofaj, lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin yanı sıra fibroblast gibi yapısal hücreler de sitokin sentezler. Hedef hücrede belirli reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal iletim yolağını başlatırlar. İmmüno-inflamatuvar yanıtın başlama ve düzenlenmesinde görev alırlar. Bununla birlikte, kronik periodontal inflamasyonda sitokinlerin, uzun süreli ve fazla salınımlarına bağlı olarak doku yıkımıyla sonuçlanan biyolojik etkileri de vardır. Çok düşük konsantrasyonlarda etki gösterirler ve esas etkilerini lokal olarak salgılandıkları dokuda gösterirler (17, 38, 58).

İnterlökin (IL), lökositlerden salgılanan sitokinler için kullanılan jenerik bir terimdir. Sitokinler inflamasyon sürecindeki görevlerine göre pro- veya antiinflamatuvar olarak sınıflandırılırlar. IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ve TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü- β) inflamasyonu baskılayıcı özellikte yani antiinflamatuvar sitokinlerdir. Başlıca proinflamatuvar sitokinler ise IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-2, IL-12, IL-17, IL-18 ve IFN- γ 'dır. Doğal bağışık yanıtın başlaması ve düzenlenmesinde rol oynayan en önemli sitokinler IL-1 β , TNF- α 'dır (38, 59). İnterlökin 1 ailesinde IL-1 β , IL-1 α ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra)'ni de kapsayan 11 alt grup bulunmaktadır. IL-1 makrofaj, monosit, lenfosit, vasküler hücreler, fibroblastlar, beyin ve deri hücreleri gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir. IL-1 inflamasyon, immünite ve doku homeostazisinde rol oynar (38, 60); ayrıca dişeti fibroblastları ve periodontal ligament hücrelerinde prokolajenaz artışına neden olur. IL-1 β ve IL-1 α benzer biyolojik etkilere sahiptir ve pek çok hücrede aynı reseptörlere bağlanırlar (57). IL-1 β çoğunlukla monosit ve makrofajlar tarafından üretilmekle beraber fibroblast ve kemik hücrelerinden de salınır. Mikroorganizmalar, bakteriyel ürünler, inflamatuvar ajanlar ve antijenler IL-1 β sentezini indükler (61). IL-1 β inflamatuvar yanıt ve doku yıkımında rol alan PGE₂, matriks metalloproteinaz (MMP), nitroz oksit (NO) ve çeşitli sitokinlerin sentez ve sekresyonunu artırır (62). IL-1 β kazanılmış bağışık yanıtta da etkindir; antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu düzenler, makrofajlardan IL-6 sentezini stimüle ederek B lenfositlerin aktive olmasını sağlar (38, 57, 61). İnflamatuvar periodontal hastalıklarda DOS'ta IL-1 β konsantrasyonu artmakla birlikte (63, 64) cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda düşmektedir (65). TNF- α esas olarak monosit ve makrofajlardan sentezlenen proinflamatuvar bir sitokindir. Endotel hücrelerinden selektin salınımını artırarak lökositlerin göçünü kolaylaştırır, makrofajlardan IL-1 β sekresyonunu stimüle eder. Ayrıca osteoklast oluşumunu artırır; fibroblast apoptozisini indükleyerek doku tamirini sınırlandırır; ve MMP-2, IL-6 ve IL-8 salınımını artırır (66). Dişeti iltihabı varlığında DOS'ta TNF- α konsantrasyonu artar ve periodontitiste en yüksek seviyeye ulaşır (17). TNF- α , IL-1 β , IL-1 α kemik rezorpsiyonunu stimüle ederken yapımını inhibe ederler. Bununla birlikte, IL-1 β 'nın kemik üzerindeki etkisi diğerlerine göre daha fazladır (57).

IL-6'nın başlıca görevi, B lenfositlerin immünglobulin sentezleyen plazma hücrelerine dönüşmesini sağlamaktır (57). Periodontal hastalık varlığında IL-6 konsantrasyonu dokularda ve DOS'ta yükselir. IL-6; T ve B lenfositler, makrofaj, dendritik hücreler, keratinosit, endotel hücreleri ve fibroblastların yanı sıra osteoblastlardan da salgılanarak monositlerin osteoklastlara farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu stimüle eder (38, 66). IL-4 ise PGE₂ üretimini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu engeller (67, 68). Anti-inflamatuvar etkili bir sitokin olan IL-4, monosit/makrofaj ve Ty1 hücrelerinin fonksiyonunu baskılar; ve Ty2 hücrelerini aktive eder (69). Pradeep ve diğ. (70) IL-4'ün sağlıklı periodontal dokularda yüksek, dişeti inflamasyonunun arttığı periodontitisli bölgelerde ise daha düşük konsantrasyonda bulunduğunu göstermişlerdir. IL -8 monosit, fibroblast, endotel, lenfosit gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir ve lökositler için etkili bir kemotaktik faktördür. İltihaplı dişetinde epitel hücreleri ve makrofajlardan salındığı tespit edilmiştir. IL-1 β ve TNF- α , gingival fibroblastlardan, nötrofillerin hedef dokuya göçünü sağlayan IL-8 (kemokin) sekresyonunu artırır (57). Bu durum IL-8'in periodontal inflamasyon ve doku yıkımındaki rolünü açıklamaktadır. IL-10 monosit/makrofaj, T ve B lenfositlerden salınan, immün sistem ve doku yıkımını baskılayıcı özellikte bir sitokindir. IL-10, proinflamatuvar etkisi olan IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörü (GM-CSF) inhibe ederken, lökositlerden IL-1Ra salınımını artırır (61, 71-73). Periodontal dokularda yüksek konsantrasyonda IL-10 bulunması stabil gingival lezyonların, tersi durumlar ise progresif periodontal hastalığın göstergesi olabilir (74). Proinflamatuvar etkiye GM-CSF, granülosit ve makrofajların progenitör hücrelerden koloni oluşturabilecek matür hücelere farklılaşmasını stimüle eder. GM-CSF makrofaj, lenfosit, fibroblast ve endotel hücrelerinden sentezlenir ve bütün dokularda bulunabilir. Bu molekülün doku ve serum düzeyleri akut faz bakteriyel, viral ve protozoal enfeksiyonlarda artar (75-77).

Plağa Bağlı Gingivitis Tedavisi

Gingivitis geri dönüşümlü bir hastalıktır ve tedavisi oral mikrobiyal yükün azaltılmasına dayanır. Bu amaçla kalsifiye olan ve olmayan bütün eklentiler

uzaklaştırılmalıdır. Klinik çalışmalar, uzun süreli periodontal sağlık için günlük plak kontrolünün önemini vurgulamaktadır (42). Bazı çevresel ve genetik faktörler plağa bağlı gingivitisin tedavi sonuçlarını etkileyebilir. Bu etkenler arasında yaş, cinsiyet, sigara, genetik ve sistemik hastalık/durumlar, ilaçlar, stres, beslenme, hamilelik sayılabilir (42, 44, 48-50). Kronik gingivitis tedavisinde, öncelikle diş yüzeyinden supra-/subgingival plak ve diştaşları uzaklaştırılmalı; kişiye uygun oral hijyen eğitimi verilmelidir. Plak retansiyonuna neden uyumsuz restorasyonlar, çürükler, dişeti deformiteleri, vb. etkenler düzeltilmeli/tedavi edilmelidir. Oral hijyeni desteklemek amacıyla mekanik temizliğe ek olarak antimikrobiyal ajanlar kullanılabilir. Aktif tedavi sonrasında hastanın durumu değerlendirilmeli, gelecek tedavi/kontrol süreci belirlenmelidir (44).

2.3. Halitozis Tanımı ve Sınıflandırması

Halitozis, fizyolojik veya patolojik nedenlerle oluşan, nefesteki kötü kokuyu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (78). Halitozis Latince’de *nefes* anlamına gelen *halitus* ve patolojik değişiklik için kullanılan *osis* terimlerinin birleşmesiyle oluşmuştur (79). Halitozise ait ilk yazılı bilgilerin Antik Yunan ve Roma’ya dayandığı bilinmektedir. Bu konudaki ilk modern yazın Joseph Howe tarafından yayımlanan bir monografi olup 1874 yılına tarihlenmektedir (80). Literatürde ağız kokusunu tanımlamak için “*oral malodor, tongue malodor, bad breath*” gibi pek çok terim kullanılması akıl karıştıran bir durumdur. Bu nedenle 2014 yılında yayımlanan konsensus raporunda (*Breath Analysis Workshop- International Conference of Breath Research*) tanımlayıcı bir ifade olarak “*halitozis*” teriminin kullanımı önerilmiştir (81).

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırmaya göre halitozis; gerçek halitozis, *pseudo*-halitozis ve halitofobi olmak üzere başlıca üç ana başlık altında incelenir. Gerçek halitozis, diğer kişiler tarafından kabul edilebilir düzeyin üzerinde, belirgin kötü ağız kokusu varlığını ifade eder. Halitozis, çevredeki insanlar tarafından algılanmadığı halde, kişi kötü ağız kokusu varlığında ısrarcıysa bu durum *pseudo*-halitozis olarak tanımlanır. Eğer kişi gerçek veya *pseudo*-halitozis tedavilerinden sonra kötü ağız kokusuna ilişkin objektif bir bulgu olmadığı halde halitozisi olduğuna inanıyorsa bu

durum halitofobi olarak adlandırılır (3, 82). Halitozis sosyal ilişkileri etkileyebilen bir sağlık problemidir (83). Günümüz sosyal normları kişisel görünüm ve sosyal iletişimin önemini vurgulamaktadır. Bu çerçevede halitozis, fiziksel sağlığın yanı sıra sosyal izolasyona neden olan psikolojik değişiklikler açısından da önemli bir etkidir (23).

Gerçek halitozis, fizyolojik ve patolojik olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Fizyolojik halitoziste koku geçicidir ve koku kaynağı olarak belirli bir hastalık veya patolojik durum söz konusu değildir. Geçici ve özel bir duruma işaret etmeyen “kötü sabah nefesi” fizyolojik halitozis kapsamında değerlendirilir. Sabah uyanıldığında yaygın olarak hissedilen bu koku, uyku sırasında tükürük akışının azalması ve ağız ortamından uzaklaştırılmayan bakterilerin metabolik aktivitesi sonucunda oluşur (20). Soğan, sarmısak gibi bazı gıdaların neden olduğu geçici ağız kokusu, sistemik dolaşıma bağlı olduğu için fizyolojik halitozis grubuna dahil edilmemeli (82), ağız dışı kaynaklı halitozis başlığı altında değerlendirilmelidir (84). Ayrıca sigara, alkol kullanımı, stres, menstrual siklus ve ilaç kullanımı halitozis teşhisi koymada sorgulanması ve göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir (81, 85, 86).

Patolojik halitozis, kokunun ağız içi veya ağız dışındaki bölgelerden kaynaklanmasına göre *intra-* veya *ekstra-oral halitozis* adını alır. Halitozis etkenlerinin yaklaşık %90’ı ağız içi kaynaklıdır; %8’i kulak-burun-boğaz ve solunum yolu hastalıklarıyla, %2’si ise gastrointestinal sistem hastalıkları, böbrek/karaciğer bozuklukları ve diğer metabolik sendromlar ile ilişkilidir (87).

2.3.1. Ağız Kaynaklı (*intra-oral*) Halitozis

Intra-oral halitozisin primer etkeni, organik substratların gram (-) anaerob bakteriler tarafından metabolize edilmesiyle oluşan “uçucu sülfür bileşikleri (USB)”dir (3, 78, 81, 85, 88-90). USB esas olarak sistein ve metiyonin gibi sülfür içerikli aminoasitlerin indirgenmesiyle oluşur (88). Halitozise neden olan başlıca uçucu sülfür bileşikleri metil merkaptan (MM) (CH_3SH), hidrojen sülfid (HS) (H_2S), ve dimetil sülfid (DMS) (CH_3SCH_3)’tir (22, 23, 91). *Intra-oral* halitozis büyük oranda MM ve daha düşük oranda HS nedeniyle oluşur; DMS ise minör bileşen olarak bulunur. DMS daha

çok sistemik hastalık/durum varlığında oluşan *ekstra-oral* halitozise ile ilişkilidir (20, 84).

Tonzetich ve diğ. 1967 yılında kötü ağız kokusunun sülfür içeren uçucu bileşiklerden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Bu görüşlerini, diğer uçucu bileşiklerin tükürükten ayrılıp havaya karışmadığı gözlemine dayandırmışlardır (92). Bununla birlikte Kleinberg ve diğ. (93) kadaverin, putresin, indol, skatol gibi bazı sülfür içermeyen gazların, tükürük içeriğinin bozunması sonucu salınarak kötü kokuya neden olduğunu göstermişlerdir (90, 94). Gram (-) bakteriler tarafından, triptofandan sentezlenen fenolik bileşikler (indol ve skatol), halitozis etkeni olarak USB'den sonra ikinci sırada yer alırlar. İndol ve skatol en fazla *Porphyromonas intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum* tarafından üretilir (95). Bakterilerin proteolitik aktiviteleri sonucu meydana gelen diaminler (putresin, kadaverin) ve kısa zincirli yağ asitleri (bütirik, propionik ve valerik asit) ile alkol, alkin, ketonlar ve nitrojen içeren bileşikler (üre, amonyak) de halitozise neden olurlar (20, 22, 23, 90, 96, 97) (**Tablo 2.1**).

Tablo 2.1: Halitozise neden olan uçucu organik bileşikler (20, 90, 96, 97).

Uçucu sülfür bileşikleri (USB)	Metil merkaptan (CH_3SH) Hidrojen sülfid (H_2S) Dimetil sülfid ($\text{CH}_3 \text{SCH}_3$)
Diaminler	Putresin ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$) Kadaverin ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$)
Kısa zincirli yağ asitleri	Bütirik asit ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) Propionik asit ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$) Valerik asit ($\text{C}_5 \text{H}_{10} \text{O}_2$)
Fenil Bileşikleri	İndol Skatol Piridin
Alkoller	1-propoksi-2-propanol
Alkinler	2-metil-propan
Ketonlar	
Nitrojen İçeren Bileşikler	Üre Amonyak

Halitozis vakalarının %80-90'ı ağız içi kaynaklıdır ve her yaşta görülebilir (23, 85, 96, 98). En sık rastlanılan nedeni yetersiz oral hijyendir (81). Oral kavitede bakterilerin USB üretiminde kullandığı glikoz, müsin, peptid ve proteinler gibi organik substratların kaynağını dökülen epitel hücreleri, yemek artıkları, dişeti oluğu sıvısı, kan ve tükürük bileşenleri oluşturur (3, 11, 78, 91). *Intra-oral* halitozis oluşumu, pek çok bakteri türünü, substratı, metabolik yolağı ve metabolizma son ürününü kapsayan kompleks bir süreçtir (95).

Ağız içi kaynaklı halitozis genellikle diş, dişeti, mukoza ve özellikle dil dorsumu gibi oral kavite yüzeylerinde, gıda artığı ve bakteriyel plağın birikmesiyle oluşan anaerobik ekosistem nedeniyle meydana gelir (20). Dil kaplanması, periodontal ve peri-

implant hastalıklar, derin çürük kavimleri, açık nekrotik diş pulpası, perikoronitis, mukozal ülserasyonlar, mukozal yara iyileşmesi, gıda sıkışması, uyumsuz dental restorasyonlar, temizlenmeyen protezler ve tükürük akış hızının azalmasına neden olan faktörlerin halitozise neden olduğu genel kabul görmüştür (3, 99).

Dil yüzeyi ve periodontal ceplerde görülen bakteri kolonizasyonu, USB üretiminin başlıca nedenidir(100). Halitozis ve belirli bakteriler arasında kesin bir ilişki bulunmamakla beraber, kötü ağız kokusu oral mikroflorada bulunan pek çok bakteri türü arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (23). USB üretimine neden olan bakterilerden *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Actinobacillus* ve *Fusobacterium* türleri çoğunlukla dil posterior bölgesinde; *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Bacteroides forsythus* ise genellikle diş yüzeyindeki biyofilm tabakasında bulunur (90). USB üretiminde rol alan diğer bakteriler *Centipeda periodontii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonas endodontalis*, *Bacteroides melaninogenica*, *Bacteroides loescheii* ve *Solobacterium moorei*'dir (20) (**Tablo 2.2**)

Tablo 2.2: İntra oral bakteriler ve USB oluşturdukları substratlar (85, 89, 90, 97).

Sisteinden hidrojen sülfid üreten bakteriler	Metiyoninden metil merkaptan üreten bakteriler	Serumdan hidrojen sülfid üreten bakteriler	Serumdan metil merkaptan üreten bakteriler
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (BANA+)
<i>Micros prevotti</i>	<i>Fusobacterium periodonticum</i>	<i>Prevotella loescheii</i>	<i>Treponema denticola</i> (BANA+)
<i>Eubacterium limosum</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (BANA+)	<i>Porphyromonas endodontalis</i>
<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Treponema denticola</i> (BANA+)	
<i>Centipedia periodontii</i>			
<i>Selenomonas artermidis</i>			

Ağız içindeki oksijen miktarı ve pH düzeyi halitosis oluşumunda etkilidir. USB üretimini asidik pH inhibe ederken, nötr veya bazik ortam artırmaktadır (88). Mc Namara ve diğ. (101) halitosis oluşumunun önlenmesi için pH'ın <6,5 olması gerektiğini bildirmişlerdir. O₂'nin az olduğu veya hiç olmadığı durumlarda bakteriler tarafından daha fazla USB üretilir. Tükürük hem oksijen sağladığı hem de oksijen tüketen maddeler taşıdığı için halitosis oluşumunda çift yönlü bir etkiye sahiptir. Tükürük akışının hızlı olması hem daha fazla O₂ sağlar hem de taşıdığı peptid ve proteinlerin bakteriler tarafından indirgenme olasılığını azaltır. Böylece tükürüğün halitosisi inhibe edici özelliği ön planda olur. Bu durum uyku sırasında tükürük akışının azalmasının ağız kokusuna nasıl yol açtığını açıklamaktadır (88). Ayrıca, halitosis ve ağız kuruluğunun pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (102). Oral kavitenin farklı bölgelerinde plak kalınlığı ve içeriği çeşitlilik gösterir. Dental embrasürler ve dil dorsumu, bakteriyel plağın genellikle daha kalın olduğu bölgelerdir. Kalın plağın içteki tabakalarında O₂ miktarının azalmış/tükenmiş olması anaerob bakteriler için uygun bir mikro çevre oluşturur (88). *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* gibi periodontopatojen bakterileri bulandıran subgingival plak, halitosis oluşumunda önemli bir ağız içi kaynak oluşturur (4, 24).

Dil Kaplanması

Halitosis, gingivitis ve periodontitisle ilişkili bakterilerin proliferasyonu sonucunda oluşmakla birlikte, USB üretiminde esas kaynağın dil dorsumu olduğunu gösteren çalışmalar vardır (24, 98 103) Dil, papiller yapısı ve geniş yüzeyi ile debris ve mikroorganizmaların birikimi için uygun bir bölge oluşturur (22, 100). Dili kaplayan eklentiler halitosis oluşumunda, periodontal durumdan bağımsız olarak önemli rol oynar (104). Bununla birlikte, dil florasında bulunan bakterilerle subgingival plakta tespit edilen periodontopatojen bakterilerin aynı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (105-107). Dil kaplanmasının miktarı, bakteriyel yük ile pozitif korelasyon gösterir ve dil yüzeyinde oluşan bakteriyel tabaka, periodontal hastalığı olan kişilerde sağlıklı olanlara göre daha kalındır (100). Dil kaplanmasının uzaklaştırılması USB üretimini ve CH₃SH oranını hem periodontal olarak sağlıklı hem de periodontal hastalığı olan bireylerde

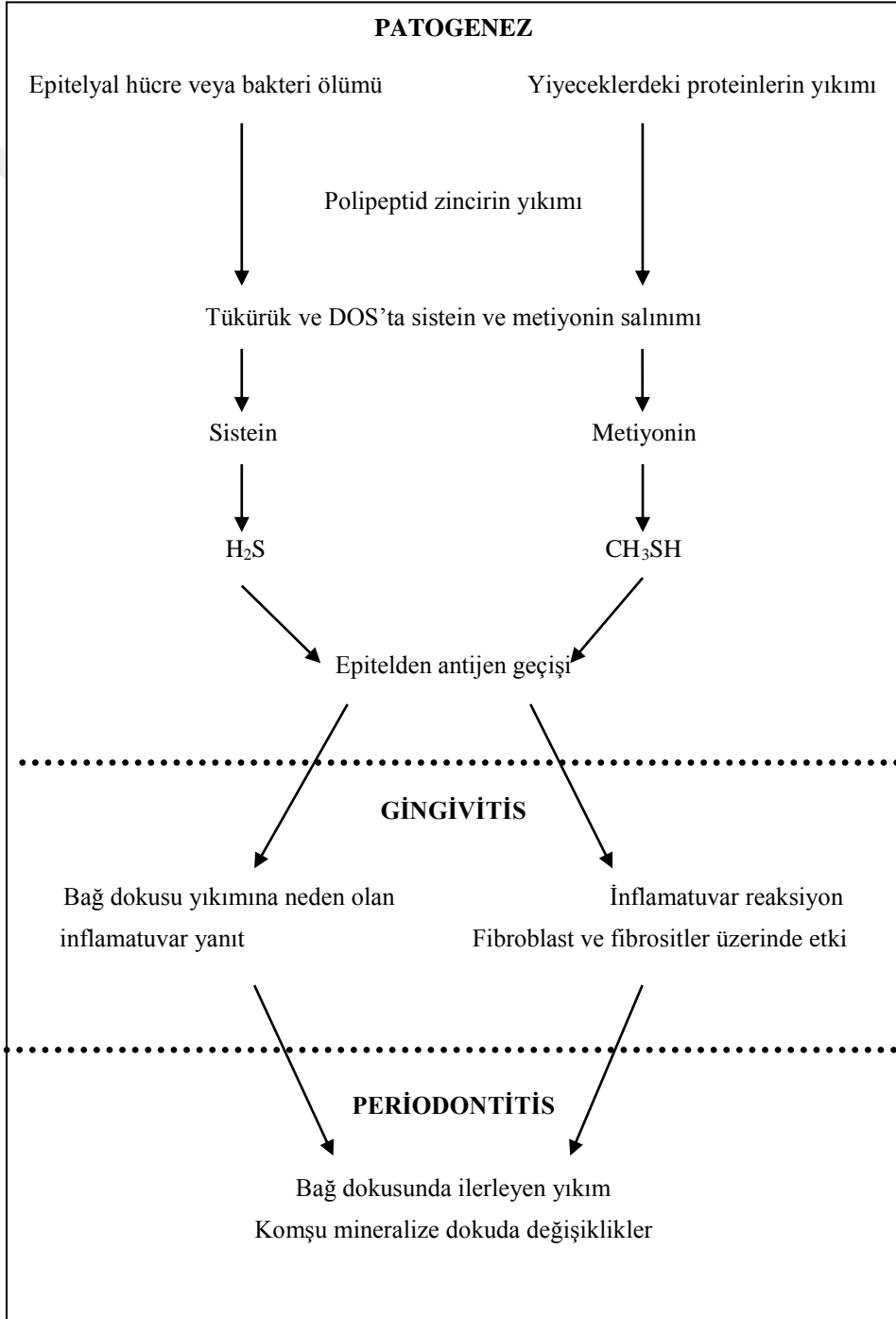
belirgin bir şekilde düşürmektedir (103). Halitozisi olan kişilerle yapılan bir çalışmada, dil dorsumunda yüksek oranda tespit edilen anaerob bakteriler *Actinomyces* ve *Eubacterium* türleri, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* ve *melaninogenica*, *Selenomonas* ve *Veillonella* türleridir (21). Diğer araştırmalarda dil dorsumunda bulunan *T.denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *T. forsythia*'nın yüksek düzeylerde CH₃SH ve H₂S ürettiği (108) ve periodontopatojen bakteri miktarının USB düzeyi ve periodontal cep derinliği ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (26, 109).

Periodontal Hastalıklar

Uçucu sülfür bileşikleri, halitozis ile ilişkili olmanın yanı sıra gingivitis ve periodontitis etiolojisinde de yer alır (11, 91). USB düşük konsantrasyonlarda dahi periodontal dokular üzerinde toksik etki gösterebilir (11) ve periodontal doku yıkımını doğrudan veya dolaylı olarak uyarabilir (6). Gingivitis oluşumu, sulkuler epitel geçirgenliğinin artması sonucu, LPS gibi bakteriyel antijenlerin dişetine penetre olup gingival inflamasyonu başlatması ile gerçekleşir. USB gingival dokuların geçirgenliğini artırma, inflamatuvar yanıtı başlatma ve dişeti fibroblastlarının fonksiyonlarını düzenleme özelliğine sahiptir (11). Epitel dokunun CH₃SH'e maruz bırakıldığı bir çalışmada, dokuda büyük ölçüde hasar ve ölü hücreler izlendiği rapor edilmiştir (110). Ayrıca, gingival inflamasyon da halitozis yoğunluğunu artırmaktadır (4). Periodontal hastalık varlığında, kan elemanları ve bakteri içeren periodontal cepler yüksek oranda CH₃SH üretimine neden olurlar. Yüksek konsantrasyonda bulunan CH₃SH ise periodontal hastalık ilerleyişini hızlandırır (103). CH₃SH ve H₂S total protein miktarını azaltır ve kolajen sentezini baskımlarken yıkımını uyarır (111). CH₃SH mononükleer hücrelerden IL-1 β , PGE₂ ve kolajenaz sentezini artırmaktadır (112). H₂S epitelyal bariyerin önemli bileşenlerinden olan keratinosit hücrelerinin apoptozisini uyarma özelliğine sahiptir (12); ayrıca osteoblast proliferasyonunu inhibe eder (14, 113), RANKL üretimini artırır ve osteoklastları aktive eder (13, 114). Alveoler kemik rezorpsiyonu artışıyla USB değerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır (6). CH₃SH ve H₂S'in periodontal dokular üzerindeki etkilerine, taşıdıkları reaktif tiyol grubu (-SH)

neden olmaktadır. USB grubunda yer almakla birlikte aktif tiyol grubu bulundurmeyan dimetil sülfid (CH_3SCH_3) ise periodontal dokular üzerinde etkisizdir (115) (**Tablo 2.3**).

Tablo 2.3. USB ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki (11).



Periodontal hastalığı olan bireylerde halitozis esas olarak dil kaplaması ve gingival inflamasyondan kaynaklanır. Dil kaplamasının hacmi, periodontal hastalık derecesi ve halitozis arasında pozitif korelasyon söz konusudur (7). USB miktarı ve $\text{CH}_3\text{SH}/\text{H}_2\text{S}$ oranının derin periodontal cep varlığında arttığı (5, 91, 103, 104, 116, 117); ve en yüksek değere aktif periodontal hastalığın başlıca bulgusu olan sondlamada kanama varlığında ulaştığı bildirilmiştir (5, 7, 103, 116).

Periodontopatojen pek çok bakteri ağız içi kaynaklı halitozise de neden olmaktadır (11). Bu bakteriler arasından USB üretiminde en etkin olanların *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Bacteroides forsythus* olduğu gösterilmiştir (108). Periodontitisli bireylerde, dil dorsumunda bulunan *P. gingivalis* halitozis oluşumunda ağırlıklı bir rol oynar (104, 117). Periodontal hastalığı olan kişilerde, USB üretiminin artmasına neden olan faktörler arasında, mikroorganizmaların yanı sıra dil kaplanması ve dişeti oluğu sıvısı da yer alır (5).

2.3.2. Ağız Kaynaklı Olmayan (*ekstra-oral*) Halitozis

Ekstra-oral halitozis, gerçek halitozis kapsamında değerlendirilen ve oral kavite dışındaki bölgelerden kaynaklanan hoş olmayan nefes kokusudur (84). Burun, sinüs, tonsiller ve faringeal bölgeyi kapsayan solunum yolu hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, ilaç kullanımı, vb. ağız ve burundan verilen nefeste, kötü kokuya neden olan, uçucu bileşikler bulunmasına yol açar (20). Ağız kaynaklı olmayan halitozis, sistemik dolaşımın neden olduğu (*blood-borne*) ve olmadığı (*non-blood-borne*) şeklinde iki alt gruba ayrılır. Sistemik dolaşımdan kaynaklanan halitozise daha sık rastlanır ve bu alt grupta etken genellikle, dimetil sülfid başta olmak üzere, uçucu sülfür bileşikleridir. Sistemik dolaşımın etken olmadığı ekstra-oral halitozis, sıklıkla akciğer ve üst solunum yolu hastalıklarında (anaerobik infeksiyon ve/veya kanser) görülür (**Tablo 2.4**). İntra-oral halitoziste yalnızca ağızdan, ekstra-oral halitoziste ise hem ağızdan hem de burundan verilen nefeste kötü koku bulunur (84). Bazı sistemik hastalıkların oluşturduğu karakteristik nefes kokuları, bu hastalıkların tanı ve takip aşamalarında yardımcı olabilir (**Tablo 2.5**).

Tablo 2.4. Ekstra-oral halitozis nedenleri (20, 84).

Sistemik Dolaşımdan Kaynaklanmayan (<i>non-blood-borne</i>) Halitozis		
Etken		Halitozise neden olan bileşik
Orofarinks infeksiyonları	Tonsilit	Bilinmiyor
Nazal infeksiyonlar	Sinüzit, postnazal akıntı	
Solunum sistemi infeksiyonları	Akciğer infeksiyonu vb.	
Akciğer Hastalıkları	Akciğer kanseri, tüberküloz	
Mide Hastalıkları		
Sistemik Dolaşımdan Kaynaklanan (<i>blood-borne</i>) Halitozis		
Etken		Halitozise neden olan bileşik
Sistemik Hastalıklar	Karaciğer yetmezliği/siroz	Dimetil sülfid
	Üremi/böbrek yetmezliği	Amonyak, dimetil amin, trimetil amin
	Diabetik ketoasidoz, diabetes mellitus	Aseton
Metabolik Hastalıklar	<i>Fish odor syndrome</i>	Trimetilamin
	<i>Hipermethioninemia</i>	Dimetil sülfid

Tablo 2.5: Sistemik hastalık ve durumların neden olduğu halitozis özellikleri (124).

Sistemik Hastalık	Karakteristik Kokusu
Diabet	Aseton
Karaciğer sirozu	Çürümüş kan benzeri koku
Akciğer enfeksiyonu	Kokmuş, çürümüş doku
Böbrek Hastalığı	Amonyak, üre
Kan hastalıkları	Çürümüş et benzeri koku
Akut romatizma	Asit, şeker
Üremi	Amonyak, üre
Trimetilaminüri, Sistinozis	Bozuk balık kokusu

Üst ve alt solunum yollarında anaerobik infeksiyon, ülser ve/veya kanser lezyonları bulunmasının halitozise neden olduğu gösterilmiştir. Sinüzitin halitozis oluşumunda bir etken olduğu bildirilmekle beraber, halitozis kronik sinüzitin ikincil

linik özellikleri arasındadır. Kronik sinüzit hastalarının %50-70'inde halitozis şikayeti bulunmaktadır. Bu durum burun tıkanıklığı ve post-nazal akıntıyla ilişkilendirilmektedir (118). Kronik tonsillit kazeöz, semi-solid, beyazımsı kriptik materyalin retansiyonuyla karakterizedir. Biriken bu debrisin mineralizasyonu tonsil taşı oluşumuna yol açar. Tonsil taşları genellikle asemptomatik olmakla birlikte dental plağa benzer bir biyofilm barındırırlar. Tonsil taşlarında, USB üretiminde etkili olan anaerobik bakterilerden *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Selenomonas* ve *Tanarella* türleri tespit edilmiştir. Genel populasyonun %10 kadarında tonsil taşları bulunmaktadır ve bu oluşumlar nefeste USB konsantrasyonunu 10 kat artırır (119, 120). Palatin tonsiller üzerinde retantif yüzey oluşturan derin kriptaların radyofrekans veya lazer ile ortadan kaldırıldığı (kriptolizis) bir çalışmada halitozis düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (121).

Diabetes mellitus hastalığında, nefeste aseton kokusunun olması erken teşhis açısından önemli bir bulgudur. Bazı hastalıklar için belirteç durumunda olan aseton ve hidrojen sülfid gibi ekspirasyon havasında bulunan uçucu bileşiklerin, hassas bir şekilde tespit edilebilmesi için spesifik sensörler bulunmaktadır (122).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, peritoneal dializ sonrasında BUN (*blood urea nitrogen*-kan üre nitrojeni) ve serum kreatin düzeylerinin azalması ile tükürük akış hızının artması sonucunda halitozis konsantrasyonu düşmektedir (123).

GİS hastalıklarının neden olduğu halitozis çok sık görülmemekle beraber, *H. pylori* infeksiyonu ve gastroözofageal reflü hastalığına ilişkin semptomlar arasında halitozis genellikle yer almaktadır (125). *H. pylori* ile ilgili yapılan çalışmalar, gastrik *H. pylori* infeksiyonu olan kişilerde halitozis düzeylerinin daha yüksek olduğu görüşünü desteklemektedir (126). *H. pylori* yüksek üreaz aktivitesine sahiptir. Bu enzimle üre, amonyak ve karbondioksit parçalanır. Özefagusa geçen veya kan dolaşımı yoluyla akciğerlere gelen amonyak, ekspirasyon havasına diffüze olarak halitozise neden olabilir (127).

Karaciğer fonksiyonları bozulduğunda pek çok metabolit tekrar sistemik dolaşıma katılır ve bu moleküllerin bir kısmı ekspirasyon havasını etkiler. Karaciğer

hastalıkları nefeste, USB'nin neden olduğu, *fetor hepaticus* adını alan çürük/küf kokusuna benzer kötü bir kokuya neden olur (128).

Sistemik olarak alınan bazı ilaçlar halitozis oluşumuna neden olur (85). Sistinozis, lizozomlar içinde sistin birikimiyle karakterize nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır ve tedavisinde kullanılan sisteamin USB'ye indirgenerek halitozis meydana getirir (129, 130). Astım için kullanılan bazı ilaçların da DMS'ye metabolize olarak halitozise neden olduğu bildirilmiştir (131).

Stres ve menstrual siklus, oral homeostazisi değiştirerek USB üretimine katkıda bulunabilirler. Strese karşı verilen nöroendokrin yanıt inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıkların şiddetiyle, dolayısıyla gingivitis ve periodontitis ile ilişkili olabilir. Ayrıca stres, tükürük akış hızını azaltarak, tükürüğün hem oral dokuları yıkayıcı etkisini hem de taşıdığı sIgA, laktoferrin gibi antibakteriyel elemanların miktarını azaltır. Böylece mikroorganizmaların USB üretimi kolaylaşır. Bununla birlikte, stresin yukarıdaki bütün etkilerine rağmen, stres ve halitozis ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. Stres hormonlarından adrenalin, noradrenalin ve kortizol bazı periodontopatojen bakterilerin H₂S salınımını artırmaktadır (132). Menstrual siklus, strese verilen yanıtı etkiler ve değişen hormon düzeyleri halitozis oluşumuna yol açabilir (133).

Sarımsak, soğan ve baharatlar gibi çeşitli gıdalar, yenildikten 72 saat sonraya kadar süren halitozise neden olurlar (85). Sarımsak halitozise neden olduğu en iyi bilinen yiyecektir ve bu etkisini USB oluşumunu artırarak gösterir. Sarımsağın oluşturduğu halitozis, başlangıçta ağızdan kaynaklanırken daha sonra sistemik dolaşım nedeniyle oluşur (134).

Sigara kullanımı tükürük akış hızını azaltarak ağız kuruluşuna, plak birikimine, periodontal hastalıklara ve halitozise neden olabilir (135). Yakın zamanlı bir çalışmada sigara içen kişilerde, içmeyenlere göre halitozis düzeyi daha yüksek bulunmuştur (136). Sigara kullanımı derin periodontal ceplere ve bu bölgelerde yüksek sülfid konsantrasyonuna neden olmaktadır (137).

2.4. Halitozisin Değerlendirilmesi

Günümüzde halitozis düzeyini değerlendirmek için çeşitli ölçüm teknikleri kullanılmakla birlikte ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Halitozis, nefesin koklandığı veya içindeki bileşiklerin cihazlar yardımıyla ölçüldüğü direkt yöntemlerle ve kokuya neden olan bakteri ve ürünlerinin tespit edildiği indirekt yöntemlerle değerlendirilebilir (20, 138).

2.4.1 Direkt Yöntemler

Organoleptik Değerlendirme (ORL):

Ekspirasyon havasının koklanarak halitozis yoğunluğunun 0-5 arası bir skalaya göre derecelendirildiği pratik bir yöntemdir (82, 85). İnsanlardaki koku algısının, koku moleküllerinin gücü veya konsantrasyonu arasındaki farkları tespit edebilme becerisine sahip olduğu genel kabul görmüştür. Yalnızca bir insanın koku duyusu, nefesteki kokunun kabul edilebilir olup olmadığına karar verebilir (139, 140). Organoleptik ölçümde hekim, ağızdan ve burundan verilen nefesi koklayarak halitozis varlığını/yokluğunu subjektif olarak belirler. Bu yöntemle hem ağızdan hem de burundan verilen nefes değerlendirilebildiği için *intra-* ve *ekstra-oral* halitozis ayrımı yapılabilir (20). Kokunun burunda olmayıp yalnızca ağızda olması ağız içi ve faringeal bölge kaynaklı olduğunu; yalnızca burunda olması burun veya sinüslerden kaynaklandığını gösterir. Sık rastlanmamakla birlikte, halitozisin hem ağız hem de burundan aynı yoğunlukta hissedilmesi sistemik nedenleri akla getirmelidir (81, 96). Nazal koku, hastanın ağzı kapalıyken burundan verdiği ekspirasyon havası koklanarak değerlendirilir (141).

Organoleptik ölçümde, hastadan ağızını 3 dakika boyunca kapalı tutarak burundan nefes alıp vermesi istenir. Daha sonra hekim hastanın karşısında, yaklaşık 10 cm uzaklıkta durur ve hastanın yavaşça ağızından verdiği nefesi koklayarak Rosenberg skalasına (142, 143) göre değerlendirir (**Tablo 2.6**). Bu yöntemin kullanıldığı bazı vakalarda nefeste düşük yoğunlukta koku tespit edilmesine karşın hasta konuşurken koku belirginleşebilir. Bu nedenle organoleptik yöntemin rutin kullanılan bir

modifikasyonu olarak hastaya yüksek sesle 10 veya 20'ye kadar sayması söylenir ve bu sırada nefes koklanarak skorlanır (90, 141).

Tablo 2.6. Organoleptik ölçüm skalası (82, 90, 142, 143).

SINIFLANDIRMA	TANIM
0: Koku yok	Koku varlığı belirlenmemiştir.
1: Kesin olmayan koku	Tespit edilen koku vardır; ancak hekim kokunun halitozis olduğundan emin değildir.
2: Hafif	Çok keskin olmamakla birlikte halitozis olarak tanımlanan koku vardır.
3: Orta	Kokunun kesinlikle farkına varılır.
4: Güçlü	Koku şiddetli olmakla birlikte hekim tarafından tolere edilebilir.
5: Çok güçlü	Çok kötü kokuyu tanımlar. Koku hekim tarafından tolere edilemez (Hekim içgüdüsel olarak burnunu başka bir yöne çevirir.)

Organoleptik değerlendirme, nefesin oda havasına karışarak dilüe olmasını engellemek için plastik bir pipet kullanılarak da yapılabilir. Hastaya, ağzını 3 dakika kapalı tuttukten sonra, yaklaşık 10 cm uzunluğunda bir pipetin ucundan yavaşça üflemesi söylenir. Hekim pipetin diğer ucundan nefesi koklayarak skorlandırır. Ölçüm sırasında hekim ve hastanın rahatsız olmaması için kişileri ayıran ve pipetin içinden geçtiği bir ekran kullanılabilir (82, 144). Subjektifliğine ve ölçüm yapan/yapılan bireyleri rahatsız edici olabilmesine rağmen organoleptik ölçüm, halitozis değerlendirmesinde “altın standart” kabul edilir (90, 141).

Organoleptik yöntemle ekspirasyon nefesinin yanı sıra tükürük, dil yüzeyindeki eklentiler, diş ipi ve hareketli protezlerin sahip olduğu kokular da incelenebilir. Böylece kişi kendi ağız kokusunu değerlendirebilir. Tükürükteki kokunun belirlenebilmesi için hasta bileğini yalar ve 10 saniye kurummasını bekledikten sonra koklayarak skorlandırır. Diş ipi ile diş ara yüzeylerindeki plak uzaklaştırıldıktan sonra diş ipi üzerindeki koku, dil yüzeyinden kazınan eklentilerin ve hastanın hareketli protezi varsa protezin kokusu da skorlanabilir (141).

Halitozis değerlendirmesi yapacak hekimin sorunsuz bir koku duyusuna sahip olması gerekir. Bu durum pratik bir yöntem olan koku tanıma testi (Sensonics Inc., Haddon Heights, NJ, USA) uygulanarak değerlendirilebilir (81). Ayrıca ölçüm yapacak hekimlerin koku algı standardizasyonu için bazı solüsyon kitleri veya cihazlardan (T&T Olfactometer™) yararlanılabilir (82).

Organoleptik değerlendirmeden önce standardizasyonun sağlanabilmesi için, hasta ve hekimin dikkat etmesi gereken bazı koşullar vardır. Hasta son 3 hafta içinde antibiyotik kullanmamış olmalıdır. Ayrıca son 2 gün soğan, sarımsak gibi kokuya neden olan yiyecekleri tüketmemesi gerektiği (82), son 4 saat yeme-içme, oral hijyen işlemleri, sakız çiğneme, gargara yapma ve parfüm gibi kozmetik ürünlerin kullanımından kaçınması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (145). Organoleptik değerlendirme öncesinde hekim de çay, kahve, sigara içmemiş ve kokulu kozmetik ürünü kullanmamış olmalıdır. Ayrıca ölçüm sırasında hekimin koku duyusunu etkileyecek, burun tıkanıklığına neden olabilecek herhangi bir hastalığı olmamalıdır. Organoleptik ölçümün, objektiflik ve tekrarlanabilme özelliği zayıf olmakla birlikte özel ekipman gerektirmemesi, pek çok farklı kokunun tespit edilebilmesi ve uygulanması en pratik ölçüm yöntemi olması büyük avantaj sağlar (82).

Gaz Kromatografi (GK) (OralChroma™) :

Sülfür bileşikleri için yüksek oranda seçici ve hassas fotometrik tanıma sistemi bulunduran gaz kromatografi cihazları ile ekspirasyon havasındaki metil merkaptan, hidrojen sülfid ve dimetil sülfid kolayca tespit edilebilir (78, 85) GK ölçümü için hasta 30 saniye ağızını kapalı tutarak burnundan nefes alıp verir. Daha sonra oral kavite içindeki hava hastanın dudakları arasına yerleştirilen hava geçirmez, negatif basınçlı bir şırınga ile aspire edilir. Enjektör cihaza yerleştirilir ve ölçüm otomatik olarak başlar (145). Halitozis teşhisi için toplanan örnek, gaz kromatografi cihazında bulunan fotometrik dedektör ile analiz edilir. USB elemanları, kütle spektrum değerlerinin bilgisayarda bulunan bir referans listeye karşılaştırılmasıyla belirlenir (3).

Gaz kromatografi yöntemi ile USB'yi oluşturan gazların kantitatif analizinin yapılması, halitozis teşhisi için güvenilir bir ölçüm sağlar (82, 146). Bu yöntem objektif,

tekrarlanabilir ve güvenilir olmakla birlikte; yüksek maliyetli olması, ileri düzeyde personel eğitimi gerektirmesi, işlem basamaklarının fazla ve uzun olması gibi dezavantajlara sahiptir (3).

Portatif Sülfür Monitörü (Halimeter®)

Gaz kromatografi cihazının rutin klinik uygulama için pratik olmaması, halitozis değerlendirilmesinde portatif sülfür monitörünü (Halimeter®) ön plana çıkarmıştır (96). Cihazın prototipi Rosenberg ve diğ. tarafından tanıtılmış (1991) ve cihaz zaman içinde modifiye edilerek günümüzde kullanılan şeklini almıştır. Portatif sülfür monitörü için “Halimeter®” (Interscan Corp., Chatsworth, CA) ticari ismi kullanılmaktadır (85, 142). USB toplam konsantrasyonu, Halimeter® cihazıyla objektif bir şekilde ölçülebilir (10). Bununla birlikte Halimeter® farklı sülfür bileşiklerini ve diğer uçucu bileşikleri ayırt edemez (20). Gaz kromatografi ve Halimeter® ölçümleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren pek çok çalışma olmakla birlikte, gaz kromatografi duyarlılığının (*sensitivite*) sülfür monitörüne göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3, 10).

Halimeter® ile ölçüm yapılmadan önce, hasta 3 dakika ağzını kapalı tutar. Daha sonra cihazla bağlantılı bir pipet hastanın dudakları arasına, dil dorsumu üzerine yerleştirilir ve hasta burundan nefes alıp vermeye devam eder. Oral kavitede bulunan sülfür içerikli bileşikler, cihazda elektrokimyasal reaksiyon sonucunda doğrudan USB düzeyi ile orantılı elektrik akımı oluştururlar. Cihazın verdiği sayısal değer ppb (*parts per billion*-milyarda bir) birimiyle ifade edilir (142). Sülfür monitörü ölçüm sonuçları ile organoleptik skorlar arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildiren birçok çalışma vardır (94). Bununla birlikte, organoleptik değerlendirme ile Halimeter® ölçümlerinin karşılaştırıldığı pek çok çalışmada, USB'nin cihazla yapılan ölçümleri normal çıkarken organoleptik skorların daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılığın nedeni USB'nin yanı sıra halitozis oluşumuna katkıda bulunan kısa zincirli yağ asitleri, fenil bileşikleri, poliaminler, alkol ve ketonlar gibi diğer uçucu bileşenlerin Halimeter® ile tespit edilememesidir (3). Halitozis değerlendirmesinde, organoleptik skorlama günümüzde “altın standart” olarak kabul edilir. Halimeter® veya OralChroma™ organoleptik ölçüme ek olarak kullanılacak yöntemlerdir *Pseudo*-halitozis veya halitofobi vakalarında

ağız kokusu bulunmadığını ortaya koymak için sülfür monitörü kullanılabilir (10). Sülfür monitörü, sistemik dolaşımdan kaynaklanan dimetil sülfidin neden olduğu *ekstra-oral* halitozis teşhisi için yetersiz bir ölçüm yöntemidir (81). Halimeter®'ın objektif, tekrar edilebilir ve hassas bir ölçüm sağlaması, kullanımının basit ve hızlı olması klinik çalışmalarda kullanımını artırmaktadır (81, 143).

2.4.2 İndirekt Yöntemler

BANA Testi: BANA (*benzoyl-dl-arginine- α -naphthylamide*) USB üreten bakterilere maruz kaldığı zaman renk değiştiren sentetik tripsin substratıdır (90). BANA testi *Porphyromonas gingivalis*, *Treponama denticola* ve *Bacteroides forsythus* gibi mikroorganizmaların varlığını gösterir (85). Bu bakterilerin subgingival plak ve dil dorsumunda bulunması halitozis oluşumu ile ilişkilidir (108, 147). BANA testinin kullanımı kolay ve pratik olmakla birlikte halitozis oluşumuna neden olan farklı bakteri türlerini tanımlayamaması dezavantajıdır. Yapılan çalışmalar, organoleptik ölçüm ile BANA testi sonuçları arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermektedir (3).

Kimyasal Sensörler: Uçucu sülfür bileşiklerine duyarlı kimyasal sensörler, periodontal cep ve dil yüzeyinden direkt ölçüm yapan sonda (*probe*) ile birleştirilmiştir. Sondada yer alan sülfide duyarlı bölge, mevcut sülfid iyon konsantrasyonuyla orantılı elektrokimyasal voltaj oluşturur. Bu voltaj elektronik ünit tarafından ölçülür ve dijital skor olarak gösterilir (7, 148, 149). Yakın zamanda geliştirilen ve kimyasal sensör sistemiyle çalışan “elektronik burun” ölçümlerinin organoleptik ve gaz kromatografi teknikleriyle yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur (3, 150).

β -galaktozidaz Aktivitesinin Ölçülmesi: Halitozis oluşumunda ilk aşama glikoproteinlerin deglikozilasyonudur. Bu süreçte rol oynayan enzimlerden biri olan β -galaktozidazın aktivite ölçümü için tükürük, kromojenik substrat içeren kağıt disklerle emdirilir ve kağıtlardaki renk değişimine göre değerlendirme yapılır (151-153).

Tükürük İnkübasyon Testi: Bu yöntemde cam bir tüpte toplanan tükürük, belirli özelliklere sahip anaerobik ortamda inkübe edildikten birkaç saat sonra koklanarak değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda, tükürük inkübasyon testi sonuçlarının organoleptik değerlendirme ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (138).

Amonyak Ölçümü: Ağızda bulunan bakteriler tarafından üretilen amonyağın halitoziste etkili olabileceği hipotezine dayanılarak amonyak ölçümü için portatif bir monitör geliştirilmiştir. Hastalar ağızlarını 30 saniye boyunca üre solüsyonuyla çalkaladıktan sonra 5 dakika kapalı tutarlar. Daha sonra hastanın ağızındaki hava cihazın uygun parçaları ile dedektöre aktarılır ve amonyak konsantrasyonu bir skala aracılığıyla belirlenir (154).

Ninhidrin Yöntemi: Bu yöntem nefesteki düşük molekül ağırlıklı aminlerin belirlenmesinde kullanılır. Tükürük örnekleri reaktif ninhidrin ile çeşitli işlemlerden geçirilir ve en son spektrometre ile ışık absorbansı değerlendirilir. Ninhidrin renk değişim reaksiyonu basit, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda, ninhidrin yöntemiyle yapılan tükürük amin ölçümleri ve organoleptik değerlendirme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (155).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polimeraze Chain Reaction-PCR): Uçucu sülfür bileşikleri oluşturan oral bakterilerin kantitatif analizi için kullanılan bir yöntemdir. Polimeraz zincir reaksiyonu bakteri DNA'sının miktarını tespit etme temeline dayanır (156).

2.5. Halitozisin Tedavisi

Halitozis tedavisi kokunun şiddeti, süresi, niteliği ve hastanın günlük yaşamını ne kadar etkilediğiyle ilgili detaylı bir anamnez alınmasıyla başlar. Ayrıca sistemik durum sorgulanmalı; klinik muayenede oral hijyen, çürükler ve periodontal durum kontrol edilmeli; plak retansiyonuna neden olan etkenler not edilmelidir. Tedavi planlaması, etkenin ortadan kaldırılması ve oral hijyenin sağlanmasına yönelik olmalıdır (23).

Halitozis sınıflandırmasına göre beş farklı tedavi gereksinimi (TG) tanımlanmıştır: (23, 82, 157)

- **TG-1:** Oral hijyen motivasyonunu ifade eder. Fizyolojik, intra-oral ve pseudo halitozis alt grupları için önerilir.
- **TG-2:** Oral profilaksi, profesyonel temizlik ve periodontal hastalıklar başta olmak üzere oral hastalıkların tedavisini kapsar. Intra-oral halitozis tedavisi için gereklidir.

- **TG-3:** Ekstra-oral halitozis varlığında hastanın gerekli uzman doktora yönlendirilmesi gerektiğini belirtir.
- **TG-4:** Pseudo-halitoziste yapılması gerekenler; muayene bulgularının hastaya açıklanması, daha ileri profesyonel bilgi ve eğitim vererek hastanın halitozisle ilgili kaygılarının giderilmesi bu grupta yer alır.
- **TG-5:** Halitofobi varlığında hasta, klinik psikolog veya psikiyatriste yönlendirilmelidir.
- USB üreten oral bakterilerin metabolik aktivitesi ile oluşan *intra-oral* halitozis; bakteriyel yükün ve bakterilerin metabolize ettiği substratların azaltılması, USB'lerin uçucu olmayan bileşiklere çevrilmesi veya kötü kokunun maskelenmesi ile önlenebilir (23, 99).

2.5.1 Maskeleyici ürünlerin kullanılması

Halitozisi kısa bir süre baskılayan nane şekeri, diş macunu, gargara, sprey, pastil ve sakız gibi ürünler kokunun kaynağını ortadan kaldırmaz. Bu ürünler ağız kokusu için geçici çözümler sunar ve gerçek bir tedavi sağlamazlar (99).

2.5.2 Mekanik Tedavi

Uçucu sülfür bileşikleri üreten bakteri ve bakterilerin kullandığı substratların mekanik yöntemlerle uzaklaştırılması, halitozisin en temel ve basit tedavisini oluşturur. Hiposalivasyon durumunun düzeltilmesi, diş fırçalama, diş ipi kullanımı, dil temizleme ve profesyonel ağız bakımı bakteriyel yükü azaltan etkili mekanik tedavi uygulamalarıdır (99). Ayrıca uyku sırasında mekanik olarak uzaklaştırılmayan bakterilerin neden olduğu kötü sabah nefesi kahvaltı yapıldığında, dişler fırçalandığında ya da ağız çalkalandığında ortadan kalkmaktadır (158). Pek çok halitozis vakasının tedavisinde en ucuz ve etkili yöntem düzenli diş fırçalama, diş ipi kullanımı ve ağız bakımındır (159). Etkili diş fırçalama ve diş ipi kullanımı, özellikle yetersiz oral hijyen ve inflamatuvar periodontal hastalığı olan kişilerde halitozis düzeyinin belirgin bir şekilde düşürmektedir (96).

Birçok halitozis alt grubu için temel tedavi edici ve koruyucu uygulama, düzenli yapılan mekanik dil temizliğidir. Bununla birlikte yapılan hayvan çalışmalarında mekanik dil yaralanmalarının dil kanseri oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Bu nedenle, dil temizliği gereksiz travma oluşturmamak için yumuşak bir biçimde, fazla kuvvet uygulamadan gerçekleştirilmeli; dil kaplaması bulunmayan durumlarda ise dil temizliği önerilmemelidir (81).

Periodontitis ağız kokusuna neden olan bir faktördür ve tedavi edilmesi gerekir. Orta derece periodontitisi olan hastalarda, başlangıç periodontal tedavi sonrasında periodontopatojen sayısının azalmasına bağlı olarak halitozis düzeyinde bir düşüş beklenebilir (23).

Pham ve diğ. (160) tarafından yapılan bir çalışmada, gingivitis hastalarında dıştaşı temizliği, polisaj ve oral hijyen eğitimi (diş fırçalama, diş ipi kullanımı, dil temizliği) uygulamaları öncesi ve bir hafta sonrasında halitozis düzeylerinde belirgin azalma görüldüğü ve dil temizliğinin halitozis tedavisinde büyük öneme sahip olduğu bildirilmiştir.

2.5.3 Kimyasal Tedavi

Antimikrobiyal özelliğe sahip diş macunu ve gargaralar, USB üreten bakteri sayısını azaltarak ağız kokusunu giderebilir (99). Antimikrobiyal tedavi oral kavitede bulunan proteolitik ve anaerobik florayı ortadan kaldırmayı amaçlar (23). Bu ürünlerde sık kullanılan aktif ajanlar ‘klorheksidin, esansiyel yağlar, triklosan ve setilpiridinyum klorid’dir. Yapılan çalışmalar %0.2’lik klorheksidin gargaranın USB düzeyinde belirgin azalma sağladığını göstermiştir (97, 161) Anti-plak ve anti-gingivitis etkisi olan esansiyel yağ içerikli gargaralar, USB üreten gram (-) anaerob bakterilerin azalmasını sağlayan uzun süreli etkiye sahiptir (23). Triklosan içerikli diş macunu kullanımının halitozis oluşumunu önlemede etkili olduğu ve dil fırçalama ile bu etkinin arttığı gösterilmiştir (162).

Metal iyonları veya oksidize edici ajanlar içeren gargaralar, ağız kokusuna neden olan uçucu bileşikleri nötralize ederek halitozise karşı etki gösterirler (23). Çinko, sodyum, kalay, magnezyum gibi metal iyonları sülfür ile etkileşime girerek çözünmeyen

bileşikler oluşturur. Bu etkileşim, metal iyonlarının USB prekürsörleri olan tiyol gruplarını etkisizleştirdiğini göstermektedir. Oksidize edici ajanlar, sülfür içeren amino asitlerin USB'ye metabolize olması için gerekli koşulları ortadan kaldırarak halitozis oluşumunu engeller (99).



3. BİREYLER VE YÖNTEM

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na rutin muayene ve tedavi amacıyla başvuran 80 birey (46 kadın ve 34 erkek) dahil edilmiştir. Sistemik olarak sağlıklı kişilerin yer aldığı *hasta* (gingivitis hastası 50 birey) ve *kontrol* (periodontal olarak sağlıklı 30 birey) grupları oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan bütün bireylere, ilk başvuruda çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra aydınlatılmış (bilgilendirilmiş) onam formu imzalatılmıştır. Klinik uygulamalardan önce tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, öğrenim durumu; sistemik hastalık, ağız solunumu, diş fırçalama ve diş ipi kullanma alışkanlıklarıyla ilgili bilgiler kaydedilmiştir. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Etik Kurul Onay Tarihi: 21.01.2015, Etik Kurul Onay Belgesi Karar No: GO 14/639-06).

Hasta grubu sistemik olarak sağlıklı ve belirgin halitozis şikayeti olmayan gingivitis hastalarından oluşmaktadır. Bu grupta, tüm klinik ve immünolojik örneklemeler tedaviden önce ve bir hafta sonra olmak üzere 2 kez yapılmıştır. Gingivitis grubunun nitelikleri: cep ölçüm değerlerinin her bölgede ≤ 3 mm olması, sondlamada kanama görülmesi, dişetin kızarıklık ve ödemli olması, dişeti kontur ve kıvamında değişiklik, diştaşı ve /veya plak varlığı, radyografik incelemede krestal kemik kaybı görülmemesi ve klinik ataçman kaybı olmamasıdır (44). Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şunlardır:

- Alt ve üst solunum yolu hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, nörolojik hastalıklar, metabolik hastalıklar (diabetes mellitus), böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, ağız kuruluşuna neden olabilecek sistemik hastalıklardan herhangi birine sahip olmak,
- Düzenli ilaç kullanmak,
- Son 3 ay içinde antibiyotik ve anti-inflamatuvar kullanmış olmak,
- Düzenli dil temizliği yapmak,
- Hamilelik veya laktasyon,
- Alkol veya sigara kullanmak,

- Hareketli protez veya uyumsuz sabit restorasyon varlığı,
- Ortodontik tedavi görüyor olmak,
- Derin çürük kavitesi, ekspoze nekrotik diş pulpası, perikoronitis, mukoza ülserasyonu varlığı,
- Radyoterapi ve/veya kemoterapi almış olmak.

Halitozis durumunu belirlemek için organoleptik değerlendirme ve USB düzeyini tayin etmek için portatif sülfür monitörü (Halimeter[®], Interscan corporation, Chatsworth, CA, USA) ile ölçüm yapılmıştır. Periodontal durum gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ) ve sondlamada kanama (SK) verilerine göre; dil dorsumu üzerindeki kaplanma ise Winkel'in dil kaplanma indeksine (WDKİ) göre belirlenmiştir. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerindeki sitokin konsantrasyonları multipleks analiz kiti (Luminex[®]) ile değerlendirilmiştir.

3.1 Ağız Kokusunun Değerlendirilmesi

Halitozis değerlendirilmesi öncesinde hastaların;

- Son 2 gün soğan, sarımsak ve bol baharatlı yiyecekleri tüketmemesi,
- Son 4 saat yeme-içme, oral hijyen işlemleri, sakız çiğneme, gargara yapma ve parfüm gibi kozmetik ürünlerinin kullanımından kaçınması,
- Son 1 saat su içmemeleri istenmiştir.

3.1.1. Organoleptik Değerlendirme

Halitozis değerlendirmesi yapan hekimin koku algı derecesini belirlemek için koku tanıma testi (*Smell Identification Test*TM-SIT; Sonsonics, Haddon Heights, NJ) uygulanmıştır. *Smell Identification Test*TM dört adet kitapçıktan oluşmaktadır. Her bir kitapçık “kazı-kokla” formatında 10 adet koku bandı içermektedir. Koku partikülleri 10-50 µm çapında üre-formaldehit polimerden oluşan mikro kapsüllere yerleştirilmiş şekilde bu bantların içinde yer alır. Her bandın yanında kokunun hangi nesneye ait olduğuyla ilgili dört farklı şık bulunmaktadır. Testin uygulanması üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Bandın üzeri zarfın içinden çıkan kalemle çizildiği zaman serbest kalan koku partikülleri, araştırmacı tarafından koklanmış ve

kokunun ait olduğu nesneyi gösteren şık işaretlenmiştir. Toplam 40 soruya verilen yanıtlardan elde edile puanlar toplanarak araştırmacının skoru hesaplanmıştır. Toplam test skorunun, araştırmacının yaş ve cinsiyeti göz önünde bulundurularak değerlendirilmesiyle araştırmacının normal koku duyusuna sahip olduğu belirlenmiştir.

Organoleptik ölçüm tek araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiş ve değerlendirme öncesinde, yanıtıcı sonuca neden olmaması için hekim çay, kahve tüketimi ve kozmetik ürün kullanımından kaçınmıştır. Sabah erken saatlerde yapılan ölçümlerde, uyanınca oluşan geçici ağız kokusunun değerlendirme sırasında, yanıtıcı olmasını engellemek için hastaya hafif bir kahvaltı yapabileceği ve macun kullanmadan sadece fırça ve suyla dişlerini fırçalayabileceği söylenmiştir.

Organoleptik değerlendirme için hasta, başı dik bir konumda oturtulmuş; 3 dakika boyunca ağız kapalı bir şekilde burundan nefes alıp vermesi ve yutkunmaması istenmiştir. Bu süre sonunda, hekim aralarında 10 cm uzaklık bulunacak şekilde hastanın karşısında yer almıştır. Hastanın ağızından hafifçe verdiği nefes koklanarak Rosenberg skalasına (142) göre derecelendirilmiştir. 0-5 arasında değerler bulunan bu skalaya göre:

0: Koku yok

- 1: Saptanması zor, varlığı şüpheli koku
- 2: Hafif ama açıkça fark edilebilen koku
- 3: Kesinlikle saptanabilen, orta dereceli koku
- 4: Güçlü koku
- 5: Çok kötü koku'yu ifade etmektedir.

Organoleptik değerlendirme, hasta ve kontrol gruplarında yapılmıştır. Hasta grubunda tedavi öncesinde yapılan ölçüm, başlangıç değeri olarak kaydedilmiş ve periodontal tedavi uygulamasından 1 hafta sonra tekrarlanmıştır.

3.1.2. Portatif Sülfür Monitörü (Halimeter®)

Çalışmada ağız kokusunu değerlendirmek için kullanılan ikinci yöntem Halimeter® (Interscan Corp., Chatsworth, CA) cihazı ile yapılan ölçümdür. Nefesteki USB konsantrasyonunun ölçümü sonucunda sayısal değer veren Halimeter® cihazı, ağız kokusu için objektif bir değerlendirme sağlar. Organoleptik değerlendirmede olduğu gibi

hasta ve hekim standardizasyonu için gerekli koşullar ölçüm öncesinde sağlanmıştır. Halimeter® cihazıyla yapılan ölçümler üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Cihaz açıldıktan sonra dijital göstergesinde +10 ve -10 değerleri arasında bir sayı elde edilinceye kadar sıfır düğmesiyle ayarlama yapılmıştır. Bu değerler arasında olduğunda ölçümü başlatan düğmeye basılmış ve cihaz 180'den geriye doğru sayıma başlamıştır. Bu üç dakikalık süre içinde hastaya ağzını açmadan burundan nefes alıp vermesi söylenmiş ve ölçüm sırasında dikkat edilmesi gerekenler tekrarlanmıştır. Hastaya ölçüm sırasında burnundan nefes alıp vermeye devam etmesi, pipete üflememesi, pipeti ısırması veya emmemesi, pipetin ucunu dil veya damağa değdirmemesi ve dudaklarını kendi tonusuyla kapatması gerektiği hatırlatılmıştır. Cihaz geri sayımı 15'i gösterdiği zaman hastaya ağzını hafifçe aralması söylenerek cihaza bağlı tek kullanımlık plastik pipetin dil dorsumu üzerinde posterior bölgeye yerleştirilmesiyle ölçüm başlar. Dijital göstergede ppb cinsinden gösterilen maksimum değer ölçüm sonucunu ifade eder. Ağız kokusu ölçümü aynı şekilde 3 defa tekrarlanır ve elde edilen ölçüm sonuçlarının aritmetik ortalaması nefesteki USB konsantrasyonunu belirtir. Halimeter üreticisi firma 50-150 ppb arasındaki değerlerin normal olduğunu belirtmektedir (163). Çalışmamızda da USB konsantrasyonun <150 ppb olması normal, ≥150 ppb olması ise ağız kokusu varlığı olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda yer alan bireylerin USB değerleri Halimeter® ile ölçülmüştür. Hasta grubunda, periodontal tedavi öncesi ve tedaviden 1 hafta sonra Halimeter® cihazı ile ölçüm yapılmıştır.

3.3. Periodontal Dokuların Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarında tüm dişlerin sondlama derinliği (SD), plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) değerleri ile sondlamada kanama (SK) durumları kaydedilmiştir. Periodontal indeksler, kontrol grubunda 1 kez, çalışma grubunda ise periodontal tedaviden önce ve 1 hafta sonra olmak üzere iki kez alınmıştır. Tüm periodontal değerlendirmeler tek araştırmacı tarafından periodontal sondla (Michigan O Color- Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) yapılmıştır.

Sondlama Derinliği (SD)

Sondlama derinliği ölçümü periodontal sondun diş uzun aksına paralel tutulmasıyla ve kuvvet uygulamadan, sondun kendi ağırlığı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sondlama derinliği her dişin 6 yüzeyinden (disto-bukkal, mid-bukkal, mezio-bukkal, disto-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual, mezio-palatinal/lingual) ölçülerek mm cinsinden kaydedilmiştir. Her dişten yapılan 6 ölçümün aritmetik ortalaması alınarak o dişin SD değeri belirlenmiştir. Dişlerin SD değerleri toplamının ölçüm yapılan diş sayısına bölünmesiyle o hasta için ortalama SD değeri hesaplanmıştır.

Plak İndeksi (Pİ)

Diş yüzeylerindeki plak varlığı ve miktarı Silness ve Løe (164) tarafından tanımlanan plak indeks sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme öncesinde diş ve dişetleri hafifçe hava sıkılarak kurutulmuş; ve kurutma işleminde, yumuşak eklentileri uzaklaştıracağı için pamuk tampon veya pelet kullanılmasından kaçınılmıştır. Periodontal sond diş yüzeyine paralel konumlandırılmış, sub- ve supragingival olarak her diş yüzeyinin 4 bölgesinde (distal, bukkal/labial, mezial, palatinal/lingual) gezdirilmiştir. Diş yüzeyleri arasında geçiş yapmadan önce, bir sonraki ölçümü etkilememesi için sondun üzerinde kalan eklentiler pamuk pelet ile uzaklaştırılmıştır. Diş yüzeyindeki eklenti miktarı Pİ sistemine göre derecelendirilmiştir. Pİ skorlarına göre;

0: Plak yok

1: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş, gözle görülemeyen, sond yardımıyla fark edilebilen film şeklinde plak varlığı

2: Dişeti cebi içinde veya gingival marjin ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir, orta derecede yumuşak eklenti varlığı

3: Dişeti cebi içinde veya gingival marjin ve komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığını ifade etmektedir.

Bir dişten elde edilen 4 ölçüm değerinin aritmetik ortalaması, o diş için Pİ skoru olarak kaydedildi. Her birey için Pİ değeri, tüm dişlerin plak indeksleri toplamının diş sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

Gingival İndeks (Gİ)

Gingival indeks cep derinliği veya kemik kaybı gibi kantitatif değişikliklerden bağımsız olarak dişetindeki kalitatif değişikliklerin değerlendirilmesini sağlar. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların dişeti durumu Löe (165) tarafından geliştirilen gingival indeks sistemine göre değerlendirilmiştir. Her dişin 4 yüzeyi (distal, bukkal/labial, mezial, palatinal/lingual) değerlendirilerek 0-3 arasında skor verilmiştir. Gİ sistemine göre;

0: Normal dişetini

1: Dişetinde hafif ödem, renk değişikliği ve sodlamada kanamanın olmadığı hafif inflamasyon varlığını

2: Dişetinde kızarıklık, ödem ve parlaklıkla birlikte sondlamada kanamanın olduğu orta derecede inflamasyon varlığını

3: Belirgin kızarıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanamanın gözlendiği şiddetli inflamasyon varlığını ifade eder.

Bir dişin toplam skorunun 4'e bölünmesiyle o dişin gingival indeksi, tüm dişlerin Gİ değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak da o hastanın gingival indeksi hesaplanmıştır.

Sondlamada Kanama (SK)

Sondlama ile dişetinde meydana gelen kanama Ainamo ve Bay (166) tarafından geliştirilen sondlamada kanama indeksine göre değerlendirilmiştir. Bu indekse göre kanama varlığı pozitif (+), kanama olmaması negatif (-) olarak ifade edilir. SK periodontal sondun basınç uygulanmaksızın gingival sulkus içine ilerletilmesini takiben 10 saniye içinde kanama olup olmasına göre değerlendirilmiştir. Her dişin 4 yüzeyinde sondlama tekrarlanmış ve SK (+) olan bölgelerin tüm ağıza göre yüzdesi hesaplanmıştır.

3.4. Dil Kaplanmasının Değerlendirilmesi

Tüm hastaların dil kaplanması Winkel ve diğ.'nin önerdiği dil kaplanma indeksine (DKİ) göre değerlendirilmiştir (100) (**Şekil 3.1**). Bu indekse göre dil dorsumu 3'ü anterior, 3'ü de posteriorda olmak üzere 6 bölgeye ayrılmıştır. Her bir bölgedeki kaplanma miktarı 0-2 arasında derecelendirilmiştir. DKİ'ye göre;

0: Kaplanma yok

1: Hafif kaplanma

2: Şiddetli kaplanma anlamına gelmektedir.

Bir kişi için dil kaplaması değeri, tüm bölgelerin skorlarının toplanması ile hesaplanmıştır.

a



b

A	B	C
0-2	0-2	0-2
D	E	F
0-2	0-2	0-2

Şekil 3.1. Winkel'in dil kaplanma indek şeması (a) ve skor tablosu (b)

3.5. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri her hastada 6 adet üst anterior dişin (santral, lateral ve kanin) mezial yüzeylerinden, Rudin ve diğerlerinin (167) önerdiği yöntemle elde edilmiştir. Örneklerin toplanacağı bölge pamuk tamponlar ile izole edilmiştir. Supragingival plak steril spançlar ile silinerek uzaklaştırıldıktan sonra diş yüzeyleri hafif basınçlı havayla kurutulmuştur. Gingival sulkusa presel yardımıyla yaklaşık 1 mm derinliğinde yerleştirilen standardize kağıt şeritler (Periopaper® Amityville, NY, USA) 30 saniyelik bekleme süresinin ardından gingival sıvı ölçüm cihazına (Periotron 8000,

OraFlow, Amityville, NY) aktarılmıştır. Kağıt şeritlerin, gingival sulkusta mekanik travma oluşturup kanamaya neden olmaması için özen gösterilmiştir. DOS örnekleri periodontal indekslerin alınmasından önce elde edilmiştir. Dişeti oluşu sıvısının buharlaşma riskini önlemek için örneğin toplanmasından hemen sonra Periotron 8000 cihazıyla (OraFlow, Amityville, NY) hacim ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Bu hacim değerleri uygun yazılım programı (MLCONVERT.EXE software version 2.52, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak mikrolitreye çevrilmiştir. Daha sonra immünolojik incelemede kullanılacak DOS örneklerini içeren kağıt şeritler, steril Eppendorf tüplerine yerleştirilmiş ve kapaklarının sıkıca kapalı olduğundan emin olunan tüpler -20°C’de saklanmıştır.

3.6. DOS Örneklerinin Laboratuvar Çalışmaları

DOS örneklerinin ekstraksiyonu için Eppendorf tüplerinde saklanan Periopaper®’ların turuncu bölgeleri steril bir makasla kesilerek uzaklaştırılmıştır. DOS örneklerini içeren kağıt şeritler 250 µl PBS (Phosphate Buffered Saline) ile seyreltilmiş, vortekslenmiş ve daha sonra 10.000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Örneklerdeki GM-CSF, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IL-10 konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla çoklu tahlil kiti (Luminex™, Cytokine Human 10-Plex Panel, Invitrogen Corp., Carsbad, CA) kullanılmıştır.

Luminex Çalışma Protokolü

- 1- Kuyucuklar 200 µl yıkama solüsyonu (%0.1 sodyum azid içeren *Wash Solution Concentrate* ve 285 mL deiyonize su) ile ıslatılmış ve 15-30 saniye beklenmiştir. Daha sonra solüsyon vakumla çekilip plaklar kurutma kağıdında bekletilmiştir.
- 2- Boncuklar 30 saniye vorteksledikten sonra 30 saniye sonikatörde bekletilmiştir.
- 3- Her kuyucuğa 25 µl boncuk solüsyonu (*Bead Concentrate*) eklenmiş, bu sırada plakların ışığa maruz kalmasından kaçınılmıştır.
- 4- Kuyucuklar 200 µl yıkama solüsyonu ile ıslatıldıktan sonra 2-3 dakika karıştırıcıda bekletilmiştir.

- 5- Yıkama solüsyonu aspire edildikten sonra bir kez daha kuyucuklar 200 µl yıkama solüsyonu ile ıslatılıp 15-30 saniye beklenmiştir.
- 6- Solüsyon vakumla çekildikten sonra plaklar kurutma kağıdında bekletilmiştir.
- 7- Her kuyucuğa 50 µl, %0.05 sodyum azid içeren *incubation buffer* eklenmiştir.
- 8- Standart olarak belirlenen kuyucuklara 100 µl %0.1 sodyum azid içeren *Human 16-Plex Standard* eklenmiştir.
- 9- 50 µl *assay diluent* + 50 µl örnek çalışma kuyucuklarına eklenmiştir.
- 10-Üstü kapatılan plaklar orbital karıştırıcıda (500-600 rpm) 2 saat inkübe edilmiştir.
- 11- Kuyucuklar 200 µl yıkama solüsyonu ile ıslatılarak 15-30 saniye beklenmiştir. Daha sonra solüsyon vakumla çekirilmiş ve işlem tekrarlanmıştır. Solüsyon vakumla çekirildikten sonra plaklar kurutma kağıdında bekletilmiştir.
- 12- Hazırlanan biotin antikorundan (*Biotinylated Antibody Concentrate + Biotin Diluent*) her kuyucuğa 100 µl eklenmiştir.
- 13- Üstü kapatılan plaklar orbital karıştırıcıda 1 saat inkübe edilmiştir (500-600 rpm)
- 14- Kuyucuklar 200 µl yıkama solüsyonu ile ıslatılarak 15-30 saniye beklenmiştir. Daha sonra solüsyon vakumla çekirilmiş ve işlem tekrarlanmıştır. Solüsyon vakumla çekirildikten sonra plaklar kurutma kağıdında bekletilmiştir.
- 15- Her kuyucuğa hazırlanan Streptavidin'den (konsantre ve dilüent solüsyonların karışımı) 100 µl eklenmiştir.
- 16- Plaklar 30 dakika inkübe edilmiştir.
- 17- 200 µl yıkama solüsyonu ile kuyucuklar ıslatılmış ve 15-30 saniye beklenmiştir. Solüsyon vakumla çekirildikten sonra aynı işlem 3 kez tekrarlanmıştır. En son plaklar kurutma kağıdında bekletilmiştir.
- 18- Kuyucuklara 100 µl yıkama solüsyonu eklendikten sonra 2-3 dakika karıştırıcıda inkübe edilmiştir.

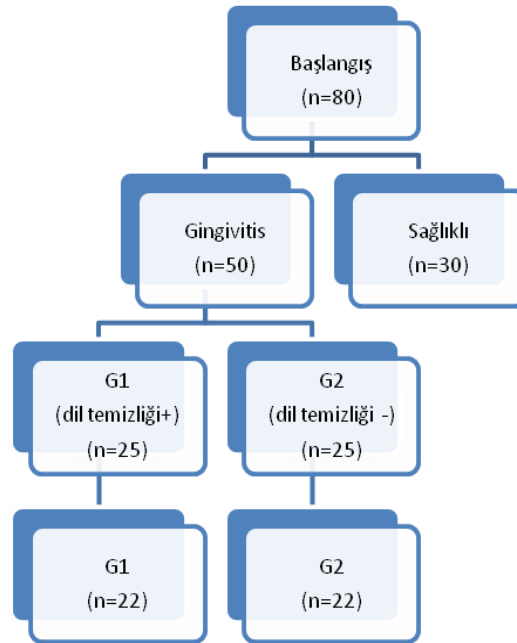
Bu işlemlerin ardından örnekler Luminex® 200™ cihazında (Luminex Corp., Austin, TX) analiz edilmiş ve uygun yazılımla (MasterPlex® QT, Hitachi, San Bruno, CA) DOS örneklerindeki GM-CSF, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IL-10 konsantrasyonları pg/ μ l cinsinden belirlenmiştir.

3.7 Periodontal Tedavi

Hasta grubuna faz 1 periodontal tedavi (diştaşı temizliği ve polisaj) uygulanmış ve oral hijyen eğitimi (OHE, diş fırçalama ve diş ipi kullanımı) verilmiştir. Kontrol grubuna periodontal tedavi uygulanmamıştır.

Gingivitis grubundaki hastaların dil kaplanma skorları >0 olanlar (dil dorsumunda kaplama olan hastalar) rastgele gingivitis 1 (G1) ve gingivitis 2 (G2) olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır.

G1 grubuna faz 1 tedavi + OHE'ye ek olarak dil kazıyıcı verilmiş ve bunu günde 1 kez, yatmadan önce ve dişlerini fırçaladıktan sonra kullanmaları istenmiştir. Hastalar, dil kazıyıcıyı dil dorsumu üzerinde arkadan öne doğru; basınç uygulamaksızın; ağrı, acı ve kanamaya neden olmayacak atravmatik şekilde kullanmaları konusunda bilgilendirilmişlerdir. G2 grubuna ise yalnızca faz 1 tedavi + OHE uygulanmış ve dil kazıyıcı ile dil temizleme önerilmemiştir. Araştırmaya başlangıçta 50 gingivitis, 30 kontrol grubu olmak üzere 80 birey dahil edilmekle beraber, G1 ve G2 gruplarından 3'er birey çalışma protokolüne uymadıkları için çalışma dışı bırakılmıştır (**Şekil 3.2**).



Şekil 3.2. Çalışma planı

Standardizasyonu sağlamak amacıyla tüm hastalara aynı özellikte oral hijyen ürünleri verilmiştir. OHE kapsamında hastalar, dişlerini günde 3 kez modifiye Stillman tekniğiyle fırçalamaları, gece yatmadan önce diş ipi kullanmaları konusunda bilgilendirilmiştir.

Oral hijyen uygulamaları, araştırmada yer alan bireylere model üzerinde gösterilmiş ve tıbbi terimlerden uzak, kolay anlaşılır bir dil kullanılarak anlatılmıştır. Bu uygulamalar konusunda verilen bilgiler şöyledir:

Modifiye Stillman tekniğiyle diş fırçalarken (38);

- 1- Diş fırçası, kılların bir kısmı dişetinde bir kısmı da diş üzerinde olacak şekilde ve dişin uzun aksıyla dar açı yapacak şekilde yerleştirilmelidir.
- 2- Daha sonra kısa ileri-geri ve dişe doğru hareketler yapılarak küçük daireler çizilmelidir. Bu hareket tüm dişlerin dış ve iç yüzeylerinde yapılmalıdır.
- 3- Azı dişlerin çiğneyici yüzeylerinin temizlenmesi için fırça kılları çiğneyici yüzeylere dik konumlandırılmalıdır.

Etkin ara yüz temizliği için diş ipi (38);

- 1- 30-40 cm uzunluğunda koparılmalıdır.
- 2- Bir elin baş ve diğer elin işaret parmakları arasında gergin bir şekilde tutulur.
- 3- Hafif ileri-geri hareketlerle, dişlerin yan yüzeylerinin birbirine temas ettiği noktalardan dişetine doğru geçirilmelidir. Böylece dişetin yaralanması önlenir.
- 4- Dişlerin arayüzeylerinden dişetine doğru geçirilen diş ipi, dişin yan yüzeyine sarılır. Daha sonra diş yan yüzeyi boyunca dişe doğru hareket ettirilerek temas noktasından geçirilir. Bu işlem bir yüzey için 2-3 kez tekrarlanmalıdır.
- 5- Aynı işlemler tüm dişlerin yan yüzeyleri için uygulanmalıdır.

Dil temizleme protokolü (100);

- 1- Dil çıkarılabildiği kadar ağız dışına çıkarılmalıdır.
- 2- Genellikle dilin arka bölgesinde yerleşim gösteren plak birikiminin yeri belirlenir.
- 3- Dil kazıyıcı mümkün olduğunca dilin en arka kısmına yerleştirilmeli ve ucunun tamamen dil yüzeyiyle temasta olduğundan emin olunmalıdır. Daha sonra yüzeydeki plağı temizleyecek kadar hafif bir kuvvet uygulanmalıdır.

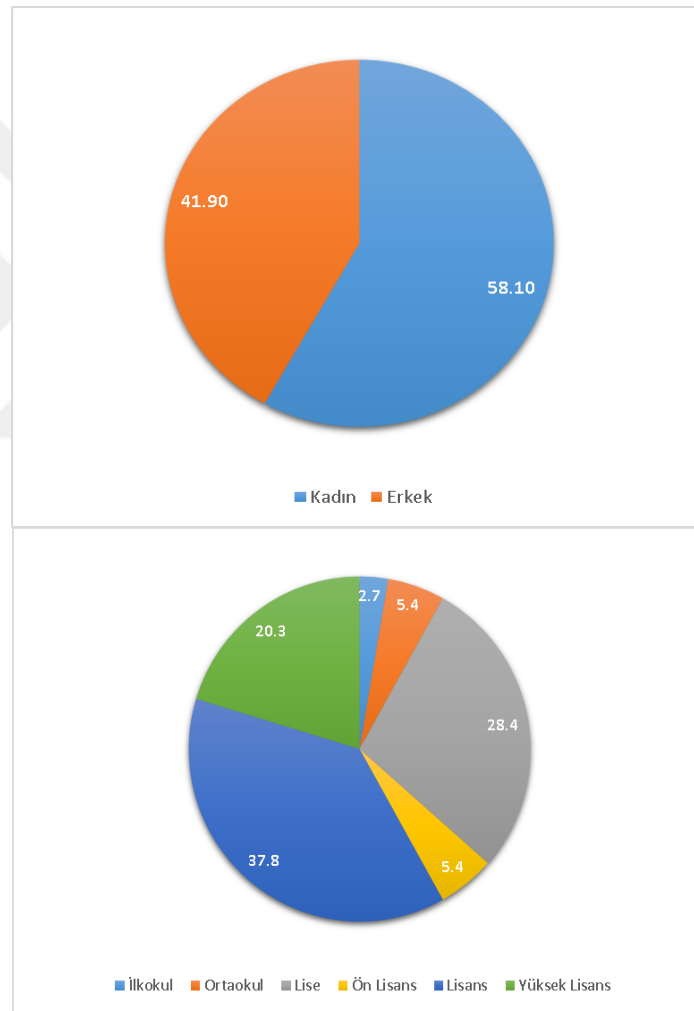
- 4- Dil kazıyıcı yavaşça arkadan öne doğru çekme hareketiyle kullanılır.
- 5- Dil kazıyıcı akan su altında yıkanarak üzerindeki debrisler uzaklaştırılmalıdır.
- 6- Bu kazıma işleminin bir iki defa tekrarlanması önerilir.
- 7- Dil kazıyıcı bir sonraki kullanım için hazır olacak şekilde suyla yıkanmalı ve kurutulmalıdır.
- 8- 1 haftalık kullanımdan sonra eğer kaplanma gözlenmiyorsa dil temizliği uygulanmamalıdır.

3.8 İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi için SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için Kolmogorov Smirnov normallik testi uygulanmıştır. İki bağımsız grup arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki ilişki ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. İki bağımlı grup arasındaki ilişkiyi incelemek için Wilcoxon testi kullanılmıştır. İki sayısal değişken arasında ilişki olup olmadığı Spearman rho korelasyon katsayısıyla, iki kategorik değişken arasındaki ilişki ise χ^2 testiyle değerlendirilmiştir. Analizlerdeki anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmada yaşları 18-56 (ort. 29,62, SS: $\mp 8,803$) arasında değişen 74 birey (43 kadın ve 31 erkek) yer almaktadır. Araştırmaya başlangıçta 80 birey dahil edilmekle beraber, 6 kişi çalışma protokolüne uymadıkları için çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların cinsiyet ve eğitim durumlarının dağılımını **Şekil 4.1**'de yer almaktadır.



Şekil 4.1. Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyet ve eğitim durumlarının %'lik dağımları

Gruplar arasında (S, G1, G2) yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemektedir ($p>0,05$) (**Tablo 4.1**). Hem G1 hem de G2 grubunda, bireylerin cinsiyetleri arasında tedavi öncesi klinik ve immünolojik ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). G1 grubu tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri ile bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$). G2 grubunda tedavi öncesi IFN- γ ve IL-5 ile bireylerin yaşları arasında pozitif yönlü, orta derecede anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). G2 grubu tedavi sonrası IL-6 konsantrasyonu ile bireylerin yaşları arasında pozitif yönlü orta derecede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). G2 grubunun tedavi öncesi ve sonrası diğer sitokin ölçümleri ile bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

G1 grubunda eğitim durumu lise sonrası olanların diş fırçalama sayısı, lise ve öncesi olanlardan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca kontrol grubunda Pİ değeri, eğitim durumu lise ve öncesi olanlarda anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$). Bununla birlikte, kontrol ve test gruplarında eğitim durumu ile diğer klinik ve immünolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki izlenmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Kontrol (S) ve hasta (G1, G2) gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

	Grup	N	Ortalama	Medyan	SS	<i>p</i>
YAŞ	S	30	28,83	27,00	5,943	0,463
	G1	22	28,86	27,50	10,444	
	G2	22	31,45	31,00	10,322	

			S	G1	G2	Toplam	<i>p</i>
CİNSİYET	Kadın	N	18	12	13	43	0,920
		%	60,0	54,5	59,1	58,1	
	Erkek	N	12	10	9	31	
		%	40,0	45,5	40,9	41,9	
	Toplam	N	30	22	22	74	
		%	100,0	100,0	100,0	100,0	

Gruplar arasında diş fırçalama ve diş ipi kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Gruplar arasında diş fırçalama ve diş ipi kullanımı açısından farklılıkların incelenmesi

	Grup	N	Ortalama	Medyan	Min.-Mak.	SS	p	Fark
Diş Fırçalama (sayı/gün)	S	30	1,90	2,00	1,00 - 3,00	0,548		
	G1	22	1,73	2,00	1,00 - 3,00	0,550	0,414	-
	G2	22	1,73	2,00	1,00 - 2,00	0,456		
Diş İpi Kullanma (sayı/gün)	S	30	0,47	0,00	0,00 - 0,00	0,507		
	G1	22	0,27	0,00	0,00 - 3,00	0,703	0,074	-
	G2	22	0,59	0,50	0,00 - 2,00	0,666		

*: $p<0,05$

Sağlıklı grupta bulunan bireylerin % 66,7'si *her zaman* dişlerini fırçalamaktadır. G1 ve G2 grubunda *sıklıkla* diş fırçalayanların yüzdesi sırasıyla %50,0 ve %54,5'tir. Kontrol grubunda yer alan bireylerin %53,3'ü, G1 grubundaki bireylerin %81,8'i ve G2 grubundaki bireylerin ise %50'si hiç diş ipi kullanmamaktadır. Ağız solunumu yapmayan bireylerin dağılımı sağlıklı grup için %56,7, G1 için %22,7 ve G2 grubu için %63,6'dır. G1 grubundaki bireylerin %54,5'i bazen veya yalnızca uyurken ağız solunumu yapmaktadır. Hastaların ağız solunumu durumu ile oral hijyen alışkanlıkları **Tablo 4.3**'te gösterilmiştir.

Periodontal olarak sağlıklı kişilerde diş fırçalama sayısı, gingivitis hastalarından daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bununla birlikte, kontrol grubun dişlerini *her zaman* fırçalama oranı G1 grubundan anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$). Kontrol grubunda diş fırçalama sayısı ile IL-1 β arasında negatif yönlü orta seviyede anlamlı görülen ilişkinin dışında ($p<0,05$), test ve kontrol gruplarında diş fırçalama sayısı ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Test ve kontrol gruplarında diş ipi kullanma sayısı ile halitosis düzeyi, immünolojik ve klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol ve test gruplarında (G1 ve G2), ağız solunumu ile dil kaplanması ve halitozis düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). S ve G2 gruplarında ağız solunumu yapmayanların, G1 grubunda ise ağız solunumu yapanların sayısı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bununla birlikte periodontal olarak sağlıklı kişiler (S) ve gingivitis hastaları (G1 ve G2) arasında ağız solunumu açısından anlamlı bir fark izlenmemektedir ($p>0,05$). Kontrol grubunda plak indeksi ile G1 grubunda IL-5, GM-CSF ve IFN- γ konsantrasyonları; ağız solunumu yapan bireylerde, yapmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.3. Ağız solunumu ve oral hijyen alışkanlıklarının gruplara göre dağılımı ile gruplar arası ilişkinin incelenmesi

		Grup				
			Sağlıklı	G1	G2	Toplam
Ağız Solunumu	Yok	N	17	5	14	36
		%	56,7	22,7	63,6	48,6
	Bazen veya yalnızca uyurken	N	9	12	7	28
		%	30,0	54,5	31,8	37,8
	Her zaman	N	4	5	1	10
		%	13,3	22,7	4,5	13,5
Toplam	N	30	22	22	74	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	
$p=0,050$						
			Sağlıklı	G1	G2	Toplam
Diş Fırçalama Sıklığı	Bazen	N	4	5	0	9
		%	13,3	22,7	0,0	12,2
	Sıklıkla	N	6	11	12	29
		%	20,0	50,0	54,5	39,2
	Her zaman	N	20	6	10	36
		%	66,7	27,3	45,5	48,6
Toplam	N	30	22	22	74	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	
$p=0,002^{**}$						
			Sağlıklı	G1	G2	Toplam
Diş İpi Kullanma Sıklığı	Hiç	N	16	18	11	45
		%	53,3	81,8	50,0	60,8
	Bazen	N	5	3	8	16
		%	16,7	13,6	36,4	21,6
	Sıklıkla	N	4	0	2	6
		%	13,3	0,0	9,1	8,1
Her zaman	N	5	1	1	7	
	%	16,7	4,5	4,5	9,5	
Toplam	N	30	22	22	74	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	
$p=0,056$						

*: $p<0,05$

** : $p<0,01$

4.1. Halitozis Düzeyi

Gruplar arasında tedavi öncesi organoleptik değerlendirme ve halimeter ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Buna göre, G1 grubu organoleptik skor medyanı G2 grubuna göre, G1 grubu halimeter skor medyanı ise sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bununla birlikte tedavi sonrası halitozis değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası halitozis düzeylerinin karşılaştırılması

		Grup	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p	Fark
Tedavi Öncesi (TÖ)	Organoleptik Skor	1)S	30	1,60	1,00	0,00 - 5,00	1,429	0,026*	2>3
		2)G1	22	2,45	2,50	0,00 - 5,00	1,371		
		3)G2	22	1,45	1,00	0,00 - 5,00	1,299		
	Halimeter Skor (ppb)	1)S	30	120,67	106,50	36,00 - 305,00	67,560	0,025*	2>1
		2)G1	22	198,55	159,00	50,00 - 632,00	130,678		
		3)G2	22	137,50	118,00	17,00 - 473,00	100,199		
Tedavi Sonrası (TS)	Organoleptik Skor	1)S	30	1,60	1,00	0,00 - 5,00	1,429	0,891	-
		2)G1	22	1,72	1,00	0,00 - 5,00	59,794		
		3)G2	22	1,63	1,00	0,00 - 4,00	67,553		
	Halimeter Skor (ppb)	1)S	30	120,67	106,50	36,00 - 305,00	67,560	0,277	-
		2)G1	22	145,50	132,00	42,00 - 319,00	59,794		
		3)G2	22	128,55	131,00	22,00 - 244,00	67,553		

*: $p<0,05$

Halitozis düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Mann Whitney U analiz sonuçlarına göre G1 grubu tedavi öncesi organoleptik ve halimeter ölçümleri, sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bununla birlikte tedavi öncesi ve sonrasında halitozis düzeyleri açısından S ve G2 grupları arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). G1 grubunda tedavi öncesi organoleptik ve

halimeter ölçümleri G2 grubundan daha yüksek ($p<0.05$) olmakla birlikte, tedavi sonrası iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi öncesi organoleptik yöntemle belirlenen halitozis varlığı açısından S ve G1 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). TÖ Organoleptik değerlendirme sonuçlarına göre halitozis görülme yüzdesi, G1 grubunda sağlıklı gruptan anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0.05$). Tedavi sonrası organoleptik ile tedavi öncesi ve sonrası halimeter değerlerine göre G1 grubunda halitozis görülme yüzdesi sağlıklı gruptan yüksek olmakla birlikte; iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). **(Tablo 4.5)**

Tablo 4.5. Halimeter ve organoleptik yöntemlerle belirlenen halitozis varlığına göre S ve G1 gruplarının karşılaştırılması

		GRUP			
		S	G1	Toplam	
TÖ Organoleptik Değerlendirmeye Göre Halitozis Durumu	Yok	N	19	7	26
		%	63,3	31,8	50,0
	Var	N	11	15	26
		%	36,7	68,2	50,0
Toplam	N	30	22	52	
		%	100,0	100,0	100,0
p=0,025					
		S	G1	Toplam	
TS Organoleptik Değerlendirmeye Göre Halitozis Durumu	Yok	N	19	13	32
		%	63,3	59,1	61,5
	Var	N	11	9	20
		%	36,7	40,9	38,5
Toplam	N	30	22	52	
		%	100,0	100,0	100,0
p=0,756					
		S	G1	Toplam	
TÖ Halimeter Ölçümüne Göre Halitozis Durumu	Yok	N	20	10	30
		%	66,7	45,5	57,7
	Var	N	10	12	22
		%	33,3	54,5	42,3
Toplam	N	30	22	52	
		%	100,0	100,0	100,0
p=0,126					
		S	G1	Toplam	
TS Halimeter Ölçümüne Göre Halitozis Durumu	Yok	N	20	14	34
		%	66,7	63,6	65,4
	Var	N	10	8	18
		%	33,3	36,4	34,6
Toplam	N	30	22	52	
		%	100,0	100,0	100,0
p=0,820					

Sağlıklı ve G2 grupları arasında, hem organoleptik değerlendirme hem de halimeter ölçümlerine göre, halitozis varlığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (**Tablo 4.6**)

Tablo 4.6. Halimeter ve organoleptik yöntemlerle belirlenen halitozis varlığına göre S ve G2 gruplarının karşılaştırılması

		GRUP			
			S	G2	Toplam
TÖ Organoleptik Değerlendirmeye Göre Halitozis Durumu	Yok	N	19	15	34
		%	63,3	68,2	65,4
	Var	N	11	7	18
		%	36,7	31,8	34,6
	Toplam	N	30	22	52
		%	100,0	100,0	100,0
			p=0,717		
			S	G2	Toplam
TS Organoleptik Değerlendirmeye Göre Halitozis Durumu	Yok	N	19	13	32
		%	63,3	59,1	61,5
	Var	N	11	9	20
		%	36,7	40,9	38,5
	Toplam	N	30	22	52
		%	100,0	100,0	100,0
			p=0,756		
			S	G2	Toplam
TÖ Halimeter Ölçümüne Göre Halitozis Durumu	Yok	N	20	17	37
		%	66,7	77,3	71,2
	Var	N	10	5	15
		%	33,3	22,7	28,8
	Toplam	N	30	22	52
		%	100,0	100,0	100,0
			p=0,404		
			S	G2	Toplam
TS Halimeter Ölçümüne Göre Halitozis Durumu	Yok	N	20	14	34
		%	66,7	63,6	65,4
	Var	N	10	8	18
		%	33,3	36,4	34,6
	Toplam	N	30	22	52
		%	100,0	100,0	100,0
			p=0,820		

G1 ve G2 grupları arasında TÖ halimeter ve organoleptik değerlendirmeye göre, halitozis varlığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmaktadı (p<0,05). G1 grubunda tedavi öncesi halitozis bulunma yüzdesi, hem halimeter ölçümü hem de organoleptik değerlendirmeye göre G2 grubundan anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,05). Tedavi sonrası halitozis varlığı açısından G1 ve G2 grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemektedir (p>0,05). (**Tablo 4.7**)

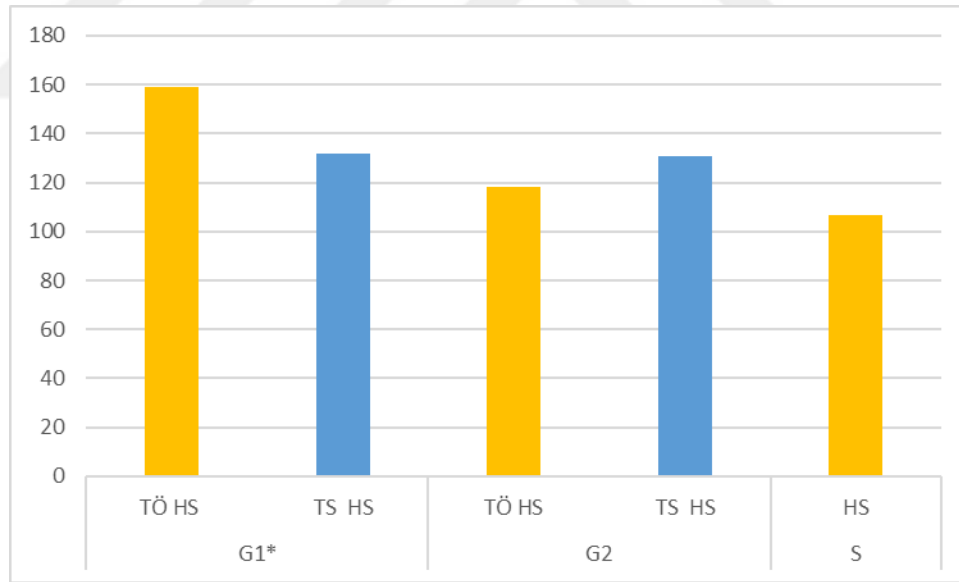


Tablo 4.7. Halimeter ve organoleptik yöntemlerle belirlenen halitozis varlığına göre G1 ve G2 gruplarının karşılaştırılması

		GRUP			
			G1	G2	Toplam
TÖ Organoleptik Değerlendirmeye Göre Halitozis Durumu	Yok	N	7	15	22
		%	31,8	68,2	50,0
	Var	N	15	7	22
		%	68,2	31,8	50,0
	Toplam	N	22	22	44
		%	100,0	100,0	100,0
p=0,016*					
			G1	G2	Toplam
TS Organoleptik Değerlendirmeye Göre Halitozis Durumu	Yok	N	13	13	26
		%	59,1	59,1	59,1
	Var	N	9	9	18
		%	40,9	40,9	40,9
	Toplam	N	22	22	44
		%	100,0	100,0	100,0
p=1,000					
			G1	G2	Toplam
TÖ Halimeter Ölçümüne Göre Halitozis Durumu	Yok	N	10	17	27
		%	45,5	77,3	61,4
	Var	N	12	5	17
		%	54,5	22,7	38,6
	Toplam	N	22	22	44
		%	100,0	100,0	100,0
p=0,030*					
			G1	G2	Toplam
TS Halimeter Ölçümüne Göre Halitozis Durumu	Yok	N	14	14	28
		%	63,6	63,6	63,6
	Var	N	8	8	16
		%	36,4	36,4	36,4
	Toplam	N	22	22	44
		%	100,0	100,0	100,0
p=1,000					

G1 grubunun tedavi öncesi ve sonrası halitozis düzeyleri arasında, medyanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$) (**Şekil 4.2**).

Buna göre organoleptik skor ve halimeter ölçümlerinin tedavi sonrası medyanları, tedavi öncesi medyanlarına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (**Tablo 4.8**). G2 grubunda ise halimeter değerlerinin ortalaması tedavi sonrası azalmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (**Tablo 4.9**) Halitozis düzeyi ile dil kaplanma skoru arasında, kontrol grubu ve G1 grubu tedavi öncesi değerlerine göre pozitif yönde güçlü; G1 grubunun periodontal tedaviden sonraki değerlerine göre de pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$) (**Bkz. Ek 1 ve Ek 2**). G2 grubunda halitozis düzeyi ile dil kaplanması arasındaki ilişki, hem tedavi öncesi hem de sonrasında pozitif yönde güçlü korelasyon göstermektedir ($p<0,05$) (**Bkz. Ek 3 ve Ek 4**)



Şekil 4.2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası halitozis düzeylerinin medyanlarına göre karşılaştırılması (* $p<0,05$).

Tablo 4.8. G1 grubunun tedavi öncesi ve sonrası klinik ve immünolojik ölçüm değerleri arasındaki farkların incelenmesi

	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p
TÖ Dil Kaplanması	22	6,41	6,50	2,00 - 9,00	2,039	<0,05*
TS Dil Kaplanması	22	4,68	5,00	1,00 - 7,00	1,585	
TÖ Organoleptik Skor	22	2,45	2,50	0,00 - 5,00	1,371	<0,05*
TS Organoleptik Skor	22	1,73	1,00	0,00 - 5,00	1,352	
TÖ Halimeter Skor	22	198,55	159,00	50,00 - 632,00	130,678	<0,05*
TS Halimeter Skor	22	145,50	132,00	42,00 - 319,00	59,794	
TÖ SD	22	1,75	1,68	1,30 - 2,25	0,329	<0,05*
TS SD	22	1,62	1,48	1,27 - 2,13	0,324	
TÖ Pİ	22	1,20	1,13	0,30 - 2,30	0,577	<0,05*
TS Pİ	22	0,98	0,90	0,00 - 1,87	0,507	
TÖ Gİ	22	1,00	0,87	0,08 - 2,38	0,619	<0,05*
TS Gİ	22	0,20	0,18	0,00 - 0,63	0,212	
TÖ SK	22	55,36	54,03	11,50 - 100,00	29,254	<0,05*
TS SK	22	5,10	3,57	0,00 - 20,68	6,208	
TÖ DOS Hacmi	22	1,73	1,87	0,44 - 3,59	0,775	<0,05*
TS DOS Hacmi	22	0,98	0,93	0,25 - 1,99	0,474	
TÖ GM-CSF	22	6501,52	4801,81	0,17 - 46895,28	10171,563	0,211
TS GM-CSF	22	8857,15	5949,56	0,17 - 63482,66	13799,571	
TÖ IFN- γ	22	827,79	1015,10	4,88 - 2098,98	595,226	0,737
TS IFN- γ	22	912,92	1019,30	4,88 - 2098,98	729,224	
TÖ IL-10	22	307,31	162,30	0,03 - 1215,52	368,415	0,231
TS IL-10	22	189,20	177,62	0,03 - 869,40	213,195	
TÖ IL-1 β	22	24389,36	20000,00	2,62 - 55171,76	24819,921	<0,05*
TS IL-1 β	22	730,79	301,76	2,62 - 3699,45	1061,937	
TÖ IL-2	22	1414,26	1682,63	0,61 - 5886,52	1433,348	0,841
TS IL-2	22	1585,92	1682,63	0,61 - 4120,93	1390,843	
TÖ IL-4	22	485,47	0,44	0,21 - 1972,44	614,728	0,191
TS IL-4	22	609,82	587,58	0,21 - 1412,44	434,454	
TÖ IL-5	22	1181,06	1550,77	0,16 - 2838,89	1076,944	0,379
TS IL-5	22	1429,98	1550,77	0,16 - 5893,62	1416,978	
TÖ IL-6	22	2642,41	1056,70	0,10 - 20000,00	4823,511	0,357
TS IL-6	22	1170,90	696,00	0,10 - 10000,00	2072,001	
TÖ IL-8	22	1935,76	405,94	0,00 - 20000,00	4308,929	<0,05*
TS IL-8	22	486,56	280,02	0,00 - 2228,45	606,061	
TÖ TNF- α	22	3500,93	671,07	290,47 - 20000,00	6764,149	0,322
TS TNF- α	22	2408,72	570,81	237,24 - 20000,00	5702,100	

Tablo 4.9. G2 grubunun tedavi öncesi ve sonrası ölçüm değerleri arasındaki farkların incelenmesi

	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p
TÖ Dil Kaplanması	22	4,86	5,00	1,00 - 9,00	1,959	0,660
TS Dil Kaplanması	22	4,95	5,00	1,00 - 8,00	1,963	
TÖ Organoleptik Skor	22	1,45	1,00	0,00 - 5,00	1,299	0,446
TS Organoleptik Skor	22	1,64	1,00	0,00 - 4,00	1,465	
TÖ Halimeter Skor	22	137,50	118,00	17,00 - 473,00	100,199	0,876
TS Halimeter Skor	22	128,55	131,00	22,00 - 244,00	67,553	
TÖ SD	22	1,52	1,48	1,10 - 2,03	0,285	<0,05*
TS SD	22	1,43	1,35	1,03 - 2,14	0,329	
TÖ Pİ	22	0,62	0,44	0,14 - 2,20	0,482	<0,05*
TS Pİ	22	0,52	0,37	0,00 - 1,31	0,436	
TÖ Gİ	22	0,53	0,42	0,03 - 1,90	0,456	<0,05*
TS Gİ	22	0,36	0,29	0,00 - 1,38	0,334	
TÖ SK	22	44,68	35,10	7,14 - 100,00	33,162	<0,05*
TS SK	22	7,33	5,33	0,00 - 31,03	8,763	
TÖ DOS Hacmi	22	1,80	1,61	1,13 - 3,87	0,671	<0,05*
TS DOS Hacmi	22	1,00	0,97	0,58 - 1,69	0,323	
TÖ GM-CSF	22	7891,88	7696,18	0,17 - 29295,90	7449,120	0,940
TS GM-CSF	22	13420,32	7410,20	0,17 - 88742,15	20379,635	
TÖ IFN-γ	22	969,63	1113,75	4,88 - 1606,03	533,641	0,434
TS IFN-γ	22	1148,88	1279,97	4,88 - 2098,98	830,374	
TÖ IL-10	22	310,07	239,45	0,03 - 1863,79	391,257	<0,05*
TS IL-10	22	147,28	90,01	0,03 - 684,53	179,489	
TÖ IL-1β	22	12385,94	340,90	2,62 - 55171,76	21436,149	0,614
TS IL-1β	22	3726,17	461,63	2,62 - 55171,76	11598,383	
TÖ IL-2	22	1762,65	1845,45	0,61 - 4120,93	1207,607	0,385
TS IL-2	22	2334,62	2195,74	0,61 - 7523,17	2116,564	
TÖ IL-4	22	417,95	549,81	0,24 - 971,33	404,148	<0,05*
TS IL-4	22	830,63	802,05	0,21 - 1972,44	565,358	
TÖ IL-5	22	1379,83	1550,77	0,16 - 2838,89	826,693	0,616
TS IL-5	22	1572,16	1979,23	0,16 - 3747,84	1232,158	
TÖ IL-6	22	1273,45	964,18	0,10 - 10000,00	2004,250	0,639
TS IL-6	22	879,80	898,70	0,10 - 1968,30	651,520	
TÖ IL-8	22	1045,09	306,15	0,00 - 9800,12	2232,989	0,088
TS IL-8	22	1245,45	782,47	29,23 - 10036,27	2070,273	
TÖ TNF-α	22	1613,37	653,15	407,69 - 20000,00	4124,477	0,709
TS TNF-α	22	1637,39	714,18	372,79 - 20000,00	4112,412	

Kontrol grubu ile gingivitis hastalarının (G1 ve G2) tedavi öncesi halimeter ölçümleri ve dil kaplanma skorları karşılaştırılmıştır. Buna göre gingivitis hastalarında dil kaplanma miktarının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Halimeter ölçüm değerlerinin ise gingivitis hastalarında, sağlıklı gruba göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Gingivitis hastarı (G1+G2) ve kontrol grubunun TÖ dil kaplanması ve Halimeter ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p
Dil Kaplanması	S	30	3,93	4,00	0,00 - 11,00	2,840	0,004*
	G	44	5,64	6,00	1,00 - 9,00	2,125	
Halimeter (ppb)	S	30	120,67	106,50	36,00 - 305,00	67,560	0,066
	G	44	168,02	128,50	17,00 - 632,00	119,148	

*:p<0,01

Grupların tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerinde halimeter ile organoleptik değerlendirme pozitif yönde güçlü korelasyon göstermektedir ($p<0,05$). G1 grubunda tedavi öncesi halitozis düzeyi ile Pİ, Gİ ve dil kaplanma değerleri arasında pozitif yönde yüksek dereceli; tedavi sonrasında ise pozitif yönde orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). G2 grubunda tedavi öncesi ve sonrası halitozis düzeyi ile Pİ ve dil kaplanması arasında pozitif yönde yüksek; Gİ ile pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır ($p<0,05$). G2 grubunun tedavi sonrası ölçümlerine göre halitozis düzeyi ile GM-CSF ve IL-2 değerleri arasında negatif yönde orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). Hem G1 hem de G2 grubunda, TÖ-TS halimeter ve TÖ-TS organoleptik skor farkları (fark değerleri) arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$) (**Bkz. Ek 5 ve Ek 6**) G1 grubunda tedavi öncesi ve sonrası fark değerlerine göre halitozis düzeyi, dil kaplanması, Pİ ve Gİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). G2 grubunun halitozis düzeyi ve dil kaplanma değerlerinde, tedavi sonrası görülen değişim miktarları (fark değerleri) arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).

4.2. Dil Kaplanması ve Periodontal Durum

Gruplar arasında (S, G1, G2) tedavi öncesi dil kaplanması, SD, Pİ, Gİ ve SK ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Buna göre, G1 grubu SD medyanı S grubuna göre, G1 grubu Pİ medyanı S ve G2 gruplarına göre, G1 ve G2 gruplarının Gİ ve SK medyanları S grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Gruplar arasında tedavi öncesi dil kaplanması ve periodontal durum ilişkilerinin incelenmesi

	Grup	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p	Fark
Dil Kaplanması	1)S	30	3,93	4,00	0,00 - 11,00	2,840		
	2)G1	22	6,41	6,50	2,00 - 9,00	2,039	<0,05*	2>1
	3)G2	22	4,86	5,00	1,00 - 9,00	1,959		
SD	1)S	30	1,36	1,36	1,12 - 1,64	0,126		
	2)G1	22	1,75	1,68	1,27 - 2,13	0,329	<0,05*	2>1
	3)G2	22	1,52	1,48	1,03 - 2,14	0,285		
Pİ	1)S	30	0,54	0,51	0,15 - 1,74	0,317		
	2)G1	22	1,20	1,13	0,30 - 2,30	0,577	<0,05*	2>1,3
	3)G2	22	0,62	0,44	0,14 - 2,20	0,482		
Gİ	1)S	30	0,09	0,08	0,00 - 0,21	0,064		
	2)G1	22	1,00	0,87	0,08 - 2,38	0,619	<0,05*	3,2>1
	3)G2	22	0,53	0,42	0,03 - 1,90	0,456		
SK	1)S	30	0,00	0,00	0,00 - 0,00	0,000		
	2)G1	22	55,36	54,03	11,50 - 100,00	29,254	<0,05*	2,3>1
	3)G2	22	44,68	35,10	7,14 - 100,00	33,162		

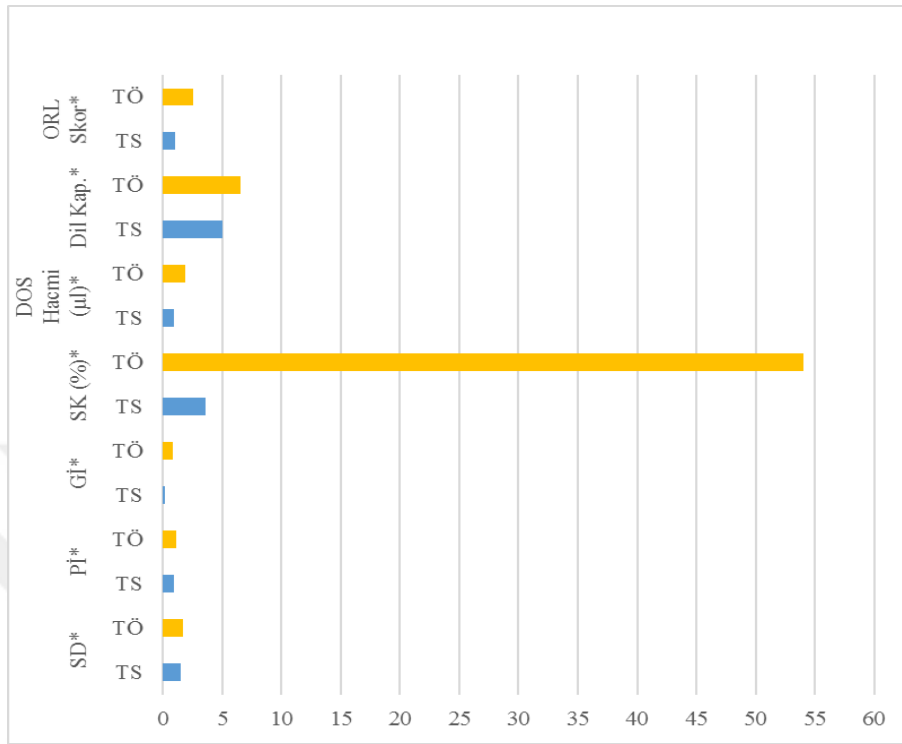
Periodontal tedaviden sonra dil kaplanma ortalamaları $G2>G1>S$ olmakla birlikte; gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Periodontal tedaviden sonra yapılan ölçümlere göre G1 grubu SD medyanının, sağlıklı gruptan anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Aynı şekilde, G1 grubu Pİ medyanı sağlıklı ve G2 grubuna göre; G2 grubu Gİ medyanı sağlıklı gruba göre; G1 ve G2 grubu SK medyanı ise sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Gruplar arasında tedavi sonrası dil kaplanması ve periodontal durum farklarının incelenmesi

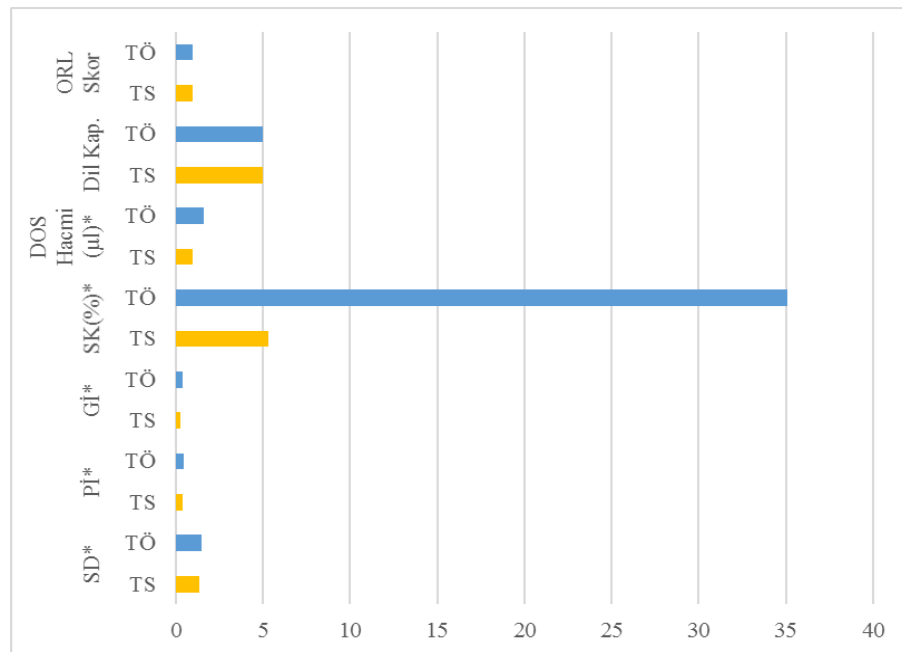
	Grup	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p	Fark
Dil Kaplanması	1)S	30	3,93	4,00	0,00 - 11,00	2,840	0,154	-
	2)G1	22	4,68	5,00	1,00 - 7,00	1,585		
	3)G2	22	4,95	5,00	1,00 - 8,00	1,963		
SD	1)S	30	1,36	1,36	1,12 - 1,64	0,126	<0,05*	2>1
	2)G1	22	1,62	1,48	1,27 - 2,13	0,324		
	3)G2	22	1,43	1,35	1,03 - 2,14	0,329		
Pİ	1)S	30	0,54	0,51	0,15 - 1,74	0,317	<0,05*	2>1,3
	2)G1	22	0,98	0,90	0,00 - 1,87	0,507		
	3)G2	22	0,52	0,37	0,00 - 1,31	0,436		
Gİ	1)S	30	0,09	0,08	0,00 - 0,21	0,064	<0,05*	3>1
	2)G1	22	0,20	0,18	0,00 - 0,63	0,212		
	3)G2	22	0,36	0,29	0,00 - 1,38	0,334		
SK	1)S	30	0,00	0,00	0,00 - 0,00	0,000	<0,05*	2,3>1
	2)G1	22	5,10	3,57	0,00 - 20,68	6,208		
	3)G2	22	7,33	5,33	0,00 - 31,03	8,763		

G1 ve G2 gruplarında tedavi öncesi dil kaplanma skoru ile Pİ arasında pozitif yönde güçlü; Gİ ile arasında ise orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). Ayrıca G2 grubunda dil kaplanması ile SD arasında pozitif yönde orta dereceli bir ilişki vardır ($p<0,05$). Periodontal tedaviden sonra G1 grubu dil kaplanma skoru ile Pİ arasında pozitif yönde orta dereceli; G2 grubunda ise dil kaplanma ile Pİ, Gİ ve SD değerleri arasında pozitif yönde orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).

Her iki gingivitis grubunda (G1 ve G2) periodontal tedaviden 1 hafta sonra SD, Pİ, Gİ ve SK değerlerinin belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu değişkenlerin tedavi sonrası medyanları tedavi öncesi medyanlarına göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0,05$) (Şekil 4.3 ve 4.4). G1 grubunda tedavi sonrası dil kaplanma miktarı anlamlı derecede azalmakla birlikte, G2 grubunda tedavi öncesi ve sonrası dil kaplanma miktarı açısından anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).



Şekil 4.3. G1 grubundaki değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri (*p<0,05).



Şekil 4.4. G2 grubundaki değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri (*p<0,05).

G1 grubunda tedavi sonrası SK yüzdesinin, G2 grubunda ise Gİ değerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). G1 grubunun tedavi öncesi ölçümlerine göre Pİ ile Gİ değerleri arasında pozitif yönde ve yüksek dereceli; SD ile Gİ ölçümleri arasında pozitif yönde ve orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). Periodontal tedaviden sonra ise G1 grubunun Pİ ile Gİ skorları arasında pozitif yönde orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). G2 grubunun başlangıç ölçümlerine göre Gİ ile SD ve Pİ değerleri arasında pozitif yönde orta dereceli; SD ile SK arasında negatif yönde orta dereceli ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). G2 grubu tedavi sonrası ölçümlerine göre Pİ ile Gİ ve SK ile DOS hacmi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon vardır ($p<0,05$). G1 grubu TÖ ve TS ölçüm değerleri arasındaki farklılara (TÖ-TS fark değeri) göre; SD ile IL-10 arasında negatif yönde orta düzeyde; Pİ ile Gİ arasında pozitif yönde, IL-10 ve IL-5 ile negatif yönde orta düzeyde; Gİ ile IFN- γ arasında negatif yönde orta düzeyde, SK ile GM-CSF ve IL-6 arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). G2 grubu TÖ ve TS fark değerlerinin karşılaştırılmasına göre SD ile IL-6 arasında pozitif yönde orta düzeyde; Gİ ile IFN- γ , IL-2, IL-5 ve IL-6 arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

4.3. DOS Hacmi ve Sitokin Düzeyleri

Gruplar arasında (S, G1, G2) başlangıç ölçümlerine göre DOS hacmi, IL-1 β ve IL-4 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p<0,05$). G1 ve G2 grubunun DOS hacmi medyanı sağlıklı gruba göre, G1 grubunun IL-1 β medyanı G2 grubuna göre ve sağlıklı grubun IL-4 medyanı G1 ve G2 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. Tedavi öncesi DOS sitokin düzeyleri açısından gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Grup	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p	Fark
DOS Hacmi (μl)	1)S	30	0,95	0,85	0,36 - 2,89	0,469	<0,05*	2,3>1
	2)G1	22	1,73	1,87	0,44 - 3,59	0,775		
	3)G2	22	1,80	1,61	1,13 - 3,87	0,671		
GM-CSF	1)S	30	12381,38	6796,30	0,69 - 92561,04	18191,686	0,268	-
	2)G1	22	6501,52	4801,81	0,17 - 46895,28	10171,563		
	3)G2	22	7891,88	7696,18	0,17 - 29295,90	7449,120		
IFN-γ	1)S	30	2026,30	1148,48	21,59 - 30254,34	5364,970	0,221	-
	2)G1	22	827,79	1015,10	4,88 - 2098,98	595,226		
	3)G2	22	969,63	1113,75	4,88 - 1606,03	533,641		
IL-10	1)S	30	152,32	132,77	0,03 - 403,04	129,319	0,21	-
	2)G1	22	307,31	162,30	0,03 - 1215,52	368,415		
	3)G2	22	310,07	239,45	0,03 - 1863,79	391,257		
IL-1β	1)S	30	5824,14	429,11	208,87 - 55171,76	14306,083	<0,05*	2>3
	2)G1	22	24389,36	20000,00	2,62 - 55171,76	24819,921		
	3)G2	22	12385,94	340,90	2,62 - 55171,76	21436,149		
IL-2	1)S	30	2365,61	1904,40	30,05 - 10478,39	2285,567	0,235	-
	2)G1	22	1414,26	1682,63	0,61 - 5886,52	1433,348		
	3)G2	22	1762,65	1845,45	0,61 - 4120,93	1207,607		
IL-4	1)S	30	889,24	811,70	127,80 - 1972,44	481,008	<0,05*	1>3,2
	2)G1	22	485,47	0,44	0,21 - 1972,44	614,728		
	3)G2	22	417,95	549,81	0,24 - 971,33	404,148		
IL-5	1)S	30	1965,38	1979,23	0,16 - 5893,62	1666,747	0,134	-
	2)G1	22	1181,06	1550,77	0,16 - 2838,89	1076,944		
	3)G2	22	1379,83	1550,77	0,16 - 2838,89	826,693		
IL-6	1)S	30	1011,43	999,48	18,58 - 2400,89	680,439	0,967	-
	2)G1	22	2642,41	1056,70	0,10 - 20000,00	4823,511		
	3)G2	22	1273,45	964,18	0,10 - 10000,00	2004,250		
IL-8	1)S	30	1335,65	409,62	156,25 - 10036,27	2462,080	0,238	-
	2)G1	22	1935,76	405,94	0,00 - 20000,00	4308,929		
	3)G2	22	1045,09	306,15	0,00 - 9800,12	2232,989		
TNF-α	1)S	30	1492,97	653,15	322,21 - 20000,00	3538,845	0,802	-
	2)G1	22	3500,93	671,07	290,47 - 20000,00	6764,149		
	3)G2	22	1613,37	653,15	407,69 - 20000,00	4124,477		

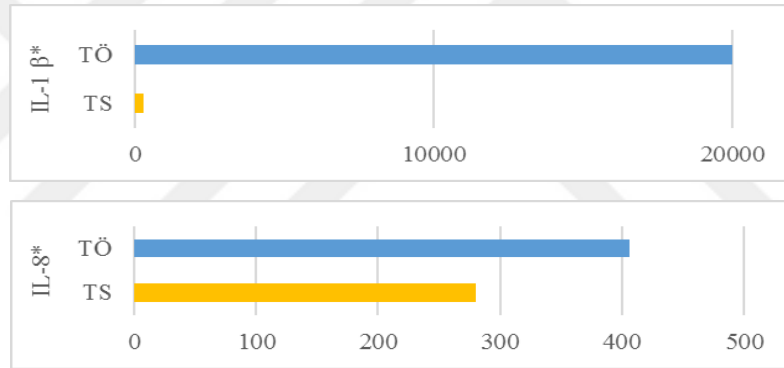
Tedavi sonrası ölçümlerine göre G2 grubu IL-8 medyanı G1 grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tedaviden sonra diğer inflamatuvar değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. Tedavi sonrası DOS sitokin düzeyleri açısından gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi

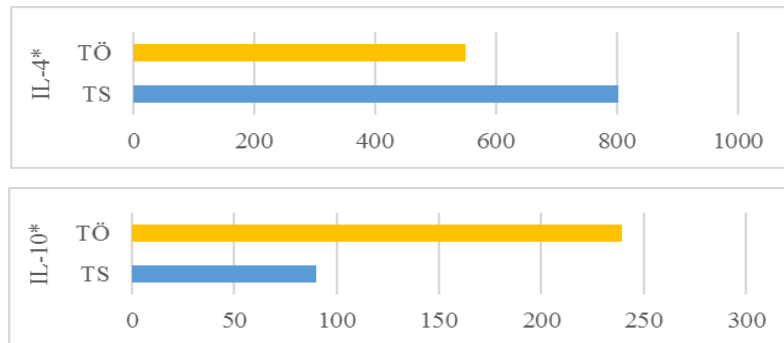
	Grup	N	Ortalama	Medyan	Min. - Mak.	SS	p	Fark
DOS Hacmi (μl)	1)S	30	0,95	0,85	0,36 - 2,89	0,469	0,582	-
	2)G1	22	0,98	0,93	0,25 - 1,99	0,474		
	3)G2	22	1,00	0,97	0,58 - 1,69	0,323		
GM-CSF	1)S	30	12381,38	6796,30	0,69 - 92561,04	18191,686	0,573	-
	2)G1	22	8857,15	5949,56	0,17 - 63482,66	13799,571		
	3)G2	22	13420,32	7410,20	0,17 - 88742,15	20379,635		
IFN-γ	1)S	30	2026,30	1148,48	21,59 - 30254,34	5364,970	0,446	-
	2)G1	22	912,92	1019,30	4,88 - 2098,98	729,224		
	3)G2	22	1148,88	1279,97	4,88 - 2098,98	830,374		
IL-10	1)S	30	152,32	132,77	0,03 - 403,04	129,319	0,742	-
	2)G1	22	189,20	177,62	0,03 - 869,40	213,195		
	3)G2	22	147,28	90,01	0,03 - 684,53	179,489		
IL-1β	1)S	30	5824,14	429,11	208,87 - 55171,76	14306,083	0,062	-
	2)G1	22	730,79	301,76	2,62 - 3699,45	1061,937		
	3)G2	22	3726,17	461,63	2,62 - 55171,76	11598,383		
IL-2	1)S	30	2365,61	1904,40	30,05 - 10478,39	2285,567	0,296	-
	2)G1	22	1585,92	1682,63	0,61 - 4120,93	1390,843		
	3)G2	22	2334,62	2195,74	0,61 - 7523,17	2116,564		
IL-4	1)S	30	889,24	811,70	127,80 - 1972,44	481,008	0,161	-
	2)G1	22	609,82	587,58	0,21 - 1412,44	434,454		
	3)G2	22	830,63	802,05	0,21 - 1972,44	565,358		
IL-5	1)S	30	1965,38	1979,23	0,16 - 5893,62	1666,747	0,402	-
	2)G1	22	1429,98	1550,77	0,16 - 5893,62	1416,978		
	3)G2	22	1572,16	1979,23	0,16 - 3747,84	1232,158		
IL-6	1)S	30	1011,43	999,48	18,58 - 2400,89	680,439	0,555	-
	2)G1	22	1170,90	696,00	0,10 - 10000,00	2072,001		
	3)G2	22	879,80	898,70	0,10 - 1968,30	651,520		
IL-8	1)S	30	1335,65	409,62	156,25 - 10036,27	2462,080	$p<0,05^*$	3>2
	2)G1	22	486,56	280,02	0,00 - 2228,45	606,061		
	3)G2	22	1245,45	782,47	29,23 - 10036,27	2070,273		
TNF-α	1)S	30	1492,97	653,15	322,21 - 20000,00	3538,845	0,394	-
	2)G1	22	2408,72	570,81	237,24 - 20000,00	5702,100		
	3)G2	22	1637,39	714,18	372,79 - 20000,00	4112,412		

Mann Whitney U analiz sonuçlarına göre TÖ IL-1 β ve IL-8 düzeyleri G1 grubunda sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bununla birlikte, periodontal tedaviden sonra yapılan IL-1 β ölçümlerinde, G2 grubu değerlerinin G1'den daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

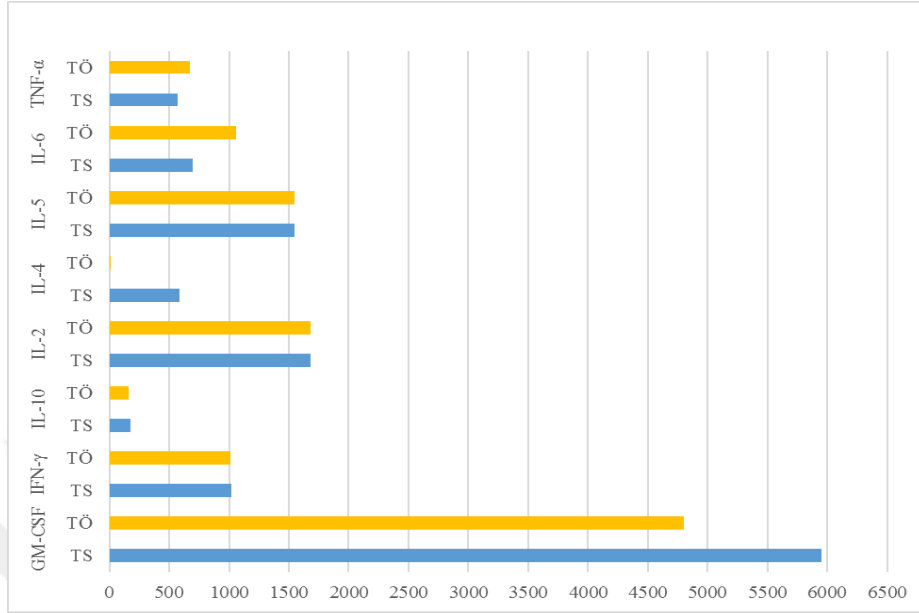
Periodontal tedaviden sonra G1 grubu DOS hacmi, IL-1 β ve IL-8 değerlerinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($p<0,05$) (**Şekil 4.5**). G2 grubunda ise tedaviden sonra DOS hacmi ve IL-10 değerleri azalmakla beraber; IL-4 konsantrasyonu artmaktadır ($p<0,05$) (**Şekil 4.6**). Bununla birlikte, her iki grupta (G1 ve G2) diğer sitokinlerin başlangıç ve tedavi sonrası konsantrasyonları arasında medyan değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (**Şekil 4.7 ve 4.8**).



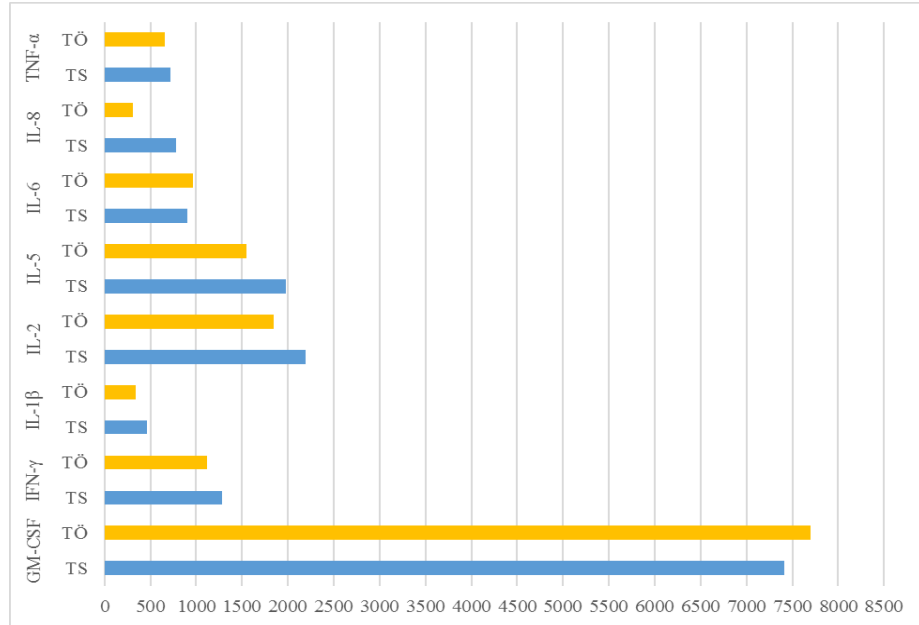
Şekil 4.5. G1 grubunun TÖ ve TS DOS IL-1 β ve IL-8 konsantrasyonları (* $p<0,05$)



Şekil 4.6. G2 grubunun TÖ ve TS DOS IL-4 ve IL-10 konsantrasyon değerleri (* $p<0,05$)



Şekil 4.7. G1 grubunun tedavi öncesi ve sonrası DOS sitokin düzeyleri (pg/μl)
($p>0,05$).



Şekil 4.8. G2 grubunun tedavi öncesi ve sonrası DOS sitokin düzeyleri (pg/μl)
($p>0,05$).

G1 grubunun başlangıç ve tedavi, G2 grubunun ise başlangıç sitokin ölçümleri ile bireylerin cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bununla birlikte TS G2 grubunun TNF- α ölçüm medyanı kadınlarda erkeklere göre, DOS hacmi ve IL-10 değerleri ise erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$).

G1 grubunun başlangıç sitokin ölçümlerine göre GM-CSF ölçümü ile IFN- γ , IL-2 ve IL-5 arasında pozitif yönde yüksek, IL-10, IL-4 ve IL-6 arasında pozitif yönde orta dereceli; IFN- γ ölçümü ile IL-2 ve IL-5 arasında pozitif yönde yüksek, IL-10, IL-4 ve IL-6 arasında pozitif yönde orta dereceli; IL-10 ölçümü ile IL-5 arasında pozitif yönde yüksek, IL-1 β , IL-2, IL-4 ve IL-6 arasında pozitif yönlü orta derecede, TNF- α ile negatif yönlü orta derecede; IL-2 ile IL-4 ve IL-6 arasında pozitif yönlü orta derecede, IL-5 ile yüksek derecede; IL-4 ile IL-5 arasında pozitif yönde orta derecede ve IL-5 ile IL-6 arasında ise pozitif yönde orta derecede anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

G1 grubu tedavi sonrası ölçümlerine göre DOS hacmi ile IL-10 arasında pozitif yönlü orta derecede; GM-CSF ölçümü ile IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6 arasında pozitif yönlü yüksek, IL-10 ile arasında pozitif yönlü orta derecede; IFN- γ ölçümü ile IL-10, IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6 arasında pozitif yönlü yüksek derecede; IL-10 ölçümü ile IL-2, IL-4, ve IL-6 arasında pozitif yönlü orta derecede, IL-5 ile arasında pozitif yönlü yüksek derecede; IL-1 β ile IL-8 arasında pozitif yönlü yüksek derecede; IL-2 ile IL-4, IL-5 ve IL-6 arasında, IL-4 ile IL-5 ve IL-6 arasında, IL-5 ile IL-6 arasında pozitif yönlü yüksek derecede korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).

G2 grubu başlangıç ölçümlerine göre DOS hacmi ile IL-4 arasında negatif yönde orta derecede; GM-CSF ölçümü ile IFN- γ , IL-2, ve IL-5 arasında, IFN- γ ölçümü ile IL-2 ve IL-5 arasında, IL-2 ile IL-5 arasında pozitif yönlü yüksek derecede; IL-10 ölçümü ile IL-2 arasında, IL-5 ile IL-6 arasında, IL-8 ile TNF- α arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

G2 grubu tedavi sonrası sitokin konsantrasyonlarına göre GM-CSF ölçümü ile IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6 arasında; IFN- γ ölçümü ile IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6 arasında; IL-2 ile IL-4, IL-5 ve IL-6 arasında; IL-4 ile IL-5 ve IL-6 arasında; IL-5 ile IL-6 arasında pozitif yönlü yüksek derecede; IL-10 ölçümü ile IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6

arasında; IL-6 ile TNF- α arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

G1 grubu tedavi öncesi ve sonrası sitokin konsantrasyon farkına (fark değeri) göre; GM-CSF farkı ile IL-2 farkı arasında pozitif yönde yüksek düzeyde, IFN- γ ve IL-5 farkı ile pozitif yönde orta düzeyde; IFN- γ farkı ile IL-2 ve IL-6 fark değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde; IL-10 farkı ile IL-5 farkı arasında pozitif yönde orta düzeyde, TNF- α farkı ile arasında negatif yönde orta düzeyde; IL-1 β farkı ile IL-2 farkı arasında pozitif yönde orta düzeyde; IL-2 farkı ile IL-5 ve IL-6 farkı arasında pozitif yönde, TNF- α farkı ile arasında negatif yönde orta düzeyde; IL-4 farkı ile TNF- α farkı arasında negatif yönde orta düzeyde ve IL-5 farkı ile TNF- α farkı arasında ise negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

G2 grubu başlangıç ve tedavi sonrası ölçüm fark değerlerine göre DOS hacmi ile IL-10 arasında pozitif, IL-4 ile negatif yönde orta düzeyde; GM-CSF ile IFN- γ , IL-2 ve IL-5 arasında pozitif yönde; IFN- γ ile IL-2 ve IL-5 arasında pozitif yönde yüksek düzeyde; IL-10 ile TNF- α arasında negatif yönde orta düzeyde; IL-2 ile IL-5 ve IL-6 arasında pozitif yönde yüksek düzeyde, IL-4 ile pozitif yönde orta düzeyde; IL-4 ile IL-5 ve IL-6 arasında pozitif yönde orta düzeyde; IL-5 ile IL-6 arasında, IL-6 ile TNF- α arasında pozitif yönde orta düzeyde; IL-8 ile TNF- α arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Halitosis nefesteki kötü kokuyu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (78). Oral kavitede bulunan mikroorganizmaların proteolitik aktiviteleri sonucunda oluşan uçucu sülfür bileşikleri (USB), halitozise neden olan başlıca etkendir (2). Ağız içi kaynaklı USB üretimi oral kavitede bulunan retantif yüzeylere gıda artığı ve bakteriyel plağın tutunmasıyla oluşan anaerobik ekosistem nedeniyle meydana gelir (20). Dil dorsumu oral kavitede en geniş yüzeye sahip yapıdır ve üzerinde yer alan papiller, yüksek oranda bakteri kolonizasyonuna olanak sağlar. Dil kaplanması, dökülen epitel ve kan hücreleri, yemek artığı ve oral bakterilerin yer aldığı bir biyofilm tabakasından oluşur (168). Dil kaplanmasında bulunan mikroorganizmaların büyük kısmı, subgingival plakta da yer alan, periodontopatojen özellikte ve yüksek oranda USB üretimine neden olan bakterilerdir (26, 105, 169-172). Dil kaplanması miktarı ve bakteriyel içeriği ile halitosis düzeyi arasında güçlü korelasyon olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (173-177). Bu çalışmalarla uyumlu sonuçlara sahip araştırmamızda, dil kaplanması ile halitosis düzeyi arasında pozitif yönde güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca, gingivitis hastalarında tedavi öncesi ve sonrası fark değerlerine göre dil kaplanması ve halitosis düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Kamaraj ve diğ. (172) organoleptik ölçüm ile dil kaplanmasının miktarı ve mikrobiyal profili (*F.nucleatum*, *P.gingivalis*, *T. forsythia*) arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda halitosis düzeyini belirlemek için, organoleptik değerlendirme ve sülfür monitör (Halimeter) ölçümü olmak üzere iki yöntem kullanılmıştır. Her iki yöntem arasında güçlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Araştırmamızla benzer sonuçlar bildiren çalışmalar olmakla birlikte (174, 177, 178); organoleptik değerlendirme ve Halimeter ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (97, 179).

Lu ve diğ. (177) USB düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde, araştırmamızda halitosis düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Bunun yanı sıra,

2672 kişiyle yapılan bir halitozis çalışmasında, USB değeri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığı; ama farklı yaş gruplarında halitozis düzeyinin anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir (176). Quirynen ve diğ. (178) ise hem organoleptik hem de halimeter ölçümlerini erkeklerde kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Daha önce yapılan bir araştırmada, halitozis düzeyinin erkek cinsiyet, ileri yaş ve düşük eğitim ile belirgin oranda artış gösterdiği bildirilmiştir (180). Bizim araştırma sonuçlarımıza göre; yaş, cinsiyet ve eğitim durumu ile halitozis düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Araştırma sonuçları arasındaki farklılıklar, çalışma gruplarının farklı coğrafik bölgelerden ve farklı genişlikte olmasından kaynaklanabilir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre, periodontal olarak sağlıklı kişilerde günlük diş fırçalama sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, gingivitis hastalarından daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra, hem kontrol hem test gruplarında günlük ortalama diş fırçalama sayısı ve diş ipi kullanımı ile halitozis düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Aimetti ve diğ. (180)'nin daha geniş bir popülasyonla yaptığı çalışmada ise, düzenli diş fırçalama ve diş ipi kullanımı ile halitozis düzeyinin azaldığı gösterilmiştir.

Dil fırçası veya kazıyıcısı kullanılarak yapılan dil temizliğinin, dil kaplanması miktarı ve halitozis düzeyinin azalmasında etkili olduğunu bildiren pek çok klinik çalışma bulunmaktadır (181-184). Bununla birlikte, dil temizliğinin kronik halitozis üzerine etkisiyle ilgili veriler yetersizdir (181). Ayrıca bir derlemede diş macunu, gargara ve dil kazıyıcı kullanımının halitozisi azaltmasıyla ilgili kanıtların genellikle belirsiz olduğu bildirilmiştir (182). Dil temizleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, diş fırçası ve dil kazıyıcının dil kaplanmasını anlamlı derecede uzaklaştırdığı bununla birlikte; dil kazıyıcının USB üretimini engellemede daha etkili olduğu bulunmuştur (185). Araştırmamızda periodontal tedaviden sonra diş fırçalama ve diş ipi kullanımıyla beraber dil kazıyıcı uygulanan G1 grubunda, dil kaplanması ve halitozis düzeyi anlamlı olarak azalmış ($p<0,05$); G2 grubunda ise halitozis skoru düşüş göstermekle beraber bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma bulgularımızdan farklı olarak, Soares ve diğ.(186)'nin generalize kronik periodontitis hastalarında, dil

temizliği ile antimikrobiyal kullanımını içeren *full-mouth disinfection* ve konvansiyonel periodontal tedavi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, halitozis izerinde *full-mouth disinfection* tedavisinin dil temizliğinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu iki çalışmada değişik sonuçlar bulunması, her iki çalışmadaki hasta populasyonu ve tedavi protokolindeki farklılıktan kaynaklanabilir. Quirynen ve diđ. (187)'nin ileri dizeyde periodontitis hastalarıyla yaptığı bir çalışma, tek seansta gerçekleştirilen “*full-mouth disinfection*” uygulamasının organoleptik iimlerde hızlı ve uzun sfireli duişuş sağladığını giiştermiştir. Yapılan bir diğer çalışmada, oral kavitede anaerobik bakteri sayısının azaltılıp, aerob bakterilerin aynı miktarda kalmasıyla sağlanan mikrobiyal dengenin, USB değerinin duişmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (188). Halitozis ve oral bakteriyel yikiin değerlendirildiği bir araştırmada supragingival profilaksi, oral hijyen işlemleri (diř firalama, diř ipi ve dil kazıyıcı kullanımı) ve gargara kullanımı sonucunda halitozis dizeyinin 1 ve 3 aylık sfirelerde anlamlı dizeyde azaldığı bildirilmiş; bu sonucun dil kaplanması, tikiiriik ve subgingival mikroflorada anaerob bakteri yikiinin azalması ve dil yizeyinde aerob bakteri oranının artmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (189). iÖte yandan, Quirynen ve diđ. (190) dil temizliğinin dil yizeyindeki anaerob ve aerob bakteri sayısını azaltmada inemli bir etkisi olmadığını, bakteriyel yikiitense putrefikasyona uğrayan substrat miktarını azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir. Diř firalama ve dil temizliğinin halitozis izerine etkisini araştıran diğer bir çalışmada, diř firalamayla beraber dil temizliğinin, yalnızca diř firalamaya giişe halitozis ve dil kaplanmasını belirgin miktarda azalttığı giişerilmiştir (191). Ayrıca dil kazıyıcı ile uzaklaştırılan kaplanmanın 2. günde başlangıç dizeyine geri dindiğu bu nedenle, etkin bir dil temizliği için dil kazıyıcının her giiñ dizeyli kullanılması gerektiği ine sfirelmiiştir (192). Bununla birlikte, Amano ve diđ.(193) ratlarla yaptıkları çalışmanın sonucuna giişe, dil firalamanın oluşturduğu mekanik stresin, epitel hiicrelerinde plazma membran biiťunliđini bozduğunu ve onkojenik aktiviteye sahip c-fos protein salınımını indikilediğini bildirmişlerdir. Bu nedenle mekanik dil temizliğinin duişiik kuvvetle ve kontrollii bir şekilde uygulanması, gereksiz doku irritasyonundan kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (81). Ayrıca dil kaplanmasının olmadığı durumlarda dil temizliği yapılmamasının uygun olduğu ileri sfirelmiiştir (81). Araştırmamızda dil

temizliğinin dikkatli bir şekilde nasıl uygulanması konusunda hastalar bilgilendirilmiş ve 1 haftalık kullanımdan sonra eğer kaplanma gözlenmiyorsa dil temizliği yapmamaları konusunda uyarılmışlardır.

Halitozis düzeyi, dişeti inflamasyon şiddeti ve dil kaplanma miktarı ile pozitif korelasyon göstermektedir (180). Ayrıca periodontitis hastalarında kalın dil kaplanması, sağlıklı ve gingivitisli bireylere göre daha fazla görülmektedir (194). Periodontal hastalığı olan bireylerde yapılan bir araştırmada, gingivitis hastalarında dil temizliği ve periodontal tedaviden sonra, periodontal indeks değerlerinin ve halitozis düzeyinin belirgin oranda azaldığını bildirmekle beraber; periodontitis hastalarında halitozis oluşumunun önlenmesi için periodontal tedavinin primer rol oynadığı, dil temizliğinin ise daha az etkili olduğu vurgulanmıştır (160). Çalışmamızda dil kaplanmasının gingivitis hastalarında, periodontal sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Ayrıca halitozis düzeyi de gingivitis hastalarında daha yüksek bulunmuştur (G1: $p<0,05$, G2: $p>0,05$) Apatzidou ve diğ. (104) gingivitis ve periodontitis hastaları ile yaptıkları bir çalışmada, periodontal hastalığın halitozis için risk oluşturduğu ve dil dorsumunun, periodontal durumdan bağımsız olarak, halitozis oluşumunda etkili olduğu sonucuna varmışlardır. USB miktarının incelendiği bir araştırmada, yüksek CH_3SH konsantrasyonuna sahip hastalarda, düşük CH_3SH değerlerine sahip kişilere göre artmış cep derinliği, gingival indeks, kanama indeksi ve dil kaplanması bulunduğu gösterilmiş; dil kaplanmasının halitozise neden olan primer etiyolojik faktör olduğu ve USB oluşumunda periodontal sağlığın hem doğrudan hem de dolaylı etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (195).

Periodontal hastalık şiddetiyle beraber USB konsantrasyonu ve halitozis düzeyinin arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (91, 196). Araştırma bulgularımız bu sonuçlarla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, G1 grubu TÖ halitozis düzeyinin periodontal olarak sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). USB düşük konsantrasyonlarda bile periodontal dokular üzerinde toksik etki göstererek ekstraselüler matriks ve lokal immün yanıtı olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle USB'nin, inflamatuvar periodontal hastalık etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (11, 12). Coli ve diğ. (116) derin cep olan iltihaplı dişeti bölgelerinde,

inflame olmayan sıg gingival sulkus bölgelerine göre daha yüksek oranda USB tespit etmişlerdir. Benzer bir başka çalışmada ≤ 5 mm cep derinliğine sahip diş yüzdesi ile organoleptik ölçüm arasında yüksek korelasyon ve SK ile CH_3SH arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (175). Yine periodontitisli hastalarla yapılan bir çalışmada USB düzeyi ile Pİ ve Gİ arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir ($p > 0,05$) (172). Çalışmamızın sonuçlarına göre de halitozis ile plak indeksi ve gingival indeks değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır ($p < 0,05$). Araştırmamızın sonuçlarını destekleyen bir çalışmada dental plak, sondlamada kanama ve dil kaplanması halitozis oluşumuna neden olduğu ileri sürülmüştür (9). Benzer şekilde Yokoyama ve diğ. (197) halitozis ile dil kaplanması ve plak indeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Diğer taraftan, halitozisi olan hastalarda Pİ ve Gİ değerlerinin, olmayanlara göre yüksek olmakla birlikte, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bir çalışma da bulunmaktadır (196).

Çalışmamız, literatürde halitozis ile DOS sitokin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Araştırmamızın sonuçlarına göre, kontrol grubu ile G1 ve G2 gruplarının tedavi öncesi ölçümlerinde halitozis ile sitokin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Ancak tedaviden sonra G2 grubunun ölçümlerine göre, halitozis düzeyi (Halimeter ve organoleptik değerlendirme) ile GM-CSF ve IL-2 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p < 0,05$).

Araştırmamızın sonuçları dil temizliği ve periodontal tedavinin, dişeti inflamasyonu ile halitozis üzerindeki yararlı etkilerini göstermektedir. Dil temizleyici kullanan ve kullanmayan her iki gingivitis grubunda (G1 ve G2) tedavi sonrası periodontal indeks (SD, Pİ, Gİ, SK) değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p < 0,05$). Guentsch ve diğ. (15)'nin faz 1 periodontal tedavi+OHE+dil kazıyıcı uyguladıkları kronik periodontitis hastalarında, 2 hafta sonra SD, Pİ ve SK değerleri ile halitozis düzeylerinin başlangıç ölçümlerine göre belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Dil temizliği ve diğer oral hijyen yöntemlerinin beraber kullanılmasıyla dental plak oluşumunun azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (100, 198, 199). Bu bulguların aksine, Badersten ve diğ. (200) 4 günlük dil fırçalama ve 4 gün oral hijyen işlemi uygulanmaması arasında dental plak akümüasyonu açısından fark bulunmadığını

bildirmişlerdir. Bu sonucu, plak oluşumunda rol oynayan bakterilerin primer kaynağının dil dorsumu olmayabileceği görüşüyle açıklamışlardır. Aynı çalışmada yalnızca diş fırçalama ile dil temizliği+diş fırçalama grupları arasında da fark bulunmamakla birlikte; uygulanan diş fırçalama tekniğinin plak uzaklaştırmada yetersiz bulunduğu belirtilmiştir (200). Çalışmamızda plak indeksinin dil kazıyıcı kullanan ve kullanmayan her iki gingivitis grubunda anlamlı düzeyde azalması faz 1 periodontal tedavi, etkili diş fırçalama ve diş ipi kullanımıyla açıklanabilir. Ayrıca dil temizleyici kullanmayan G2 grubunda Pİ'nin yanı sıra Gİ'nin de azalması bununla birlikte, halitozis ve inflamatuvar sitokinlerde anlamlı bir değişim görülmemesi dil kaplanmasının ortadan kaldırılmaması nedeniyle olabilir. Roldan ve diğ. (171) dil yüzeyinde yer alan biyofilm tabakasının, *intra oral* halitozis oluşumunu doğrudan etkilediğini ve periodontopatojen bakteriler için potansiyel bir rezervuar olması nedeniyle, periodontal tedavi başarısında önemli bir etkisi olabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda G1 ve G2 gruplarının tedavi öncesi dil kaplanma skoru ile Pİ arasında pozitif yönde güçlü; Gİ ile arasında ise orta dereceli korelasyon olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). G2 grubunda ayrıca dil kaplanması ile SD arasında pozitif yönde orta dereceli bir ilişki vardır ($p<0,05$). Periodontal tedavi sonrasında G1 grubu dil kaplanma skoru ile Pİ arasında pozitif yönde orta dereceli; G2 grubunda ise dil kaplanma skoru ile Pİ, Gİ ve SD arasında pozitif yönde orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). Araştırmamızın dil temizliği ve periodontal inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren bulguları, Faveri ve diğ. (201)'nin periodontal patojenler için önemli bir rezervuar olan dil yüzeyinin, bu bakterilerin diş yüzeyine rekolonizasyonunda etkili olabileceği sonucuna vardıkları çalışmaları ile desteklenmektedir. Ayrıca dil temizliğinin başlangıç plak formasyonunu yavaşlattığını ve diş yüzeylerinde total plak akümülesyonunu azalttığını gösteren bir çalışma bulunmaktadır (198). Araştırmamızın sonuçlarına göre, G1 grubunda tedavi öncesi halitozis düzeyi ile Pİ ve Gİ değerleri arasında pozitif yönde yüksek dereceli; tedavi sonrasında ise pozitif yönde orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). G2 grubunda tedavi öncesi ve sonrası halitozis düzeyi ile Pİ arasında pozitif yönde yüksek; Gİ ile pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır ($p<0,05$). Kronik periodontitis hastalarıyla yapılan bir çalışmada halitozis düzeyi ile plak indeksi ve sondlamada

kanama yüzdesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (184). Farklı hasta populasyonlarıyla gerçekleştirilmekle beraber, bu sonuçlar araştırma bulgularımızla uyumludur.

Periodontal indeksler ile inflamatuvar sitokin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde G1 grubunun tedavi sonrası ölçüm değerlerinde görülen değişim miktarlarına (fark değerlerine) göre, SK ile IL-6 ve GM-CSF arasında; G2 grubunda ise Gİ ile IFN- γ , IL-2, IL-5 ve IL-6 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlenmektedir ($p<0,05$). Bu sonuçlar, literatürde periodontal indeks ve inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi değerlendiren diğer çalışmalarla uyumludur (202-204). G1 grubunun başlangıç ve tedavi sonrasında yapılan ölçümleri arasındaki farka göre anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ile SD ve Pİ arasında da negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

DOS dişeti iltihabında artmakla birlikte, sağlıklı sulkusta mevcut subklinik inflamasyona bağlı olarak bulunur (37). DOS hacminin inflame dişetinde, sağlıklı periodontal dokulara göre daha yüksek olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (205-207). Bu çalışmalarla benzer sonuçlara sahip araştırmamıza göre gingivitis hastalarının toplam DOS hacmi, sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuş ve tedavi sonrasında, başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). G2 grubunun tedavi sonrası ölçümleri de DOS hacmi ve SK arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunduğunu göstermektedir ($p<0,05$). Ertuğrul ve diğ. (202) IL-8, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ile DOS hacmi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmayla benzer şekilde, araştırmamızda G1 grubu IL-8, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ile DOS hacminin tedavi sonrasında değişim miktarları (fark değerleri) arasındaki ilişki bu sonuçlarla uyumlu olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Periodontopatojen bakteri antijenlerine karşı oluşan konak yanıtı nötrofil, makrofaj ve lenfositler gibi immünokompetent hücrelerin periodontal dokularda infiltrasyonunun artması ile pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesine neden olur (208). IL-1 β inflamasyonla ilişkili pek çok genin ekspresyonunu stimüle eder ve dişeti bağ dokusu ile periodontal ligament yıkımında önemli bir mediatördür. IL-8

kemokin olmasının yanı sıra nötrofilleri aktive ederek enzim ve sitokin salınımını indükler (57). Çalışmamızda dil temizleyici kullanan G1 grubunda IL-1 β ve IL-8 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiş ($p<0,05$), G2 grubunda ise belirgin bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). IL-1 β 'nın gingival inflamasyonla ilişkili önemli bir belirteç olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar DOS IL-1 β konsantrasyonunun, dişeti inflamasyon şiddetiyle beraber arttığını ve periodontal tedavi sonrasında da azaldığını bildirmektedir (205, 209, 210). IL-1 β ve TNF- α nötrofillerin hedef dokuya göçünü sağlayan IL-8 sekresyonunu artırır (57). Çalışmamızda kontrol grubu ile G1 ve G2 gruplarının tedavi sonrası DOS sitokin değerlerine göre, IL-8 ile IL-1 β arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). Ayrıca G1 grubunda dil temizlemeyi kapsayan periodontal tedaviden 7 gün sonra DOS IL-1 β ve IL-8'in başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak literatürde DOS, tükürük, serum plazma, dişeti dokusu gibi çeşitli örneklerde tespit edilen IL-1 β , IL-8, TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin dişeti iltihabı ile ilişkili olduğunu ve sağlıklı/tedavi edilmiş periodontal dokularda daha düşük düzeylerde bulunduğunu gösteren birçok araştırma vardır (203, 204, 210-214) Öte yandan, Perozini ve diğ. (215) DOS IL-1 β düzeyinin gingivitis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Türkoğlu ve diğ. (216) de 4 hafta klorheksidinli gargara kullanımı sonrasında DOS IL-8 düzeyi anlamlı olarak azalırken IL-1 β konsantrasyonunda değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir. Araştırmamızın da dahil olduğu bu sonuçlar arasındaki fark; dişetinin durumu, farklı tedavi protokolleri, örnek toplama zamanları gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Literatürde DOS TNF- α düzeyinin, sağlıklı periodonsiyumda periodontal hastalık durumuna göre daha düşük düzeylerde bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (210, 217). Çalışmamızda DOS TNF- α düzeyleri gingivitis hastalarında kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Araştırma sonuçlarımızla uyumlu olarak Kinane ve diğ. (214) serum plazma TNF- α düzeyinin deneysel gingivitis grubunda, kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Kronik gingivitis tedavisinin DOS TNF- α düzeyinde düşüş sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (203, 218). Araştırma sonuçlarımıza göre de G1 grubunda DOS TNF- α konsantrasyonu tedavi sonrasında başlangıç değerine göre düşüş göstermiştir ama fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

IL-6 B lenfosit hücrelerinin farklılaşmasını stimüle eden ve inflame dişeti dokusunda yüksek oranda sentezlenerek periodontal hastalığın başlangıç ve ilerleme aşamalarında rol oynayan pro-inflamatuvar bir sitokindir (219). Gingivitis tedavisinden sonra DOS IL-6 düzeyinde belirgin düşüş olduğu bildirilmektedir (203). Ayrıca IL-6 inflame dişeti dokusunda, sağlıklı dişetine göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunmaktadır (220). Araştırma sonuçlarımıza göre, G1 ve G2 gruplarında tedavi sonrası DOS IL-6 düzeyi azalmakla beraber başlangıç ölçümleri ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Dişeti dokusu örneklerinin immünohistokimyasal yöntemlerle incelendiği bir çalışmada, IL-6'nın sığ periodontal ceplerde düşük, derin ceplerde ise daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (221). Bu durum, gingivitis hastalarının yer aldığı çalışmamızda DOS IL-6 düzeyinin belirgin farklılık göstermemesinin nedeni olabilir.

IL-2 T ve B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını aktive ederek immün yanıtın başlaması ve gelişmesini sağlayan bir sitokindir. Ayrıca DOS ve serum plazma IL-2 konsantrasyonları ile kan örneklerinde PCR yöntemiyle incelenen IL-2 gen ekspresyonunun periodontal inflamasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (203, 222-224). Bununla birlikte, Teles ve diğ. (225) periodontal olarak sağlıklı kişilerin ve kronik periodontitis hastalarının tükürük IL-2 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Dişeti biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal yöntemlerle incelendiği bir çalışmada, IL-2 ve IFN- γ 'nın periodontal olarak sağlıklı bireyler ile gingivitis ve periodontitis hastalarında benzer oranda bulunduğu bildirilmektedir (226). Çalışmamızda hem gruplar arasında hem de G1 ve G2 gruplarının tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılmasında, IL-2 konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

IL-5 T hücrelerinden salınan bir sitokindir ve T hücrelerinin periodontal hastalıkta doku yıkımından sorumlu olduğu bilgisi günümüzde genel kabul görmüştür

(226). IL-5 eozinofilleri aktive eder ve B hücrelerinden IgA yapımını stimüle eder (227). Daha önce yapılan bir çalışmada, dişeti doku örneklerinin immünohistokimyasal olarak incelenmesi sonucunda IL-10 ve IL-5'in periodontal olarak sağlıklı/gingivitis grubunda tespit edildiği, ancak bu sitokinlerin agresif periodontitis grubunda izlenmediği rapor edilmiştir (226). Bununla birlikte Shaneen ve diğ. (203) gingivitis tedavisinden sonra DOS IL-5 düzeyinde anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hem gruplar arasında hem de grup içi tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerde IL-5 düzeyinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir ($p>0,05$).

GM-CSF nötrofil ve makrofaj yapımını artıran bir sitokindir (227). Kronik periodontitiste DOS'de bulunan GM-CSF'nin nötrofil apoptozisini geciktirdiği gösterilmiştir (208). Oral epitel hücrelerinin periodontopatojenlere maruz kalmasıyla GM-CSF üretimi artmaktadır (228, 229). Bununla birlikte periodontal sağlık ve hastalık durumunda tükürük GM-CSF düzeyinin belirgin farklılık göstermediğini bildiren bir çalışma bulunmaktadır (225). Araştırma sonuçlarımıza göre de DOS GM-CSF konsantrasyonunun sağlıklı ve iltihaplı dişetinde belirgin farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

IL-10 Ty2 hücreleri tarafından üretilen, makrofaj fonksiyonunu ve Ty1 hücre aracılı immüniteyi baskılayan anti-inflamatuvar bir sitokindir (227). Literatürde IL-10 ve periodontal inflamasyon arasındaki ilişkiyle ilgili sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre, G2 grubunun tedavi sonrası DOS IL-10 düzeyinde anlamlı bir düşüş, IL-4'te artış izlenmiştir ($p<0.05$). G1 grubunda ise DOS IL-4 ve IL-10 düzeyleri tedavi sonrasında artmakla beraber, başlangıç ölçümleriyle aralarındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$). G1 grubu sonuçlarına benzer şekilde, Shaneen ve diğ. (203) gingivitis tedavisinden sonra DOS IL-4 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir değişim izlenmediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, kronik periodontitis ile periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında DOS IL-10 konsantrasyonu açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (230). Benzer bir başka çalışmada, periodontal tedaviden sonra DOS IL-10 düzeyinin azaldığı ama tedaviden önce yapılan ölçümlerle arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (231). Bununla birlikte, Guentsch ve diğ. (15) DOS IL-10 düzeyinin periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba göre daha düşük olduğunu;

detertraj, polisaj işlemleri uygulanan ve oral hijyen eğitimiyle beraber dil temizleyici kullandırılan sağlıklı grupta DOS IL-8 ve MMP-8 konsantrasyonlarının azaldığını bildirmişlerdir. Araştırmamızda gingivitis hastalarının DOS IL-4 düzeyi, sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). IL-4 anti-inflamatuvar özelliğe sahip bir sitokindir ve IL-1, TNF- α gibi bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder. (232). Pradeep ve diğ. (70) DOS IL-4 düzeyinin sağlıklı periodontal dokularda yüksek, dişeti inflamasyonunun arttığı periodontitisli bölgelerde ise daha düşük konsantrasyonda bulunduğunu göstermiştir. IFN- γ makrofajlardan sitokin salınımını artırır ve IFN- γ 'nın bu fonksiyonu IL-4 tarafından baskılanır (233). Araştırmamızda periodontal tedaviden sonra, G2 grubunun DOS IL-4 ve IFN- γ konsantrasyonlarındaki değişimler (fark değerleri) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, negatif yönde bir korelasyon vardır ($p > 0,05$). Ayrıca, gingivitis hastaları ile periodontal olarak sağlıklı kişiler arasında DOS'de bulunan IFN- γ konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Araştırma sonuçlarımızla uyumlu olarak, Papathanasiou ve diğ. (206) periodontal olarak sağlıklı kişiler ile gingivitis hastalarından elde edilen DOS örneklerini karşılaştırdıklarında, her iki grup arasında IFN- γ konsantrasyonunun anlamlı bir farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Periodontal inflamasyon durumunda, DOS IFN- γ düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar olmakla beraber; bu sonuç genellikle periodontitis hastalarından alınan örneklerle elde edilmiştir (234, 235). Bununla birlikte, yapılan bir deneysel gingivitis çalışmasında, periodontal tedaviden sonra DOS IFN- γ düzeyinde anlamlı bir düşüş izlendiği rapor edilmiştir (203).

Çalışmamızın limitasyonları dahilinde dil temizliğini içeren periodontal tedavinin, ağız kaynaklı halitozis tedavisinde etkin bir yöntem olduğu söylenebilir. Periodontal tedaviye ek olarak dil temizleyici kullanımı, dişeti iltihabının başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan DOS IL-1 β ve IL-8 değerlerinde belirgin bir azalma sağlamıştır. Bu sonuçlar, periodontal tedavi planlamasına dil temizleyici eklenmesiyle dişeti iltihabının ve inflamatuvar periodontal hastalıklarla beraber sık görülen halitozisin daha kolay kontrol altına alınabileceğini göstermektedir. Halitozisin dişeti inflamasyonu üzerindeki etki mekanizması ve derecesinin daha iyi anlaşılabilmesi için periodontitis

hastalarının da yer aldığı daha geniş bir popülasyonla yapılacak ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda halitozis düzeyini belirlemek için, organoleptik değerlendirme ve sülfür monitör (Halimeter) ölçümü olmak üzere iki yöntem kullanılmıştır. Bu iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmaktadır.

2-Halitozis düzeyi gingivitis hastalarında (G1), kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Periodontal tedaviden sonra ise gruplar arasında halitozis düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

3- G1 grubunda organoleptik skor ve halimeter ölçümlerinin tedavi sonrası medyanları, tedavi öncesi medyanlarına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. G2 grubunda ise, halimeter değerlerinin ortalaması tedavi sonrası azalmakla birlikte; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4- Araştırma sonuçlarına göre; halitozis düzeyi ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

5- Halitozis düzeyi ile dil kaplanma skoru arasında, hem kontrol hem de test gruplarında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır.

6- Gingivitis hastalarında dil kaplanma miktarının, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

7- Gingivitis hastalarında dil kaplanma skoru ile periodontal indeks değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.

8- G1 grubunda dil kazıyıcı kullanımının, dil kaplanmasını etkin bir şekilde uzaklaştırdığı görülmektedir. Bununla birlikte; dil temizleyici kullanmayan G2 grubunda dil kaplanma skorunun başlangıç ve periodontal tedaviden sonraki değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemektedir.

7- Grup içi analizlerde, halitozis düzeyleri ile periodontal indeks değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlenmekte; ve periodontal tedaviden sonra indeks düzeylerinin belirgin oranda azaldığı gözlenmektedir.

8- DOS IL-4 düzeyinin, periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda, gingivitis hastalarından anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.

9- DOS hacmi, dişeti iltihabı bulunan test gruplarında, kontrol grubuna göre daha fazladır.

10-Gingivitis hastalarının DOS hacmi, periodontal tedaviden sonra, başlangıç değerine göre anlamlı bir düşüş sergilemektedir.

11- Periodontal tedaviden sonra yapılan ölçümlere göre, dil temizleyici kullanmayan G2 grubu IL-8 medyanı, dil temizliği yapan G1 grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

12- G1 grubu başlangıç DOS IL-1 β ve IL-8 düzeyleri, sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

13- Periodontal tedaviden sonra; G1 grubu DOS hacmi, IL-1 β ve IL-8 değerlerinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir.

14- Periodontal tedaviden sonra yapılan DOS IL-1 β ölçümlerinde, dil temizleyici kullanmayan G2 grubu değerlerinin G1'den daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

15- G2 grubunda tedaviden sonra DOS hacmi ve IL-10 değerleri azalmakla beraber; IL-4 konsantrasyonu artmaktadır.

16- G2 grubunun tedavi sonrası ölçümlerine göre, halitozis düzeyi ile DOS GM-CSF ve IL-2 değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bornstein MM, Kislig K, Hoti BB, Seemann R, Lussi A. Prevalence of halitosis in the population of the city of Bern, Switzerland: a study comparing self-reported and clinical data. *Eur J Oral Sci.* 2009;117(3):261-7.
2. Pham TA, Ueno M, Shinada K, Kawaguchi Y. Comparison between self-perceived and clinical oral malodor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(1):70-80.
3. Van den Broek AM, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. *J Dent.* 2007;35(8):627-35.
4. Figueiredo LC, Rosetti EP, Marcantonio E Jr, Marcantonio RA, Salvador SL. The Relationship of Oral Malodor in Patients with or without Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2002;73(11):1338-1342.
5. Yaegaki K, Sanada K. Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients. *J Periodontol.* 1992;63(9):783-9.
6. Morita M, Wang HL. Association between oral malodor and adult periodontitis: a review. *J Clin Periodontol.* 2001;28(9):813-9.
7. Morita M, Wang HL. Relationship between sulcular sulfide level and oral malodor in subjects with periodontal disease. *J Periodontol.* 2001;72(1):79-84.
8. Makino Y, Yamaga T, Yoshihara A, Nohno K, Miyazaki H. Association between volatile sulfur compounds and periodontal disease progression in elderly non-smokers. *J Periodontol.* 2012;83(5):635-43.
9. Pham TA, Ueno M, Shinada K, Kawaguchi Y. Factors affecting oral malodor in periodontitis and gingivitis patients. *J Investig Clin Dent.* 2012;3(4):284-90.
10. Vandekerckhove B, Van den Velde S, De Smit M, Dadamio J, Teughels W, Van Tornout M, Quirynen M. Clinical reliability of non-organoleptic oral malodour measurements. *J Clin Periodontol.* 2009;36(11):964-9.
11. Ratcliff PA, Johnson PW. The relationship between oral malodor, gingivitis, and periodontitis. A review. *J Periodontol.* 1999;70(5):485-9.

12. Calenic B, Yaegaki K, Kozhuharova A, Imai T. Oral malodours compound causes oxidative stress and p53-mediated programmed cell death in keratinocyte stem cells. *J Periodontol.* 2010;81(9):1317-23.
13. Ii H, Imai T, Yaegaki K, Irie K, Ekuni D, Morita M. Oral malodorous compound induces osteoclast differentiation without receptor activator of nuclear factor κ B ligand. *J Periodontol* 2010;81(11):1691-7
14. Imai T, Ii H, Yaegaki K, Murata T, Sato T, Kamoda T. Oral malodorous compound inhibits osteoblast proliferation. *J Periodontol.* 2009;80(12):2028-34.
15. Guentsch A, Pfister W, Cachovan G, Raschke G, Kuepper H, Schaefer O, Eick S. Oral prophylaxis and its effects on halitosis-associated and inflammatory parameters in patients with chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg.* 2014;12(3):199-207.
16. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, Thomas MV, Miller CS. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):271-9.
17. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992;3(1-2):31-60.
18. Persson S. *Volatile sulfur compounds* in periodontal pockets (Dissertation). Umea, Sweden: Umea University; 1993:64 pp.
19. Rizzo AA. Histologic and immunologic evaluation of antigen penetration into oral tissues after topical application. *J Periodontol.* 1970;41(4):210-3.
20. Scully C, Greenman J. Halitosis (breath odor). *Periodontol* 2000. 2008;48:66-75.
21. Tyrrell KL., Citron DM., Warren YA, Nachnani S., Goldstein EJC. (2003). Anaerobic bacteria cultured from the tongue dorsum of subjects with oral malodor. *Anaerobe* 2003; 9(5):243–6.
22. Nakano Y., Yoshimura M., Koga T. Correlation between oral malodor and periodontal bacteria. *Microbes Infect.* 2002; 4:679–683.

23. Cortelli JR, Barbosa MD, Westphal MA. Halitosis: a review of associated factors and therapeutic approach. *Braz Oral Res.* 2008;22(1):44-54.
24. Bosy A, Kulkarni GV, Rosenberg M, McCulloch CA. Relationship of oral malodor to periodontitis: evidence of independence in discrete subpopulations. *J Periodontol.* 1994;65(1):37-46.
25. Matsui M, Chosa N, Shimoyama Y, Minami K, Kimura S, Kishi M. Effects of tongue cleaning on bacterial flora in tongue coating and dental plaque: a crossover study. *BMC Oral Health.* 2014;14(14):4.
26. Tanaka M, Yamamoto Y, Kuboniwa M, Nonaka A, Nishida N, Maeda K, Kataoka K, Nagata H, Shizukuishi S. Contribution of periodontal pathogens on tongue dorsa analyzed with real-time PCR to oral malodor. *Microbes Infect.* 2004;6(12):1078-83.
27. Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U, Winkel EG, de Graaff J. Black-pigmented *Bacteroides* and motile organisms on oral mucosal surfaces in individuals with and without periodontal breakdown. *J Periodontal Res.* 1986;21(4):434-9.
28. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000.* 2006;40:11-28.
29. Bartold PM. Periodontal tissues in health and disease: introduction. *Periodontol 2000.* 2006;40:7-10.
30. Bartold PM, McCulloch CA. Information generation and processing systems that regulate periodontal structure and function. *Periodontol 2000.* 2013;63(1):7-13.
31. Cho MI, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000.* 2000;24:9-27.
32. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.* 2000;24:28-55.
33. Lindhe J, B.T., Kinane F.D. (2008). Pathogenesis of periodontitis. Lindhe J, N.P, Karring T (Ed.). *Clinical Periodontology and Implant. Dentistry* (5th bs., c. 1, s. 296). Singapore: Blackwell Munksgaard.

34. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):255-73.
35. Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol 2000*. 2000;24:193-214.
36. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*. 2003;31:135-66.
37. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003;31:55-76.
38. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Clinical Periodontology 11th Edition*. In: Philip M, Preshaw and John J Taylor. Chapter 24: Periodontal Pathogenesis. Elsevier, St. Louis, Missouri. 2012: 202-3.
39. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol 2000*. 2013;61(1):16-53.
40. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:9-21.
41. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999 Dec;4(1):1-6.
42. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *J Periodontol*. 2001;72(12):1790-800.
43. Ramseier, C. a, Kinney, J. S., Herr, A. E., Braun, T., Sugai, J. V, Shelburne, C. a, Giannobile, W. V. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2009;80(3):436–46.
44. American Academy of Periodontology. Parameter on plaque-induced gingivitis. *J. Periodontol*. 2000;71(5):851-2.
45. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000*. 2006;40:50-76.
46. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.

47. Loe, H., Theilade, E., Jensen, S.B. (1965) Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol.* 1965;36:177-187.
48. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996; 67(10):1041-9.
49. Johnson RB, Wikle JC. Sex differences in inflammatory and apoptotic signaling molecules in normal and diseased human gingiva. *J Periodontol.* 2014;85(11):1612-9.
50. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol.* 2004;75(2):196-209.
51. de Heens GL, van der Velden U, Loos BG. Cigarette smoking enhances T cell activation and a Th2 immune response; an aspect of the pathophysiology in periodontal disease. *Cytokine.* 2009;47(3):157-61.
52. Souto GR, Queiroz-Junior CM, Costa FO, Mesquita RA. Effect of smoking on immunity in human chronic periodontitis. *Immunobiology.* 2014;219(12):909-15.
53. Gemmell E., Seymour, G.J. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2004;35:21-41.
54. H. Løe, A. Anerud, H. Boysen, E. Morrison. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):431-45.
55. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015;69(1):7-17.
56. Chen, W., Kajiya, M., Giro, G., Ouhara, K., Mackler, H. E., Mawardi, H., ... Kawai, T. Bacteria-derived hydrogen sulfide promotes IL-8 production from epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391(1): 645–650.
57. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):248-66.
58. Takashiba S., Naruishi K., Murayama, Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol.* 2003;74(1):103–10.

59. Liu YC., Lerner UH., Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000*. 2010;52(1):163-206.
60. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(27):S1-13.
61. Goutoudi, P., Diza, E., & Arvanitidou, M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent*. 2004;32(7):511–520.
62. Kida, Y., Kobayashi, M., Suzuki, T., Takeshita, A., Okamoto, Y., Hanazawa, S., Hasegawa, K. Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF- κ B in human gingival fibroblasts. *Cytokine*. 2005;29(4):159–168.
63. Liu CM, Hou LT, Wong MY, Rossomando EF. Relationships between clinical parameters, Interleukin 1B and histopathologic findings of gingival tissue in periodontitis patients. *Cytokine*. 1996;8(2):161-7.
64. Trombelli, L., Scapoli, C., Carrieri, A., Giovannini, G., Calura, G., & Farina, R. Interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid and serum under naturally occurring and experimentally induced gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(8):697–704.
65. Reis C, DA Costa AV, Guimarães JT, Tuna D, Braga AC, Pacheco JJ, Arosa FA, Salazar F, Cardoso EM. Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Exp Ther Med*. 2014;8(1):323-327.
66. Zhang, P., Li, Y.-J., Guo, L.-Y., Wang, G.-F., Lu, K., & Yue, E.-L. Focal adhesion kinase activation is required for TNF- α -induced production of matrix metalloproteinase-2 and proinflammatory cytokines in cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Eur J Oral Sci*. 2015;123(4):249–53.
67. Hayashi, Y., Kobayashi, M., Kuwata, H., Atsumi, G., Deguchi, K., Feng Wei, X., ... Hasegawa, K. Interferon- γ and Interleukin 4 Inhibit Interleukin 1 β -Induced

- Delayed Prostaglandin E₂ Generation Through Suppression of Cyclooxygenase-2 Expression in Human Fibroblasts. *Cytokine*. 2000;12(6):603–612.
68. Kabashima, H., Nagata, K., Maeda, K., Iijima, T. Presence of IFN- γ and IL-4 in Human Periapical Granulation Tissues and Regeneration Tissues. *Cytokine*. 2001;14(5):289–293.
69. Bozkurt, F. Y., Yetkin Ay, Z., Berker, E., Tepe, E., & Akkuş S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. *Cytokine*. 2006;35(3-4):180–185.
70. Pradeep, A. R., Roopa, Y., Swati, P. P. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodontal Res*. 2008;43(6):712–716.
71. M A Cassatella, L Meda, S Bonora, M Ceska, G Constantin. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med*. 1993;178: 2207-2211.
72. J M Owens, A C Gallagher and T J Chambers. IL-10 modulates formation of osteoclasts in murine hemopoietic cultures. *J Immunol* 1996;157:936-94.
73. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest*. 1995; 96(5):2304-10.
74. Gemmell E, Seymour GJ. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res*. 1998;77(1):16-26.
75. Burgess AW, Metcalf D. The nature and action of granulocyte-macrophage colony stimulating factors. *Blood*. 1980;56(6):947-58.
76. Brissette WH, Baker DA, Stam EJ, Umland JP, Griffiths RJ. GM-CSF rapidly primes mice for enhanced cytokine production in response to LPS and TNF. *Cytokine*. 1995;7(3):291-5.
77. Hamilton, J. A. GM-CSF in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol*. 2002;23(8):403–408.

78. Tonzetich, J., Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J Periodontol*, 1977;48(1):13-20.
79. Rio AC, Franchi-Teixeira AR, Nicola EM. Relationship between the presence of tonsilloliths and halitosis in patients with chronic caseous tonsillitis. *Br Dent J*. 2008;204(2):E4.
80. Fischman SL. The history of oral hygiene products: how far have we come in 6000 years? *Periodontol 2000*. 1997;15:7-14.
81. Seemann R, Conceicao MD, Filippi A, Greenman J, Lenton P, Nachnani S, Quirynen M, Roldan S, Schulze H, Sterer N, Tangerman A, Winkel EG, Yaegaki K, Rosenberg M. Halitosis management by the general dental practitioner--results of an international consensus workshop. *J Breath Res*. 2014;8(1):017101.
82. Murata T, Yamaga T, Iida T, Miyazaki H, Yaegaki K. Classification and examination of halitosis. *Int Dent J*. 2002;52(3):181-6.
83. Tamaki, K., Tamaki, T., & Yamazaki, T. Studies on the deodorization by mushroom (*Agaricus bisporus*) extract of garlic extract-induced oral malodor. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2007;53:277-286.
84. Tangerman A, Winkel EG. Extra-oral halitosis: an overview. *J Breath Res*. 2010;4(1):017003.
85. Scully C, el-Maaytah M, Porter SR, Greenman J. Breath odor: etiopathogenesis, assessment and management. *Eur J Oral Sci*. 1997;105(4):287-93.
86. Rosenberg M, Knaan T, Cohen D. Association among bad breath, body mass index, and alcohol intake. *J Dent Res*. 2007;86(10):997-1000.
87. Lu DP. Halitosis: an etiologic classification, a treatment approach, and prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;54(5):521-6.
88. Kleinberg I, Westbay G. Salivary and metabolic factors involved in oral malodor formation. *J Periodontol*. 1992;63(9):768-75.
89. Donaldson AC, McKenzie D, Riggio MP, Hodge PJ, Rolph H, Flanagan A, Bagg J. Microbiological culture analysis of the tongue anaerobic microflora in subjects with and without halitosis. *Oral Dis*. 2005;11(1):61-3.

90. Krespi YP, Shrimme MG, Kacker A. The relationship between oral malodor and volatile sulfur compound-producing bacteria. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(5):671-6.
91. Kostelc JG, Zelson PR, Preti G, Tonzetich J. Quantitative differences in volatiles from healthy mouths and mouths with periodontitis. *Clin Chem.* 1981;27(6):842-5.
92. Tonzetich J, Eigen E, King WJ, Weiss S. Volatility as a factor in the inability of certain amines and indole to increase the odour of saliva. *Arch Oral Biol.* 1967;12(10):1167-75.
93. Kleinberg I, Codipilly M. The Biological Basis of oral malodor formation. In: Rosenberg M, editor. *Bad breath: Research perspectives.* Tel Aviv: Ramot Publishing- Tel Aviv University;1995. p. 13-39.
94. Rosenberg M. Clinical assessment of bad breath: current concepts. *J Am Dent Assoc.* 1996;127(4):475-82.
95. Codipilly D, Kleinberg I. Generation of indole/skatole during malodor formation in the salivary sediment model system and initial examination of the oral bacteria involved. *J Breath Res.* 2008;2(1):017017.
96. Porter SR, Scully C. Oral malodour (halitosis). *BMJ.* 2006 Sep 23;333(7569):632-5.
97. Loesche WJ, Kazor C. Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontol* 2000. 2002;28:256-79.
98. Liu XN, Shinada K, Chen XC, Zhang BX, Yaegaki K, Kawaguchi Y. Oral malodor-related parameters in the Chinese general population. *J Clin Periodontol.* 2006;33(1):31-6.
99. Van den Broek AM, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on management of halitosis. *Oral Dis.* 2008;14(1):30-9.
100. Danser MM, Gómez SM, Van der Weijden GA. Tongue coating and tongue brushing: a literature review. *Int J Dent Hyg.* 2003;1(3):151-8.
101. McNamara TF, Alexander JF, Lee M. The role of microorganisms in the production of oral malodor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;34(1):41-8.

102. Albuquerque DF, de Souza Tolentino E, Amado FM, Arakawa C, Chinellato LE. Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(6):850-4.
103. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1992;27(4):233-8.
104. Apatzidou AD, Bakirtzoglou E, Vouros I, Karagiannis V, Papa A, Konstantinidis A. Association between oral malodour and periodontal disease-related parameters in the general population. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(1):189-95.
105. De Boever EH, Loesche WJ. Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor. *J Am Dent Assoc*. 1995;126(10):1384-93.
106. Gordon DF Jr, Gibbons RJ. Studies of the predominant cultivable microorganisms from the human tongue. *Arch Oral Biol*. 1966;11(6):627-32.
107. Haffajee AD, Socransky SS, Patel MR, Song X. Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiol Immunol* 2008;23:196–205.
108. Persson S, Edlund MB, Claesson R, Carlsson J. The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 1990;5(4):195-201.
109. Ehizele AO, Ojehanon PI. Relationship between the concentration of volatile sulphur compound and periodontal disease severity in Nigerian young adults. *Niger Med J*. 2013;54(3):149-52.
110. Johnson PW, Ng W, Tonzetich J. Modulation of human gingival fibroblast cell metabolism by methyl mercaptan. *J Periodontal Res*. 1992;27(5):476-83.
111. Johnson PW, Yaegaki K, Tonzetich J. Effect of volatile thiol compounds on protein metabolism by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 1992;27(6):553-61.
112. Ratkay LG, Waterfield JD, Tonzetich J. Stimulation of enzyme and cytokine production by methyl mercaptan in human gingival fibroblast and monocyte cell cultures. *Arch Oral Biol*. 1995;40(4):337-44.

113. Aoyama I, Calenic B, Imai T, Ii H, Yaegaki K. Oral malodorous compound causes caspase-8 and -9 mediated programmed cell death in osteoblasts. *J Periodontal Res.* 2012;47(3):365-73.
114. Irie K, Ekuni D, Yamamoto T, Morita M, Yaegaki K, Ii H, Imai T. A single application of hydrogen sulphide induces a transient osteoclast differentiation with RANKL expression in the rat model. *Arch Oral Biol.* 2009;54(8):723-9.
115. Johnson PW, Tonzetich J. Sulfur uptake by type I collagen from methyl mercaptan/dimethyl disulfide air mixtures. *J Dent Res.* 1985;64(12):1361-4.
116. Coli JM, Tonzetich J. Characterization of volatile sulphur compounds production at individual gingival crevicular sites in humans. *J Clin Dent.* 1992;3(4):97-103.
117. Yoshida A, Yoshimura M, Ohara N, Yoshimura S, Nagashima S, Takehara T, Nakayama K. Hydrogen sulfide production from cysteine and homocysteine by periodontal and oral bacteria. *J Periodontol.* 2009;80(11):1845-51.
118. Ferguson, M. Rhinosinusitis in oral medicine and dentistry. *Aust Dent J.* 2014;59(3):289–295.
119. Ferguson, M., Aydin, M., Mickel, J. Halitosis and the Tonsils: A Review of Management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(4):567-74.
120. Tsuneishi, M., Yamamoto, T., Koikeguchi, S., Tamaki, N., Fukui, K., Watanabe, T. Composition of the bacterial flora in tonsilloliths. *Microbes Infect.* 2006;8(9-10):2384–2389.
121. Ata, N., Övet, G., Alataş N. Effectiveness of radiofrequency cryptolysis for the treatment of halitosis due to caseums. *Am J Otolaryngol.* 2014;35(2):93-8.
122. Choi, S.-J., Jang, B.-H., Lee, S.-J., Min, B. K., Rothschild, A., & Kim, I.-D. Selective Detection of Acetone and Hydrogen Sul fi de for the Diagnosis of Diabetes and Halitosis Using SnO₂ Nano fi bers Functionalized with Reduced Graphene Oxide Nanosheets. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2014;6(2):2588–2597.
123. Keles, M., Tozoglu, U., Uyanik, A., Eltas, A., Bayindir, Y. Z., Cetinkaya, R., & Bilge, O. M. Does peritoneal dialysis affect halitosis in patients with end-stage renal disease? *Perit Dial Int.* 2011;31(2):168–172.

124. Şeker, B., Periodontal Durum Ve Oral Hijyen Alışkanlıklarının Ağız Kokusu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. 2012, Yakin Doğu Üniversitesi: Lefkoşa. p. 28.
125. Kinberg, S., Stein, M., Zion, N., Shaoul, R. (2010). The gastrointestinal aspects of halitosis. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(9):552–556.
126. Hajifattahi, F., Hesari, M., Zojaji, H., Sarlati, F. Relationship of Halitosis with Gastric *Helicobacter Pylori* Infection. *J Dent.* 2015;12(3):200–205.
127. Hoshi, K., Yamano, Y., Mitsunaga, a, Shimizu, S., Kagawa, J., Ogiuchi, H. Gastrointestinal diseases and halitosis: association of gastric *Helicobacter pylori* infection. *Int Dent J.* 2002;52(3):207–211.
128. Van den Velde, S., Nevens, F., Van hee, P., van Steenberghe, D., Quirynen, M. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008;875(2):344–348.
129. Besouw, M., Tangerman, A., Cornelissen, E., Rioux, P., Levtchenko, E. Halitosis in cystinosis patients after administration of immediate-release cysteamine bitartrate compared to delayed-release cysteamine bitartrate. *Mol Genet Metab.* 2012;107(1-2):234–236.
130. Besouw, M., Blom, H., Tangerman, A., de Graaf-Hess, A., Levtchenko, E. The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Mol Genet Metab.* 2007;91(3):228–233.
131. Murata, T., Fujiyama, Y., Yamaga, T., Miyazaki, H. Breath malodor in an asthmatic patient caused by side-effects of medication: a case report and review of the literature. *Oral Dis.* 2003;9:273–276.
132. Calil, C. M., Oliveira, G. M., Cogo, K., Pereira, A. C., Marcondes, F. K., Groppo, F. C. Effects of stress hormones on the production of volatile sulfur compounds by periodontopathogenic bacteria. *Braz Oral Res.* 2014;28(1):01–08.
133. Lima, P. O., Calil, C. M., Marcondes, F. K. Influence of gender and stress on the volatile sulfur compounds and stress biomarkers production. *Oral Dis.* 2013;19(4):366–373.

134. Suarez F, Springfield J, Furne J, Levitt M. Differentiation of mouth versus gut as site of origin of odoriferous breath gases after garlic ingestion. *Am J Physiol.* 1999;276(2):425-30.
135. Rad, M., Kakoie, S., Niliye Brojeni, F., Pourdanghan, N. Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2010;4(4):110–4.
136. Jiun IL, Siddik SN, Malik SN, Tin-Oo MM, Alam MK, Khan MM. Association Between Oral Hygiene Status and Halitosis Among Smokers and Nonsmokers. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(5):395-405.
137. Khaira, N., Palmer, R. M., Wilson, R. F., Scott, D. A., & Wade, W. G. Production of volatile sulphur compounds in diseased periodontal pockets is significantly increased in smokers. *Oral Dis.* 2000;6:371–5.
138. Quirynen M, Zhao H, Avontroodt P, Soers C, Pauwels M, Coucke W, van Steenberghe D. A salivary incubation test for evaluation of oral malodor: a pilot study. *J Periodontol.* 2003;74(7):937-44.
139. Greenman J, Duffield J, Spencer P, Rosenberg M, Corry D, Saad S, Lenton P, Majerus G, Nachnani S, El-Maaytah M. Study on the organoleptic intensity scale for measuring oral malodor. *J Dent Res.* 2004;83(1):81-5.
140. Greenman, J., Lenton P, Seemann R, Nachnani S. Organoleptic assessment of halitosis for dental professionals--general recommendations. *J Breath Res.* 2014;8(1): 017102.
141. Bollen CM, Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci.* 2012;4(2):55-63.
142. Rosenberg M, Septon I, Eli I, Bar-Ness R, Gelernter I, Brenner S, Gabbay J. Halitosis measurement by an industrial sulphide monitor. *J Periodontol.* 1991;62(8):487-9.
143. Rosenberg M, Kulkarni GV, Bosy A, McCulloch CA. Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portable sulphide monitor. *J Dent Res.* 1991;70(11):1436-40.

144. Yaegaki, K, Coil JM. Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: classification, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21(10A): p. 880-6, 888-9.
145. Kursun S, Acar B, Atakan C, Oztas B, Paksoy CS. Relationship between genuine and pseudohalitosis and social anxiety disorder. *J Oral Rehabil.* 2014;41(11):822-8.
146. Oho T, Yoshida Y, Shimazaki Y, Yamashita Y, Koga T. Characteristics of patients complaining of halitosis and the usefulness of gas chromatography for diagnosing halitosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(5):531-4.
147. Grover HS, Blaggana A, Jain Y, Saini N. Detection and measurement of oral malodor in chronic periodontitis patients and its correlation with levels of select oral anaerobes in subgingival plaque. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):181-7
148. Morita M, Wang HL. Relationship of sulcular sulfide level to severity of periodontal disease and BANA test. *J Periodontol.* 2001;72(1):74-8.
149. Loesche WJ, Lopatin DE, Giordano J, Alcoforado G, Hujoel P. Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Bacteroides forsythus*. *J Clin Microbiol.* 1992;30(2):427-33.
150. Tanaka M, Anguri H, Nonaka A, Kataoka K, Nagata H, Kita J, Shizukuishi S. Clinical assessment of oral malodor by the electronic nose system. *J Dent Res.* 2004;83(4):317-21.
151. Petrini M, Trentini P, Ferrante M, D'Alessandro L, Spoto G. Spectrophotometric assessment of salivary β -galactosidases in halitosis. *J Breath Res.* 2012;6(2):021001.
152. Sterer N, Greenstein RB, Rosenberg M. Beta-galactosidase activity in saliva is associated with oral malodor. *J Dent Res.* 2002;81(3):182-5.
153. Sterer N, Rosenberg M. Effect of deglycosylation of salivary glycoproteins on oral malodour production. *Int Dent J.* 2002;52(3):229-32.

154. Amano A, Yoshida Y, Oho T, Koga T. Monitoring ammonia to assess halitosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):692-6.
155. Iwanicka-Grzegorek K, Lipkowska E, Kepa J, Michalik J, Wierzbicka M. Comparison of ninhydrin method of detecting amine compounds with other methods of halitosis detection. *Oral Dis.* 2005;11(1):37-9.
156. Kato H, Yoshida A, Awano S, Ansai T, Takehara T. Quantitative detection of volatile sulfur compound producing microorganisms in oral specimens using real-time PCR. *Oral Dis.* 2005;11(1):67-71.
157. Coil JM, Yaegaki K, Matsuo T, Miyazaki H. Treatment needs (TN) and practical remedies for halitosis. *Int Dent J.* 2002;52(3):187-91.
158. Faveri M, Hayacibara MF, Pupio GC, Cury JA, Tsuzuki CO, Hayacibara RM. A cross-over study on the effect of various therapeutic approaches to morning breath odour. *J Clin Periodontol.* 2006;33(8):555-60.
159. Scully C, Porter S, Greenman J. What to do about halitosis. *BMJ.* 1994; 308(6923):217-8.
160. Pham TA, Ueno M, Zaitso T, Takehara S, Shinada K, Lam PH, Kawaguchi Y. Clinical trial of oral malodor treatment in patients with periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 2011;46(6):722-9.
161. Rosenberg M, Gelernter I, Barki M, Bar-Ness R. Day-long reduction of oral malodor by a two-phase oil:water mouthrinse as compared to chlorhexidine and placebo rinses. *J Periodontol.* 1992;63(1):39-43.
162. Farrell S, Baker RA, Somogyi-Mann M, Witt JJ, Gerlach RW. Oral malodor reduction by a combination of chemotherapeutic and mechanical treatments. *Clin Oral Investig.* 2006;10(2):157-63.
163. Brunner F, Kurmann M, Filippi A. The correlation of organoleptic and instrumental halitosis measurements. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2010;120(5):402-8.
164. Silness, J, Loe, H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-135.

165. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967;38(6):610-6.
166. Ainamo, J., Bay, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-235.
167. Rüdin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta.* 1970;14(1):21-26.
168. Amou, T., Hinode, D., Yoshioka, M., Grenier, D. Relationship between halitosis and periodontal disease - associated oral bacteria in tongue coatings. *Int J Dent Hyg.* 2014;12(2):145–151.
169. Kishi, M., Ohara-Nemoto, Y., Takahashi, M., Kishi, K., Kimura, S., Aizawa, F., Yonemitsu, M. Prediction of periodontopathic bacteria in dental plaque of periodontal healthy subjects by measurement of volatile sulfur compounds in mouth air. *Arch Oral Biol.* 2013;58(3):324–330.
170. Kishi, M., Ohara-Nemoto, Y., Takahashi, M., Kishi, K., Kimura, S., Yonemitsu, M. Relationship between oral status and prevalence of periodontopathic bacteria on the tongues of elderly individuals. *J Med Microbiol.* 2010;59(11):1354–1359.
171. Roldán, S., Herrera, D., Sanz, M. Biofilms and the tongue: therapeutical approaches for the control of halitosis. *Clin Oral Investig.* 2003;7(4):189–197.
172. Dinesh, K. R., Kala, S. B., Vandala, K. L. An Evaluation of Microbial Profile in Halitosis with Tongue Coating Using PCR (Polymerase Chain Reaction)- A Clinical and Microbiological Study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(1):263-7.
173. Lee, E.-S., Yim, H.-K., Lee, H.-S., Choi, J.-H., Lee, J. H., Kim, B.-I. Clinical assessment of oral malodor using autofluorescence of tongue coating. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016;13:323–329.
174. Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Sreenivasan, P. K., Zambon, M. M., Gerber, D., Rego, R., Parker, C. Identification of oral bacterial species associated with halitosis. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(8):1113–1120.
175. Hinode, D., Fukui, M., Yokoyama, N., Yokoyama, M., Yoshioka, M., Nakamura, R. Relationship between tongue coating and secretory-

- immunoglobulin A level in saliva obtained from patients complaining of oral malodor. *J Clin Periodontol.* 2003;30(12):1017–1023.
176. Miyazaki, H., Sakao, S., Katoh, Y., Takehara, T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol* 1995;66(8):679–684.
177. Lu, H. X., Tang, C., Chen, X., Wong, M. C. M., Ye, W. Characteristics of patients complaining of halitosis and factors associated with halitosis. *Oral Dis.* 2014;20(8):787–795.
178. Quirynen, M., Dadamio, J., Van den Velde, S., De Smit, M., Dekeyser, C., Van Tornout, M., Vandekerckhove, B. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. *J Clin Periodontol.* 2009;36(11):970–975.
179. Amano, A., Yoshida, Y., Oho, T., Koga, T. Monitoring ammonia to assess halitosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94 (6):692-696.
180. Aimetti, M., Perotto, S., Castiglione, A., Ercoli, E., Romano, F. Prevalence estimation of halitosis and its association with oral health-related parameters in an adult population of a city in North Italy. *J Clin Periodontol.* 2015;42(12):1105-14.
181. Van der Sleen MI, Slot DE, Van Trijffel E, Winkel EG, Van der Weijden GA. Effectiveness of mechanical tongue cleaning on breath odour and tongue coating: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2010;8(4):258-68.
182. Slot, D. E., Berchier, C. E., Addy, M., Van der Velden, U., Van der Weijden, G. A. The efficacy of chlorhexidine dentifrice or gel on plaque, clinical parameters of gingival inflammation and tooth discoloration: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2014;12(1):25–35.
183. Lee, C.-H., Kho, H.-S., Chung, S.-C., Lee, S.-W., Kim, Y.-K. The relationship between volatile sulfur compounds and major halitosis-inducing factors. *J Periodontol.* 2003;74(1):32–37.

184. Tsai, C.-C., Chou, H.-H., Wu, T.-L., Yang, Y.-H., Ho, K.-Y., Wu, Y.-M., Ho, Y.-P. The levels of volatile sulfur compounds in mouth air from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2008;43(2):186–193.
185. Pedrazzi, V., Sato, S., de Mattos, M. da G. C., Lara, E. H. G., Panzeri, H. Tongue-cleaning methods: a comparative clinical trial employing a toothbrush and a tongue scraper. *J Periodontol.* 2004;75(7):1009–1012.
186. G Soares, L., Castagna, L., C Weyne, S., G Silva, D., E V Falabella, M., M B Tinoco, E. (2015). Effectiveness of full- and partial-mouth disinfection on halitosis in periodontal patients. *J Oral Sci.* 2015;57(1):1–6.
187. Quirynen, M., Mongardini, C., van Steenberghe, D. The effect of a 1-stage full-mouth disinfection on oral malodor and microbial colonization of the tongue in periodontitis. A pilot study. *J Periodontol.* 1998;69(3):374–382.
188. Alqumber, M. A., Arafa, K. A. Site-specific mouth rinsing can improve oral odor by altering bacterial counts. Blind crossover clinical study. *Saudi Med J.* 2014;35(11):1412–1416.
189. Roldán S, Herrera D, O'Connor A, González I, Sanz M. A combined therapeutic approach to manage oral halitosis: a 3-month prospective case series. *J Periodontol.* 2005;76(6):1025-33.
190. Quirynen, M., Avontroodt, P., Soers, C., Zhao, H., Pauwels, M., van Steenberghe, D. Impact of tongue cleansers on microbial load and taste. *J Clin Periodontol.* 2004;31(7):506–510.
191. Kuo, Y.-W., Yen, M., Fetzer, S., Lee, J.-D. Toothbrushing versus toothbrushing plus tongue cleaning in reducing halitosis and tongue coating: a systematic review and meta-analysis. *Nursing Research.* 2013;62(6):422–429.
192. Chérel, F., Mobilia, A., Lundgren, T., Stephens, J., Kiger, R., Riggs, M., Egelberg, J. Rate of reformation of tongue coatings in young adults. *Int J Dent Hyg.* 2008;6(4):371–375.
193. Amano, K., Miyake, K., Borke, J. L., McNeil, P. L. Breaking biological barriers with a toothbrush. *J Dent Res.* 2007;86(8):769–774.

194. Mantilla Gómez, S., Danser, M. M., Sipos, P. M., Rowshani, B., van der Velden, U., van der Weijden, G. A. Tongue coating and salivary bacterial counts in healthy/gingivitis subjects and periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2001;28(10):970–978.
195. Lee, C.-H., Kho, H.-S., Chung, S.-C., Lee, S.-W., Kim, Y.-K. The relationship between volatile sulfur compounds and major halitosis-inducing factors. *J Periodontol.* 2003;74(1):32–37.
196. Hammad MM, Darwazeh AM, Al-Waeli H, Tarakji B, Alhadithy TT. Prevalence and awareness of halitosis in a sample of Jordanian population. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(3):178-86.
197. Yokoyama, S., Ohnuki, M., Shinada, K., Ueno, M., Wright, F. A. C., Kawaguchi, Y. Oral malodor and related factors in Japanese senior high school students. *J Sch Health.* 2010;80(7):346–352.
198. Jacobson SE, Crawford JJ, McFall WR. Oral physiotherapy of the tongue and palate: relationship to plaque control. *J Am Dent Assoc.* 1973;87:134–9.
199. Gilmore E, Bhaskar S. Effect of tongue brushing on bacteria and plaque formed in vitro. *J Periodontol* 1972;43:418–22.
200. Badersten, A., Egelberg, J., Jönsson, G., Kroneng, M. Effect of tongue brushing on formation of dental plaque. *J Periodontol.* 1975;46(10):625–627.
201. Faveri, M., Feres, M., Shibli, J. A., Hayacibara, R. F., Hayacibara, M. M., de Figueiredo, L. C. Microbiota of the dorsum of the tongue after plaque accumulation: an experimental study in humans. *J Periodontol.* 2006;77(9):1539–1546.
202. Ertugrul, A. S., Sahin, H., Dikilitas, A., Alpaslan, N., Bozoglan, A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2013;48(1):44–51.
203. Leishman, S. J., Seymour, G. J., Ford, P. J. Local and systemic inflammatory responses to experimentally induced gingivitis. *Dis Markers.* 2013;35(5):543–549.

204. Lester, S. R., Bain, J. L., Serio, F. G., Johnson, R. B. Relationship between the gingival sulcus depth and interleukin-1 isoform concentrations within the adjacent gingival tissue. *J Periodontal Res.* 2009;44(3):323–329.
205. Becerik, S., Öztürk, V. Ö., Atmaca, H., Atilla, G., Emingil, G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol.* 2012;83(10):1304–1313.
206. Papathanasiou, E., Teles, F., Griffin, T., Arguello, E., Finkelman, M., Hanley, J., Theoharides, T. C. Gingival crevicular fluid levels of interferon- γ , but not interleukin-4 or -33 or thymic stromal lymphopoietin, are increased in inflamed sites in patients with periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2014;49(1):55–61.
207. Teles, R., Sakellari, D., Teles, F., Konstantinidis, A., Kent, R., Socransky, S., Haffajee, A. Relationships Among Gingival Crevicular Fluid Biomarkers, Clinical Parameters of Periodontal Disease, and the Subgingival Microbiota. *J Periodontol.* 2010;81(1):89–98.
208. Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R., Gamonal, J. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(3):329–355.
209. Offenbacher, S., Barros, S., Mendoza, L., Mauriello, S., Preisser, J., Moss, K., Aspiras, M. Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol.* 2010;37(4):324–333.
210. Boronat-Catala, M., Catala-Pizarro, M., Bagan, J. Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(2):175-9.
211. Faizuddin, M., Bharathi, S. H., Rohini, N. V. Estimation of interleukin-1 β levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2003;38(2):111–114.
212. Takigawa, M., Takashiba, S., Myokai, F., Takahashi, K., Arai, H., Kurihara, H., Murayama, Y. Cytokine-dependent synergistic regulation of interleukin-8 production from human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 1994;65(11):1002–1007.

213. Nagarajan, R., Miller, C. S., Dawson, D., Al-Sabbagh, M., Ebersole, J. L. Patient-Specific Variations in Biomarkers across Gingivitis and Periodontitis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136792.
214. Kinane, D. F., Zhang, P., Benakanakere, M., Singleton, J., Biesbrock, A., Nonnenmacher, C., He, T. Experimental gingivitis, bacteremia and systemic biomarkers: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res*. 2015;50(6):864–869.
215. Perozini, C., Chibebe, P. C. A., Leao, M. V. P., Queiroz, C. da S., Pallos, D. Gingival crevicular fluid biochemical markers in periodontal disease: a cross-sectional study. *Quintessence International*. 2010;41(10):877–883.
216. Türkoğlu, O., Becerik, S., Emingil, G., Kütükçüler, N., Baylas, H., Atilla, G. The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on clinical parameters and gingival crevicular fluid cytokine levels in untreated plaque-associated gingivitis. *Inflamm Res*. 2009;58(5):277-83.
217. Gokul, K. Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health and disease: A biochemical study. *Indian J Dent Res*. 2012;23(3):348.
218. Alzahrani, A. S., Bissada, N. F., Jurevic, R. J., Narendran, S., Nouneh, I. E., Al-Zahrani, M. S. Reduced systemic inflammatory mediators after treatment of chronic gingivitis. *Saudi Med J*. 2013;34(4):415-9.
219. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Myoukai F, Kurihara H, Murayama Y. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*. 1994;65(2):147-53.
220. Mahanonda, R., Champai boon, C., Subbalekha, K., Sa-Ard-Iam, N., Rattanathammatada, W., Thawanaphong, S., Pichyangkul, S. (2016). Human Memory B Cells in Healthy Gingiva, Gingivitis, and Periodontitis. *J Immunol*. 2016;197(3):715-25.
221. McGee, J. M., Tucci, M. A., Edmundson, T. P., Serio, C. L., Johnson, R. B. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol*. 1998;69(8):865–871.

222. Li, G., Yue, Y., Tian, Y., Li, J., Wang, M., Liang, H., Chow, L. W. C. Association of matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 9, interleukin (IL)-2, 8 and cyclooxygenase (COX)-2 gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population. *Cytokine*. 2012;60(2):552–560.
223. Thunell, D. H., Tymkiw, K. D., Johnson, G. K., Joly, S., Burnell, K. K., Cavanaugh, J. E., Guthmiller, J. M. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontal Res*. 2010;45(1):148–152.
224. Reichert, S., Machulla, H. K. G., Klapproth, J., Zimmermann, U., Reichert, Y., Gläser, C., Schulz, S. Interleukin-2 –330 and 166 gene polymorphisms in relation to aggressive or chronic periodontitis and the presence of periodontopathic bacteria. *J Periodontal Res*. 2009;44(5):628–635.
225. Teles, R. P., Likhari, V., Socransky, S. S., Haffajee, A. D. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*. 2009;44(3):411–417.
226. Suárez, L. J., Ocampo, A. M., Dueñas, R. E., Rodríguez, A. Relative Proportions of T-Cell Subpopulations and Cytokines That Mediate and Regulate the Adaptive Immune Response in Patients With Aggressive Periodontitis. *J Periodontol*. 2004;75(9):1209–1215.
227. Abbas A. K., Lichtman A. H. ve Pillai S. (Çev. Editörleri: Camcıoğlu Y., Deniz G. Temel İmmünoloji: İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları (Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System, Fourth Edition). 2014; 4. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
228. Milward, M. R., Chapple, I. L. C., Wright, H. J., Millard, J. L., Matthews, J. B., Cooper, P. R. Differential activation of NF- κ B and gene expression in oral epithelial cells by periodontal pathogens. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(2):307-24.
229. Ramage, G., Lappin, D. F., Millhouse, E., Malcolm, J., Jose, A., Yang, J., ... Culshaw, S. The epithelial cell response to health and disease associated oral

- biofilm models. *J Periodontal Res.* 2016. doi: 10.1111/jre.12395. [Epub ahead of print]
230. Chen, X.-T., Tan, J.-Y., Lei, L.-H., Chen, L.-L. (2015). Cytokine levels in plasma and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis. *Am J Dent.* 2015;28(1):9-12.
231. Reis, C., da Costa, A., Guimaraes, J. T., Tuna, D., Braga, A., Pacheco, J. J., Cardoso, E. Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Exp Ther Med.* 2014;8(1):323-327.
232. Hashimoto-Uoshima, M., Noguchi, K., Suzuki, M., Murata, A., Yanagishita, M., Ishikawa, I. Effects of interleukin-4 on proteoglycan accumulation in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2002;37(1):42-49.
233. Ukai T, Mori Y, Onoyama M, Hara Y. Immunohistological study of interferon-gamma- and interleukin-4-bearing cells in human periodontitis gingiva. *Arch Oral Biol.* 2001 Oct;46(10):901-8.
234. Zhang, S., Crivello, A., Offenbacher, S., Moretti, A., Paquette, D. W., Barros, S. P. Interferon-gamma promoter hypomethylation and increased expression in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(11):953-961.
235. Dutzan, N., Vernal, R., Hernandez, M., Dezerega, A., Rivera, O., Silva, N., Aguillon, J. C., Puente, J., Pozo, P., Gamonal, J. Levels of interferongamma and transcription factor T-bet in progressive periodontal lesions in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(2):290-6.

