

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ.
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP BİREYLERİN DİŞETİ OLUĞU
SIVISI INTERLÖKİN 1 β , MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3, DOKU TİP
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-2
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Utku TOYMAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gülay TÜTER

ANKARA
Mart, 2009

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ.
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARKLI PERİODONTAL HASTALIKLARA SAHİP BİREYLERİN DİŞETİ OLUĞU
SIVISI INTERLÖKİN 1 β , MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3, DOKU TİP
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-2
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Utku TOYMAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gülay TÜTER

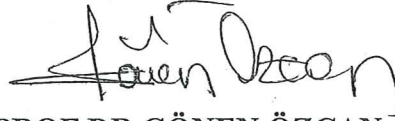
Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 03/2005-03
proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA
Mart, 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periodontoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak Kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 17/3/2009



PROF.DR.GÖNEN ÖZCAN
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
JÜRİ BAŞKANI



PROF.DR.GÜLAY TÜTER
GAZİ ÜNİVERSİTESİ



PROF.DR.BÜLENT KURTIŞ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ



PROF.DR.FERİHA ÇAĞLAYAN
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ



DOÇ.DR.AYŞEGÜL ATAK
GAZİ ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------|-----|
| Kabul ve Onay | I |
| İçindekiler | II |
| Şekiller ve Resimler | III |
| Grafikler | IV |
| Tablolar | V |
| Semboller ve Kısaltmalar | VI |
| Önsöz | VII |

| | |
|--|------------|
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 2.1. Gingivitis | 10 |
| 2.2. Kronik Periodontitis | 11 |
| 2.3. Agresif Periodontitis | 12 |
| 2.3.1. Lokalize Agresif Periodontitis | 12 |
| 2.3.2. Generalize Agresif Peiroidontitis | 14 |
| 2.4. Periodontal Patogenez | 15 |
| 2.5. Sitokinler | 20 |
| 2.6. İnterlökin | 21 |
| 2.7. Matriks Metalloproteinaz | 23 |
| 2.7.1. Transkripsiyonel Düzenleme Aşaması | 27 |
| 2.7.2. Proenzim Aktivasyonu Aşamasında Düzenleme | 27 |
| 2.7.3. MMP İnhibisyonu Aşaması | 28 |
| 2.8. MMP-3 (Stromelizin-1) | 29 |
| 2.9. Plazminojen Sistem | 29 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 37 |
| 3.1. İstatistiksel Değerlendirme | 49 |
| 4. BULGULAR | 50 |
| 4.1. Klinik Bulgular | 51 |
| 4.2. Laboratuar Bulguları | 54 |
| 4.3. Korelasyonlar | 61 |
| 4.3.1. Laboratuar Bulgularının Korelasyonu | 61 |
| 4.3.2. Laboratuar Bulgularının Klinik Parametreler ile Korelasyonu | 62 |
| 4.3.3. Klinik Parametrelerin Korelasyonu | 63 |
| 5. TARTIŞMA | 65 |
| 6. SONUÇ | 79 |
| 7. ÖZET | 83 |
| 8. SUMMARY | 85 |
| 9. KAYNAKLAR | 87 |
| 10. ÖZGEÇMİŞ | 105 |

ŞEKİLLER

Şekil 1: MMP' lerin yapısal özellikleri

Şekil 2: MMP aktivasyonu ve inhibisyonu

Şekil 3: Pıhtılaşma Sistemi

Şekil 4: Plazminojen aktive edici sistem

Şekil 5: Plazminin etkilediği yapılar

Şekil 6: Anamnez formu

Şekil 7: Rıza formu

Şekil 8: Klinik İndeks Formu

RESİMLER

Resim 1: Çalışmamızda yer alan kronik periodontitisli bir hastaya ait panoramik radyografi

Resim 2: Çalışmamızda yer alan agresif periodontitisli bir hastaya ait panoramik radyografi

Resim 3: Çalışmamızda yer alan kronik periodontitisli bir hastaya ait ağız içi fotoğraf

Resim 4: Çalışmamızda yer alan agresif periodontitisli bir hastaya ait ağız içi fotoğraf

Resim 5: Ependorf tüpü

Resim 6: Hassas terazi

GRAFİKLER

Grafik 1: Hasta Gruplarına ait DOS IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 konsantrasyonları

Grafik 2: Hasta Gruplarına ait DOS IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 total miktarları

Grafik 3: Hasta gruplarına ait d-PA/PAI-2 oranları

TABLolar

Tablo 1: 1999 Uluslararası Periodontoloji Workshop'unda kabul edilen şekliyle periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması

Tablo 2: Sitokinler ve fonksiyonları

Tablo 3: MMP' ler, grup adları ve temel substratları

Tablo 4: Sillness ve Loe ' nün plak indeksi skorları ve kriterleri

Tablo 5: Loe ve Sillness' in gingival indeks skorları ve kriterleri

Tablo 6: Çalışmamızda yer alan gruplara ait sayı yaş ve cinsiyet bilgileri

Tablo 7: Tüm ağıza ait klinik ölçümler

Tablo 8: Örnek bölgelerine ait klinik ölçümler ve DOS hacmi

Tablo 9: DOS PAI-2, d-PA, IL-1 β , MMP-3 konsantrasyon ve total miktarı, d-PA/PAI-2 oranı

Tablo 10: Örnek bölgesi klinik ölçümlerine ve laboratuvar bulgularına ait korelasyonlar

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

LPS: Lipopolisakkarit
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
IL-1: İnterlökin 1
IL-6 : İnterlökin 6
IL-8 : İnterlökin 8
MMP : Matriks metalloproteinaz
DOS : Dişeti oluşu sıvısında
TIMP: Doku tip metalloproteinaz inhibitörü
PA: Plazminojen aktivatör
ESM: Ekstraselüler matriks
ü-PA: Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü
d-PA: Doku tip plazminojen aktivatörü
PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitör-1
PAI-2: Plazminojen aktivator inhibitör-2
LAP: Lokalize agresif periodontitis
Aa: Agregatobacter actinomycetamcomitans
P. gingivalis: Porphyromonas Gingivalis
GAP: Agresif periodontitisin generalize şekli
B. forsythus: Bacteroides Forsythus
TNF- α : Transforming growth faktör α
TGF β : Transforming growth factor β
IL-4: İnterlökin-4
LTA: Lipotikoik asit
PGE-2: Prostoglandin E-2
IL-1Ra: İnterlökin 1 reseptör antagonist
PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
EGF: Epidermal büyüme faktörü,
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü,
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü)
kDa: kilo dalton
PG: Proteoglikan,
VN: Vitronektin,
FN: Fibronektin,
RASI: İnflame synovium rheumatoid arthritis
PI: Plak indeksi
GI: Gingival indeks
CD: Cep derinliği
KAS: Klinik ataşman seviyesi
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
BSA: Bovine serum albumin
PBS: Phosphate Buffered Saline
HBSS: Hank's Balanced Salt Solution

ÖNSÖZ

Bütün hayatım boyunca yanımda olan, maddi-manevi desteklerini her zaman hissettiğim annem Nalan TOYMAN ve babam Ramazan TOYMAN'a,

Doktora hayatım boyunca bana karşı her konuda anlayışlı olan, mesleki kabiliyetlerimi geliştirmemde ve tüm çalışmalarımda yardımını hiç bir zaman esirgemeyen, ideallerimi gerçekleştirmemde yol gösterici olan doktora danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülay TÜTER'e,

Mesleki ahlak ve hayat görüşüm konusunda örnek aldığım Sayın Prof. Dr. Köksal BALOŞ'a

Doktora çalışmalarım sırasında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gönen ÖZCAN'a, Prof. Dr. Bülent KURTİŞ'e, Prof. Dr. Mehmet YALIM'a, Doç. Dr. Muhittin SERDAR'a, Doç. Dr. Ayşegül ATAK'a ve tüm hocalarıma,

Çalışmalarım sırasında arkadaşlıklarını ve yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Selin Pınar ÖZDEMİR'e, Dr. Duygu BOYNUEĞRİ'ye, Dr. Dilek UÇ'a ve tüm klinik çalışma arkadaşlarıma

Sevgisini ve desteğini sürekli hissettiğim Dr. Gülşah GÜLAY'a sonsuz teşekkürler.

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar patojenik mikroorganizmalar tarafından başlatılan, karışık bir konak-mikroorganizma ilişkisi içerisinde ilerleyen ve sonuçta periodontal destek dokularda inflamasyon ve alveoler kemik yıkımıyla karakterize hastalıklardır. Bu hastalıkların etiolojisinde primer etkenin mikrobiyal dental plak olduğu saptanmış olmasına rağmen, bu konuda yapılan çalışmalarda konağın savunma sisteminin de etiolojide rol oynayabileceği tespit edilmiştir¹. Periodontal cep içinde bulunan veya periodontal cebin yumuşak ve sert doku duvarında kolonize olan mikroorganizmalar temel olarak 3 farklı yol ile doku yıkımına sebep olurlar:

1) Mikroorganizmalar otolizis yolu ile ortaya çıkan veya kendi üretilen sentezledikleri proteolitik enzimler ile doku yıkımına sebep olurlar.

2) Toksin, lipopolisakkarit (LPS) ve enzimler gibi mikrobiyal ürünler inaktif durumdaki hücreleri doku yıkıcı enzimler salgılamaları için uyarırlar.

3) Lenfositlerden ve makrofajlardan sitokinlerin salımına neden olan bir immün cevap oluştururlar. Bu immün cevap bir veya daha fazla yıkıcı yolu aktive eder. Bu mediyatörler sadece inflamatuvar hücreleri hedef almazlar. Fibroblastlar, birleşim ve cep epitelindeki keratinositler, endotel hücreler ve osteoblastları da hedef alırlar.²

Sitokinler çeşitli hücrelerce üretilen inflamasyonun güçlü lokal mediyatörleridir. Dişeti oluşu sırasında bulunan sitokinlere örnek olarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)³, interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) verilebilir⁴. Özellikle TNF ve IL-1 periodontal doku

yıkımında çok önemli bir rol üstlenirler. IL-1'in, IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki formu mevcuttur. Her ikisinde güçlü pro-inflamatuar moleküllerdir ve osteoklast aktivasyonunda primer rol oynarlar. IL-1 en fazla, aktive olmuş makrofajlar ve lenfositler tarafından üretilir. Ancak mast hücreleri, keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından da salgılanmaktadır. Bakteriyel LPS'ler makrofajların IL-1 salgılamaları için güçlü aktivatörlerdir ancak TNF- α ve IL-1'in kendisi de makrofajların IL-1 salgılaması için aktivatör rolü üstlenirler. Bu sitokinler doku yıkımında kemik rezorpsiyonunu stimüle etme ve doku yıkımıyla ilişkili proteinaz üretimini indüklemeye fonksiyonu görürler. IL-1 osteoklast proliferasyonu, diferansiyasyonu ve aktivasyonu için önemli bir sitomodülatördür. TNF- α nında osteoklastlar üzerinde benzer etkileri olmasına rağmen daha sınırlıdır. IL-1 ve TNF- α doku yıkımıyla ilgili olan matris metalloproteinazları (MMP)'da içeren proteinazların üretimini indükler¹.

Periodontitisli bireylerin hem dişetinde hem de dişeti oluşu sıvısında (DOS) IL-1 α ve IL-1 β bulunduğu gösterilmiştir. IL-1'in 2 formundan biri olan IL-1 β ; IL-1 α dan yaklaşık 40 kat fazla bulunmaktadır. IL-1 β ; fibroblastların proliferasyonu, proteoglikan, kolajen, kolajenaz ve prostoglandin sentezini indükleyen çok fonksiyonlu bir inflamatuar mediyatördür. IL-1 β osteoklastları aktive ederek ve prostoglandin E2 (PGE-2) sentezini stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu düzenler.⁵ IL-1 β nin görevlerinden birisi de sitromelizin (MMP-3), kolajenaz ve plazminojen aktivatörü salgılanmasını indüklemektir. IL-1 β nin bu görevleri periodontal patolojide önemli bir rol aldığını göstermektedir⁶.

MMP'ler metal bağımlı endopeptidazların önemli bir kısmını oluştururlar. MMP'ler 25 den fazla üyesi olan bir enzim grubudur⁷ ve her biri ekstraselüler matrisin çeşitli komponentlerinin yıkımından

sorumludur⁸. Tüm MMP'ler inaktif proenzimler (zygomens) olarak salgılanırlar ve doku içinde aktive olurlar⁹. Bu enzimler grubu, normal ve patolojik doku remodelasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Yara iyileşmesi, embriyonik gelişim, kemik remodelasyonu, tümör invazyonu ve metastazı gibi fizyolojik ve patolojik olayların gelişimi sırasında MMP salımının başlaması ile ilişkili olarak bağ doku yıkımı gerçekleşmektedir¹⁰. MMP' ler periodontal hastalıkta kolajen yıkımından sorumlu en önemli enzimlerdir. Dişeti fibroblastları, keratinositler, makrofajlar ve polimorfo nükleer lökositler doku yıkımında önemli rol üstlenen MMP-1, -2, -3 ,-8, -9'u salgırlar ve inflamatuvar sitokinler ve MMP transkripsiyonunu düzenlerler¹¹.

MMP'lerin aktiviteleri 4 faz altında incelenmektedir. Bunlar : a) MMP genlerinin transkripsiyonal düzenlenmesi, b) Prekürsor aktivasyonu, c) Substrat spesifitesindeki farklılıklar, d) MMP inhibitörleri olmak üzere sıralanabilir. MMP' lerin inhibisyonlarının ise a) α makroglobulin ile b) doku inhibitör metalloproteinazlar (TIMP) yolu ile gerçekleştiği bilinmektedir¹². MMP' ler substrat özelliklerine bağlı olarak altı grup altında toplanabilir. Bunlar: a) İnterstisyel kolajenazlar (MMP-1, -8, -13, -18), b) Stromelizin (MMP-3, -10), c) Jelatinaz (MMP-2, -9), d) matrilizin (MMP-7), e) Elastaz, f) Membran bağlı tiptir¹⁰. Jelatinazların (MMP-2, MMP-9) interstisyel ve bazal membran kolajenleri, fibronektin, laminin, elastin ve proteoglikan kor proteinlerini içine alan ekstrasellüler matriks makromoleküllerinin yıkımını yönlendirdikleri tespit edilmiştir¹².

MMP ailesinin üyelerinden birisi olan MMP-3 (Stromelizin1); proteoglikanlar, laminin, jelatinler, fibronektin, tip IV ve tip IX kolajenleri yıkıma uğratmaktadır. Bu enzimin bağ doku yıkımıyla ilişkili romatoid artirit

ve osteoartrit gibi inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹³. İnflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin gelişimi sırasında da hem DOS hem de dişeti dokusundaki MMP-3 miktarlarının arttığı gösterilmiştir¹⁴. Doku yıkımına ilaveten MMP-3'ün diğer MMP'lerin aktivasyonunda özellikle latent pro-MMP-1, pro-MMP-8 ve pro-MMP-9 için aktivatör-stimülatör rolü üstlendiği ortaya konulmuştur. Bu yönüyle MMP-3'ün hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda bağ doku yıkımını başlatmada öncül rol oynadığı söylenebilir¹⁵. Bu nedenle projemizde bu geniş MMP ailesinin doku yıkımını diğer MMP'leri de aktive ederek başlatıp artıran bir üyesi olan MMP-3'ün değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Periodontal hastalıklarda IL-1 salımının artması MMP salımının artmasına ve doku yıkımıyla ilişkili patolojik sürecin gelişimine neden olmaktadır. İn vitro olarak dişetinden elde edilen fibroblastlarda IL-1 varlığında MMP-1 (kolajenaz) ve MMP-3 (sitromelizin) salımının arttığı gözlenmiştir¹³.

Plazminojen aktivatör (PA) sistem damar içi kan pıhtısının yıkımından sorumludur. Bunun yanında doku remodelasyonu, hücre migrasyonu, yara iyileşmesi, anjiyogenez, ovulasyon, fetal gelişim gibi fizyolojik olaylar ile akut ve kronik inflamasyon, reterdasyon, tümör invazyonu ve metastazı gibi patolojik olaylarda da yer alır¹⁶. PA sistem plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin tripsin benzeri bir serin proteazdır ve sadece fibrin yıkımında değil aynı zamanda latent kolajenazı aktif kolajenaza çevirerek ekstraselüler matriks (ECM) yıkımında ve turnoverında yer alır. Bu da ECM' nin MMP'lerce yıkımında alternatif bir yol oluşturur. Plazminojen hem ürokinaz tip plazminojen aktivatörü (ü-PA) hem de doku tip plazminojen aktivatörü (d-PA) tarafından aktive edilir. Bu katalitik reaksiyonlar plazma membranında olursa devreye ü-PA, fibrin

yüzeyinde olursa d-PA girer. Bu aktive edici enzimler çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerine bir cevap olarak mezenşimal, epitelyal ve endotelial hücreler tarafından üretilir. İnflamasyonlu bölgede PA aktivasyonu çok yüksektir. Sonuçta aktive olmuş plazminojen ekstraselüler matriks makromoleküllerini ve fibrini yıkıma uğrattır⁶.

Plazmin ve PA' nın aktivasyonları α 2-makroglobilin, α 2-antiplazmin, α 1-proteinaz inhibitörü, plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) ve plazminojen aktivator inhibitör-2 (PAI-2) gibi proteinaz inhibitörleri tarafından düzenlenmektedir. PAI-1 endotelial hücreler, çeşitli normal ve malign hücrelerce üretilir.⁶ PAI-2 ise makrofajlar, epitelyal hücreler ve diğer hücreler tarafından üretilir¹⁷. PAI-2'nin kültür ortamında monosit/makrofaj hücre sırası, fibroblastlar ve fibroblast benzeri hücrelerce üretildiği gösterilmiştir. DOS'de d-PA ve PAI-2 konsantrasyonu ile periodontal hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon tespit edilmiştir. Aynı zamanda d-PA ve PAI-2 nin konsantrasyonları arasında da bir korelasyon söz konusudur. d-PA nın DOS' artışı PAI-2'nin artışı ile dengelenir. Bu sonuçlar PAI-2 nin bize periodontal doku yıkımında önemli bir doku proteolizis inhibitörü olduğunu göstermektedir¹⁸.

Bu bilgilerin ışığı altında planlanan çalışmamızda:

- a) Kronik periodontitisli, agresif periodontitisli ve sağlıklı bireylerden elde edilen DOS örneklerinde IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 seviyelerinin değerlendirilmesi,
- b) Elde edilen biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırılması,
- c) Biyokimyasal ve klinik parametreler arasında olası ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalıklar, bakteriyel plağa karşı gelişen, dişi çevreleyen dokularda inflamasyonla karakterize enfeksiyöz hastalıklardır. Bu inflamasyonun kontrol altına alınmadığı durumlarda ataşman ve kemik kaybı meydana gelir.¹⁹ Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesi için spesifik bakterilerin var olması gerekmektedir, ancak periodontitisin sonucu olarak ortaya çıkan doku yıkımı, enfeksiyon ile başlatılan, konağın koruyucu ve yıkıcı mekanizmalarındaki dengesizliğin bir sonucudur.²⁰ Yapılan araştırmalarda, ağız ortamında 500 farklı tür mikroorganizmanın kolonize olabildiği ve tek bir diş yüzeyi üzerinde bulunan supragingival plakta 10^9 dan daha fazla mikroorganizma olabildiği gösterilmiştir.²¹

Kısa dönemli deneysel çalışmalarda mikroorganizmaların oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasını takiben temiz diş yüzeylerinde hızlı bir şekilde kolonize olduğu gösterilmiştir. Oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasını takiben ilk birkaç gün içinde gingivitisin klinik ve mikroskopik semptomları görülmeye başlar. Bu inflamatuvar değişiklikler uygun oral hijyen yöntemlerinin uygulanmasıyla geri döner.^{22,23} Aksi halde gingivitis, takiben de periodontitis gelişimi başlar ve bu gelişim konağın immün ve inflamatuvar cevabından etkilenir.²⁴ Ancak her gingivitis periodontitise dönüşmez.²⁵ Periodontitis, alveolar kemik, periodontal ligament, ve dişetini içeren dişi destekleyen ve çevreleyen dokularda yıkımla karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır.²⁴

Periodontal hastalıklarda görülen patolojik süreç mikrobiyal olarak başlayan doku yıkımına konağın verdiği cevapla ilişkili olarak gelişir.

Page ve Schroder periodontal hastalıkların gelişim evrelerini klinik ve histopatolojik olarak değerlendirmişler ve bu evreleri başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş periodontal lezyon olarak belirtmişlerdir. Başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken dönem evrelerini, yerleşmiş lezyon kronik gingivitis ve ilerlemiş lezyon ise periodontitisin histopatolojik ve klinik özelliklerini tanımlamakta olup gingivitisten periodontitise geçiş aşaması olarak belirtilmiştir.²⁶

Başlangıç lezyonu, plak birikimini takiben 2-4 gün içinde görülür, klinik bulgu vermez²² ve plak birikimine karşı akut inflamatuvar cevap olarak tanımlanır.^{27,28} Başlangıç lezyonu, dişeti oluşu bölgesinde sınırlıdır ve birleşim epitelinin bir kısmı ile bağ dokusunun en koronal kısmı etkilenmiştir. Histolojik olarak arteriyollerde, kapillerlerde ve venlerde genişleme görülür. Damar geçirgenliğinde artış mevcuttur. DOS' de artış, birleşim ve oluk epitelinin altındaki ven pleksuslarından dişeti oluşuna ve birleşim epiteline doğru nötrofil göçü sözkonusudur. İnflamatuvar infiltrat bağ dokusunun %5-10 unu oluşturmaktadır ve bu bölgede bağ doku kaybı sözkonusudur.^{27,29}

Erken lezyon aşaması plak birikimini takiben yaklaşık 7 gün sonra başlar. Mononükleer lökositlerin sayısı artmıştır. Birleşim epitelinin altındaki damarlar genişlemiş durumdadır ve sayıları artmıştır. Lezyonun çevresinde T lenfositler ve makrofajlar sayıca baskındır ve az miktarda plazma hücresi gözlenir. Bu evrede dişeti bağ dokusunun % 15'i etkilenmiştir ve etkilenen bölgedeki kolajenin %60-70'i yıkıma uğramıştır. Kolajen yıkımıyla meydana gelen boşlukları inflamatuvar hücreler doldurmuştur. İnflamatuvar değişiklikler klinik olarak ödem ve eritem olarak görülür.²²

Plak birikiminden 2-3 hafta sonra yerleşmiş lezyon evresi başlar. Bu evrede dişetinde klinik olarak daha fazla ödem ve mavimsi-kırmızı renk değişikliği görülür. Lezyondan etkilenen alanlar artmıştır. Plazma hücreleri ve B lenfositler lezyon çevresindeki baskın hücre tipidir. Kronik gingivitis aşaması olan bu evre ya aylar, hatta yıllarca ilerlemez, değişmeden kalır, ya da artan yıkımla birlikte ilerlemiş lezyon evresine geçer.^{30,31} Klinik olarak yerleşmiş gingivitis lezyonlarında kemik kaybı ve epitelyal ataşmanın kök yüzeyi boyunca apikale göçü görülmez. Periodontitis ise klinik olarak epitelyal ataşmanın apikale göçü, periodontal ceplerin oluşması ve kemik kaybıyla karakterizedir.²⁴ Albander ve arkadaşları kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte, gingivitisten periodontitise geçiş için 6 aydan fazla bir süreye ihtiyaç olduğunu öne sürmüşlerdir.³²

İlerlemiş lezyon evresinde periodontal cep oluşumu, cebin yumuşak doku duvarında ülserasyon, alveolar kemik ve periodontal ligamentte yıkım gözlenir.^{33,34}

Periodontal hastalıklar günümüze kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olmakla birlikte bugün kabul edilen son sınıflama 1999 Uluslararası Periodontoloji Workshop'unda kabul edilen sınıflamadır (Tablo 1).³⁵

Tablo 1: 1999 Uluslararası Periodontoloji Workshop'unda kabul edilen şekliyle periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması³⁵

I. Dişeti hastalıkları

A. Dental plağa bağlı dişeti hastalıkları

1. Sadece dental plağa bağlı Gingivitis

2. Sistemik hastalıklar tarafından modifiye edilmiş dişeti hastalıkları

3. İlaçlar tarafından modifiye edilmiş dişeti hastalıkları

4. Beslenme bozukluğu tarafından Modifiye edilmiş dişeti hastalıkları

B. Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları

1. Belirli bir bakteriyel kökeni olan dişeti hastalıkları

2. Viral kökenli dişeti hastalıkları

3. Mantar kökenli dişeti hastalıkları

4. Genetik kökenli dişeti hastalıkları

5. Sistemik durumların dişeti belirtileri

6. Travmatik lezyonlar

7. Yabancı madde reaksiyonları

8. Tanımlanmamış lezyonlar

II. Kronik Periodontitis

A. Lokalize

B. Generalize

III. Agresif Periodontitis

A. Lokalize

B. Generalize

IV. Sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis

A. Hematolojik bozukluklarla ilişkili

B. Genetik bozukluklarla ilgili

C. Tanımlanmamış durumlar

V. Nekrotizan periodontal hastalıklar

A. Nekrotizan ülseratif gingivitis

B. Nekrotizan Ülseratif periodontitis

VI. Periodonsiyum Abseleri

A. Periodontal abseler

B. Perikoronar abseler

VII. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis

A. Kombine periodontik-Endodontik lezyonlar

VIII. Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar

A. Plağa bağlı dişeti hastalıklarına/periodontitise yatkınlığı arttıran veya değiştiren lokalize diş bağli faktörler

B. Dişin etrafındaki mukogingival bozukluklar ve durumlar

C. Dişsiz kretlerdeki mukogingival bozukluklar ve durumlar

D. Okluzal travma

2.1. Gingivitis

Plağa bağlı gingivitis dişeti marjinde kolonize olan bakterilere karşı oluşan dişeti iltihabıdır.²² Epidemiyolojik çalışmalarda gingivitisin her yaş grubunda grlebildięini³⁶ ve bu hastalığın en sık görülen periodontal hastalık olduğu ³⁷ rapor edilmiştir.

Dişeti kenarında plak varlığı, hastalığın dişeti kenarından başlaması, dişetinde renk ve kontur değişikliği, DOS' de artış, sondlamada kanama, ataşman ve kemik kaybı olmaması, ve plağın uzaklaştırılması ile hastalığın geri dönüşü gingivitisin klinik özellikleridir.

Plağa bağlı gingivitis dişeti marjinden başlayıp tüm dişeti dokularına yayılabilir. Klinik semptomların şiddeti kişiden kişiye veya bir dentisyonda bölgeden bölgeye değişiklikler gösterebilir. Plağa bağlı gingivitisin ortak klinik bulguları dişetinde kızarıklık, dem, kanama, hassasiyet ve dişeti sıklığının kaybolmasıdır.

Radyografik incelemelerde periodontal destek dokularında kayıp olmadığı görülür.³⁸

2.2. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitiste ataşman kaybı, alveolar kemikte yıkım, periodontal cep oluşumu, sondlamada kanama yanında dişetinde büyüme veya çekilme, dişte mobilite artışı, furkasyon defektleri de gözlenebilir.²⁶

Periodontal hastalıklarda alveolar kemikteki değişikliklerin değerlendirilmesi genellikle interdental septumda meydana gelen değişiklikler temel alınarak yapılır, çünkü radyografilerde kemik dokudan daha opak görülen diş kökleri fasiyal ve lingual kemikte meydana gelen değişiklikleri gizler. Sağlıklı periodonsiyumda radyografilerde interdental septumun periodontal ligamente komşu yüzeyinde ve kret tepesinde lamina dura olarak adlandırılan devamlı, ince radyoopak bir hat gözlenir. İnterdental septumun kret tepesi komşu iki dişin mine sement hududunu birleştiren hayali çizgiye paralel seyreder ve 1-1.5 mm apikalinde konumlanır.³⁹ Kronik periodontitiste radyografik olarak kret tepesinde lamina dura devamlılığı bozulur, kronik periodontitisin erken dönemlerinde septal kemiğin diş komşu mesial veya distal yüzeyinde kama şeklinde radyolusent alanlar meydana gelir, interdental septum yüksekliğinde azalma, vertikal ve horizontal kemik kayıpları gözlenir³⁹

Kronik periodontitisin histopatolojik özellikleri; birleşim epitelinin mine-sement sınırının apikalinde konumlanması, cep epiteline komşu kolajen liflerde kayıp, birleşim ve cep epitelinde artmış polimorfo nükleer lökosit, lenfosit, plazma hücresi ve makrofajlardan oluşan yoğun inflamatuvar hücre infiltratıdır^{26,33,40}

Socransky ve arkadaşları periodontitisin şiddetli ve hafif safhalarla ilerlediğini öne sürmüşlerdir ve buna patlama hipotezi adını vermişlerdir.⁴¹

2.3. Agresif Periodontitis

Agresif periodontitis sistemik olarak sağlıklı, genellikle 30 yaş altı bireylerde görülür. Ancak 30 yaş üstü bireylerde de görülebilir. Agresif periodontitis, hastalığın başlama yaşı, ilerleyiş hızı, ilgili subgingival mikrofloranın doğası ve kompozisyonu, konak immün cevabındaki değişiklikler ve ailesel geçiş özellikleri bakımından kronik periodontitisten ayrılır. Lokalize ve yaygın olarak seyredebilir.⁴²

2.3.1. Lokalize Agresif Periodontitis

Lokalize agresif periodontitis (LAP) genellikle puberta çağında başlar.⁴³ Bir tanesi 1. molar olmak üzere, kesici ve molar dişlerden en az ikisini etkileyen ve 1. molar ve kesici dişlerden başka en fazla iki dişi daha etkileyen, vertikal kemik yıkımlarıyla karakterize bir hastalıktır. LAP'de kemik yıkımlarının lokalize olması karakteristiktir ancak nedeni tam olarak açıklanamasa da hastalığın lokalize kalmasıyla ilgili şu teoriler öne sürülmüştür:

1) 1.molarlar ve kesiciler sürmeye başladıktan hemen sonra Agregatobacter actinomycetamcomitans (Aa) nötrofil kemotaksis inhibitör

faktör, endotoksin, lökotoxin ve diğer bazı faktörler üreterek konak immün sisteminden etkilenmeden kolonize olur ve periodontal yıkımı başlatır. Daha sonra konak opsonik antikorlar üreterek ve lökotoxinleri inhibe ederek bu bakterinin ilerleyişini durdurur. Böylece Aa'nın diğer bölgeleri kolonize etmesinin önüne geçilir.⁴⁴ LAP'de antijene karşı oluşan güçlü antikor cevabı karakteristiktir.⁴³

2) Antagonist bakterilerin Aa'yı inhibe ederek başka bölgelerde kolonize olmasını engellemesi.⁴⁵

3) Bilinmeyen nedenlerle Aa'nın lökotoxin üretme yeteneğini kaybetmesi.⁴⁶

4) Sement formasyonundaki defektler hastalığın lokalize kalmasından sorumlu olabilir.⁴⁷

LAP' nin en dikkat çekici özelliği klinik olarak inflamasyon görülmemesine rağmen derin periodontal ceplerin varlığıdır. Hatta birçok vakada periodontal cepler mevcut plak miktarıyla açıklanamayacak kadar derindir.⁴³ Plağın kantitesi sınırlıdır ancak kalitatif olarak artmış Aa seviyelerine ve bazı hastalarda buna ek olarak artmış Porphyromonas Gingivalis (P. gingivalis) seviyelerine rastlanır.⁴⁸

LAP hızlı kemik yıkımlarıyla karakterizedir. Kronik periodontitise oranla 3-4 kat hızlı kemik yıkımı görülür.⁴⁹ LAP'nin diğer klinik özellikleri üst kesici dişlerde disto-labial migrasyon ve diastemalar, molar dişlerde artmış mobilite ve açığa çıkan kök yüzeylerine bağlı aşırı hassasiyettir. Periodontal abseler ve bölgesel lenf nodlarında lenfadenopati de görülebilir.⁵⁰

Radyografik olarak birinci büyükazı ve kesici dişlerde vertikal kemik kayıpları ve 2. küçük azı dişin distalinden 2. büyük azı dişin mezialine kadar uzanan çanak şeklinde kemik yıkımı görülür.⁴⁸

2.3.2. Generalize Agresif Periodontitis

Agresif periodontitisin generalize şekli (GAP) genellikle 30 yaş altı bireyleri etkilese de 30 yaş üstü bireylerde de görülebilir.⁴³ LAP'nin tersine GAP'de patojene karşı yetersiz antikor cevabı mevcuttur. Klinik olarak GAP' de 1. büyük azılar ve kesiciler haricinde en az 3 dişte daha generalize interproksimal ataşman kaybı görülür. Yıkımlar episodiktir. Hızlı yıkımları takip eden haftalar, aylar veya yıllar süren sakin dönemler vardır. Generalize agresif periodontitisli hastaların iki farklı zamanda alınan radyografilerinde kemik yıkımının ilerlediği görülebilir.⁴⁸

LAP' de olduğu gibi GAP'de de yıkımlar mevcut plak miktarı ile açıklanamayacak kadar fazladır.⁴³ Ancak mevcut plakta artmış Aa, P. gingivalis ve Bacteroides Forsythus (B. forsythus) seviyelerine rastlanır.⁵¹

GAP hastalarında iki tip dişeti cevabı mevcuttur. Birincisinde şiddetli akut iltihaplı dişeti genellikle proliferer, ülserer ve ateş kırmızısı renktedir. Spontan veya hafif stimülasyonla kanamaya meyillidir. Süpürasyon önemli bir bulgudur. Bu doku cevabı yıkım periyotlarında mevcuttur. İkincisinde ise dişetlerinde klinik olarak sağlıklı bir doku görüntüsü izlense de sondlamada derin periodontal cepler mevcuttur. Bu doku cevabı kemik yıkımının olmadığı dönemlere denk gelmektedir. GAP'li

bazı hastalarda kilo kaybı, depresyon ve halsizlik gibi sistemik durumlar görülebilir.⁵²

GAP' de radyografik olarak şiddetli kemik yıkımından etkilenmiş az sayıda diş veya dentisyondaki dişlerin büyük çoğunluğunun etkilendiği bir tablo söz konusu olabilir. Değişik zamanlar da alınmış kontrol radyografilerinde hastalığın agresif doğası görülebilir.⁴⁸

2.4. Periodontal Patogenez

Ağız boşluğu tüm vücuttaki antijenlere açık en geniş bölgelerden biridir. Yabancı antijenlerin yanı sıra, ağız boşluğunun devamlı ve potansiyel patojen florası da vücudun hastalık ve sağlığında önemli bir rol oynamaktadır.⁵³

Ağız boşluğundaki savunma sistemleri 3 grupta incelenebilir:

Bunlar:

- a) Mukoza-epitel bariyeri, tükürük, dişeti oluğu sıvısı, bakteriler arası antogonizm,
- b) hücrel immünite,
- c) humoral immünite⁵⁴ olarak sıralanabilir.

Epitel, altındaki dokulara koruma sağlayan mekanik bir bariyer olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda mukozal epitelin konak çevresindeki mikrobiyal patojenleri tanıma ve bunlara cevap vermedeki iletişim ağında dinamik bir rolünün olduğu belirtilmiştir. Mukoza epitelinin

komşu bakteriyel topluluğunun bir algılayıcısı olduğu ve altında bulunan dokulara inflamatuvar ve immün cevabın oluşması için uyarılar gönderdiği bilinmektedir. Böylece bu uyarı yollama işleminin konak savunması için esas olan konak sistemlerini aktive ettiği görülmektedir⁵⁵.

Periodontal hastalıklar çoğunlukla mikroorganizmalara bağlı gelişen hastalıklardır ve mikroorganizmalara bağlı gelişen doku yıkımı direkt ve indirekt mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Direkt mekanizmaya bağlı doku yıkımı bakteriyel enzimler, toksinler vb gibi bakteriye bağlı virulans faktörlerince oluşturulmaktadır. İndirekt mekanizmaya bağlı doku yıkımı bakterilere karşı gelişen konak cevabına bağlı meydana gelmektedir. Konak cevabı mikroorganizmalara karşı gelişen bir tepkidir ve akut iltihabi hücreler (nötrofil) ile adaptif hücrelerin (monosit/makrofaj ve lenfosit) iyi organize olmuş aktiviteleri olarak nitelenebilir. Adaptif immün yanıt epitelial değişiklikler, anjiyogenez, yumuşak ve sert dokunun tekrar şekillenmesi gibi aşamaları da içerir. Tekrar şekillenme işlemi yapım ve yıkım aşamalarından oluşur. Yıkım yapımdan hızlı ise veya yapım yetersiz ise sonuçta periodontal dokularda kayıp gözlenir.⁵⁶

Nötrofiller adaptif immün cevabı düzenleyen akut iltihabi hücrelerdir. Fagositoz yoluyla antimikrobiyal fonksiyonlarını yerine getirirler, doku yıkıcı enzimleri ortama salarak da lokal doku değişikliklerine neden olurlar. Kronik iltihabi hücreler (monosit/makrofaj ve lenfosit) hem periodontal enfeksiyona bağlı hem de periodontal tamir ve iyileşmeye bağlı doku değişikliklerini düzenlerler. Aynı zamanda antijenlere karşı spesifik opsonik antikorlar üreterek nötrofillerin periodontal enfeksiyonu kontrol altında tutmasına yardımcı olurlar.⁵⁶

Monosit, makrofaj ve nötrofil gibi non-spesifik immün yanıt hücreleri bakteriler tarafından meydana getirilen enfeksiyona karşı konağı korurlar. Non-spesifik immün yanıt bakterilere ve yabancı cisimlere dokunun verdiği ilk cevaptır. Spesifik (kazanılmış) immün yanıt ise lenfoid hücrelerin antijeni tanınması ve bu antijene özel cevabın oluşmasıdır.⁵⁷

Nonspesifik immün yanıt konağın patojenlerle tekrarlayan karşılaşmalarında adapte olmaz. Tek bir patojene karşı değil farklı patojenlere karşı reaksiyon geliştiren kalıtımsal olarak antimikrobiyal protein ve peptidleri işleme koyan monosit makrofaj ve nötrofillerin de içinde yer aldığı doğuştan immünitinin bir parçasıdır. Doğuştan immünite, enfeksiyon ajanlarına karşı savunmanın ilk önemli hattını oluşturmaktadır. Bu tip immünite doğuştan itibaren mevcuttur, daha önceden karşılaşılan patojenler sonucunda gelişmez ve hafızaya sahip değildir. Doğal bağışıklık hızlı olma avantajına karşın özgünlükten yoksundur ve konağın zararına işleyebilir.⁵⁸

Spesifik immün yanıt etken patojenlere karşı konakta gelişen spesifik bir cevap olduğu için daha etkilidir. T ve B lenfositler kazanılmış immün yanıtta önemli bir role sahiptir. T ve B lenfositlerin bu rollerinin; patojen üzerindeki spesifik oligometrik yapıları fark etmeleri ve aynı patojenle tekrar karşılaşıldığında immün sistemin daha hızlı ve etkin bir cevap vermesini sağlayan reseptörler geliştirmeleri olduğu görülmektedir.⁵⁵

İltihabın başlaması ile damarsal değişiklikler ve kompleman sistem aktivasyonu gerçekleşir ve aktive olan kompleman sistem birer anaflatoksin olan C3a ve C5a'yı üretir. Anaflatoksinler lökositlerin ve mast hücrelerinin degranule olmasını sağlayarak vasküler değişiklikleri dolaylı

yoldan tetiklerler. İltihap ilerledikçe dişeti bağ dokusundaki degranüle mast hücresi sayısı artar. Mast hücreleri uyarıldıkları zaman transforming growth faktör α (TNF- α), transforming growth factor β (TGF β), interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-6 yı yapısal olarak kopyalarlar. IL-1, IL-6, interferon ve diğer sitokinlerin kopyalanmasını indüklerler. C5a, IL-1 β , TNF- α ve bakteriyel LPS tarafından uyarılan endotelial hücrelerden ortama selektinler ve kemokinler salınır. Bu işlem lökositlerin transendotelial migrasyonu için çok önemlidir.⁵⁶

Aktif periodontal yıkımın konak savunmasının aşırı ve yetersiz oluşu virülans özellikleri güçlü patojen bakterilerin ortamda bulunması gibi faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Periodontal sağlık ile hastalık arasındaki ilişki lokal ve sistemik faktörler tarafından etkilenebilir.⁵⁹

Gingivitis ve periodontitiste meydana gelen doku yıkımı konağın mikroorganizmalara, mikroorganizmaların yapısal ve metabolik ürünlerine ve konağın kendi hasarlı dokularına verdiği inflamatuvar cevaba bağlı gelişir. Bu duruma çoğunlukla kompleman sistemi arabuluculuk eder. Kompleman sistemi gerek antijen-antikor kompleksleriyle klasik yoldan, gerekse humoral cevabın yokluğunda LPS, lipotikoik asit (LTA) ve peptidoglikan gibi mikrobiyal yapısal materyallere karşı alternatif yoldan aktive olur. Kompleman sisteminin aktive olması vazoaktif ve kemotaktik yapıların oluşumuyla sonuçlanır. Fagositlerin ortama gelmesiyle çeşitli mekanizmalarla doku yıkımı gerçekleşir.⁵⁹

Bakterilerce veya kompleman sistemi tarafından sitümüle edilen makrofajlar IL-1, TNF ve nötrofil kemotaktik faktör'ü (IL-8) ortama

salarlar. Bu kombine etki nötrofillerin damarlardan bölgeye migre olmasını sağlar. Nötrofil migrasyonunun; makrofaj kaynaklı IL-8, kompleman sisteminin ürünü olan C5a ve bakteriyel kaynaklı peptidlere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Nötrofillerden salınan kolajenaz, elastaz, katepsin G, reaktif oksijen türleri ve plazmin gibi lizozomal granül içeriği lokal doku yıkımlarına neden olur.⁵⁹ Makrofajlar antijenlere ve mikroorganizmalarla ilişkili diğer ajanlara karşı sitokin salgılar. Bu sitokinler spesifik immün cevabı ve iltihabi yanıtı güçlendirir ve doku yıkımını stimüle eder. Doku yıkımı makrofajlardan salgılanan sitokinlerce direk olarak meydana gelebileceği gibi dolaylı yoldan fibroblast gibi hücrelerden doku yıkıcı enzimlerin salgılanmasını tetikleyerek de meydana gelir. Buna ek olarak makrofajlar IL-1 β ve PGE-2 gibi sitokinleri salgılar ve osteoklastları uyarak kemik yıkımında rol oynarlar.⁵⁷

Nötrofiller periodontal lezyonlarda savunma görevinde olsalar da bu hücreler aynı zamanda immünopatolojinin önemli hücrelerindedir. Nötrofillerin bakteriler ile karşılaşması fibroblast, endotel hücreleri ve keratinosit gibi çok önemli hücrelere zarar verir. Nötrofiller doku yıkım proteazlarını da içeren lizozomal enzimleri sentezler ve ortama salarlar. Doku yıkıcı enzimlerin, kemik rezorbe eden lipidlerin ve diğer iltihabi mediyatörlerin varlığı iltihabi cevabın oluşumuna ve ataşman kaybına neden olur.⁶⁰ Agresif periodontitiste meydana gelen doku yıkımının önemli bir kısmından nötrofillerin hiperaktivitesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁶¹

Genel olarak periodontal hastalıklardaki doku yıkım mekanizması kısaca şu şekilde özetlenebilir: mikrobiyal antijenler ve virulans faktörleri konakda hızlı bir iltihabi ve immün cevabın oluşmasına neden olur. Konak mikrobiyal ürünlere karşı sitokinler, kininler, MMP' ler

üretmek ve kompleman sistemini aktive ederek cevap verir. Bu iltihabi mediyatörlerin bir kısmı periodontal dokuların yıkımında yer alır. Mikroorganizmalar konak savunma sisteminin çeşitli komponentlerini dolaylı yoldan aktive ederek de periodontal doku yıkımına neden olurlar.⁶²

2.5. Sitokinler

Sitokinler hücre sel büyüme, inflamasyon, immünite, doku onarımı ve hematopoez gibi önemli biyolojik olaylarda rol oynayan, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir.⁶³ Sitokinlerin gingivitis ile ilgili iltihabi cevapta, periodontal hastalıklarda doku yıkımında, adaptif immün cevabın düzenlenmesinde önemli rolleri vardır.⁶⁴ Sitokinler farklı hücrelerin yapım ve aktivasyonu üzerinde büyük etkiye sahip hücre düzenleyicilerdir. Pikomolar konsantrasyonlarda üretilirler ancak çok etkilidirler ve spesifik hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime girerler.⁵³ Sitokinler sadece lenfositler, makrofajlar, granülositler ve nötrofiller gibi immün sistem hücreleri tarafından üretilmezler aynı zamanda endotel, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da üretilirler. Bazı sitokinler sadece belli hücrelerce üretilirken (örnek: IL-2, T lenfositler) bazıları ise birçok hücre tarafından üretilirler (örnek: IL-1, IL-6). Bazılarının proinflamatuvar fonksiyonları varken (örnek: IL-1,6,8,12) bazılarının antiinflamatuvar fonksiyonları vardır (örnek: IL-4,-10,-11, interlökin 1 reseptör antagonist (IL-1Ra)).⁶⁵ Tablo 2 de farklı sitokinler ve fonksiyonları gösterilmiştir.

Tablo 2: Sitokinler ve fonksiyonları⁵⁹

| Sitokin ailesi | Üyeler |
|----------------------|--|
| Kemotaktik | IL-8 |
| Pro-inflamatuar | IL-1 β , IL-1 α , TNF α , IL-6 |
| Anti-inflamatuar | IL-1Ra, IL-4, IL10 |
| Büyüme faktörleri | PDGF, EGF, IGF, VEGF |
| İmmün düzenleyiciler | IFN- γ , IL-2,4,5,7 |

PDGF: platelet kaynaklı büyüme faktörü, EGF: epidermal büyüme faktörü, IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü)

Sitokinler otokrin ve parakrin bir doğaya sahiptirler ve kendi kendilerinin salımını kontrol ederler.⁶⁴ IL-1 β ve TNF- α gibi iltihaba öncülük eden sitokinler doğuştan immün cevabın başlaması, düzenlenmesi ve sürdürülmesinde çok önemli bir role sahiptir.⁵³ Bu sitokinler damarsal değişikliklere ve nötrofiller gibi hücrelerin periodonsiyuma migrasyonuna neden olur. IL-1 β ve TNF- α nın periodontitis gibi kronik enfeksiyonlarda doku yıkımına sebep olabilecek birçok aktivitesinin olduğu ortaya konmuştur.⁶⁶

2.6. İnterlökin-1

IL-1, biyolojik aktiviteleri düzenleyen proinflamatuar bir sitokindir.⁶⁷ IL-1; hücre metabolizması, immün ve inflammatuar reaksiyonlar üzerinde lokal ve sistemik etkilere sahiptir.⁶⁸ Bu etkilerini sitokin, nitrik oksit, MMP gibi doku yıkımında etkin proteinlerin salgılanmasını uyararak gösterir. Bu sitokinlerin aşırı ve/veya kontrolsüz aktivitesi doku yıkımıyla

ilişkilidir. Bu nedenle IL-1' in sentezi, sekresyonu ve biyolojik aktivitesinin kontrolü periodontitis tedavisinde önemli bir hedef teşkil eder.⁶⁹

IL-1 ailesi IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra olarak 3 üyeden ve 2 tane de reseptörden (IL-1R1 ve IL-1 R2) oluşmaktadır. IL-1Ra; IL-1 α ve IL-1 β tarafından uyarılan hücreler için doğal ve güçlü bir antagonisttir. IL-1Ra, IL-1 α ve IL-1 β yapısal olarak birbirlerine benzerler ve hücreler üzerindeki reseptörlere benzer derecede afiniteye sahiptir.⁶⁸ IL-1 α ve IL-1 β pre-sitokinler olarak üretilirler ve herbiri 31 kDa ağırlığındadır. IL-1 α bu formunda iken aktiftir. IL-1 β , IL-1 β konvertaz enzim denilen spesifik proteazlarca (interleukin convertaze enzyme veya caspase-1) hücre içinde aktif formuna çevrildiğinde 17 kDa ağırlığına düşer. Bunun tersine IL-1Ra aktif olarak hücrelerden salgılanır.⁶⁹ IL-1 sisteminde antagonistler ve agonistler arasındaki denge inflamatuvar hastalıkların patogenezi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir.⁶⁸

Endotoksin ve ekzotoksinler gibi mikrobiyal ürünler konak hücrelerinden IL-1 salgılanmasını uyarırlar. IL-1 salgılanmasını uyaran konağa bağlı faktörler ise kompleman sisteminin bir ürünü olan C5a, kolon stimüle edici faktör, TNF- α , transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve IL-1'in kendisidir. Kortikosteroidler, antiinflamatuvar ajanlar ise makrofajlardan IL-1 salımını inhibe edici role sahiptir. IL-1 sentezleyen hücreler monosit/makrofajlar, nötrofiller, dişeti ve periodontal ligament fibroblastları, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve osteoblastlar olarak sıralanabilir.⁶⁸

IL-1 β akut ve kronik inflamasyonlarda önemli role sahip, çok fonksiyonlu bir sitokindir. IL-1 β en fazla monosit/makrofaj, nötrofiller

tarafından üretilir. Bunun yanında epitel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, B lenfositler ve osteositler tarafından da üretilir. IL-1 β güçlü inflamatuvar moleküller olan prostoglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktör ve sitokinlerin üretimi gibi, birçok doğal immün yanıt işlemini yönetir. Bunların yanında hücre proliferasyonu, kemik yıkımı, doku yıkımı gibi olaylarda oldukça önemli fonksiyonları vardır.⁷⁰

Periodontal ceplerden elde edilen DOS' de biyolojik olarak önemli oranlarda IL-1 β ve IL-1 α seviyelerine rastlanmıştır.⁷¹ Periodontal ceplerden edilen DOS örneklerinde IL-1 β seviyeleri IL-1 α seviyelerinden 40 kat fazla bulunmuştur. IL-1 β periodontal dokularda fibroblast proliferasyonu, kolajen, kolajenaz ve prostoglandin sentezini uyarır. Osteoklastları uyararak prostoglandin sentezini ve kemik yıkımı etkiler. Yapılan çalışmalar IL-1 β ' nın periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.⁵

2.7. Matriks metalloproteinazlar

MMP' ler hücre dışı matriks bileşenlerini yıkıma uğratan Zn⁺⁺ ve Ca⁺⁺ bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinmektedir.⁷² Proenzim olarak salgılanır ve hücre dışında aktive edilirler.⁷³ MMP' ler endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezanşimal hücreler, nötrofiller ve osteoblastlar gibi birçok hücre tipi tarafından salgılanmaktadır.⁷²

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile MMP inhibitörlerinin (TIMP) arasında devamlı bir denge söz

konusudur.⁷⁴ MMP'ler ve TIMP'ler normal dokuda düşük düzeyde bulunur ve birçok biyolojik süreçte yer alır. Bu biyolojik süreçlere örnek olarak kemiğin yeniden şekillenmesi, yara iyileşmesi, anjiyogenez, apoptozis, immün cevap gelişimi, embriyonik gelişim ve saç folikülü siklusu verilebilir.⁷⁵ Fizyolojik olayların yanı sıra periodontal hastalıklar, artrit, kanser, ateroskleroz, diyabet, pulmoner amfizem ve osteoporoz gibi çeşitli patolojik durumlarda da rol oynarlar.⁷⁶

MMP salımı, dokunun yeniden şekillenmesi sırasında artar.⁷⁷ Bu sırada MMP'lerin üretimi TIMP'lerin üretimini aşabilir. Böylece MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge bozulur. Dengenin MMP aktivitesi lehine değişmesi matriksin kontrolsüz biçimde yıkılmasına ve patofizyolojik olayların oluşumuna neden olur.⁷⁵

Yeni üyelerinin katılımı ile birlikte bu enzim ailesinin bugüne dek tanımlanmış 66'dan fazla üyesi vardır.⁷⁵ Bunlardan 23'ünün insanlarda sentezlendiği bildirilmiştir.⁷⁸ Bu üyeler substrat düzeyinde kolajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler, membran tip MMP'ler ve diğerleri olmak üzere 5 alt gruba ayrılmışlardır.⁷⁹ MMP enzim ailesi tablo 3'de detaylı olarak gösterilmektedir

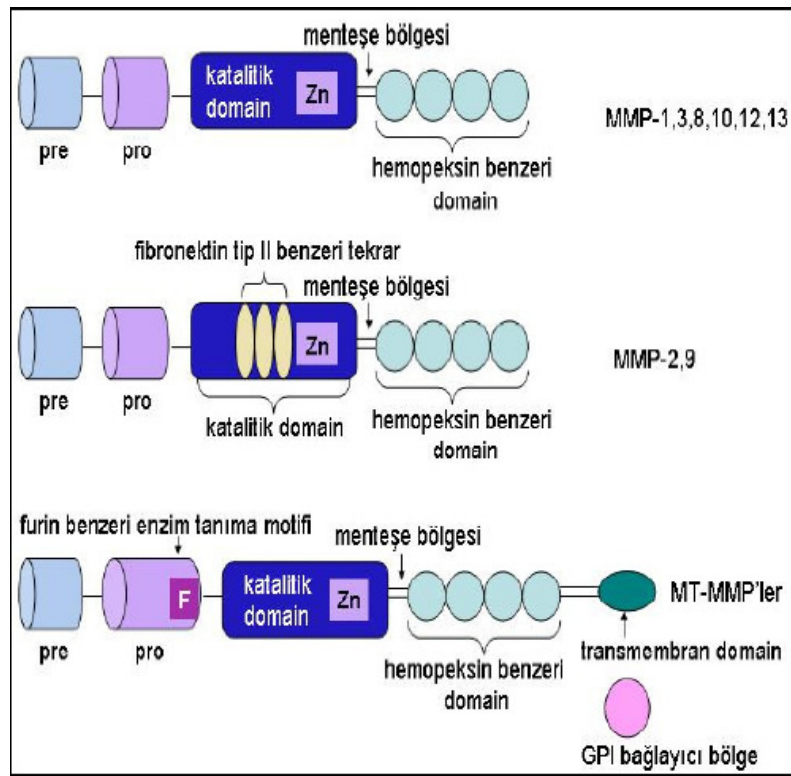
Tablo 3: MMP' ler, grup adları ve temel substratları ⁹

| Grup adı | Tanımlayıcı İsim | Numara | Temel Substrat |
|----------------------|----------------------|--------|---|
| Kolajenazlar | İnterstiye kolajenaz | MMP-1 | Kolajen Tip 1,2,3,7,10, jelatin,PG |
| | Nötrofil Kolajenaz | MMP-8 | Kolajen Tip 1,2,3,PG |
| | Kolajenaz-3 | MMP-13 | Kolajen Tip 1,2,3 |
| | Kolajenaz-4 | MMP-18 | Kolajen I |
| Jelatinazlar | Jelatinaz A | MMP-2 | Jelatin, Kolajen IV, V, VII, X, XI, elastin |
| | Jelatinaz B | MMP-9 | Jelatin, Kolajen IV, V, XIV, elastin, PG |
| Stromelizinler | Stromelizin-1 | MMP-3 | PG, laminin, jelatin, kolajen III, IV, IX, X |
| | Stromelizin-2 | MMP-10 | PG, laminin, jelatin, kolajen III, IV, IX, X |
| | Stromelizin-3 | MMP-11 | PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kolajen III, IV, IX, X |
| Membran Tip MMP' ler | MT-1MMP | MMP-14 | Kolajen I, II, III, laminin, VN |
| | MT-2MMP | MMP-15 | Agrekan, laminin, tenaskin, FN |
| (MT-MMP' ler) | MT-3MMP | MMP-16 | Kolajen III, jelatin, FN |
| | MT-4 MMP | MMP-17 | Jelatin |
| | MT-5 MMP | MMP-24 | PG |
| | MT-6 MMP | MMP-25 | Kolajen IV, fibrin, FN, jelatin |
| Diğerleri | Matrilizin-1 | MMP-7 | Serin Proteaz İnhibitörleri |
| | Metaloelstaz | MMP-12 | Kolajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN |
| | RASI-1 | MMP-19 | Kolajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, VN |
| | Enamelisin | MMP-20 | Agrekan, Amelogenin |
| | X-MMP | MMP-21 | Tanımlanamamıştır |
| | CA-MMP | MMP-23 | Tanımlanamamıştır |
| G | Matrilizin-2 | MMP-26 | Kolajen IV, FN, jelatin, VN |
| . | CMMP | MMP-27 | Tanımlanamamıştır |
| | Epilizin | MMP-28 | Tanımlanamamıştır |

PG: Proteoglikan, VN: Vitronektin, FN: Fibronektin, RASI: inflame synovium rheumatoid arthritis

MMP'ler çeşitli ortak yapısal özelliklere sahiptir. MMP'lerin tümü tipik olarak N terminalinde enzimin lider dizilimi olan pre-domain içerir.⁸⁰ Bu lider dizilim enzimi salgılanma için etiketler ve salgılanma sonrası yok olur. İkinci bölge olan pro-domain enzimin latent şekilde kalmasından sorumludur ve enzim aktivasyonundan sonra kaybolur. Bir sonraki kısım Zn⁺⁺ bağlayan bölgeyi içeren katalitik domainidir. Katalitik

domain ek olarak yapısal bir Zn^{++} iyonu ve 2-3 Ca^{++} iyonu içerir. Bu bölge stabilite ve enzimatik aktivasyon için gereklidir.⁷⁵ MMP-7 ve MMP-26 dışında tüm MMP'ler C terminalinde hemopeksin/vitronektin benzeri domain bulundurlar.⁷⁸ Şekil 1 de MMP'lerin yapısal özellikleri şematize edilerek gösterilmektedir.



Şekil 1: MMP'lerin yapısal özellikleri⁹

MMP'lerin proteolitik aktiviteleri transkripsiyon, pro enzim aktivasyonu ve enzim aktivitesinin inhibisyonu olarak 3 basamakta düzenlenir⁷⁸.

2.7.1. Transkripsiyonel Düzenleme Aşaması;

MMP gen transkripsiyonu TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok büyüme faktörü ve hormonlar ile uyarılır. TGF- β , heparin, kortikosteroidler, retinoidler, PGE-2 ve diğer eikozanoidler ise MMP gen transkripsiyonunu inhibe eder.⁸¹

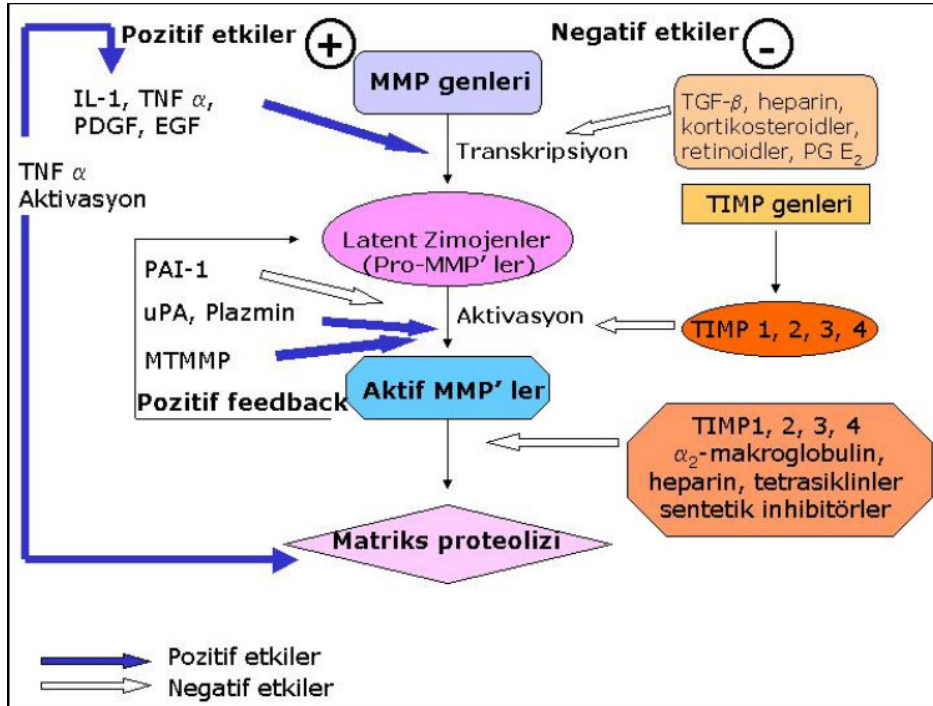
2.7.2. Proenzim Aktivasyonu Aşamasında Düzenleme

MMP'ler sentezlendikten sonra inaktif pro-enzim (zimojen) olarak salınırlar. Enzimin pro bölgesindeki sisteinin sülfidril grubu ile aktif bölgedeki Zn⁺⁺ arasındaki etkileşim latentliğin sürdürülmesinden sorumludur. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörü plazmindir.^{77,81} İn vitro çalışmalarda ürokinaz tip plazminojen aktivatör (ü-PA) sistem inhibisyonunun matriks yıkımını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.⁸²

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), uPA üzerinde inhibitör etkilidir ve MMP'lerin plazmin aracılı aktivasyon işlemi ile zıt yönde etkileşir.⁷⁷ uPA aracılığı ile oluşan aktivasyon ile pıhtılaşma arasında benzerlikler vardır. uPA aracılı aktivasyon ile inaktif yapıdaki bir MMP aktive olur. Aktifleşen enzim diğer bir MMP'yi aktive eder ve pozitif bir döngü meydana gelir. Bu şekilde plazmin, pro formdaki MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'u aktif forma dönüştürür. Daha sonra MMP-3 pro MMP-1'i MMP-1'e dönüştürür.^{77,81}

2.7.3. MMP İnhibisyonu Aşaması

MMP aktivitesinin kontrolünde spesifik doku inhibitörleri olan TIMP'ler anahtar rol oynar. TIMP'lere ek olarak α_2 -makroglobulin, heparin, tetrasiklinler ve sentetik inhibitörler de MMP inhibitörleri arasında yer alır.⁸¹ TIMP'ler bağdoku metabolizmasının düzenlenmesinde temel rolü olan protein yapılarıdır.⁷⁵ Pekçok dokuda ve vücut sıvılarında bulunurlar. MMP'lere geri dönüşümsüz ve kovalent olmayan bir biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TIMP'ler MMP enzim aktivitesini sıkı kontrol altında tutarlar.⁷⁴ Şekil 2' de MMP aktivasyonunu stimüle ve inhibe eden faktörler şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 2: MMP aktivasyonu ve inhibisyonu⁹

2.8. MMP-3 (Stromelizin-1)

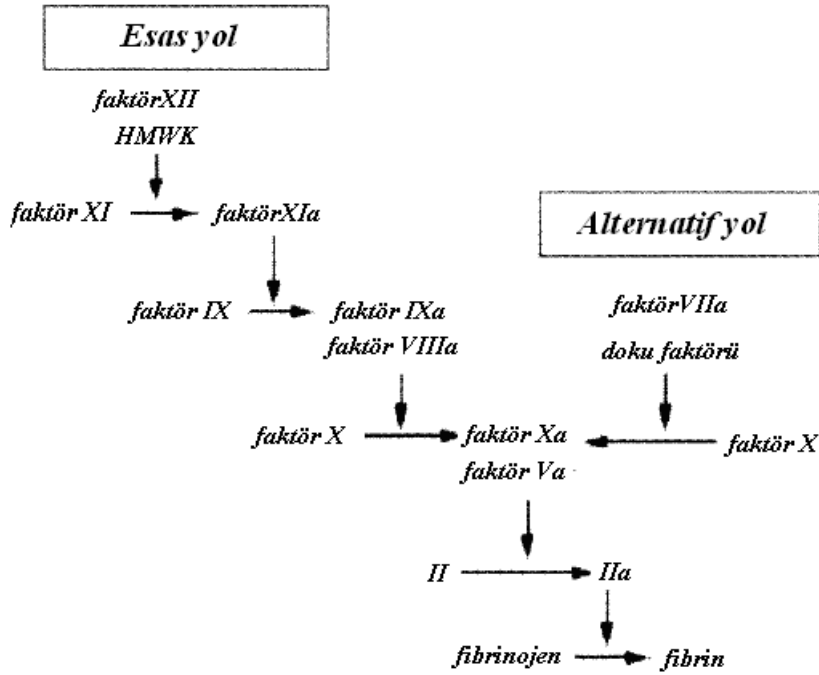
MMP enzim ailesinin önemli bir üyesi de stromelizin 1 olarak bilinen MMP-3' tür. MMP-3 fibroblast, monosit/makrofaj, epitelial hücreler, keratinositler ve kondrositler gibi birçok hücreden salgılanır. MMP-3 11 nolu kromozom üzerinde lokalize olmuştur ve inaktif formda: 52 kDa ağırlığında glikolize olmamış ve 64 kDa ağırlığında glikolize olmuş iki tipi vardır. Plazmin triptaz, kallikrein ve MMP-3'ün kendisi gibi proteinazlar tarafından hücre dışında aktive edildikten sonra MMP-3'ün moleküler ağırlığı 43 kDa'a düşer.^{83,84} Aktif MMP-3' ün substrat hedefleri arasında kolajen 3, 5 ve 9, jelatin, elastin, proteoglikanlar ve osteonektin yer almaktadır. MMP-3 aynı zamanda matriks olmayan moleküller olan pro-IL-1 β , pro-TNF α , MMP-1, MMP-9 ve MMP-13'ü stimüle eder.^{83,85} Transkripsiyonel seviyede MMP-3'ler; hücre-hücre ilişkisi, hücre-matriks ilişkisi ve IL-1 β , TNF α gibi sitokinler tarafından regüle edilir. Bu hücre dışı sinyaller değişik yollardan hücre içine girerler ve MMP-3 yapım veya yıkımını etkilerler. Periodontitisde MMP-3 seviyelerinin aktif bölgelerde inaktif bölgelere göre artış gösterdiği bulunmuştur.^{86,87}

2.9. Plazminojen Sistem

Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem kanama sonucu kan kaybının önlenmesinde son derece önemli koruyucu bir sistemdir. Damarlardaki basınca karşı direnç gösterebilecek stabil bir kan pıhtısının oluşumu kanamanın önlenmesi ve yara iyileşmesi için gereklidir. Eğer damar sisteminde bir yaralanma meydana gelirse pıhtılaşma sistemi aktive olur ve trombin oluşumu başlar. Trombin fibrinojenden fibrin oluşumunu tetikler. Fibrin fibrilleri birbirleriyle çapraz bağlar kurarak kan pıhtısını oluşturmaya

başlarlar. Kanda bulunan proteinlerin de gelişmekte olan kan pıhtısına katılmasıyla birlikte kan pıhtısının fiziksel gücü ve çözünmeye karşı direnci artar. Pıhtı oluşumu ve pıhtının lizisi arasında dinamik bir denge oluşturabilmek için fibrin oluşumu ile beraber fibrinolitik sistem aktive olur.⁸⁸

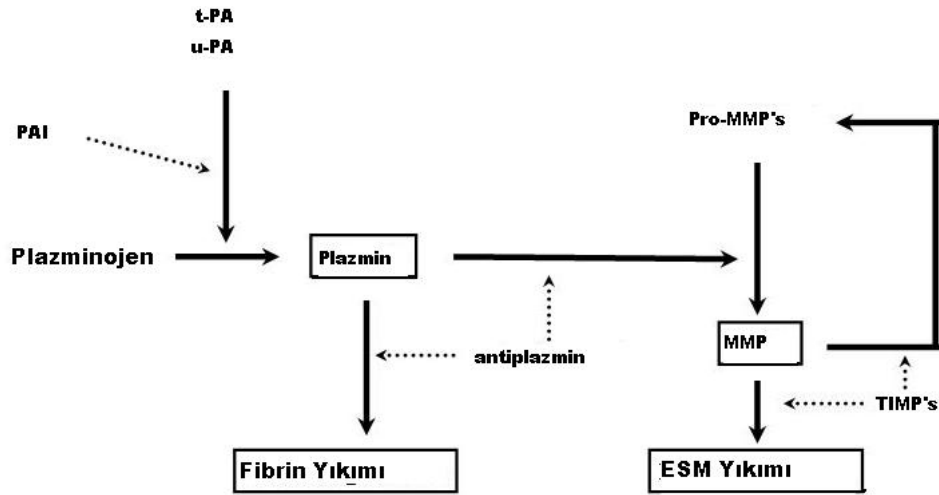
Pıhtılaşma sistemi esas ve alternatif yol olmak üzere 2 farklı şekilde meydana gelir ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu içerir. Bu sisteme göre bu iki yoldan herhangi birinin aktivasyonu ile trombin oluşumu ve sonrasında fibrin ağının kurulması ile kan pıhtısı meydana gelir.⁸⁹ Şekil 3 de bu sistemin aktivasyon mekanizması şematize edilerek gösterilmektedir.



HMWK: yüksek moleküler ağırlıklı kininojen

Şekil 3: Pıhtılaşma Sistemi

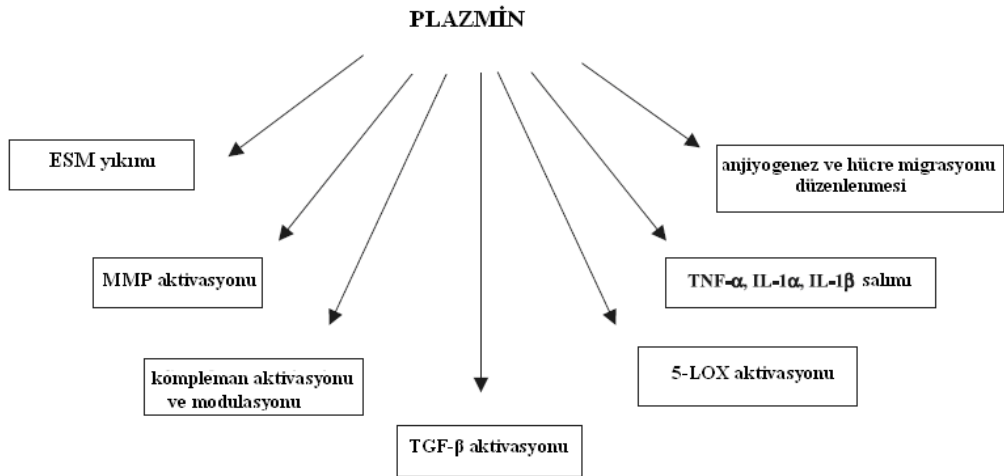
Plazminojen aktive edici sistem (fibrinolitik sistem) fibrin ve trombin yıkımında önemli bir role sahiptir.⁹⁰ Plazminojen aktive edici sistem serin proteazlar ve bunların inhibitörlerinden meydana gelir. Bu sistemin aktivasyonu proenzim plazminojeni aktif serin bir proteaz olan plazmine dönüştüren bir enzimatik zincir reaksiyonuna bağlıdır. Bu reaksiyon iki tripsin benzeri proteaz olan doku tip plazminojen aktivatör (d-PA) ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör (ü-PA) tarafından kontrol edilir. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2 (PAI-1 ve PAI-2) bu serin proteaz aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir. Plazminin lokal aktivitesi aynı zamanda α -2 anti-plazmin ve α -2 makroglobulin' inde kontrolü altındadır.⁹¹ Şekil 4' de plazminojen aktive edici sistem şematik olarak yer almaktadır.



Şekil 4: Plazminojen aktive edici sistem⁹²

Plazminojen aktivatörlerin yapımından sorumlu ana hücreler endotel hücreler, fibroblastlar, epitelyal hücreler, mast hücreler, ve monosit/makrofajlardır. Plazmin sistem inhibitörleri ise endotel hücreleri, plateletler, megakaryositler, nötrofiller, monosit/makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilir.⁹³

Plazmin sistemi yalnızca proteolitik aktivasyona katılmakla kalmaz aynı zamanda proteolitik aktiviteye katılmadan hücre fonksiyonları etkileyerek iltihabi reaksiyonu artırır. Plazminler nötrofil agregasyonu, platelet degranulasyonu ve araşidonik asit türevlerinin sentezlenmesi ve salınımını indükler, ilaveten plazminler pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- α , IL-1- α ve IL-1- β salınımını sitümüle eder ve bu yönüyle pro-inflamatuar ajan olarak görev yapar.⁹¹ Plazminler aynı zamanda direkt olarak hücre dışı matriks glikoproteinlerini yıkıma uğratar veya MMP'leri aktive ederek bu yıkıma katkıda bulunur. Plazminler inaktif MMP'leri aktif formlarına dönüştürür ve TIMP lerin MMP'ler üzerindeki etkisini bloke eder.⁹³ Şekil 5' de plazminin fonksiyonları şematize edilmektedir.



ESM: Ekstra selüler matriks (Hücre dışı matriks)

Şekil 5: Plazminin etkilediği yapılar⁹¹

İltihablı dişeti dokularında karakteristik olarak inflamatuvar hücre sayılarında artış görülür. Aktive olmuş bu hücreler plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör veya her ikisini de üreterek hücre dışı matriks proteinlerinin yıkımına neden olabilirler.⁹⁴

PAI-2 ve d-PA konsantrasyonları DOS' da dikkate değer derecede yüksektir.⁹⁰ Yapılan çalışmalarda d-PA nın DOS konsantrasyonu normal plazma konsantrasyonundan 300 kat fazla bulunmuştur.^{94,95} PAI-2 ilk defa hamile kadınların plazmalarında tanımlanmış ve uzun süre sadece hamile kadınların plazmalarında var olduğu sanılmıştır. Ancak Kinnby ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada erkeklerin ve hamile olmayan bayanların DOS PAI-2 konsantrasyonları hamile bayanların plazma konsantrasyonlarından şaşırıcı derecede yüksek bulunmuştur.⁹⁶ ü-PA ve PAI-1' in de DOS konsantrasyonları normal plazma seviyelerinden 10 kat fazladır.⁹⁰ Bu veriler d-PA, ü-PA, PAI-1 ve PAI-2' nin inflamatuvar reaksiyon sırasında periodontal dokularda lokal olarak yüksek konsantrasyonlarda üretildiğini ortaya koymaktadır.⁹⁷ Her iki PA karşılaştırıldığında d-PA konsantrasyonu ü-PA ya göre DOS' de 10-15 kat fazla bulunmuştur. Her iki PAI karşılaştırıldığında ise PAI-2 DOS konsantrasyonu PAI-1 den en az 5 kat fazla bulunmuştur.⁹⁸ Bu sonuçlara göre d-PA ve PAI-2 nin DOS'de ü-PA ve PAI-1'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve inflamatuvar reaksiyonlarda daha etkin olduğu düşünülmektedir.⁹⁰ Kinnby ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada gingivitisli bireylerden elde DOS d-PA ve PAI-2 değerlerini faz-I periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Faz-I tedavi sonrası DOS d-PA ve PAI-2 değerleri faz-I tedavi öncesine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır.⁹⁴ Yapılan diğer bir çalışmada da DOS d-PA ve PAI-2 seviyelerinin gingivitis ve periodontitiste sağlıklı dişetine göre artmış olduğu ve tedavi sonrası bu değerlerin düştüğü bulunmuştur. Toplanan tüm DOS örneklerinde d-PA ve PAI-2 arasında pozitif lineer bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.8$).¹⁸

Araştırma konumuzla ilgili olarak Orozco ve arkadaşlarının bir çalışmasında, sistemik olarak sağlıklı 10 gingivitis ve 10 periodontitisli bireyin DOS IL-1 β seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda DOS IL-1 β seviyeleri periodontitisli bireylerde gingivitisli bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır.⁹⁹ Yapılan benzer çalışmaların sonuçları da periodontal hastalığın şiddeti arttıkça DOS' de IL-1 β seviyesinin arttığını göstermektedir.⁹⁹⁻¹⁰¹

Toker ve arkadaşları bir çalışmalarında, sistemik olarak sağlıklı 15 agresif periodontitis ve 15 periodontal olarak sağlıklı bireyde faz-I periodontal tedavinin DOS IL-1 β seviyeleri üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Agresif periodontitisli bireylerden önceden belirlenmiş 4 bölgeden DOS toplanmıştır. Bu 4 bölgenin biri sıg cep (1-3 mm) en az ikisi orta derecede derin cep (4-6 mm) ve en az biri derin periodontal ceplerden oluşmaktadır (6 mm'den fazla). Faz-I periodontal tedaviden sonra 6. haftada DOS örnekleri yeniden toplanmıştır. Başlangıçta orta ve derin periodontal ceplerde DOS IL-1 β seviyeleri sıg ceplere oranla daha fazla bulunmuştur, faz-I periodontal tedaviden sonra ise orta ve derin ceplerde DOS IL-1 β seviyelerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre periodontal hastalığın şiddetinin arttıkça DOS IL-1 β seviyelerinin arttığı ve faz-I periodontal tedavinin DOS- IL-1 β seviyelerinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir.¹⁰²

Benzer şekilde Goutoudi ve arkadaşlarının bir çalışmasında, sistemik olarak sağlıklı 17 kronik periodontitis hastasının faz-I periodontal tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6, 16 ve 32. haftalarda DOS IL-1 β seviyeleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı hastaların kronik periodontitisden etkilenmemiş bölgeleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma

sonucunda tedavi öncesi DOS IL-1 β seviyeleri kronik periodontitisten etkilenmiş bölgelerde kronik periodontitisten etkilenmemiş bölgelere oranla daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Tedavi sonrası klinik parametrelerin düzelmesi ile orantılı olarak IL-1 β seviyelerinde başlangıca göre azalma tespit edilmiştir.¹⁰³

Tüter ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sistemik olarak sağlıklı 25 periodontitis hastasında faz 1 tedavi öncesi ve faz 1 periodontal tedaviyi takiben 6. haftada DOS IL-1 β seviyelerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu olarak sistemik olarak ve periodontal açıdan sağlıklı 25 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi sonrası klinik parametrelerin düzelmesi ile birlikte kronik periodontitisli bireylerin DOS IL-1 β seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır⁵

Yine Tüter ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında sistemik olarak sağlıklı 20 kronik periodontitisli bireyin faz 1 tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. haftada DOS MMP-3 seviyeleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak sistemik yönden ve periodontal açıdan sağlıklı 20 birey çalışmada yer almıştır. Tedavi öncesi değerlendirmelerde kronik periodontitisli bireylerin DOS MMP-3 seviyeleri sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Tedavi sonrası 6. haftada yapılan değerlendirmede kronik periodontitisli bireylerin DOS MMP-3 seviyelerinde klinik parametrelerin düzelmesine paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır.⁸⁷

MMP-3' ün periodontal hastalıkların ilerleyişindeki rolünü araştıran bir çalışma da Alpagot ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı 40 periodontitis

hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı bireylerin periodontal açıdan sağlıklı bölgeleri değerlendirilmiştir. Hastalardan 0, 3 ve 6. aylarda DOS örnekleri toplanmıştır. Başlangıç ve 6. ay değerlendirmeleri karşılaştırıldığında 2 veya daha fazla bölgede ataşman kaybının saptandığı bölgeler periodontitisin ilerlediği bölgeler olarak kabul edilmiştir. Başlangıçta periodontitisli bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla DOS MMP-3 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. 3. ve 6. aylarda alınan örneklerde periodontitisin ilerlediği bölgelerde ilerlemeyen bölgelere oranla daha fazla DOS MMP-3 seviyeleri tespit edilmiştir.¹⁴

Zhao ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları kronik periodontitis modellerinde, periodontal hastalıkların çeşitli evrelerinde MMP-3 seviyelerini immunohistokimyasal olarak değerlendirmişlerdir. MMP-3 seviyelerini akut gingivitis ve akut periodontitiste kronik periodontitise oranla daha fazla saptamışlardır.¹⁰⁴

Literatürde yer alan çalışmaların sonuçlarına göre periodontitisin farklı aşamalarında MMP-3 seviyelerinin farklı olduğu, periodontal hastalığın şiddeti arttıkça DOS MMP-3 seviyesinin arttığı ve MMP-3'ün periodontitis gelişiminde önemli bir role sahip olduğu görülmektedir.

Literatür incelendiğinde kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sağlıklı bireylerde DOS IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 seviyelerinin karşılaştırıldığı ve bu biyokimyasal parametreler ile klinik parametreler arasında korelasyonun incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada yer alan bireyler Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği' ne çeşitli periodontal şikayetler ile başvuran, kronik periodontitis ve agresif periodontitis tanısı konulan bireyler tarafından oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler sigara içmeyen ve sistemik olarak sağlıklı bireyler arasından seçildi.

Çalışmada, agresif periodontitis grubuna dahil edilecek bireylerin seçiminde dikkate alınan kriterler aşağıda belirtildiği şekilde oluşturulmuştur:

1. Hastanın puberte dönemi ile 30 yaş arasında olması,
2. Hastalıkla ilgili olarak aile hikayesinin bulunması,
3. Hastalığın seyri ve şiddetinin hasta anamnezi ile doğrulanması,
4. Mevcut plak ile açıklanamayacak kadar derin periodontal ceplerin varlığı,
5. Radyografide 1. molarlar ve kesicilerde ileri derecede ve vertikal kemik kayıpları olması,
6. En az 4 tek köklü dişin toplam en az 6 bölgesinde 5 mm ve/veya üzeri cep derinliğinin olması,
7. Örnek bölgelerinde periodontal yıkımı arttıran lokal faktörler olmaması (taşkın dolgu, kron),
8. Son 6 ay içerisinde herhangi bir sebeple antibiyotik ve antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olması,
9. Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olması,

Çalışmada, kronik periodontitis grubuna dahil edilen bireyler aşağıdaki kriterlere uygun olarak seçilmiştir:

- 1.30 yaş üzerinde olması,
- 2.Ağız içi muayenede dişetlerinde inflamasyon, supragingival ve subgingival diştaşı ve mikrobiyal dental plak olması, periodontal cep oluşumu, alveol kemik kaybı ve ataşman kaybının görülmesi,
- 3.Radyografilerde interdental septumda vertikal veya horizontal kemik kaybı olması
- 4.En az 4 tek köklü dişin toplam en az 6 bölgesinde 5mm ve/veya üzeri cep derinliğinin olması,
- 5.Örnek bölgelerinde yıkımı arttıran lokal faktörler olmaması (dolgu, kron),
- 6.Son 6 ay içerisinde herhangi bir sebeple antibiyotik ve antiinflamatuvar ilaç tedavisi görmemiş olması,
- 7.Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olması.

Çalışmanın kontrol grubunda ise Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencileri ile Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora yapan öğrenciler yer almıştır.

Yapılan klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda belirtilen kriterlere uygun olarak seçilen 21 kronik periodontitis, 23 agresif periodontitis ve 20 periodontal açıdan sağlıklı birey mevcut periodontal durumları hakkında bilgilendirildiler. Yapılması düşünülen araştırma gerek amaç gerekse de hastalara uygulanacak işlemlerin yöntem ve uygulamaları açısından bireylere anlatıldı. Bilgilendirilen ve çalışmada yer almayı kabul eden bireyler yazılı onamları alınarak araştırmaya dahil edildi. Şekil 6' da anamnez formu, Şekil 7' de rıza formu yer almaktadır.

Tarih:.....

Hastanın adı-soyadı:.....

Doğum Tarihi:..... Cinsiyet: () K () E

Adres ve Telefon:.....

Medikal Hikaye

Kalp Prolemleri
Mitral kapakta sorun
Yüksek tansiyon
Yapay kalp kapağı
Anemi
Romatoid artrit
Diabet
Lösemi
Hepatit
Kan hastalığı
Astım
Epilepsi
Allerjik reaksiyon

Solunum rahatsızlığı
Dolaşım problemi
Böbrek hastalığı
Troid problemi
Kemoterapi
Radyasyon tedavisi
İşitme problemi
Konuşma problemi
Sigara kullanımı
Kullanmakta olduğunuz
ilaçlar:.....

Aile Hikayesi:

Ailede erken yaşta diş kaybı, yakınlık derecesi:

Ailede total protez kullanan var mı/ varsa yaşı:

Dental Hikaye

Dişeti hastalığına bağlı diş kaybı var mı

Daha önce dişeti tedavisi gördünüz mü/en son ne zaman/ net tür bir tedavi

Ağız içi bulgular

Ağız kokusu
Dişetinde kanama
Dişeti çekilmesi
Dişlerde Sallanma

Termal uyarılara karşı
Hassasiyet
Dişeti büyümesi
Diş gıcırdatma

Diş fırçalama sıklığı:.....
Arayüz temizliği uygulama sıklığı:.....

Sorulara eksiksiz ve doğru cevap verdiğimi temin ederim

İMZA:

Şekil 6: Anamnez formu

Çalışmada farklı periodontal hastalığı bulunan bireylerde doku yıkımına yol açan enzim düzeylerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Çalışmaya katılacak hastalarımızda, ilk randevuda klinik ölçümler kaydedilecektir. Daha sonra ikinci randevuda dişeti oluğu sıvısı örnekleri özel kağıtlara emdirilerek alınacaktır. Örnek alma işleminin hasta sağlığı açısından herhangi bir sakıncası bulunmamaktadır. İşlem sırasında ağrı vb durumlar da söz konusu değildir. Çalışmaya katılan hastalarımızın örnek alımı sonrasında periodontal tedavi açısından tüm gereksinimleri kliniğimizde karşılanacaktır. Araştırmayı reddetme hakkına sahipsiniz.

Yukarıda tarafıma araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı olmaksızın katılmayı kabul ediyorum .

Gönüllünün Adı Soyadı, Adresi (Varsa tel no , faks no), imza

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı Soyadı ,İmza

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı , İmzası , Görevi ;

Şekil 7 Rıza formu

Çalışmaya dahil edilen hastaların ağız hijyeni ve periodontal sağlık durumlarının klinik olarak değerlendirmesi Plak indeksi (PI, Silness ve Loe 1964)¹⁰⁵, Gingival indeks (GI, Loe ve Silness 1963)¹⁰⁶, cep derinliği (CP) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri ile yapıldı. Tablo 4' de Silness ve Loe' nin plak indeks skorları ve kriterleri, Tablo 5' de Loe ve Silness' in gingival indeks skorları ve kriterleri şematize edilmiştir. Şekil 8' de klinik indeks formu örneği gösterilmiştir. Bütün periodontitis hastalarının yeniden ve daha ayrıntılı olarak radyografik değerlendirmeleri yapıldı. Bu amaçla standart şartlarda çekilmiş periapikal ve panoramik radyografiler elde edildi. Resim 1 ve 2' de örnek panoramik radyografileri yer almaktadır. Resim 3 çalışmaya dahil edilen kronik periodontitis, Resim 4 de ise agresif periodontitis hastalarına ait ağız içi fotoğraflar yer almaktadır. Tüm hastalardan detaylı olarak dental ve sistemik anamnez alınarak hasta anamnez formlarına işlendi. Bütün klinik ölçümler aynı hekim tarafından gerçekleştirildi ve hasta indeks formlarına işlendi. Klinik indeks ölçümleri disto-fasiyal, mid-fasiyal, mesiyo-fasiyal ve mid-palatinal/lingual olmak üzere her dişin 4 noktasından, 0.5 mm çapında Williams* tipi sond kullanılarak yapıldı. DOS örnekleri toplanabilmesi için en az 4 tek köklü dişin 5 mm ve/veya daha fazla cep derinliğine sahip 6 yüzeyi saptandı..

* Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Village, IL, USA

Tablo 4: Sillness ve Loe ' nün plak indeksi skorları ve kriterleri¹⁰⁵

| Skor | Kriter |
|-------------|---|
| 0 | Plak yok |
| 1 | Dişin çevresinde ve serbest dişeti kenarına tutunmuş ince bir film tabakası şeklinde plak Gözle görünmez, plak boyası veya sond yardımı ile varlığı gözlemlenebilir. |
| 2 | Dişeti cebi içerisinde veya dişin ve dişeti kenarının üzerinde orta düzeyde birikimi plak (gözle görülebilir) |
| 3 | Dişeti cebi içerisinde ve/veya dişin ve dişeti kenarının üzerinde interdental bölgeleri de içersine alan yoğun biçimde plak varlığı |

Tablo 5: Loe ve Sillness' in gingival indeks skorları ve kriterleri¹⁰⁶

| Skor | Kriter |
|-------------|---|
| 0 | inflamasyon yok |
| 1 | Hafif inflamasyon- dişetinin renginde ve yapısında hafif bir değişim |
| 2 | Orta düzeyde inflamasyon, orta düzeyde eritem,ödem, parlaklık ve Sondlamada kanama |
| 3 | Şiddetli inflamasyon, belirgin eritem ve ödem Spontan kanama ülserasyon |

Farklı Periodontal Hastalıklara Sahip Bireylerin Dişeti Oluğu Sıvısı Doku Tip Plazminojen Aktivatör (d-PA), Plazminojen Aktivatör İnhibitör 2 (PAI-2), MMP-3 ve IL-1β Düzeylerinin incelenmesi

İNDEKS FORMU

HASTA GRUBU:

TÜP NO:

TEL:

YAŞ:

TARİH:

HASTA ADI SOYADI:

ÖRNEK BÖLGESİ:

CİNSİYET:

PLAK İNDEKSİ

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

GİNGİVAL İNDEKS

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

CEP DERİNLİĞİ

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

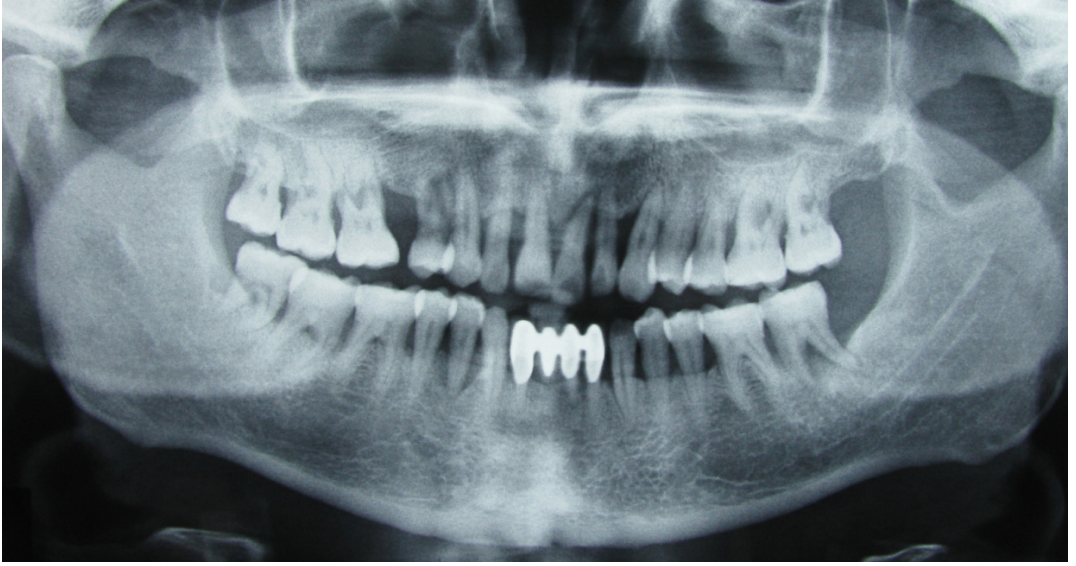
MİNE-SEMENT HUDUDU.....GİNGİVAL KENAR

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

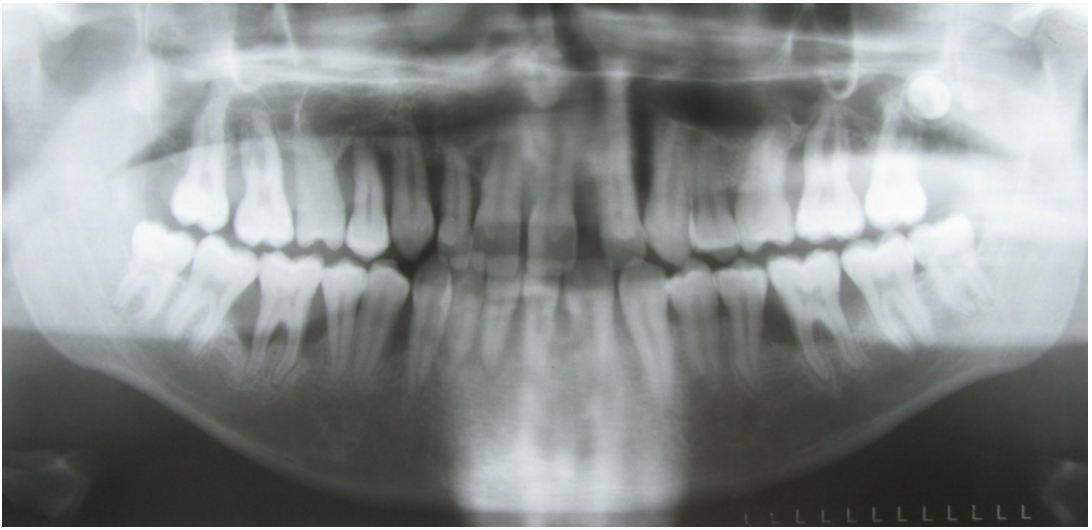
ATAŞMAN KAYBI

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

Şekil-8 Klinik İndeks Formu



Resim 1: Çalışmamızda yer alan kronik periodontitisli bir hastaya ait panoramik radyografi



Resim 2: Çalışmamızda yer alan agresif periodontitisli bir hastaya ait panoramik radyografi

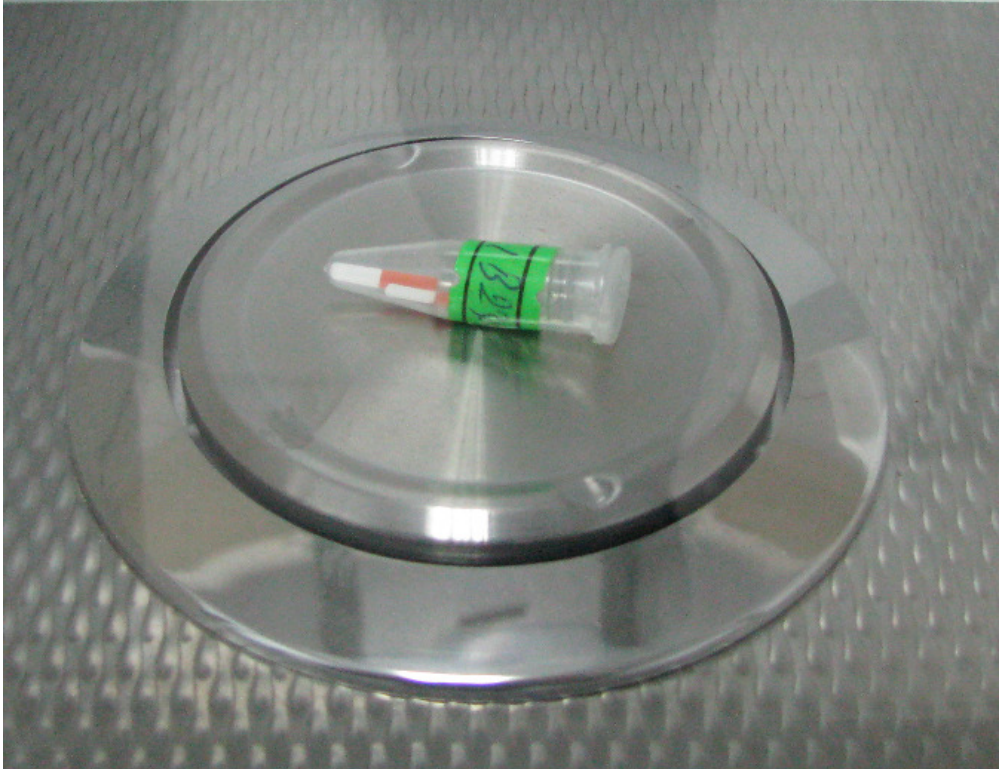


Resim 3: Çalışmamızda yer alan kronik periodontitisli bir hastaya ait ağız içi fotoğraf



Resim 4: Çalışmamızda yer alan agresif periodontitisli bir hastaya ait ağız içi fotoğraf

Çalışmaya dahil edilen her hastadan toplanacak DOS örnekleri için 4 adet ependorf tüpü kullanıldı. Her ependorf tüpünün içine DOS örneği toplamak amacı ile özel olarak üretilen 4 kağıt strip (periopaper®) yerleştirildi ve hassas terazi kullanılarak DOS örnekleri toplanmadan önce ependorf tüplerinin ağırlığı saptandı. Resim 5' de ependorf tüpü görülmektedir.



Resim 5: Ependorf tüpü

Hastaların klinik değerlendirmeleri yapıldıktan 1 gün sonra en az 4 adet tek köklü dişin 6 cep bölgesinden filtre kağıdı yntemi¹⁰⁷ ile kağıt stripler kullanılarak DOS rnekleri toplandı. Örnekler toplanmadan önce bölge hava ile kurutuldu, tükrük kontaminasyonundan kacınmak amacıyla pamuk rulolar yardımıyla izolasyon yapıldı. Her kağıt strip önceden belirlenen periodontal ceplerin içine 1 mm den fazla olmayacak şekilde orta derecede basınç hissedilene kadar yerleştirildi ve 30 saniye bekletildi¹⁰⁸. Kanla veya eksuda ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Kağıt stripler tekrar kendilerine ait ependorf tüplerinin içine yerleştirilip tüplerin ağırlıkları yeniden saptandı. Toplanan rnekler laboratuvar analizine kadar -30 derecede laboratuvar tip derin dondurucuda muhafaza edildi. Resim 6' da hassas terazi grlmektedir.



Resim 6: Hassas terazi

DOS' deki IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 miktarlarının tayini ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle yapıldı. Bu amaçla IL-1 β ^{*}, MMP-3^{**}, d-PA^{***} ve PAI-2^{****} standart ELISA kitleri kullanıldı. Tüm analizler üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda insan rekombinant standartlarına göre gerçekleştirildi. Çalışmanın laboratuvar kısmı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Ana Bilim Dalı' nda gerçekleştirilmiştir.

Tüm parametreler için kağıt strip içeren her ependorf tüpüne ekstraksiyon için oda sıcaklığında 150 μ l kite ait örnek buffer (%1 bovine serum albumin' li (BSA) 1X Phosphate Buffered Saline (PBS) 1X Wash buffer) konuldu, 1 dakika vortekslendi. 1 gece +4 °C'de bekletildi, ertesi sabah oda sıcaklığına getirilen örnekler 3 dakika vortekslendi, daha sonra 6000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra tüpün dibine pipet değdirilmeden PAI-2 ve d-PA için 100 μ l alınarak analiz amacıyla kullanıldı. IL-1 β ve MMP3 aynı örneklerden çalışıldı: Her eppendorf tüpüne 150 μ l % 0,05 BSA'lı 1X Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Her test için 50'şer μ l örnek kullanıldı.

* Invitrogen İmmunaassay Kit, Invitrogen Corporation Carlsbad, California 92008 USA

** Biosource İmmunaassay Kit, Biosource International, Inc. 542 Flynn Road Camarillo, California 93012 USA

*** Imubind[®] t_PA ELISA Kit, American Diagnostica Inc. 500 West Ave., P.O. Box 110215 Stamfordt USA

**** Imubind[®] PAI-2 ELISA Kit, American Diagnostica Inc. 500 West Ave., P.O. Box 110215 Stamfordt USA

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veri analizleri bir istatistiksel software paket programı SPSS[®] kullanılarak yapılmıştır. Tüm sonuçlar dağılımı belirlemek amacıyla one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkı belirlemek için Mann Witney-U test kullanıldı. DOS d-PA, PAI-2, MMP-3 ve IL-1 β düzeyleri ve klinik parametreler arasındaki korelasyon Spearman's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. P anlamlılık değeri <0,05 olarak belirlendi

4.BULGULAR

Çalışmamızda yer alan bireylere ait yaş ve cinsiyet dağılımları tablo 6' da gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi çalışmamız; yaş ortalamaları 44 (36-52) olan 7 kadın 14 erkekten oluşan KP, yaş ortalamaları 26 (22-30) olan 14 kadın 9 erkekten oluşan AP ve periodontal açıdan sağlıklı yaş ortalamaları 29 (26-32) olan 13 kadın 7 erkekten oluşan K grubu üzerinde yürütüldü.

Tablo 6: Çalışmamızda yer alan gruplara ait sayı yaş ve cinsiyet bilgileri

| Hasta Grubu | Sayı | Yaş Ortalaması | Cinsiyet | |
|-----------------------|------|----------------|----------|-------|
| | | | Kadın | Erkek |
| Agresif Periodontitis | 23 | 26 (4)* | 14 | 9 |
| Kronik Periodontitis | 21 | 44 (8)* | 7 | 14 |
| Sağlıklı | 20 | 29 (3)* | 13 | 7 |

* Parantez içindeki veriler standart sapma değerlerini göstermektedir

4.1.Klinik Bulgular

Çalışmamızda istatistiksel sonuçlardan elde edilen ortanca, % 25 ve % 75 (ortanca (%25-%75)) persentile sonuçları dikkate alınmıştır. Çalışma grubunu oluşturan bireylere ait klinik ölçüm kayıtları dikkate alındığında tüm ağız plak indeksi skoru KP grubunda 0,92 (0,47-1,33), AP grubunda 0,96 (0,74-1,44) ve K grubunda 0,22 (0,08-0,37) olarak tespit edildi. Gingival indeks skoru KP grubunda 1,12 (0,9-1,42), AP grubunda 1,25 (1,11-1,43) ve K grubunda 0,09 (0-0,18) olarak tespit edildi. Cep derinlikleri KP grubunda 3,28 (2,71-3,9) mm, AP grubunda 3,59 (3,3-3,94) mm ve K grubunda 1,42(1,31-1,64) mm olarak tespit edildi. Klinik ataşman seviyesi KP grubunda 3,56(3,31-4,33) mm, AP grubunda 3,8 (3,44-4,04) mm ve K grubunda 1,42 (1,31-1,64) mm olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre tüm ağız PI, GI, CD ve KAS ortanca değerleri KP ve AP gruplarında K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Ancak yine tüm bu parametreler açısından bakıldığında KP ve AP grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Tüm ağız klinik ölçüm değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları detaylı olarak tablo 7' de gösterilmektedir.

Çalışmada yeralan bireylere ait klinik ölçüm kayıtları örnek bölgesi açısından değerlendirildiğinde plak indeksi skoru KP grubunda 0,81(0,37-1,5), AP grubunda 0,87(0,57-1,25) ve K grubunda 0 (0-0,07) olarak tespit edildi. Gingival indeks skoru KP grubunda 1,3(1,05-1,44), AP grubunda 1,37(1,02-1,78) ve K grubunda 0(0-0,08) olarak tespit edildi. Cep derinlikleri KP grubunda 3,87(3,39-4,34) mm, AP grubunda 4,23 (3,6-4,5)mm ve K grubunda 1,36(1,05-1,5) mm olarak tespit edildi. Klinik ataşman seviyesi KP grubunda 4,25 (3,84-5,59) mm, AP grubunda 4,28 (3,8-4,64) mm ve K grubunda 1,9 (1,6-2,09) mm olarak tespit edildi. Bu

istatistiksel verilere göre örnek bölgesi PI, GI, CD ve KAS ortanca değerleri KP ve AP gruplarında K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Ancak yine tüm bu parametreler açısından bakıldığında KP ve AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bireylerden elde edilen DOS hacimleri değerlendirildiğinde DOS hacmi KP grubunda 2,3 (2,8-3,5) μ l, AP grubunda 3,2(2,3-4,2) μ l ve K grubunda 1,1(0,7-1,6) μ l olarak bulundu. DOS hacmi KP ve AP gruplarında K grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Tablo 8' de örnek bölgelerine ait klinik ölçümler ve DOS hacimleri yer almaktadır.

Tablo 7: Tüm ağıza ait klinik ölçümler

| | Grup I (KP) (n: 21) | Grup II (AP) (n: 23) | Grup III (n:20) (K) | Grup I- Grup III | Grup II - Grup III | Grup I- Grup II |
|-------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| PI | 0,92(0,47-1,33) | 0,96(0,74-1,44) | 0,22(0,08-0,37) | p<0,001 | p<0,001 | 0,0503 |
| GI | 1,12(0,9-1,42) | 1,25(1,11-1,43) | 0,09(0-0,18) | p<0,001 | p<0,001 | 0,324 |
| CD (mm) | 3,28(2,71-3,9) | 3,59(3,3-3,94) | 1,42(1,31-1,64) | p<0,001 | p<0,001 | 0,080 |
| KAS (mm) | 3,56(3,31-4,33) | 3,8(3,44-4,04) | 1,42(1,31-1,64) | p<0,001 | p<0,001 | 0,605 |

PI: plak indeksi,GI: gingival indeks CD: cep derinliği KAS: klinik ataşman seviyesi (*p<0,05, **p<0,01) Sonuçlar ortanca (% 25-% 75 değerleri) olarak gösterilmiştir

Tablo 8: Örnek bölgelerine ait klinik ölçümler ve DOS hacmi

| | Grup I (n: 21) | Grup II (n: 23) | Grup III (n:20) | Grup I- Grup III | Grup II - Grup III | Grup I- Grup II |
|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| PI | 0,81(0,37-1,5) | 0,87(0,57-1,25) | 0(0-0,07) | p<0,001 | p<0,001 | 0,925 |
| GI | 1,3(1,05-1,44) | 1,37(1,02-1,78) | 0(0-0,08) | p<0,001 | p<0,001 | 0,411 |
| CD (mm) | 3,87(3,39-4,34) | 4,23(3,6-4,5) | 1,36(1,05-1,5) | p<0,001 | p<0,001 | 0,312 |
| KAS (mm) | 4,25(3,84-5,59) | 4,28(3,8-4,64) | 1,9(1,6-2,09) | p<0,001 | p<0,001 | 0,672 |
| DOS hacmi (µl) | 2,3(2,8-3,5) | 3,2(2,3-4,2) | 1,1(0,7-1,6) | p<0,001 | p<0,001 | 0,226 |

PI: plak indeksi,GI: gingival indeks CD: cep derinliği KAS: klinik ataşman seviyesi DOS: dişeti oluğu sıvısı (*p<0,05, **p<0,01) Sonuçlar ortanca (% 25-% 75değerleri) olarak österilmiştir

4.2.Laboratuvar Bulguları

Yapılan laboratuvar çalışması sonuçlarına göre DOS PAI-2 (ng/µl) konsantrasyonu KP grubunda 5,28 (2,59-8,84) AP grubunda 3,35 (2,37-7,19) ve K grubunda 9,23 (5,5-16,82) olarak bulundu. DOS PAI-2 konsantrasyonu K grubunda AP ve KP grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$), Anca DOS PAI-2 konsantrasyonları açısından AP ve KP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

DOS PAI-2 (ng) total miktarı KP grubunda 14,76 (8,1-23,17), AP grubunda 12,96 (7,92-18,07) ve K grubunda ise 10,90 (5,34-17,85) olarak tespit edildi. DOS PAI-2 total miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) ancak DOS PAI-2 (ng) total miktarları KP ve AP grubunda K grubuna göre artış eğiliminde olduğu saptandı.

DOS d-PA (ng/µl) konsantrasyonu KP grubunda 4,03 (2,15-7,63), AP grubunda 5,05 (2,73-7,51) ve K grubunda 4,23 (1,76-5,53) olarak bulundu. DOS d-PA konsantrasyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

DOS d-PA (ng) total miktarı KP grubunda 14,35 (7,01-17-78), AP grubunda 12,18 (8,88-22,15), K grubunda 4,66 (3,26-6,60) olarak bulundu. DOS d-PA (ng) total miktarı KP ve AP grubunda K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Ancak DOS d-PA total miktarları açısından KP ve AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

DOS IL-1 β (pg/ μ l) konsantrasyonu KP grubunda 14,19 (7,62-27,62), AP grubunda 9,4 (3,68-33,76), K grubunda 4,98 (2,72-11,21) olarak bulundu. DOS IL-1 β konsantrasyonları açısından KP ve K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0,05$) ancak KP ile AP ve AP ile K grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

DOS IL-1 β (pg) total miktarı KP grubunda 41,16 (24,12-75,42), AP grubunda 26,16 (10,83-84,42) ve K grubunda 6,33 (4,92-12,7) olarak bulundu. DOS IL-1 β (pg) total miktarı KP ve AP gruplarında K grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p < 0,001$). DOS IL-1 β total miktarları açısından KP ve AP grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

DOS MMP-3 (ng/ μ l) konsantrasyonu KP grubunda 0,28 (0,16-0,77), AP grubunda 0,28 (0,18-0,7) ve K grubunda 0,47 (0,3-0,89) olarak bulundu. DOS MMP-3 konsantrasyon değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

DOS MMP-3 (ng) total miktarı KP grubunda 0,69 (0,6-2,23), AP grubunda 0,81 (0,63-1,59) ve K grubunda 0,6 (0,54-0,81) olarak bulundu. DOS MMP-3 total değerleri açısından KP ve AP gruplarında K grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$). Ancak DOS MMP-3 total miktarı açısından KP ve AP grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

DOS d-PA/PAI-2 oranı KP grubunda 0,66 (0,4-1,7), AP grubunda 1,07 (0,58-2,53), K grubunda 0,35 (0,17-1,22) olarak bulundu.

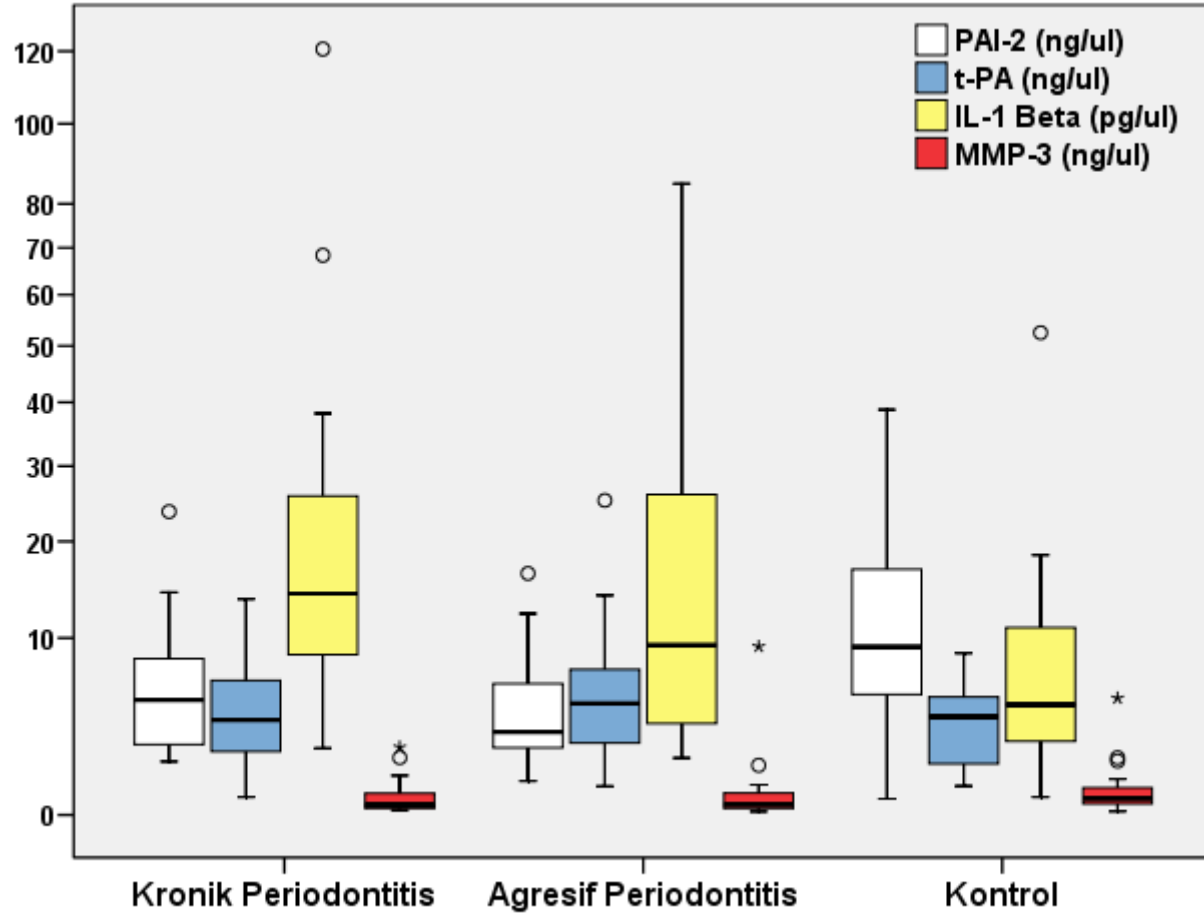
DOS d-PA/PAI-2 oranı açısından KP ve AP grupları ile K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Ancak DOS d-PA/PAI-2 oranı açısından KP ve AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. DOS PAI-2, d-PA, IL-1 β ve MMP-3 konsantrasyonu ve total miktarları ile d-PA/PAI-2 oranı taplo 9' da gösterilmektedir. DOS PAI-2, d-PA, IL-1 β , MMP-3 konsantrasyon değerlerinin gruplara göre dağılımı grafik 1' de, aynı biyokimyasal parametrelere ait total değerlerin gruplara göre dağılımı grafik 2' de gösterilmiştir. Grafik 3' d-PA/PAI-2 oranının gruplara ait düzeyini göstermektedir.

Tablo 9: DOS PAI-2, d-PA, IL-1 β , MMP-3 konsantrasyon ve total miktarı, d-PA/PAI-2 oranı

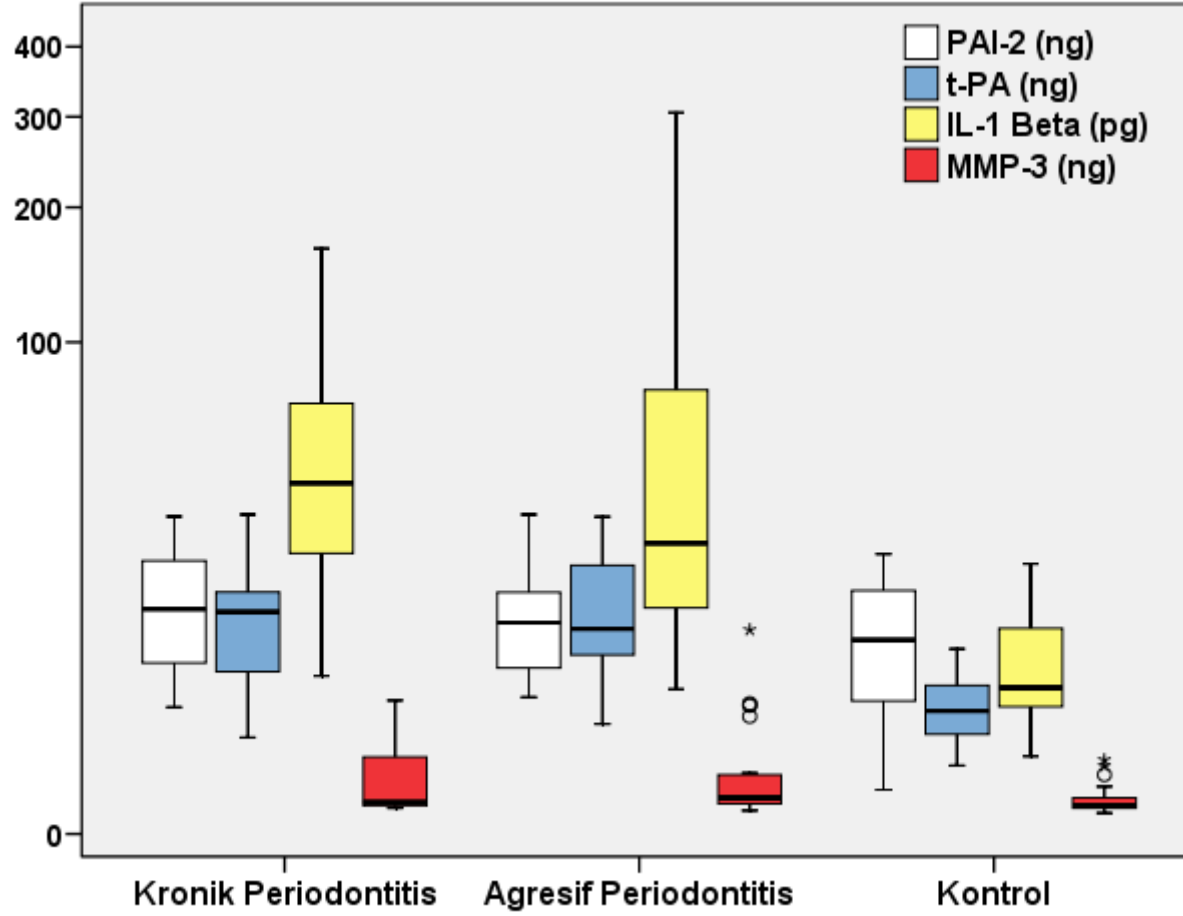
| | Grup I (KP)(n=21) | Grup II (AP)(n=23) | GrupIII (K)(n=20) | GrupI-GrupIII | GrupII-GrupIII | GrupI-GrupII |
|---------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------|----------------|--------------|
| PAI-2 (ng/ μ l) | 5,28(2,59-8,84)*** | 3,35(2,37-7,19) | 9,23(5,5-16,82) | 0,042 * | 0,004 ** | 0,488 |
| PAI-2(ng) | 14,76(8,1-23,17) | 12,96(7,92-18,07) | 10,90(5,34-17,85) | 0,081 | 0,173 | 0,569 |
| d-PA(ng/ μ l) | 4,03(2,15-7,63) | 5,05(2,73-7,51) | 4,23(1,76-5,53) | 0,531 | 0,103 | 0,459 |
| d-PA(ng) | 14,35(7,01-17-78) | 12,18(8,88-22,15) | 4,66(3,26-6,60) | p<0,001 | p<0,001 | 0,452 |
| IL-1(pg/ μ l) | 14,19(7,62-27,62) | 9,4(3,68-33,76) | 4,98(2,72-11,21) | 0,011* | 0,113 | 0,391 |
| IL-1(pg) | 41,16(24,12-75,42) | 26,16(10,83-84,42) | 6,33(4,92-12,7) | p<0,001 | p<0,001 | 0,391 |
| MMP-3(ng/ μ l) | 0,28(0,16-0,77) | 0,28(0,18-0,7) | 0,47(0,3-0,89) | 0,215 | 0,080 | 0,897 |
| MMP-3(ng) | 0,69(0,6-2,23) | 0,81(0,63-1,59) | 0,6(0,54-0,81) | 0,025* | 0,022* | 0,769 |
| d-PA/PAI-2 | 0,66(0,4-1,7) | 1,07(0,58-2,53) | 0,35(0,17-1,22) | 0,047* | 0,003** | 0,192 |

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

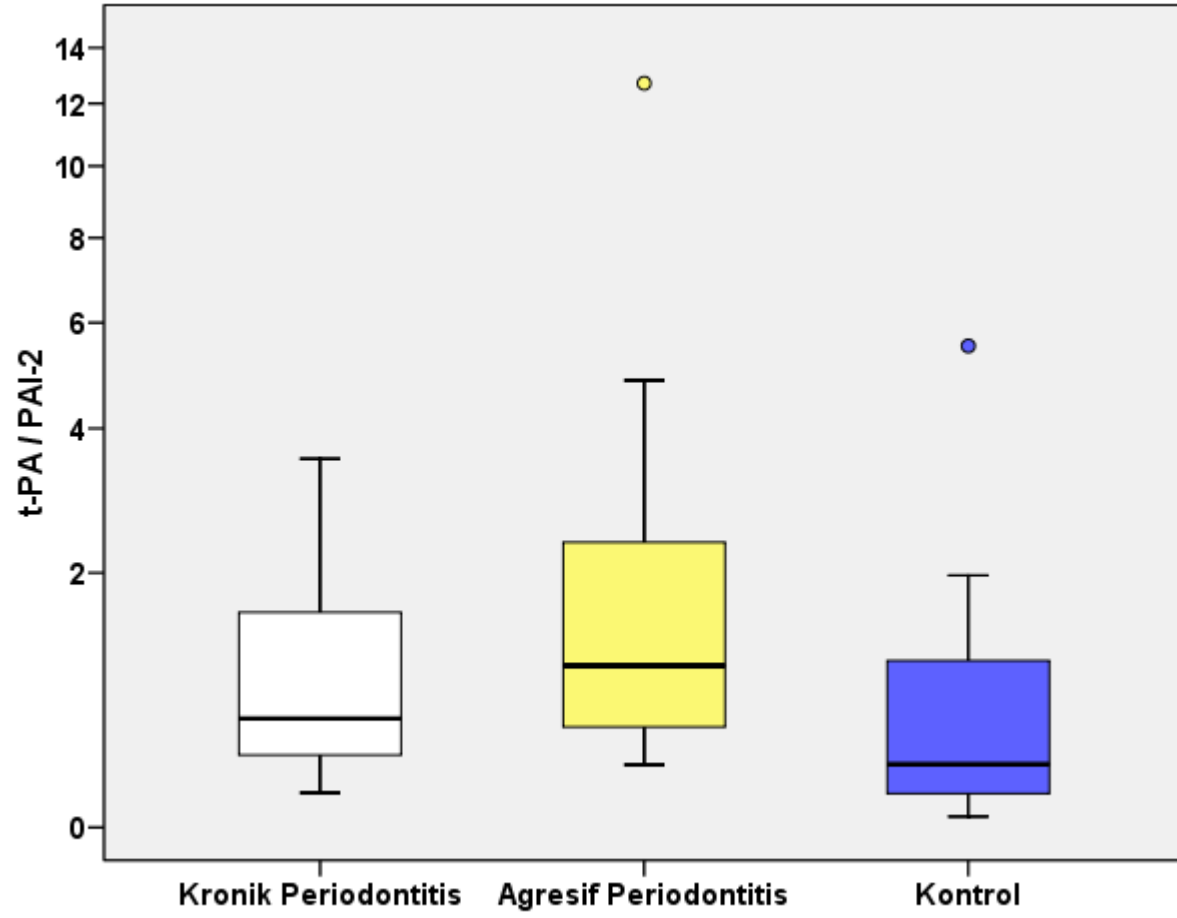
***ortanca(%25-%75)



Grafik 1: Hasta Gruplarına ait DOS IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 konsantrasyonları



Grafik 2: Hasta Gruplarına ait DOS IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 total miktarları



Grafik 3: Hasta gruplarına ait d-PA/PAI-2 oranları

4.3. Korelasyonlar

4.3.1. Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu

Çalışma sonuçlarına ait klinik ve biyokimyasal parametrelere ilişkin yapılan korelasyon analizi sonuçları tablo 10' da yer almaktadır.

Çalışmamızda DOS' de düzeyleri değerlendirilen parametrelerle ilgili olarak yapılan korelasyon analizi sonuçlarına göre; DOS hacmi ile DOS PAI-2 konsantrasyonu arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon, (r: -0,448 p<0,001), DOS MMP-3 konsantrasyonu ile DOS hacmi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon (r:0,311 p<0,01) bulunmuştur. DOS PAI-2 konsantrasyonu ile DOS d-PA (r:0,502), DOS IL-1 β (r: 0,408) ve DOS MMP-3 (r: 0,394) konsantrasyonları arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur (p<0,001). DOS d-PA konsantrasyonu ile DOS IL-1 β (r:0,589) ve DOS MMP-3 (r:0,349) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur (p<0,001). DOS IL-1 β konsantrasyonu ile DOS MMP-3 konsantrasyonu (r:0,384 p<0,001) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir.

DOS' de değerlendirilen biyokimyasal parametrelere ait total miktarlar incelendiğinde; DOS PAI-2 total miktarı ile DOS d-PA (r: 0,596), DOS IL-1 β (r:0,502) ve DOS MMP-3 (r: 0,363) total miktarları arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur (p<0,001). DOS d-PA total miktarı ile DOS IL-1 β (r:0,670)ve DOS MMP-3 total miktarı arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır (p<0,001). DOS IL-1 β total miktarı

ile DOS MMP-3 total miktarı ($r:0,464$ $p<0,001$) arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir.

4.3.2. Laboratuvar Bulgularının Klinik Parametreler ile Korelasyonu

DOS hacmi ile örnek bölgesine ait klinik parametrelerin ortalamaları değerlendirildiğinde; DOS hacmi ile PI ($r:0,397$), Gl($r:0,491$) CD($r:0,0,583$) ve KAS($r:0,553$) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon varlığı belirlendi ($p<0,001$). DOS PAI-2 konsantrasyonu ile PI ($r:-0,276$ $p<0,05$) ve Gl arasında ($r:-0,305$ $p<0,01$) negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur. DOS d-PA konsantrasyonu ile CD ($r:0,295$ $p<0,01$) ve KAS ($r:0,272$ $p<0,05$) arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. DOS IL-1 β konsantrasyonu ile CD($r: 0,403$) ve KAS ($r:0,342$) arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$).

Biyokimyasal parametrelerin total miktarları ile örnek bölgesi klinik parametrelerin ortalamaları değerlendirildiğinde; DOS PAI-2 total miktarı ile CD ($r: 0,283$ $p<0,01$) ve KAS ($r:0,278$ $p<0,01$) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. DOS d-PA total miktarı ile CD ($r:0,584$) ve KAS ($r:546$) arasında pozitif yönde güçlü korelasyon varlığı saptanmıştır. DOS IL-1 β total miktarı ile PI ($r:0,299$ $p<0,01$), Gl ($r: 0,326$ $p<0,01$), CD ($r: 0,658$ $p<0,001$) ve KAS ($r: 0,605$ $p<0,001$) arasında pozitif yönde güçlü korelasyon tespit edilmiştir. İlaveten DOS MMP-3 total miktarı ile CD ($r:0,366$) ve KAS ($r:0,337$) pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$)

4.3.3. Klinik Parametrelerin Korelasyonu

Örnek bölgelerine ait klinik parametre ortalamaları kendi içinde değerlendirildiğinde; PI ile GI (r:0,775), CD(r: 0,563) ve KAS (r:0,588) arasında, GI ile CD (r: 0,688) ve KAS (0,695) arasında ve CD ile KAS(r:0,952) arasında pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon bulunmuştur (p<0,001).

Tüm ağıza ait klinik parametre ortalamaları kendi içinde değerlendirildiğinde; PI ile GI(r:0,787), CD(r:0,537) ve KAS(r:0,530) arasında, GI ile CD(r:0,728) ve KAS(r:0,707) arasında ve CD ile KAS(r:0,971) arasında pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 10: Örnek bölgesi klinik ölçümlerine ve laboratuvar bulgularına ait korelasyonlar

| | DOS hacmi | PAI-2 ng/ul | PAI-2 ng | d-PA ng/ul | d-PA ng | IL-1β pg/ul | IL-1β pg | MMP-3 ng/ul | MMP-3 ng | PI | GI | CD | CAL |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| DOS hacmi | | r:-0,448*** | | | | | r:0,343*** | r:-0,311** | | r:0,397*** | r:0,491*** | r:0,583*** | r:0,553*** |
| PAI-2 ng/ul | r:-0,448*** | | r:0,829*** | r:0,502*** | r:0,421*** | r:0,408*** | | r:0,394*** | | r:-0,276* | r:-0,305** | | |
| PAI-2 ng | | r:0,829*** | | r:0,498*** | r:0,596*** | r:0,484*** | r:0,502*** | r:0,289** | r:0,363** | | | r:0,283** | r:0,278* |
| d-PA ng/ul | | r:0,502*** | r:0,498*** | | r:0,830*** | 0,589*** | r:0,525*** | 0,349** | r:0,412*** | | | r:0,295** | r:0,272* |
| d-PA ng | | r:0,421*** | r:0,596*** | r:0,830*** | | 0,670*** | r:0,772*** | | r:0,514*** | | | r:0,584*** | r:0,546*** |
| IL-1β pg/ul | | r:0,408*** | r:0,484*** | r:0,589*** | r:0,670*** | | r:0,838*** | r:0,384*** | r:0,402*** | | | r:0,403*** | r:0,342*** |
| IL-1β pg | r:0,343** | | r:0,502*** | r:0,525*** | r:0,772*** | r:0,838*** | | | r:0,464*** | r:0,299** | r:0,326** | r:0,658*** | r:0,605*** |
| MMP-3 ng/ul | r:-0,311** | r:0,394*** | r:0,289** | r:0,349*** | | r:0,384*** | | | r:0,653*** | | | | |
| MMP-3ng | | | r:0,363** | r:0,412*** | 0,514*** | r:0,402*** | r:0,464*** | r:0,653*** | | | | r:0,366*** | r:0,337** |
| PI | r:0,397*** | r:-0,276* | | | | | r:0,299** | | | | r:0,775*** | r:0,563*** | r:0,588*** |
| GI | r:0,491*** | r:-0,305** | | | | | r:0,326** | | | r:0,775*** | | r:0,688*** | r:0,695*** |
| CD | r:0,583*** | | r:0,283** | r:0,295** | r:0,584*** | r:0,403*** | r:0,658*** | | r:0,366** | r:0,563*** | r:0,688*** | | r:0,952*** |
| CAL | r:0,553*** | | r:0,278** | | r:0,546*** | r:0,342*** | r:0,605*** | | r:0,337** | r:0,588*** | r:0,695*** | r:0,958*** | |

(*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001)

5. TARTIŞMA

Periodonsiyum kök sementi, periodontal ligament, alveolar kemik ve dişetinden oluşmaktadır. Sağlıklı periodonsiyum dinamik bir yapı teşkil eder ve bağ dokusunda sürekli bir yapım ve yıkım döngüsü mevcuttur. Periodontal dokular ağız ortamında bulunan mikroorganizmalar ile sürekli olarak karşı karşıyadır. Bu mikroorganizmaların sayısındaki artış ve türlerindeki çeşitlilik-değişiklik dişetinde mikroorganizmalara karşı inflamatuvar bir reaksiyon gelişmesine neden olur. Her ne kadar bu inflamatuvar yanıt patojenlere karşı konak savunmasının vazgeçilmez bir parçası olsa da, periodonsiyumdaki hemostazın bozulmasına yol açabilir ve gingivitis ve ileri aşamalarda periodontitis oluşumunda yer alır.¹⁰⁹

Periodontal patojen mikroorganizmalarla karşılaşan periodonsiyumda gelişen immüno-inflamatuvar bir cevabın sonucu olarak inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α), prostanooidlerin (PGE-2) ve doku yıkıcı enzimlerin (MMP's) yapımında artış meydana gelir. Bu pro-inflamatuvar mediyatörler ve enzimler periodontal hastalıkta görülen yıkımın büyük bir kısmından sorumludur.¹¹⁰ Periodontal dokularda bulunan herbir inflamatuvar mediyatörün seviyesinden çok inflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokin ve enzimler arasındaki denge önemlidir. Sitokin ve enzimler ile bunların inhibitörlerinin arasındaki dengesizlik periodontal dokularda meydana gelen yıkımdan sorumlu en büyük faktördür.¹¹¹

Genel olarak periodontal hastalıkları başlatan primer faktör periodontopatojen mikroorganizmaların varlığıdır ancak periodontal hastalığa bağlı görülen bağ dokusu ve alveolar kemik yıkımından yalnız mikroorganizmalar sorumlu değildir. Periodontal hastalığın ilerleyişi ve

doku yıkımı aşamasında plak antijenlerine karşı inflamatuvar sitokin ve enzimler üreten bir konak cevabının da önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hatta gelişen aşırı konak cevabı yıkımın daha agresif seyretmesine yol açmaktadır.¹¹²

Periodontal hastalıkların patogenezine ait olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda immuno-inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol alan konak hücreleri tarafından salınan sitokinler, prostanoidler, enzimler ve bunların birbirleri üzerine etkileri araştırılmıştır.^{6,14,86,87,99,102,104,113,114} Periodontal patogeneizde yer alan sitokillerden biri olan IL-1 akut ve kronik iltihabi cevapta rol oynayan major bir sitokindir. IL-1 primer olarak monosit-makrofaj ve poliformonükleer fagositlerce üretilir. Bunun yanında epitelyal hücreler, keratinositler, fibroblastlar ve osteositler tarafından da üretilmektedir.^{70,115} Yapılan çalışmalarda periodontal ceplerden elde edilen DOS örneklerinde yüksek miktarlarda IL-1 α ve IL-1 β seviyeleri tespit edilmiştir.^{5,70,71,115} Ancak IL-1 β seviyeleri IL-1 α seviyelerinden 40 kat daha fazla bulunmuştur.⁵ IL-1 β 'nin T-lenfosit ve lenfokin yapımını uyarmak, B-lenfosit proliferasyonu ve antikor üretimini uyarmak, fibroblast proliferasyonu, prostoglandin stimülasyonu, ekstraselüler matriks yıkımından sorumlu MMP'lerin salınımını uyarmak gibi görevleri vardır. İlâveten osteoklast formasyonunu stimüle ederek kemik yıkımında aktif rol oynar.¹⁰³ Ayrıca IL-1 β 'nin plazminojen aktivatör sistemi stimüle ettiği, plazminojen aktivatör inhibitör sistemini ise inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Bu noktalardan hareketle çalışmamızda IL-1 β 'nin incelenmesinin daha anlamlı olacağı düşünülmüştür.

MMP'ler ekstraselüler matriks bileşenleri olan fibronektin, laminin, proteoglikanlar ve kolajen yıkımından sorumlu proteolitik enzimlerdir.¹⁰ Makrofajlar ve lenfositler periodontal hastalık gelişiminde uyarılarak IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri üretirler ve özellikle

fibroblastlardan MMP' salımını uyarırlar.¹¹⁹ MMP' ler (örnk: MMP-1,-3,-8,-9) periodontitide görülen bağ dokusu yıkımından sorumlu önemli mediyatörlerdir.¹¹ Ancak sağlıklı da MMP' ler periodontal dokuların yeniden yapım ve turnover süreçlerinde yer alırlar.¹²⁰

MMP ailesinin bir üyesi olan MMP-3 (stromelizin-1) monositler, endotelial hücreler, kondrositler ve dişeti fibroblastlarından salgılanır.¹⁰ MMP-3 laminin, jelatin, proteoglikan, fibronektin, tip IV ve IX kolajen yıkımından sorumludur. Bunun yanında MMP-3 latent MMP-1,-8 ve -9' un aktivasyonunu sağlar.⁸⁷ Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklarda dişeti dokusu ve DOS MMP-3 seviyelerinin sağlıklı bölgelere oranla arttığı ve artmış MMP-3 seviyelerinin periodontal tedavi ile birlikte azaldığı gösterilmiştir.^{14,87,121,122}

Plazminojen aktive edici sistem (fibrinolitik sistem) fibrinolizis, trombolizis, ekstraselüler proteolizis ile fizyolojik ve patolojik doku remodelinginde görev alır.¹²³ Plazmin, latent kolajenazı ve diğer MMP' leri aktive ederek ekstraselüler matriks yıkımında görev alan aktif bir proteazdır. Plazminojen, plazminojen aktivatör sistem ile aktif plazmine çevirilir ve aktif plazmin, plazminojen aktivatör inhibitör sistem ile inaktive edilir. İki tip plazminojen aktivatör (d-PA ve ü-PA) ile iki tip plazminojen aktivatör inhibitörü vardır (PAI-1 ve PAI-2).⁹⁰ Konuyla ilgili olarak diş hekimliği alanında yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma sonuçları dikkate alındığında DOS d-PA konsantrasyonunun normal plazma seviyelerinden 300 kat fazla bulunduğu görülmektedir.^{94-96,124} Yapılan bir diğer çalışmada DOS ü-PA ve PAI-1 seviyeleri de normal plazma seviyelerinin üzerinde bulunmuştur.⁹⁸ Her iki plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitörünün DOS miktarlarını kıyaslayan bir diğer çalışmada ise, d-PA miktarının ü-PA dan 10-15 kat fazla olduğu, PAI-

2 miktarının ise PAI-1 miktarından 5 kat fazla olduğu saptanmıştır.¹²⁴ Bu bilgiler ışığında plazminojen aktivatör sistem ve inhibitörlerinin lokal olarak dişetinde üretildiği görülmektedir.^{98,124} Çalışmamızda DOS d-PA ve PAI-2 düzeyinin DOS ü-PA ve PAI-1 düzeyinden daha fazla olması sebebiyle ve ortamdaki latent MMP' leri aktive etmesi ve MMP salımını arttırarak, bölgedeki doku yıkım mekanizmasında daha etkin olabileceğini düşündüğümüz için DOS d-PA ve PAI-2 düzeylerini değerlendirmeyi uygun bulduk.

Literatür incelendiğinde IL-1 β 'nin MMP-3 stimülasyonu ve fibrinolitik sistem üzerine olan etkilerinin ve, fibrinolitik sistemin MMP-3 stimülasyonu üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalar dikkati çekmektedir. Ancak DOS d-PA, PAI-2, MMP-3 ve IL-1 β düzeylerinin kronik ve agresif periodontitisli hastalarda değerlendiren ve bu parametrelerin klinik ölçümler ve birbirleri üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu yüzden çalışmamız bir ilk olarak farklı periodontal hastalıklara sahip bireylerin DOS d-PA, PAI-2, MMP-3 ve IL-1 β düzeylerinin değerlendirilmesi, karşılaştırılması ve aynı zamanda klinik parametreler ile olası korelasyonun araştırılması için planlanmıştır.

Geleneksel olarak periodontal hastalığın teşhisi; hastanın sistemik ve dental anamnezine, yaşına periodontal açıdan yapılan klinik ölçümlere (CD, KAS, PI, ve GI), radyografik değerlendirmeler sonucuna göre konulmaktadır^{125,126}. Biz de çalışmamıza katılan bireylerdeki periodontal hastalık tipini ve derecesini belirlemek için PI, GI, CD ve KAS ölçümleri ile aile hikayesi, hastanın yaşı, radyografik olarak alveolar kemik kaybı miktarı ve tipini değerlendirerek kronik periodontitis, agresif periodontitis ve kontrol grubu hastalarımızı belirledik. Klinik indeksler literatürde olduğu gibi mid-fasiyal, mesiyo-fasiyal ve disto-fasiyal ile mid

palatinal olmak üzere örnek bölgesindeki her dişin 4 noktasından gerçekleştirilmiştir.¹²⁷

Yapılan çalışmalarda klinik ölçümlerin periodontal hastalığın aktivitesinden ziyade periodontal hastalığın geçmişle ilgili bilgi verdiği fakat bireyin hastalığa olan yatkınlığını ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde yetersiz kalabildiğini göstermektedir. Bunun ötesinde hastalığın ilerlemesinde var olan immunopatolojik mekanizmaların değerlendirilmesi konulan tanının özgüllüğü için gereklidir.¹²⁸ Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda dişeti dokuları ve DOS MDP bakterilerine ve konak doku cevabına ait ürünleri içerdiği düşünülmektedir.^{54,129} Lamster ve arkadaşları interdental bölgelerden elde ettikleri DOS içeriğinin değerlendirilmesinin, bu dokularda meydana gelen biyokimyasal değişimler hakkında bilgi verebileceğini bildirmişlerdir.¹³⁰ Son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda; DOS' nin bağ dokusundaki mikrosirkulasyondan iltihaplı periodontal dokulara oradan da dişeti oluşuna geçen bir eksuda olduğu ve içerisinde doku harabiyetine neden olan enzimler doku yıkım ürünleri, sitokinler ve bakteri ürünlerini barındırdığı ortaya konmuştur.^{107,128} Daha önceki araştırmalarda DOS IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 düzeylerinin periodontal hastalığa bağlı olarak değiştiği ortaya konulmuştur^{87,99,131}. Dolayısıyla bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi için biz de çalışmamızda bu parametreleri DOS' de değerlendirmeyi uygun bulduk.

Çalışmamızda DOS örnekleri mekanik iritasyonun etkisinden kaçınmak için klinik indekslerin alınmasından 1 gün sonra toplanmıştır.¹²⁷ DOS örnekleri toplanırken standardizasyonu sağlamak amacıyla özel olarak hazırlanmış kağıt şeritler kullanılmıştır (Periopaper®). Örnek alınacak bölge mekanik iritasyondan kaçınılarak titizlikle kurutulmuş ve

bölgedeki supragingival plak ortamdan dikkatlice uzaklaştırılmıştır. Tükürük kontaminasyonundan kaçınmak amacıyla örnek bölgesi pamuk rulolar vasıtasıyla izole edilmiştir. Kanla ve eksuda ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda DOS örnekleri literatürle uyumlu olarak kağıt şeritler vasıtasıyla cep içerisine 1 mm' den fazla olmamak koşuluyla orta derecede basınç hissedilinceye kadar yerleştirilmiş ve 30 saniye boyunca toplanmıştır.¹⁰⁸

Günümüzde spesifik ve hassas bir yöntem olan ELISA metodunun kullanımı ile mediyatörlere ve enzimlere yönelik çalışmalar daha güvenilir hale gelmiştir.¹³² Bu yüzden çalışmamızın laboratuvar analiz aşamasında ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Literatür incelendiğinde Orozco ve arkadaşları⁹⁹ sistemik olarak sağlıklı 10 gingivitis ve 10 periodontitisli bireyin DOS IL-1 β seviyelerini karşılaştırmışlardır. DOS IL-1 β seviyeleri periodontitisli bireylerde gingivitisli bireylere ve periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç periodontal hastalığın şiddeti arttıkça DOS IL-1 β seviyesinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır.

Benzer şekilde Toker ve arkadaşları¹⁰² yaptıkları bir çalışmada, sistemik olarak sağlıklı 15 agresif periodontitis hastası ve periodontal olarak sağlıklı 15 bireyde faz-I periodontal tedavinin DOS IL-1 β seviyeleri üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Orta ve derin periodontal ceplerde DOS IL-1 β seviyeleri siğ ceplere oranla daha fazla bulunmuştur. Faz-I periodontal tedaviden sonra ise orta ve derin ceplerde DOS IL-1 β seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma

saptanmıştır. Yine bu sonuç periodontal hastalığın şiddeti ile DOS IL-1 β düzeylerindeki artışın ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Suzuki ve arkadaşlarının¹³³ çalışmasında kronik ve agresif periodontitisli hastalarda DOS IL-1 β ve IL-1 reseptör tip II seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre kronik periodontitis ve agresif periodontitisli hastaların DOS IL-1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kronik periodontitis ve agresif periodontitisli hastaların DOS IL-1 β seviyeleri (hem total miktarlar hem de konsantrasyonlar açısından) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p < 0,05$).

Tüter ve arkadaşları⁵ yaptıkları bir çalışmada sistemik olarak sağlıklı 25 periodontitis hastasında faz-I periodontal tedavi öncesi ve tedaviyi takiben 6. haftada DOS IL-1 β seviyelerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunda sistemik olarak ve periodontal açıdan sağlıklı 25 birey yer almıştır. Tedavi sonrası klinik parametrelerin düzelmesi ile birlikte kronik periodontitisli bireylerin DOS IL-1 β seviyelerinde azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kronik periodontitis ve agresif periodontitisli hastalarda DOS IL-1 β total miktarları kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Ancak DOS IL-1 β konsantrasyonu agresif periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha fazla düzeyde tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$). Bunun sebebi olarak konsantrasyonların DOS hacminden doğrudan etkilenmesi ve artan DOS hacmiyle ilişkili olarak IL- β miktarının seyreltiği düşünülebilir. Veriler incelendiğinde agresif periodontitis grubunda DOS hacmi kontrol grubu DOS hacminden yaklaşık 3 kat fazla bulunmuştur ($p < 0,001$). İlaveten DOS IL-1 β konsantrasyonu kronik

periodontitis grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Nakaya ve arkadaşları¹³ kùltùre edilmiş periodontal ligament fibroblastlarını çeşitli dozlarda IL-1 β ile muamele etmişlerdir. Kùltùr ortamında IL-1 β dozuna bağımlı olarak MMP-3 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir.

Benzer şekilde Jenkins ve arkadaşları⁸⁶, Beklen ve arkadaşları¹³⁴ ve Ruwanpura ve arkadaşları¹³⁵ insan dişeti fibroblastlarını kùltùre etmişler ve IL-1 ile muamele etmişlerdir. Sonuç olarak IL-1 uyarımının MMP-3 seviyelerinde kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde artış sağladığını tespit etmişlerdir. Bahsedilen araştırmalardan farklı olarak bizim çalışmamız klinik bir çalışmadır. Ancak buna rağmen, çalışmamızda daha önceki çalışma sonuçlarına paralel olarak DOS IL-1 β ve MMP-3 seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu sonuç IL-1 β 'nin MMP-3 salımını stimüle ettiğini göstermesi ve çalışma hipotezimizi desteklemesi açısından önemlidir.

Literatürde DOS IL-1 β , d-PA ve PAI-2 seviyelerinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Kardeşler ve arkadaşlarının¹³¹ yaptıkları bir çalışmada tip 2 diabeti olan periodontitisli (DM) ve tip 2 diabeti olmayan periodontitis (PD) hastalarının DOS IL-1 β , d-PA, PAI-2 ve PGE-2 seviyeleri araştırılmıştır. PD grubuna ait klinik parametreler ve DOS hacmi kontrol grubuna (sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı) oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DOS IL-1 β seviyeleri değerlendirildiğinde DM grubunda DOS IL-1 β total miktarı PD grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, DOS IL-1 β

konsantrasyonu açısından ise anlamlı bir fark saptanamamıştır. İlâveten DOS PAI-2 konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. DOS d-PA, PAI-2 ve IL-1 β seviyeleri DM grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. DOS d-PA, PAI-2 ve IL-1 β total miktarları ve konsantrasyonlar yönünden PD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık çıkmamasına rağmen PD grubunda tüm biyokimyasal parametreler PAI-2 konsantrasyonu haricinde artış eğilimindedir.

Bıykoğlu ve arkadaşlarının¹¹⁶ bir çalışmasında periodontitisli ve romatoid artiriti olan hastalara, sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarına ve sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı bireylere ait DOS IL-1 β , d-PA, PAI-2 ve PGE-2 seviyeleri değerlendirilmiştir. DOS IL-1 β , d-PA ve PAI-2 total miktarları sistemik olarak sağlıklı periodontitisli hasta grubunda ve romatoid artiriti olan periodontitisli hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Romatoid artiriti olan periodontitisli hastaların DOS d-PA total miktarları sistemik olarak sağlıklı periodontitisli hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken diğer parametreler arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde DOS IL-1 β ($p<0,001$) ve d-PA ($p<0,001$) total miktarları kronik ve agresif periodontitis gruplarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamızda DOS PAI-2 total miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda DOS PAI-2 konsantrasyonları kronik periodontitis ($p<0,05$) ve agresif periodontitis ($p<0,01$) gruplarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu durumun sebebi; DOS hacminin hastalığın tipi ve şiddeti ile paralel olarak sağlıklı bireylere göre artış göstermesi ve buna

bağlı olarak PAI-2'nin dilüe olması ile birlikte DOS' deki PAI-2 konsantrasyonunun düşmesi şeklinde yorumlanabilir.

Bizim çalışmamızda d-PA/PAI-2 oranı kronik periodontitis ve agresif periodontitis grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Nitekim bu sonucu destekler nitelikte Xiao ve arkadaşları¹³⁶ kültüre edilmiş insan dişeti fibroblastlarını Aa, *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* LPS' leri ile muamele ederek d-PA ve PAI-2 salımını incelemişlerdir. d-PA tüm LPS uygulamalarından sonra artış gösterirken, PAI-2 Aa ve *F. Nucleatum'* a ait LPS uygulamalarında artış göstermiştir. d-PA/PAI-2 oranındaki dengesizlik en çok *P. gingivalis* LPS' si uygulamasından sonra ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada kontrol grubunu periodontopatojen olmayan Escheria Coli ve Salmonella Enteritidis LPS' leri muamele edilen fibroblastlar oluşturmuştur.

Bodet ve arkadaşları¹¹⁴ yaptıkları bir çalışmada kültüre edilmiş insan dişeti fibroblastlarını Aa, *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* LPS ile muamele etmişlerdir ve MMP-3 ve ü-PA' nın fibroblastlardan salımını incelemişlerdir. MMP-3 salımı; Aa ve *F. nucleatum* LPS' si ile kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterirken *P. gingivalis* LPS' si MMP-3 salımını arttırmış ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ü-PA ise Aa ve *P. gingivalis* LPS' si uygulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken, *F. nucleatum* LPS' si anlamlı bir artışa yol açmamıştır. Klinik bir çalışma olması yönüyle farklılık taşımaya rağmen çalışmamızda benzer şekilde kronik periodontitis ($p<0,05$) ve agresif periodontitisli ($p<0,05$) guruplarda DOS MMP-3 total seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Lijnen ve arkadaşları¹¹⁷ yaptıkları in-vitro çalışmada aktif PAI-1'in MMP-3 ile muamele edildikten sonra inaktif olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda laboratuvar analizleri ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Dolayısıyla bu yöntemle değerlendirilen enzimleri aktif-inaktif olarak tanımlama şansımız bulunmamakta sadece enzimlere ait total değerler saptanabilmektedir. Ancak yine de bizim çalışmamızda MMP-3' ün benzer şekilde PAI-2' yi inaktif forma dönüştürdüğü düşünülebilir.

Literatürde IL-1' in , MMP-3 ve plazminojen aktivatör sistem üzerine olan etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Tewari ve arkadaşları¹³⁷ IL-1 in MMP-3 ve plazminojen aktivatör sistem üzerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, kültüre edilen insan dişeti fibroblastlarını IL-1 ile muamele etmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre IL-1 in MMP-3 ve plazminojen aktivatör sistem üzerinde indükleyici bir rolü olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına uygun olacak şekilde bizim çalışmamızda da DOS IL-1 β seviyeleri ile DOS MMP-3 seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edildi (r:0,464, p<0,001). Aynı şekilde DOS IL-1 β düzeyi ile DOS d-PA düzeyleri arasında da yine pozitif yönde bir korelasyon saptandı(r:0,502, p<0,001). Bu sonuçlara göre IL-1 β ' nın periodontal hastalıkların etyopatogenezinde MMP-3 ve d-PA sistemi stimüle ederek de doku yıkımında önemli rol oynadığı söylenebilir.

Alpagot ve arkadaşları¹⁴ yaptıkları bir çalışmada periodontal hastalıkların ilerleyişinde MMP-3' ün rolünü değerlendirmişlerdir. Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı 40 periodontitis hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı bireylerin periodontal açıdan sağlıklı bölgeleri değerlendirilmiştir. Hastalardan 0, 3 ve 6. aylarda DOS örnekleri toplanmıştır. Başlangıç ve 6. ay değerlendirmelerinde 2 veya daha fazla ataşman kaybının olduğu bölgeler periodontitisin ilerlediği bölgeler olarak

kabul edilmiştir. Başlangıçta periodontitisli bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla DOS MMP-3 seviyeleri dikkate değer derecede fazla bulunmuştur. 3. ve 6. aylarda alınan örneklerde periodontitisin ilerlediği bölgelerde ilerlemeyen bölgelere oranla daha fazla DOS MMP-3 seviyeleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kronik periodontitis ve agresif periodontitis gruplarında DOS MMP-3 total miktarı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak DOS MMP-3 konsantrasyonu kronik periodontitis ve agresif periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre fazla düzeyde tespit edilmesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Masada ve arkadaşlarının⁷¹ bir çalışmasında kronik periodontitis hastalarına ait DOS IL-1 β seviyeleri faz-I tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada klinik indeks ölçümleri (PI, GI, CD, KAS) ile DOS IL-1 β düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Benzer şekilde Preiss ve arkadaşları¹³⁸ kronik periodontitisli ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde DOS IL-1 β seviyelerini ve klinik parametreler ile olan korelasyon ilişkisini araştırmışlardır. Sağlıklı bireylerin DOS' larında da IL-1 β tespit edilmiştir ancak bu düzey kronik periodontitis grubunda sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İlaveten klinik parametreler (sondamada kanama, CD, KAS) ile DOS IL-1 β düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da sağlıklı bireylerde DOS'de IL-1 β tespit edilmiştir.

Bu durum şaşırtıcı değildir, çünkü IL-1 β sağlıklı dokuların turnoverında da yer almaktadır.

Bu çalışmaların aksine Zhong ve arkadaşları¹³⁹ DOS IL-1 β seviyesi ile cep derinliği ve klinik ataşman seviyeleri arasında bir korelasyon olduğunu, Tobon-Arroyave ve arkadaşları¹⁴⁰ da tükürük IL-1 β seviyeleri ile klinik ölçümler (CD, KAS) arasında yüksek düzeyde korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da DOS IL-1 β total miktarı ile tüm klinik parametreler arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı saptanmıştır (p<0,001). İlaveten DOS d-PA total seviyeleri ile CD (r:0,584) ve KAS (r:0,546) arasında da pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur (p<0,001). DOS PAI-2 ve MMP-3 total miktarları ile CD (sırasıyla r:0,283, r:0,366) ve KAS (r:0,278, r:0,337) arasında yine pozitif yönde bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (p<0,01)s.

Çalışma sonuçlarına göre DOS IL-1 β , MMP-3 ve d-PA total miktarları agresif periodontitis ve kronik periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar IL-1 β , MMP-3 ve d-PA'nın periodontal hastalıkların aktivitesi ve/veya doku yıkım miktarı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bahsedilen biyokimyasal parametrelere ilişkin korelasyon bu sitokin ve enzimlerin birbirleri üzerinde sinerjik etkiye sahip olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Bir inhibitör olan PAI-2'nin kontrol grubunda hasta gruplarına oranla yüksek çıkması hastalığın ilerlemesi ile birlikte PAI-2'nin artan d-PA tarafından tüketilmesi olasılığını düşündürmektedir. Güçlü bir kemik yıkım potansiyeli olduğu bilinen IL-1 β 'nin kemik ve doku yıkımına neden olan enzimler üzerindeki aktive edici rolü (ki bizim çalışmamızda d-PA ve MMP-3 üzerinde söz konusudur), d-PA'nın MMP-3 üzerindeki aktive edici rolü ve MMP-3'ün PAI-2 üzerindeki inaktive edici rolü birlikte

değerlendirildiğinde, konağın antijenlere karşı verdiği immün cevaba bağlı gelişen doku yıkımının ne kadar karmaşık ve önemli olduğunu görmektedir. Periodontal patogeneizde rol oynadığı bilinen IL-1 β , d-PA, PAI-2 ve MMP-3' ün periodontal patogeneizdeki rollerinin ve doku yıkımının başlaması ve ilerlemesi aşamasında birbirleri üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için yeni çalışmaların planlanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda farklı periodontal hastalıklarına sahip bireylerin DOS IL-1 β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 seviyeleri belirlendi, bu parametrelerin birbirleri ile ve klinik parametreler ile olan korelasyonları değerlendirildi. Elde edilen verilere göre:

1. Örnek bölgesi ve tüm ağız klinik parametreler agresif ve kronik periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$).

2. DOS hacmi agresif ve kronik periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,001$).

3. DOS PAI-2 konsantrasyonları kronik periodontitis ve agresif periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0,05$). DOS PAI-2 total miktarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

4. DOS d-PA seviyeleri değerlendirildiğinde:

a. DOS d-PA konsantrasyonlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği bulundu ($p > 0,05$).

b. DOS d-PA total miktarının kronik ve agresif periodontitis gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$)

5. DOS IL-1 β seviyeleri değerlendirildiğinde;

a. DOS IL-1 β konsantrasyonu kronik periodontitis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$), ancak agresif periodontitis ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

b. DOS IL-1 β total miktarı agresif ve kronik periodontitis grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$).

6. DOS MMP-3 seviyeleri değerlendirildiğinde:

a. DOS MMP-3 konsantrasyonlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermediği tespit edildi ($p>0,05$).

b. DOS MMP-3 total miktarı agresif ve kronik periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$)

7. Agresif ve kronik periodontitis DOS d-PA/PAI-2 oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

8. DOS hacmi ile PI ($r: 0,397$), GI ($r:0,491$), CD ($r:0,583$), KAS($r:0,553$), IL-1 total miktarı ($r:0,343$), arasında ($p<0,001$) pozitif yönde Ancak DOS MMP-3 konsantrasyonu($r:-0,311$) ($p<0,01$) ve DOS PAI-2

konsantrasyonu (r:-0,448) ($p<0,001$) ile DOS hacmi arasında negatif yönde bir korelasyon bulundu.

9. DOS PAI-2 konsantrasyonu ile DOS d-PA(r:0,502), IL-1 β (r:0,408) ve MMP-3(r:0,394) konsantrasyonları, ($p<0,001$) arasında pozitif, PI(r:-0,276) ve GI(r:-0,305) ($p<0,05$) indeks ölçümleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunurken, DOS PAI-2 total miktarı ile DOS d-PA (r:0,596), IL-1 β (r:0,502) ve MMP-3 (r:0,363) total miktarları ($p<0,001$) ve CD (r:0,339), KAS (r:0,278) ($p<0,01$) ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

10. DOS d-PA konsantrasyonu ile DOS PAI-2 (r:0,502), IL-1 β (r:0,589), MMP-3 (r:0,349) konsantrasyonları ($p<0,001$), CD(r:0,295) ve KAS (r:0,272) ($p<0,05$) ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. DOS d-PA total miktarı ile DOS PAI-2 (r:0,596), IL-1 β (r:0,772), MMP-3 (r:0,514), ve CD (r:0,584), KAS(r:0,546) ölçümleri arasında ($p<0,001$) pozitif yönde korelasyon tespit edildi.

11.DOS IL-1 β konsantrasyonu ile DOS PAI-2 (r:0,408), d-PA (r:0,589), MMP-3 (r:0,384) konsantrasyonları, CD (r:0,403) ve KAS (r:0,342) arasında ($p<0,001$) pozitif yönde korelasyon bulundu. DOS IL-1 β total miktarı ile DOS PAI-2 (r:0,502), d-PA (r:0,772), MMP-3 (r:0,46) total miktarları ve CD (r:0,658), KAS (r:0,605) ($p<0,001$), PI (r:0,299) ve GI (r:0,326) ölçümleri ($p<0,01$) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

12. DOS MMP-3 konsantrasyonu ile DOS PAI-2 (r:0,394), d-PA (r:0,349) ve IL-1 β (r:0,384) konsantrasyonları ($p<0,001$) arasında pozitif

yönde korelasyon bulundu. DOS MMP-3 total miktarı ile DOS PAI-2 (r:0,363), d-PA (r:0,514), IL-1 β (r:0,464) total miktarları, CD (r:0,366) (p<0,001) ve KAS (r:0,337) (p<0,01) ölçümleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı.

13. Tüm klinik indeksler arasında pozitif yönde çok güçlü korelasyon bulundu (p<0,001)

7. ÖZET

Farklı periodontal hastalıklara sahip bireylerin dişeti oluşu sıvısı doku tip plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör 2, matriks metalloproteinaz 3 ve interlökin 1 beta düzeylerinin değerlendirilmesi

Bakteriyel plak antijenleri ile konağın immün sistemi arasındaki etkileşim periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışma da kronik periodontitis (KP), agresif periodontitis (AP) ve sağlıklı (K) bireylerde dişeti oluşu sıvısı doku tip plazminojen aktivatör (d-PA), plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2), interlökin 1 beta (IL-1 β) ve matriks metalloproteinaz 3 (MMP-3) düzeylerinin ve klinik ölçümlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Sistemik olarak sağlıklı 21 KP, 23 AP ve periodontal açıdan sağlıklı 20 birey bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerden cep derinliği (CD), plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri kaydedildi ve DOS toplandı. DOS d-PA, PAI-2, IL-1 β ve MMP-3 düzeyleri enzim- linked immunosorbant assay (ELISA) yöntemiyle analiz edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Gruplar arasında tüm klinik parametreler yönünden KP ile K ve AP ile K grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken ($p < 0,001$) bu parametreler açısından KP ile AP grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Değerlendirilen biyokimyasal parametreler açısından KP ve AP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunamadı. DOS d-PA, IL-1 β , MMP-3 seviyelerinin ve d-PA/PAI-2 oranlarının periodontitis gruplarında K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu (p<0,05), DOS PAI-2 seviyesinin K grubunda diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. DOS PAI-2, d-PA, IL-1 β , MMP-3 seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontitislerde görülen bađ doku ve alveolar kemik yıkımı mekanizmasında DOS IL1- β , MMP-3, d-PA ve PAI-2 seviyeleri arasındaki ilişkinin önemli bir rol üstlendiği görölmektedir. İlaveten d-PA/PAI-2 oranlarının sağlıktan hastalığa geçište değiştii ve bu değişimin de doku yıkımında belirleyici olabileceği söylenebilir.

Anatar kelimeler: PAI-2, d-PA, IL-1 β , MMP-3, kronik periodontitis, agresif periodontitis, dişeti oluğu sıvısı

8. SUMMARY

Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase and interleukin 1- β in patients with different periodontal disease.

The interaction between bacterial plaque and host immune system plays an important role in initiation and progression of periodontal disease. The aim of this study was to evaluate both the gingival crevicular fluid (GCF) levels of tissue type plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and interleukin -1 β (IL-1 β) and the relationship between these parameters and clinical recordings in aggressive periodontitis (AP), chronic periodontitis (CP) and periodontally healthy control (C) subjects.

Systemically healthy 21 CP, 23 AP and 20 C individuals were included into this study. plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD) and clinical attachment levels (CAL) were recorded and GCF samples were collected. Assays for GCF levels of IL-1 β , MMP-3, t-PA and PAI-2 were carried out by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Data was analyzed statistically.

Although there were statistically significant differences in PI, GI, CD and CAL scores between AP and C and also between CP and C groups ($p < 0,001$), there were no statistically significant differences by the meaning of these clinical recordings between AP and CP. There were no statistically significant differences for all of these biochemical parameters in

GCF between AP and CP. GCF levels of IL-1 β , MMP-3, d-PA and d-PA/PAI-2 ratios were lower in C compared with both AP and CP ($p < 0,005$) but GCF levels of PAI-2 were higher in C compared with both AP and CP. The positive correlation was found among the GCF levels of IL-1 β , MMP-3 d-PA and PAI-2 and d-PA/PAI-2 ratios.

According to our results, the relationship among the GCF levels of IL-1 β , d-PA, PAI-2 and MMP-3 may play an important role in connective tissue destruction and alveolar bone resorption seen in periodontitis. Furthermore, the ratio of d-PA/PAI-2 is changed from health to disease and this change may be important in the periodontal destruction.

KEY WORDS: IL-1 β , MMP-3 t-PA, PAI-2, periodontal disease, gingival crevicular fluid

9. KAYNAKLAR

1. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991;26:230-242.
2. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* 1993;28:500-510.
3. Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol* 1990;35:431-434.
4. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostack L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991;18:548-554.
5. Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:883-888.
6. Xiao Y, Bunn CL, Bartold PM. Immunohistochemical demonstration of the plasminogen activator system in human gingival tissues and gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 1998;33:17-26.
7. Sorsa T, Tjaderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006;38:306-321.
8. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:534-540.

9. Reel B. Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26:527-537.
10. Domeij H, Yucel-Lindberg T, Modeer T. Signal pathways involved in the production of MMP-1 and MMP-3 in human gingival fibroblasts. Eur J Oral Sci 2002;110:302-306.
11. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. J Periodontol 1993;64:474-484.
12. Makela M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. J Dent Res 1994;73:1397-1406.
13. Nakaya H, Oates TW, Hoang AM, Kamoi K, Cochran DL. Effects of interleukin-1 beta on matrix metalloproteinase-3 levels in human periodontal ligament cells. J Periodontol 1997;68:517-523.
14. Alpagot T, Bell C, Lundergan W, Chambers DW, Rudin R. Longitudinal evaluation of GCF MMP-3 and TIMP-1 levels as prognostic factors for progression of periodontitis. J Clin Periodontol 2001;28:353-359.
15. Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. J Biol Chem 1992;267:3581-3584.
16. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. Blood 1995;86:4007-4024.

17. Olofsson A, Lindberg P, Lanke J, Matsson L, Kinnby B. Relationship between fibrinolytic activity and gingival inflammatory reaction in young individuals. *J Periodontal Res* 2003;38:104-108.
18. Yin X, Bunn CL, Bartold PM. Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2(PAI-2) in gingival crevicular fluid from healthy, gingivitis and periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2000;27:149-156.
19. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:727-752, table of contents.
20. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000* 2004;34:57-83.
21. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994;5:66-77.
22. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177-187.
23. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Velden U. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontal Res* 1994;29:168-173.
24. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2001;25:8-20.

25. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993;2:57-71.
26. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34:235-249.
27. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res* 1975;10:51-64.
28. Zachrisson BU. A histological study of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res* 1968;3:293-302.
29. Schroeder HE, Graf-de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res* 1975;10:128-142.
30. Seymour GJ, Powell RN, Aitken JF. Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. *J Periodontol* 1983;54:522-528.
31. Seymour GJ, Powell RN, Cole KL, Aitken JF, Brooks D, Beckman I et al. Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. *J Periodontal Res* 1983;18:375-385.
32. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 1999;70:13-29.
33. Seymour GJ, Greenspan JS. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. *J Periodontal Res* 1979;14:39-46.

34. Seymour GJ, Powell RN, Davies WI. Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B-cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *J Clin Periodontol* 1979;6:267-277.
35. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
36. Bhat M. Periodontal health of 14-17-year-old US schoolchildren. *J Public Health Dent* 1991;51:5-11.
37. Page RC. Oral health status in the United States: prevalence of inflammatory periodontal diseases. *J Dent Educ* 1985;49:354-367.
38. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999;4:7-19.
39. Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Carranza' s Clinical Periodontology. 9th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002: p. 434-468
40. Page RC, Simpson DM, Ammons WF. Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease IV. The periodontal and dental status of a group of aged great apes. *J Periodontol* 1975;46:144-155.
41. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;11:21-32.
42. Hart TC. Genetic risk factors for early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1996;62:355.

43. Lang N, Bartold PM, al CMe. Consensus report: Aggressive periodontitis
Ann Periodontol 1999;4:53.
44. Zambon JJ, Christersson LA, Slots J. Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. J Periodontol 1983;54:707-711.
45. Hillman JD, Socransky SS. Bacterial interference in the oral ecology of Actinobacillus actinomycetemcomitans and its relationship to human periodontitis. Arch Oral Biol 1982;27:75-77.
46. Slots J, Zambon JJ, Rosling BG, Reynolds HS, Christersson LA, Genco RJ. Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease. Association, serology, leukotoxicity, and treatment. J Periodontal Res 1982;17:447-448.
47. Lindskog S, Blomlof L. Cementum hypoplasia in teeth affected by juvenile periodontitis. J Clin Periodontol 1983;10:443-451.
48. Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Carranza' s Clinical Periodontology. 9th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002: p. 409-414.
49. Baer PN. The case for periodontitis as a clinical entity. J Periodontol 1971;42:516-520.
50. Manson JD, Lehner T. Clinical features of juvenile periodontitis (periodontosis). J Periodontol 1974;45:636-640.

51. Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:39-53.
52. Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL et al. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol* 1983;54:197-209.
53. Mathur A, Yang C, Wolff L. Cytokines in gingival crevicular fluid of periodontally diseased and healthy sites. *J Periodontal Res* 1996;31:489-495.
54. Lamster IB. The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in periodontitis clinical trials. *J Periodontol* 1992;63:1117-1123.
55. Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002: p. 113-131.
56. Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002: p. 132-152.
57. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000 1997;14:54-78.
58. Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol* 2000 2001;26:54-91.

59. Smalley JW. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res* 1994;8:320-328.
60. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000* 2006;40:77-93.
61. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2003;74:66-75.
62. Ishikawa I. Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol 2000* 2007;43:9-13.
63. Sezgin N, Sezgin AT, Güllü H. Stokin, nitrik oksit ve süperoksit dismutaz düzeylerinin miyokard fonksiyonu üzerine etkileri. *Turk J Biochem* 2004;29:178-182.
64. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2004;35:158-182.
65. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol* 2003;74:103-110.
66. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:248-266.
67. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.

68. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000* 2000;23:19-49.
69. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007;149:217-225.
70. Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000* 2004;35:42-52.
71. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1990;25:156-163.
72. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-262.
73. Reynolds JJ, Hembry RM, Meikle MC. Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors. *Adv Dent Res* 1994;8:312-319.
74. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMP's as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:187-198.
75. Nagase H, Woessner JF J, . Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274:21491-21494.

76. Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000* 2000;24:226-238.
77. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:121-131.
78. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-839.
79. Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives. *Oncologist* 2001;6:415-427.
80. Kuzuya M, Iguchi A. Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:275-282.
81. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77:863-868.
82. Estreicher A, Wohlwend A, Belin D, Schleuning WD, Vassalli JD. Characterization of the cellular binding site for the urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1989;264:1180-1189.
83. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:269-285.
84. Kerkela E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol* 2003;12:109-125.

85. Kelly EA, Jarjour NN. Role of matrix metalloproteinases in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:28-33.
86. Jenkins K, Javadi M, Borghaei RC. Interleukin-4 suppresses IL-1-induced expression of matrix metalloproteinase-3 in human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2004;75:283-291.
87. Tuter G, Kurtis B, Serdar M, Yucel A, Ayhan E, Karaduman B et al. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Clin Periodontol* 2005;32:1011-1015.
88. Standeven KF, Ariens RA, Grant PJ. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. *Blood Rev* 2005;19:275-288.
89. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17 Suppl 1:S1-5.
90. Kinnby B. The plasminogen activating system in periodontal health and disease. *Biol Chem* 2002;383:85-92.
91. Kucharewicz I, Kowal K, Buczko W, Bodzenta-Lukaszyk A. The plasmin system in airway remodeling. *Thromb Res* 2003;112:1-7.
92. Bass R, Ellis V. Cellular mechanisms regulating non-haemostatic plasmin generation. *Biochem Soc Trans* 2002;30:189-194.
93. Kamio N, Hashizume H, Nakao S, Matsushima K, Sugiya H. Plasmin is involved in inflammation via protease-activated receptor-1 activation in human dental pulp. *Biochem Pharmacol* 2008;75:1974-1980.

94. Kinnby B, Matsson L, Lecander I. The plasminogen-activating system in gingival fluid from adults. An intra-individual study before and after treatment of gingivitis. *Scand J Dent Res* 1994;102:334-341.
95. Kinnby B, Borgstrom MK, Granath L, Lecander I, Sundin B. Tissue plasminogen activator (t-PA) and placental plasminogen activator inhibitor (PAI-2) in gingival fluid from 8-9-year-old children. *Scand J Dent Res* 1993;101:279-281.
96. Kinnby B, Lecander, I., Martinsson, G., Astedt, B. Tissue plasminogen activator and placental plasminogen activator inhibitor in human gingival fluid. *Fibrinolysis* 1991;5:239-242.
97. Kinnby CG, Palm L, Widenheim J. Evaluation of information on dental health care at child health centers. Differences in educational level, attitudes, and knowledge among parents of preschool children with different caries experience. *Acta Odontol Scand* 1991;49:289-295.
98. Kinnby B, Matsson L, Astedt B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *J Periodontal Res* 1996;31:271-277.
99. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21:256-260.
100. Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2002;29:48-53.

101. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res* 1997;32:524-529.
102. Toker H, Poyraz O, Eren K. Effect of periodontal treatment on IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:507-513.
103. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004;32:511-520.
104. Zhao XQ, Meng S, Wu YF, Chen Y, Ge S. [Expression of MMP-2 and MMP-3 in periodontal tissues of rat periodontitis model]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2006;24:202-205.
105. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
106. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
107. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1098:216-229.
108. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and

cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-1545.

109. Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol* 2000 2000;24:153-192.

110. Preshaw PM. Host response modulation in periodontics. *Periodontol* 2000 2008;48:92-110.

111. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003;82:82-90.

112. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997;14:9-11.

113. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391-401.

114. Bodet C, Andrian E, Tanabe S, Grenier D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: a potential role in connective tissue destruction. *J Cell Physiol* 2007;212:189-194.

115. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999;70:1457-1463.

116. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Oder G, Kutukculer N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006;33:605-611.
117. Lijnen HR, Arza B, Van Hoef B, Collen D, Declerck PJ. Inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by specific proteolysis with stromelysin-1 (MMP-3). *J Biol Chem* 2000;275:37645-37650.
118. Kamio N, Hashizume H, Nakao S, Matsushima K, Sugiya H. IL-1beta stimulates urokinase-type plasminogen activator expression and secretion in human dental pulp cells. *Biomed Res* 2007;28:315-322.
119. Beklen A, Tuter G, Sorsa T, Hanemaaijer R, Virtanen I, Tervahartiala T et al. Gingival tissue and crevicular fluid co-operation in adult periodontitis. *J Dent Res* 2006;85:59-63.
120. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003;31:77-104.
121. Kubota T, Nomura T, Takahashi T, Hara K. Expression of mRNA for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in periodontitis-affected human gingival tissue. *Arch Oral Biol* 1996;41:253-262.
122. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996;23:1127-1132.

123. Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost* 1999;82:259-270.
124. Brown JM, Watanabe K, Cohen RL, Chambers DA. Molecular characterization of plasminogen activators in human gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol* 1995;40:839-845.
125. Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis. 2. New clinical methods of diagnosis. *Br Dent J* 1998;184:71-74.
126. Clerehugh V, Lennon MA. The radiographic measurement of early periodontal bone loss and its relationship with clinical loss of attachment. *Br Dent J* 1986;161:141-144.
127. Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. Gingival crevicular fluid prostaglandin E(2) and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase I periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. *J Periodontol* 2007;78:104-111.
128. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004;343:1-16.
129. Lamster IB, Oshrain RL, Celenti RS, Fine JB, Grbic JT. Indicators of the acute inflammatory and humoral immune responses in gingival crevicular fluid: relationship to active periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991;26:261-263.
130. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol* 1986;13:799-804.

131. Kardesler L, Buduneli N, Biyikoglu B, Cetinkalp S, Kutukculer N. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1beta, t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease. *Clin Biochem* 2008;41:863-868.
132. Grassi J, Roberge CJ, Frobert Y, Pradelles P, Poubelle PE. Determination of IL1 alpha, IL1 beta and IL2 in biological media using specific enzyme immunometric assays. *Immunol Rev* 1991;119:125-145.
133. Suzuki M, Ishihara Y, Kamiya Y, Koide M, Fuma D, Fujita S et al. Soluble interleukin-1 receptor type II levels in gingival crevicular fluid in aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:495-500.
134. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gurgan C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res* 2007;86:347-351.
135. Ruwanpura SM, Noguchi K, Ishikawa I. Prostaglandin E2 regulates interleukin-1beta-induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2004;83:260-265.
136. Xiao Y, Bunn CL, Bartold PM. Effect of lipopolysaccharide from periodontal pathogens on the production of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 2 by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2001;36:25-31.
137. Tewari DS, Qian Y, Tewari M, Pieringer J, Thornton RD, Taub R et al. Mechanistic features associated with induction of metalloproteinases in human gingival fibroblasts by interleukin-1. *Arch Oral Biol* 1994;39:657-664.

138. Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994;65:423-428.
139. Zhong Y, Slade GD, Beck JD, Offenbacher S. Gingival crevicular fluid interleukin-1beta, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population. *J Clin Periodontol* 2007;34:285-293.
140. Tobon-Arroyave SI, Jaramillo-Gonzalez PE, Isaza-Guzman DM. Correlation between salivary IL-1beta levels and periodontal clinical status. *Arch Oral Biol* 2008;53:346-352.

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Utku

Soyadı: TOYMAN

Doğum yeri ve tarihi: Balıkesir 1979

Eğitimi:

Doktora-Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı (Ankra 2003-2009)

Lisans/Yüksek Lisans- Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (Ankara 1997-2002)

Orta okul ve Lise Eğitimi- Balıkesir Özel Altuğ Koleji (Balıkesir-1990-1997)

İlkokul-Namık Kemal İlkokulu (Balıkesir 1985-1990 Balıkesir)

Yabancı Dil: İngilizce