T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA IL-17 VE IL-35 İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EZGİ SILA TAŞKALDIRAN

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞUBAT 2020


GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA IL-17 VE IL-35 İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ezgi Sıla TAŞKALDIRAN

DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞUBAT 2020

Ezgi Sıla TAŞKALDIRAN tarafından hazırlanan "SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA IL-17 VE IL-35 İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Gülay TÜTER

Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Başkan : Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Feriha ÇAĞLAYAN

Periodontoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Mehmet Murat AKKAYA

Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Ayşegül ATAK YÜCEL

İmmünoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Üye : Prof. Dr. Altan DOĞAN Periodontoloji

Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....

Tez Savunma Tarihi: 13/02/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Ezgi Sıla TAŞKALDIRAN

13/02/2020

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA IL-17 VE IL-35 İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Ezgi Sıla TAŞKALDIRAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2020

ÖZET

Periodontal hastalıklar diş kaybının başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır. Sigara, periodontitis için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin periodontal hastalık patogenezindeki rolü, araştırmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Bu sitokinler arasında İL-17 ve İL-35, periodontal hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, İL-17 ve İL-35'in dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürük seviyelerinin değerlendirilmesi, bu sitokinler arasındaki olası ilişkinin saptanması ve sigara kullanımının bu iki sitokin üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmamıza, sigara içen periodontitisli 19, sigara içmeyen periodontitisli 20 ve periodontal olarak sağlıklı 18; toplam 57 birey dahil edilmiştir. Periodontal klinik indeksler (plak indeksi, gingival indeks, sondlanabilen cep derinliği, sondlamada kanama indeksi, klinik ataşman seviyesi) kaydedilmiş; tükürük ve dişeti oluğu sıvısı örnekleri toplanarak, ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tüm klinik kayıtların periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Tükürük İL-17 ve İL-35 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). DOS İL-17 total düzeyi periodontitisli gruplarda kontrol grubuna göre; İL-35 total düzeyi ise sigara içmeyen periodontitisli grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). DOS İL-17 ve İL-35 konsantrasyonları ise, sigara içmeyen periodontitisli grupta, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir ($p<0,05$). İlaveten tüm gruplarda tükürük İL-17 ile tükürük İL-35 ($r=0,884$); DOS İL-17 ile DOS İL-35 total ($r=0,973$) ve DOS İL-17 ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri ($r=0,854$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İL-17 ve İL-35'in periodontal hastalık patogenezindeki rolü ve sigaranın bu sitokinler üzerindeki etkisinin farklı örneklerde ve daha fazla bireyi içeren çalışmalar ile değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Bilim Kodu : 1048
Anahtar Kelimeler : IL-17, IL-35, periodontitis, sigara, tükürük, dişeti oluğu sıvısı
Sayfa Adedi : 157
Danışman : Prof. Dr. Gülay TÜTER

EVALUATION OF IL-17 AND IL-35 ASSOCIATIONS IN SALIVA AND GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS WITH AND WITHOUT SMOKING

(Ph. D. Thesis)

Ezgi Sıla TAŞKALDIRAN

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

February 2020

ABSTRACT

Periodontal diseases are among the main causes of tooth loss. Smoking is considered a risk factor for periodontitis. The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of periodontal disease has an importance in researches. Among these cytokines, IL-17 and IL-35 have been associated with periodontal disease. In our study, it was aimed to evaluate the saliva and gingival crevicular fluid (GCF) levels of IL-17 and IL-35, to determine the possible relationship between these cytokines and to examine the effects of smoking on these two cytokines. A total of 57 subjects; 19 smoker patients with periodontitis, 20 non-smoker patients with periodontitis and 18 periodontally healthy individuals were included in our study. Periodontal clinical indexes (plaque index, gingival index, probing depth, bleeding on probing, clinical attachment level) were recorded, saliva and GCF samples were collected and evaluated by ELISA method. As a result of the statistical analysis, it was found that all the clinical records were significantly higher in periodontitis groups compared to the periodontally healthy group ($p<0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of saliva IL-17 and IL-35 levels ($p>0,05$). Total amount of IL-17 in periodontitis groups compared to the control group and total amount of IL-35 in non-smoker periodontitis group compared to the other groups were significantly higher in GCF ($p<0,05$). IL-17 and IL-35 concentrations in GCF were found significantly lower in the non-smoker periodontitis group compared to the other groups ($p<0,05$). In addition, a positive correlation was found between salivary levels of IL-17 and IL-35 ($r=0,884$); total amount of IL-17 and IL-35 in GCF ($r=0,973$) and concentration of IL-17 and IL-35 in GCF ($r=0,854$). The role of IL-17 and IL-35 in the pathogenesis of periodontal diseases and the impact of smoking on these cytokines need to be evaluated in different samples and with more individuals.

Science Code	:	1048
Key Words	:	IL-17, IL-35, periodontitis, smoking,saliva, gingival crevicular fluid
Page Number	:	157
Advisor	:	Prof. Dr. Gülay TÜTER

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca çok değerli klinik ve akademik bilgisini benimle paylaşan, en zor günlerimde sevgisini ve ilgisini asla esirgemeyen, desteğini hep hissettiğim ve öğrencisi olmaktan hayat boyu gurur duyacağım kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Gülay TÜTER'e,

Yardımları ve desteği ile hep yanımızda olan, sonsuz tecrübesiyle bizlere ışık tutan değerli hocam sayın Prof. Dr. Gönen ÖZCAN'a,

Değerli bilgileri ve tecrübelerinin yanı sıra bir baba sıcaklığı ile yaklaşan ve her konuda yardımını bizlerle paylaşan sevgili hocam sayın Prof. Dr. Kaya EREN'e,

Tezimin laboratuvar aşamalarında yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Ayşegül ATAK YÜCEL ve çok sevgili Dr. Melek YAMAN'a,

Bana katkıları saymakla bitmeyecek, anne yarısından çok daha ötesi olan canım teyzem Prof. Dr. Şaziye SARI'ya,

Tüm doktora sürecim boyunca sevinci ve sıkıntıyı birlikte yaşadığımız, dünyayı gülümsemeye değer kılan çok sevgili arkadaşlarım başta Dt. Nazife HAMURCU ve Dt. Özkan ÖZKOÇER olmak üzere; Uzm. Dt. Başak KARASU, Dr. Dt. Behruz ALİYEV, Dt. Gökay TEKÇAM, Dt. Tolga Berat TOPAL, Dt. Habibe AKKALE, Dt. Beyza İSLAMOĞLU, Dt. Gülşah KARA, Dt. Ece GÜNER ve sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatını bana adamış, tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz ve bugünlere ulaşmamda en çok emeği olan şansım annem Duygu SARI'ya, canım anneannem Sultan SARI'ya, ışığım Leyla SARI'ya, benim için anne ve babadan çok daha fazlası olan Yasemin TAŞKALDIRAN ve Halil TAŞKALDIRAN'a,

Hem hayatta hem de doğada, varlığı ve desteği ile tüm sıkıntıların üstesinden geldiğim, her kararımda desteğini asla esirgemeyen çok sevgili eşim Yasin TAŞKALDIRAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından "03/2019-07" proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi

RESİMLERİN LİSTESİ xiii

SİMGELER VE KISALTMALAR xiv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Periodonsiyum Anatomisi 5

2.1.1. Dişeti 6

2.1.2. Periodontal ligament 6

2.1.3. Sement 7

2.1.4. Alveoler kemik 7

2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması 7

2.2.1. Periodontal sağlık 8

2.2.2. Gingivitis 9

2.2.3. Periodontitis 10

2.3. Tükürük ve Periodontal Hastalık 13

2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Periodontal Hastalık 15

2.5. Sigara ve Periodontal Hastalık İlişkisi 16

2.6. Periodontal Hastalık Patogenezi 21

2.7. Periodontal Hastalık Sürecinde Konak Savunması 24

2.8. Sitokinler 25

Sayfa

2.9. Th17 Farklılaşması 29
2.10. İnterlökin-17 33
2.11. İnterlökin-35 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM 41
3.1. Hasta Seçimi 41
3.1.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri 41
3.1.2. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri 42
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi 42
3.3. Çalışma Planı 43
3.4. Klinik İndeksler ve Ölçümler 45
3.4.1. Plak indeks 45
3.4.2. Gingival indeks 46
3.4.3. Sondlanabilen cep derinliği 46
3.4.4. Sondlamada kanama indeksi 46
3.4.5. Klinik ataşman seviyesi 47
3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması 47
3.6. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması 47
3.7. Tükürük Örneklerinin Değerlendirilmesi 49
3.8. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Hazırlanması ve Değerlendirilmesi 52
3.9. İstatistiksel Yöntem 53
4. BULGULAR 55
4.1. Demografik Bulgular 55
4.2. Klinik Bulgular 55
4.2.1. Tüm ağız klinik periodontal bulgular 56
4.2.2. Örnek bölgelerine ait klinik periodontal bulgular ve dişeti oluğu sıvısı volümü 56

Sayfa

4.3. Laboratuvar Bulguları 58
4.3.1. Tükürük İL-17 ve İL-35 düzeyleri 59
4.3.2. Dişeti oluğu sıvısı İL-17 ve İL-35 düzeyleri 60
4.4. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyon Analizleri 64
4.4.1. A grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri 70
4.4.2. B grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri 73
4.4.3. K grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri 76
5. TARTIŞMA 79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 113
KAYNAKLAR 119
EKLER 147
EK-1. Etik Kurul Onayı 148
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 152
EK-3. Anamnez Formu 153
EK-4. Periodontal İndeks Formu 154
ÖZGEÇMİŞ 155

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Doğal immüniteye katkıda bulunan tükürük bileşenleri 13

Çizelge 3.1. Silness ve Löe'nin plak indeks skorları 45

Çizelge 3.2. Löe ve Silness'in gingival indeks skorları 46

Çizelge 4.1. Çalışmaya katılan bireylere ait demografik bulgular 55

Çizelge 4.2. Çalışmaya katılan bireylere ait diş fırçalama sıklığı bilgileri 55

Çizelge 4.3. Çalışmaya katılan bireylere ait tüm ağız klinik bulgular 56

Çizelge 4.4. Çalışmaya katılan bireylere ait örnek bölgeleri klinik bulguları 57

Çizelge 4.5. Çalışmaya katılan bireylere ait laboratuvar bulguları 58

Çizelge 4.6. Tüm gruplara ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri ... 69

Çizelge 4.7. A grubuna ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri 72

Çizelge 4.8. B grubuna ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri 75

Çizelge 4.9. K grubuna ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri 78

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Periodontal dokular 5

Şekil 2.2. Periodontal sağlık-gingivitis ve periodontitis ilişkisi 8

Şekil 2.3. Sigara kullanımının periodontal sağlık açısından etkileri 17

Şekil 2.4. Sigaranın doğal ve kazanılmış immün sistemlerde İL-17 üzerine etkileri 19

Şekil 2.5. Periodontal hastalık patogenezi 22

Şekil 2.6. Anti-enflamatuar sitokinlerin T hücre farklılaşmasındaki rolü 27

Şekil 2.7. Uygun ve uygun olmayan sitokinlerin salımı, hastalık gelişimini belirler 29

Şekil 2.8. Yardımcı T hücre alt grupları ve bu hücrelerin farklılaşmamış T hücrelerden farklılaşması 30

Şekil 2.9. Yardımcı T hücre farklılaşması için gerekli olan moleküller 32

Şekil 2.10. Th17 farklılaşması 33

Şekil 2.11. İL-17'nin hücresel kaynakları ve hedefleri 35

Şekil 2.12. İL 17' nin periodontal doku yıkımındaki rolü 36

Şekil 2.13. İL-17'nin koruyucu ve patolojik fonksiyonları 37

Şekil 2.14. İL-35' in yapısı 38

Şekil 2.15. Enflamasyonda Th17 ve Treg dengesi 39

Şekil 3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması 43

Şekil 3.2. Çalışma şeması 44

Şekil 4.1. Tükürük İL-17 seviyelerinin gruplara göre dağılımı 59

Şekil 4.2: Tükürük İL-35 seviyelerinin gruplara göre dağılımı 60

Şekil 4.3. DOS İL-17 total seviyelerinin gruplara göre dağılımı 61

Şekil 4.4. DOS İL-17 konsantrasyon seviyelerinin gruplara göre dağılımı 62

Şekil 4.5. DOS İL-35 total seviyelerinin gruplara göre dağılımı 63

Şekil 4.6. DOS İL-35 konsantrasyon seviyelerinin gruplara göre dağılımı 64

Şekil 4.7. Tükürük İL-35 ve İL-17 korelasyon grafiği 67

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.8. DOS İL-35 total ve DOS İL-17 total korelasyon grafiği 67

Şekil 4.9. DOS İL-35 konsantrasyon ve DOS İL-17 konsantrasyon korelasyon grafiği 68

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Tükürük örneklerini içeren tüpler 47

Resim 3.2. DOS örneklerinin toplanması 48

Resim 3.3. Plakların yıkanması 50

Resim 3.4. a: Sonlandırıcı solüsyon eklenmeden önce plak görünümü, b: Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra plak görünümü 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
µl	Mikrolitre
kDa	Kilodalton
L	Litre
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
pg	Pikogram
sn	Saniye
vb	Ve benzeri

Kısaltmalar	Açıklamalar
APC	Antijen-presenting cell
CCL	C-C motif kemokin ligand
CCR	C-C kemokin reseptör
CD	Cep derinliği
CXCL	C-X-C motif kemokin ligand
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
Ebi3	Epstein Barr virüsü tarafından uyarılmış gen 3
FoxP3	FOX protein 3
Gİ	Gingival indeks
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
ILC3	Innate lymphoid cells tip 3
İFN-γ	İnterferon-γ
İg	İmmünglobulin

Kısaltmalar	Açıklamalar
İL	İnterlökin
İL-1ra	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
İL-23R	İnterlökin-23 reseptörü
iTreg	Induced regulatory T hücreleri
KAS	Klinik ataşman seviyesi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Lti	Lymphoid tissue inducer
MHC	Major histocompatibility complex
MMP	Matriks metalloproteinaz
NF- κB	Nükleer faktör kappa-B
NK	Natural killer
nTreg	Natural regulatory T hücreleri
PGE2	Prostoglandin E2
Pİ	Plak indeksi
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
ROR	Retinoic acid-related orphan receptors
rTh17	Regulatory T yardımcı 17
SKİ	Sondlamada kanama indeksi
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TGF-β	Transforming growth factor-β
Th	T helper (yardımcı)
TNF-α	Tümör nekroz faktörü-α
Treg	Regulatory T hücre

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, diş kaybının önde gelen nedenleri arasında sayılan, çoğunlukla etiyolojik faktörler ile birlikte gözlenen kompleks enflamatuar hastalıklar arasında yer alır. Periodontal hastalığın kompleks yapısı, biyofilm tabaka ile birlikte buna eşlik eden konak yanıtının varlığından kaynaklanır [1].

Periodontitis, güncel olarak kabul edilen sınıflama sistemi olan 2017 Dünya Çalıştayı'nda bildirildiği üzere, gingival enflamasyon, klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı ve periodontal cep oluşumu; tedavi edilmediği takdirde ise artmış mobilite ve diş kaybı ile karakterize yıkıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır [2].

Periodontitis açısından risk faktörleri arasında sayılan sigara, periodonsiyuma pek çok farklı mekanizma ile etki eden önlenebilir en önemli risk faktörlerinden biridir [3]. Buna göre periodontitis etiyopatogenezinde sigara, dişeti dokusunda meydana getirdiği fizyolojik değişiklikler ve konak cevabı üzerindeki etkileri ile rol alır ve yerleşmiş bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [1]. Sigara içen bireylerde periodontal yıkımın yaygınlığı, ciddiyeti ve oranında; cep derinliği, ataşman kaybı ve kemik kaybında; şiddetli periodontitis prevelansında ve diş kaybında artış; ilaveten hastalığın klinik belirtilerinde baskılanma gözlendiği saptanmıştır [4,5]. Sigaranın konak yanıtı üzerindeki etkileri ve periodontal hastalık riskini arttırmadaki rolü hala araştırılmakla birlikte, doğal ve kazanılmış immün cevap hücreleri üzerine etkileri ayrı ayrı incelenmiştir. Buna göre sigara bileşenlerinin immün sistemin savunma tepkilerini baskıladığı; ancak patolojik tepkileri ise şiddetlendirdiği bildirilmiştir [6]. Bozulmuş enflamatuar yanıtın yanı sıra sigara, yara bölgesine hem vaskülarizasyonun bozulması hem de hemoglobine bağlanan sigara içerikleri nedeniyle yetersiz oksijen iletimi; granülasyon ve epitelizasyon aşamalarının bozulması; kolajen sentezinin azalması ve kolajen yıkımının artmasına neden olarak yara iyileşmesi üzerinde de olumsuz rol oynar [7-9].

Periodontal hastalıkların gelişiminde, periodontal sağlıktan periodontitise ve diş kaybına ilerleyiş süreci, biyofilm patojenleri ve bu mikroorganizmaların aktive ettiği konak immün yanıtları ile şekillenir [10]. Bireyler arasında periodontitise karşı duyarlılık açısından gözlenen farkın, her bireyin periodontal patojenlere vermiş oldukları tepkinin kişiye özgü olması ile açıklanabileceği bildirilmiştir [11]. Bu yönüyle konağa ait immün yanıtların,

periodontitis etiyopatogenezinin anlaşılabilmesi açısından araştırılması günümüzde pek çok çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

Periodontitisin de içinde bulunduğu kronik enflamatuar hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesi aşamasında, hücreler arası iletişim önem taşımaktadır. Bu iletişim yollarından biri olan sitokinler, yapısal ve enflamatuar hücreler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, homotipik ve heterotipik hücre grupları arasında karmaşık bir iletişim ağının korunmasından sorumlu çözünebilir proteinlerdir [12]. Sitokinlerle uyarılan hücrelerin yanıtı patojene karşı direnç ya da duyarlılık yönünde olabilir [13]. Sitokinler yapısal özellikleri ile değil, fonksiyonel özellikleri ile birbirlerinden ayrılırlar. Buna göre enflamasyonu teşvik eden sitokinler pro-enflamatuar sitokin olarak; bu pro-enflamatuar sitokinlerin aktivitelerini baskılayan sitokinler ise anti-enflamatuar sitokin olarak adlandırılır; ancak bazı sitokinlerin farklı koşullarda hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar özellik gösterdiği de ortaya konmuştur [14]. Bu yönüyle sitokinler, immün sistemde kompleks bir etkileşim ağı içerisinde görev alır [15]. Enflamatuar süreçte salınan bu proteinlerin, enflamatuar hastalıkların biyo belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [16].

Güncel olarak hastalıkların araştırılması ve durum tespiti açısından vücut sıvılarının laboratuvar ortamında incelenmesi önem kazanmaktadır. Buna göre tükürük örneklerinin değerlendirilmesi, tükürüğün birçok hastalığın teşhisinde ve izlenmesinde kullanılabilecek biyolojik belirteçlerin çoğu dahil olmak üzere çok sayıda hücresel element içermesi ve toplanmasının ağrısız, ucuz, pratik ve toplayan sağlık çalışanları için güvenilir olması nedeniyle önerilmiştir [17]. DOS analizi de tükürükle aynı şekilde kolay ve kullanışlı bir biyo belirteç tespit aracı olarak kullanılmaktadır [18].

İnterlökin [İL] 17, çoğunlukla farklılaşan T yardımcı 17 hücrelerinden stimüle edilen, pek çok farklı mekanizma ile enflamatuar süreçleri uyaran pro-enflamatuar bir sitokindir [19]. Özellikle TGF-β'nın İL-17 üretimi için kritik öneme sahip olduğu bilgisi literatürde yer almaktadır [20]. İL-17, enflamasyon sürecinde bir dizi pro-enflamatuar mediatörün salınımını uyarır. Bu mediatörler aracılığı ile hem doku yıkımını organize eder, hem de diğer pro-enflamatuar mediatörleri enflamasyon bölgesine çeker [21, 22].

Kronik enflamatuar hastalıklar arasında sayılan periodontitis patogenezinde İL-17'nin rolü pek çok çalışma ile araştırılmıştır. İL-17 periodontitiste özellikle enflamasyonu ve antimikrobiyal fonksiyonları desteklemek için doğuştan gelen ve stromal immün hücrelere etki eder. Bağ dokuda yıkım faktörleri olarak kabul edilen matriks metalloproteinazların (MMP) uyarılmasıyla birlikte bağ doku yıkımında da rol oynamaktadır. Ek olarak periodontal sağlıktan, diş kaybına ilerleyen periodontal hastalık sürecinde en kritik aşamalar arasında sayılan kemik metabolizması üzerine de önemli etkileri vardır. Buna göre İL-17 osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu artırabilir ve osteoklastlarda RANK sinyalini aktive ederek osteoklastogenezi teşvik eder [23]. Bununla birlikte İL-17'nin koruyucu özellikleri de literatürde yer almaktadır. Buna göre İL-17, cilt, bağırsak ve akciğer gibi bölgelerde patojenlere karşı koruyucu bir enflamatuar yanıt sağlamaktır [24]. İlaveten periodontal doku homeostazı için önemli olduğu düşünülen bir işlem olan nötrofil göçünün düzenlenmesinde rol oynar. Ancak periodontitisin ilerleme sürecinde doku yıkımı lehine fonksiyona giren İL-17'nin, pro-enflamatuar özelliklerinin antimikrobiyal özelliklerine göre ağır bastığı düşünülmektedir [25].

İL-35 ise ilk kez 2007 yılında keşfedilmiş bir sitokindir ve İL-12 ailesine üyedir [26]. İL-35'in kaynağının büyük oranda timus kaynaklı doğal düzenleyici T hücreleri (nTreg) ve periferik kaynaklı indüklenebilir düzenleyici T hücreleri (iTreg) olduğu bildirilmiştir [27, 28]. İL-35, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ederek İL-17 üretimini baskılar ve bu nedenle Th17 ile ilişkili hastalıklarda koruyucu bir rol oynar [29].

Bilgilerimiz dahilinde İL-17 ve İL-35 bağlantılı sitokinler olup, bu sitokinlerin periodontitisli hastaların gingival dokularında saptandığı gözlenmiş; ancak periodontitisli hastalara ait yeterli sayıda DOS ve tükürük örneğinde birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bununla birlikte sigara kullanımının periodontitisli hastaların DOS ve serum İL-17 seviyeleri üzerine etkileri araştırılmış; ancak İL-35 seviyesi üzerine etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmamızda, sigara kullanan ve kullanmayan evre 3 ve 4 periodontitisli hastalara ait DOS ve tükürük İL-17 ve İL-35 seviyelerinin değerlendirilmesi, bu sitokinler arasındaki ve bu sitokinlerle klinik parametreler arasındaki olası korelasyonun saptanması ve sigara kullanımının bu iki sitokin üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

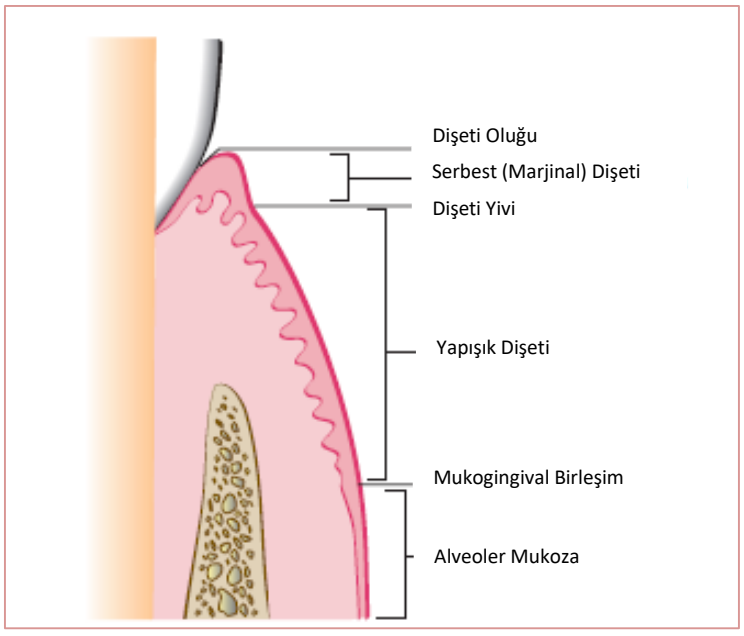
Periodonsiyum terimi, dişlerin etrafındaki dokuları tanımlamak için kullanılır ve kelime anlamı olarak "diş çevresi" anlamına gelir. Kelime köken olarak Yunanca olup, -peri "çevre", -odonto ise "diş" demektir. Sağlıklı periodonsiyum, dişleri fonksiyonda tutmak için gerekli desteği sağlaması yönünden önemlidir.

2.1. Periodonsiyum Anatomisi

Periodonsiyum dört ana bileşenden oluşur;

1. Dişeti
2. Periodontal ligament
3. Alveoler kemik
4. Sement.

Bu bileşenlerin hepsi farklı yapıda olsalar da, işlev sırasında bir bütün olarak fonksiyon görür [30]. Bu dokular ve bileşenleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir [31].



Şekil 2.1. Periodontal dokular

2.1.1. Dişeti

Erişkinlerde normal dişeti, diş kökünü ve onun çevresindeki alveol kemiği mine-sement sınırına kadar kaplayan, diğer periodontal yapıları mekanik ve mikrobiyal kaynaklı yıkıma karşı koruyan bir yapıdır. Bu yapı, periodontal patojenlerin daha derin periodontal dokulara penetrasyonuna karşı bir bariyer olarak işlev görür. Dişeti anatomik olarak serbest (marjinal) dişeti, interdental dişeti ve yapışık dişeti olarak üç grupta incelenebilir [32, 33]. Histolojik olarak ise yüzey epiteli ile epitelin hemen altındaki bağ dokusu olarak iki farklı yapıdadır. Bu iki bileşen de periodontal hastalıkların gelişiminde konağın oluşturacağı erken savunma cevabının oluşturulması ve düzenlenmesinden sorumludur [30].

Marjinal dişeti aynı zamanda serbest dişeti olarak da adlandırılır ve dişetinin dişleri yaka biçiminde çevreleyen koronal kısmıdır. Çoğunlukla yaklaşık 1 mm genişliğindedir ve diş yüzeyinden periodontal sond yardımı ile ayrılabilir [34]. Serbest dişeti, dişe komşu bölgede sulkuler dişeti olarak adlandırılır [35]. Marjinal dişeti, dişeti oluğunun yumuşak doku bileşenini oluşturur ve yapışık dişetinden serbest dişeti yivi ile ayrılır.

Yapışık dişeti ise marjinal dişetinin apikal olarak devamını oluşturan dişeti bileşenidir. Yapışık dişeti, koronal ve apikal olarak sırasıyla serbest dişeti ve daha hareketli bir yapı olan alveoler mukoza ile devamlılık gösterir. Sağlam ve esnek bir yapıdadır ve alveolar kemiğin periosteumuna sıkıca bağlıdır. Yapışık dişeti genişliği önemli bir klinik parametredir ve mukogingival birleşim ile dişeti sulkusu tabanının dış yüzeyindeki çıkıntı arasındaki mesafe olarak ölçülür [31].

2.1.2. Periodontal ligament

Periodontal ligament alveoler kemik ile sement arasında yerleşmiş, asıl amacı dişleri maksilla ve mandibula içindeki sokette tutabilmek ve kuvvetleri dengelemek olan, genişliği yaklaşık 0,2 mm olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Periodontal ligamentin en önemli yapısal bileşenleri, kolajenöz ve demetler şeklinde bulunan ve dalgalı bir seyir izleyen ana liflerdir. Bu liflerin sement ve alveoler kemik ile bağlantı kuran terminal bölümleri Sharpey lifleri olarak adlandırılır. Bu terminal bölümler sement ve alveoler kemik içerisinde gömülerek kalsifiye olur; liflerin geri kalan bölümleri ise bu iki yapı arasında bir anastomoz ağı oluşturur. Fonksiyonları, fiziksel, formatif, beslenme ve

duyusal olarak alt katagorilerde incelenebilir. Buna göre periodontal ligament, dişlere gelen kuvvetlerin kemiğe iletilmesi, dişlerin alveoler sokette tutunması; fiziksel kuvvetlere karşı direnç sağlanması; sement, alveoler kemik ve dişetinin kanlanması ve trigeminal yolaklar aracılığıyla dokunma, basınç ve ağrı duyularının iletilmesi gibi hususlarda çok yönlü görevler alır [36-39].

2.1.3. Sement

Sement dişin dentin yüzeyini dış kısmından kaplayan, aselüler (primer dentin) ve selüler (sekonder dentin) kısımlar içeren avasküler bir dokudur [40]. Çoğunlukla mineralize yapıda olmakla birlikte, organik yapısının % 90'ı tip I kolajenden oluşur [41]. Sementin kolajen lif kaynağı iki ayrı yapıdan kaynaklanmaktadır. Bunların ilki periodontal ligamentin sement içerisine gömüldüğü teminal bölümüdür ve sementin dışsal kolajen kaynağını oluşturur; bir diğeri ise sementoblastlar tarafından üretilen sement matriksine ait liflerdir ve sementin içsel kolajen kaynağını oluşturur [42].

2.1.4. Alveoler kemik

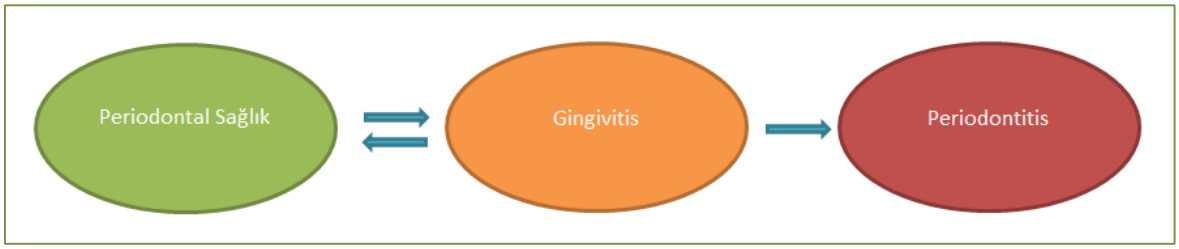
Alveoler kemik mandibuler ve maksiller kemiklerin dişlere birincil destek olan bölümüdür. Artmış veya azalmış çiğneme kuvvetleri ve dişin sürmesi ya da kaybı gibi etkilerle hızlı bir yeniden şekillenmeye tabii tutulabilir [43]. Buna göre diş erüpsiyonu sırasında oluşur ve diş kaybını takiben yavaş ilerleyen bir süreçte kaybolur. Yeniden şekillenme sürecinde osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler temel olarak görev alır [44] .

Alveoler kemiğin morfolojisini ilişkide bulunduğu dişlerin boyutları, şekilleri, yerleşimleri ve fonksiyonları belirler [44]. Yapı olarak dişin kurono-apikal yönünde katmanlar halinde uzanan demet kemiği, kemik iliği ve periosteumdan oluşur [45].

2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

Tarihsel olarak geçmişten günümüze periodontal hastalıklar, çeşitli sınıflama sistemleriyle tanımlanmıştır. Bu sınıflama sistemi içerisinde en son yapılan güncelleme ile 2017 Dünya Çalıştayı'nda periodontal sağlık ve hastalık tipleri detaylı olarak güncellenmiştir [46]. Aşağıda yer alan bilgiler temel olarak bu sınıflama baz alınarak aktarılmıştır.

Periodontal sağlık ve mikrobiyal dental plağa bağlı olarak gelişen periodontal hastalıklar Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Periodontal sağlık-gingivitis ve periodontitis ilişkisi

2.2.1. Periodontal sağlık

Periodontal sağlık, klinik olarak değerlendirilen şekilde, gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlarla ilişkili olan hastalıkların bulunmama durumudur; herhangi bir klinik gingival enflamasyon belirtisi göstermeyecek şekilde başarıyla tedavi edilmiş gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlarla ilişkili olan hastalık hikayesi bulunan hastaları da içerebilir [47]. Klinik olarak sağlıklı periodonsiyum; <%10 sondlamada kanama, ≤3mm sondlanabilen cep derinliği, kızarıklık, klinik şişlik/ödem veya pü olmaması durumunu içerir [48]. Radyografik incelemede periodontitis hikayesi bulunmayan sağlıklı bireylerde mine-sement birleşimi ile alveoler kemik kreti arasındaki mesafe 1mm ile 3mm arasındadır; ancak azalmış periodonsiyumda radyografik kemik kaybı bulunacağından, radyografilerin tek başına incelenmesi periodontal sağlık tanımı açısından doğru değildir [47,49,50].

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtildiği üzere periodonsiyumun normal ataşman ve kemik seviyesine veya azalmış desteğe sahip olmasına ve modifiye edici faktörleri ile tedavi sonuçlarını kontrol etme yeteneğinin bulunmasına göre 4 çeşit periodontal sağlık seviyesi bulunmaktadır [47]:

1. Ataşman ve kemik kaybı olmaksızın, klinik enflamasyon ve fizyolojik immün durumların yokluğu ile tanımlanan bozulmamış periodontal sağlık.
2. Ataşman ve kemik kaybı olmaksızın minimum düzeyde gözlenen veya hiç gözlenmeyen enflamasyon ile tanımlanan normal periodontal sağlık.
3. Azalmış periodonsiyumda peridontal hastalık stabilitesi.

4. Azalmış periodonsiyumda periodontal hastalık remisyonu.

2.2.2. Gingivitis

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtildiği üzere gingival hastalıklar, dental plağa bağlı olan (gingivitis) ve dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar olarak 2 ana başlıkta incelenmektedir [46].

Dental plakla ilişkili gingivitis, gingival marjinde ve apikalinde dental plak biyofilminin birikiminin bir sonucudur, spesifik olmayan enflamatuar bir durumdur ve geri dönüşlüdür [51]. Gingival enflamasyonun ataşman kaybı ile bağlantısı ortaya konmuş; buna göre daha önceden ataşman kaybı gelişmiş bölgelerde daha fazla gingival enflamasyon, ataşman kaybı gözlenmeyen bölgelerde ise daha az gingival enflamasyona rastlanmıştır [52-60]. Gingivitisin en erken bulgusu olarak kabul edilebilen sondlamada kanama, klinik olarak kolayca tespit edilebilir. Bu bulgu, diğer görsel bulgulardan daha erken saptanır [61-64]. Buna göre genel olarak gingivitis, azalmış periodonsiyumda ya da periodontitis hikayesi olmayan kişilerde tüm dentisyonun ≥ %10'unda sondlamada kanama görülmesi olarak tanımlanır [65,66]. Bunun haricinde dişetine komşu bölgelerde plak birikimine neden olarak sondlamada kanamaya sebebiyet veren lokal faktörler de bulunabilir [67,68]. Bu faktörler arasında dikkat çekeni, subgingival restorasyonların uyumsuz marjinleridir [69-71]. Gingivitisin bir diğer gözlenebilir bulgusu ise portakal kabuğu görüntüsünün ödemle birlikte kaybolmasıdır [72].

Dental plakla ilişkili olmayan gingival hastalıklar ise, dental plaktan bağımsız ve plak uzaklaştırılsa dahi devam eden durumları içerir. Bu gözlenen gingival durumlar lokalize olabilir ya da genel sistemik durumun bir yansıması olabilirler. Dental plakla ilişkili olmayan gingival hastalıklar, genetik ve gelişimsel bozukluklar; bakteriyel, viral ve fungal orjinli spesifik enfeksiyonlar; enflamatuar ve immün lezyonlar; epulis ve granülomlar gibi reaktif durumlar; premalign ve malign neoplazmlar, endokrin ve metabolik bozukluklar; travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar olarak ana başlıklar altında incelenebilir [73].

2.2.3. Periodontitis

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtildiği üzere periodontitis, gingival enflamasyon, klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu; tedavi edilmediği takdirde ise artmış mobilite ve diş kaybı ile karakterize yıkıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır [2]. Periodontitis etiyolojisinde özellikle patojen bakteri türlerinin içeriğinde bulunduğu mikrobiyal dental plağın ve bu sürecin tetiklediği konak cevabının yer aldığı bilinmektedir [74-76].

Periodontitis, daha önce evrensel olarak kabul görmüş sınıflama sistemleri içinde görülme yaşı ve yıkım hızıyla bağlantılı olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre 1989 yılında yapılan sınıflamada "Erken Başlayan Periodontitis" olarak sınıflandırılan form, 1999 yılında yapılan sınıflandırmada "Agresif Periodontitis"; "Erişkin Periodontitis" olarak sınıflandırılan form ise "Kronik Periodontitis" olarak güncellenmiştir [77,78].

1999 Armitage sınıflamasına göre periodontitis tipleri arasında yer alan agresif periodontitis, hızlı ilerlemesi, büyük oranlarda plak veya diştaşı birikimi görülmemesi ve genetik yatkınlığı kanıtlayan bir aile hikayesi bulunması ile kronik periodontitisten ayırt edilir [78-80]. Hastalığın karakteristik özellikleri, çoğunlukla klinik olarak sağlıklı bireylerde görülmesi, hızlı ataşman ve kemik kaybı izlenmesi, hastalığın yıkım ciddiyeti ile uyumlu olmayacak miktarda mikrobiyal dental plak veya diştaşı birikimi varlığı ve hastalığın ailesel olarak gözlenmesidir. Agresif periodontitis hastayı etkileme oranına göre 2'ye ayrılır:

1. Lokalize Agresif Periodontitis: Biri birinci molar diş olmak üzere, en az iki daimi dişte proksimal ataşman kaybı ve etkilenmiş bölgelerde güçlü serum antikor cevabı izlenen tip olarak tanımlanır.
2. Generalize Agresif Periodontitis: Birinci molar ve kesici dişler hariç en az 3 dişi etkileyen genel bir proksimal ataşman kaybı vardır. Etkilenen alanlarda zayıf serum antikor cevabı gözlenir ve genellikle 30 yaş altındaki bireyleri etkiler [78,81,82].

1999 Armitage sınıflamasına göre periodontitis tipleri arasında yer alan kronik periodontitis ise çoğunlukla yetişkinlerde gözlenen; ancak yaştan bağımsız periodontitis formu olarak tanımlanmıştır. Yıkım miktarıyla uyumlu mikrobiyal dental plak ya da diştaşı

birikimi vardır, yavaş veya orta ilerleme hızında görülebilir. Hastalık şiddetine göre ise hafif, orta ve şiddetli olarak gruplanır. Tutulum miktarına göre 2 şekilde tanımlanmaktadır:

1. Lokalize Kronik Periodontitis: Tüm diş yüzeylerinin < % 30 bölgesinde görülür.
2. Generalize Kronik Periodontitis: Tüm diş yüzeylerinin > % 30 bölgesinde gözlenir.

Kronik periodontitis hastalık şiddetine göre ise 3 grup altında değerlendirilmektedir. Buna göre;

1. Hafif: 1-2 mm klinik ataşman kaybı,
2. Orta: 3-4 mm klinik ataşman kaybı,
3. Şiddetli: ≥5 mm klinik ataşman kaybı bulunması olarak bildirilmektedir [78,82,83].

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtilen güncel sınıflamada ise periodontitis teşhisi için; birbirine komşu olmayan en az 2 dişte gözlenebilen interdental klinik ataşman kaybı varlığı ya da yine en az 2 dişin oral ya da bukkal yüzeylerinde ≥3mm sondlanabilir cep derinliği ile birlikte gözlenebilen ≥3 mm klinik ataşman kaybı bulunması gerekmektedir. Ancak travma kaynaklı dişeti çekilmeleri, dişin servikal hattına uzanan çürükler, üçüncü büyükazı dişlerin malpozisyonuna bağlı olarak gelişen ikinci büyükazıların distalindeki klinik ataşman kaybı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar ve vertikal kök fraktürlerine bağlı oluşan klinik ataşman kayıpları, periodontitis teşhisi için geçerli değildir [2, 84].

2017 Dünya Çalıştayı'nda açıklanan şekliyle periodontitis güncel olarak:

1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
2. Periodontitis
3. Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis olarak sınıflanmaktadır. Bu sınıflamaya göre periodontitis formları 3 ana başlık (evre, kapsam ve yayılım, derece) halinde incelenmektedir [2,84,85].

Bu başlıklardan ilki hastalık evresine ilişkin değerlendirmeleri içerir. Buna göre;

1. Evre: Büyük oranda hastalığın ciddiyeti ve tedavinin kompleksliği ile ilişkili olarak, 4 gruba ayrılarak incelenir. Bunlar;

- Evre 1: Başlangıç periodontitis. En fazla 1-2 mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı diş kaybı olmaması durumudur.
- Evre 2: Orta şiddette periodontitis. En fazla 3-4 mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı diş kaybı olmaması durumudur.
- Evre 3: Ek diş kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitis. ≥5mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı ≤4 diş kaybı olması durumudur.
- Evre 4: Dentisyon kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitis. ≥5mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı ≥5 diş kaybı olması durumudur.

Bu sınıflamaya göre 2. ana başlık hastalığın kapsam ve yayılımı ile ilişkilidir. Buna göre;

2. Kapsam ve Yayılım: Hastalığın görüldüğü bölgelere göre yapılan değerlendirmeleri içerir ve 3 grupta incelenir. Bunlar;

- Lokalize: Dişlerin < %30'unda görülen periodontitis.
- Generalize: Dişlerin ≥ %30'unda görülen periodontitis.
- Molar-Keser yayılımlı periodontitis.

2017 Dünya Çalıştayı'nın belirttiği kriterlere göre 3. ana başlık ise hastalığın derecelendirilmesini içerir. Buna göre;

3. Derece: Hastalığın ilerleyiş oranının geçmişe yönelik analizine dayanır ve hastalığın biyolojik özellikleri açısından ek bilgi sağlar. Risk faktörleri olarak sigara kullanımı ve diyabet kabul edilmiştir. Periodontitisin derecelendirilmesi 3 grupta sınıflandırılır. Bunlar;

- Derece A: Yavaş ilerleme oranına sahip periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede klinik ataşman kaybı bulunmaması, <0,25 % kemik yıkımı/yaş oranı ve düşük yıkım seviyesine sahip yoğun biyofilm varlığı gözlenir. Risk faktörleri bakımından hastalar sigara kullanmayan, normoglisemik bireylerdir.
- Derece B: Orta ilerleme oranına sahip periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede <2 mm klinik ataşman kaybı, 0,25 - 1.0 % kemik yıkımı/yaş oranı ve yıkım miktarıyla bağlantılı biyofilm varlığı gözlenir. Hastalar günde <10 sigara kullanan ve HbA1c seviyeleri < %7.0 olan diyabetik bireylerdir.

- Derece C: Hızlı ilerleme oranına sahip periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede ≥2 mm klinik ataşman kaybı, >1,0 % kemik yıkımı/yaş oranı ve var olan plak miktarını aşan bir yıkım gözlenir. Hastalar günde ≥10 sigara kullanan ve HbA1c seviyeleri ≥ %7.0 olan diyabetik bireylerdir.

2.3. Tükürük ve Periodontal Hastalık

Tükürük, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat, gibi elektrolitler, enzimler, proteinler, müsinler, immünoglobülinler (İg), amonyak ve üre gibi bileşiklerden oluşan; elde edilmesi kolay olan renksiz, kokusuz, tatsız, hafif bulanık ve az kıvamlı heterojen bir sıvıdır. Doğal immün cevaplarda görev alan tükürük bileşenleri Çizelge 2.1'de özetlenmiştir [86,87]. Tükürük, serbest radikallere bağlanan antioksidanların toplam kapasitesinin %70'ini içerir [88].

Çizelge 2.1. Doğal immüniteye katkıda bulunan tükürük bileşenleri

Tükürük Bileşeni	Konak Savunmasındaki Fonksiyonu
Antijenler (örneğin İgA)	Bakteriyel adezyonu önler, aglutinasyonu teşvik eder.
Histatin	Lipopolisakkaritleri nötralize eder, yıkıcı doku enzimlerini inhibe eder.
Sistatin	Bakteri büyümesini inhibe eder.
Laktoferrin	Bakteri büyümesini inhibe eder.
Lizozim	Bakteri hücre duvarını lizise uğratır.
Müsin	Bakteriyel adezyonu önler, aglutinasyonu teşvik eder.
Peroksidaz	Bakteriyel hidrojen peroksit nöralizasyonunu sağlar.

Tükürük, sistemik ve periodontal hastalıkların fizyolojisinde klinik anlamda değerli olan biyobelirteçleri de içerir [89,90].

Tükürük, majör (parotis, sublingual ve submandibular) tükürük bezlerinden ve bukkal mukoza, yumuşak damak ve dudakların iç yüzeylerinde bulunan minör tükürük bezlerinden hem sempatik hem de parasempatik uyaranlarla uyarılır ve sekresyon sağlanır [91,92].

Tükürük oral sağlığın korunmasında önemli rol oynar. Bu anlamda oral mukozal dokuların kayganlığının sağlanması, dişlerin remineralizasyonu, yıkayıcı etki, ağız içi pH dengesi ve fonetik için gereklidir. İlaveten sindirim, tat alma hissi sağlanmasında da fonksiyon görür [93]. Tükürük belirli avantajlarından dolayı pek çok hastalığın teşhisinde bir araç olarak kullanılabilir [90]. Bu avantajlar;

- Örneklerin kolay toplanabilmesi,
- Hacim olarak çok miktarda elde edilebilmesi,
- Örneklerin çalışılması için kompleks malzemelere ihtiyaç duyulmaması,
- İnvazif olmayan bir tanı aracı olması.
- Pek çok enflamatuar ajanın spesifik olarak saptanabilmesi olarak sıralanabilir.

Tükürük, toplandığı tükürük bezine göre özgün ya da total tükürük olarak iki şekilde sınıflanabilir. Özgün tükürük, spesifik bir tükürük bezinden toplanan salgıdır; total tükürük ise tüm minör ve majör tükürük bezlerinden toplanan salgılar toplamıdır [94].

Tükürük, uyarılmamış (istirahat) veya uyarılmış koşullar altında toplanabilir. Tükürük akışı çeşitli ajanlar tarafından uyarılabilir: tükürük akış hızını arttırmak için en sık kullanılan ajanlar tatlandırıcı ve çiğneme uyarıcılarıdır. En yaygın kullanılan uyarıcılar parafin mumu, lastik bantlar, sakız mayası ve sitrik asittir. Uyarılmamış tükürük, belirgin bir stimülasyon kaynağı olmadan toplanan tükürük olarak tanımlanır. Uyarılmamış tükürüğün toplanması için bireylerin başları hafifçe öne eğik ve dik bir şekilde oturması, 1-2 saat öncesinden gıda ve sıvı alımını ve sigara kullanımını kesmesi önerilmiştir. Total tükürüğü toplama yöntemleri şunlardır: [95]

- Boşaltma yöntemi: Tükürüğün, deneğin alt dudağından bir huni vasıtasıyla dereceli bir test tüpüne damlaması sağlanır.
- Tükürme yöntemi: Ağız tabanında biriken tükürük her 60 saniyede bir denek tarafından derecelendirilmiş bir test tüpüne tükürülür.
- Vakum yöntemi: Tükürük ağzın tabanından bir test tüpüne bir tükürük emici veya bir aspiratör ile emilerek toplanır.
- Pamuk (emici madde] yöntemi: Tükürük, majör tükürük bezlerinin ağız içindeki kanal ağızlarına yerleştirilmiş önceden tartılmış bir bez, pamuklu bir rulo veya gazlı bez ile toplanır (emilir) ve toplama işleminden sonra yeniden tartım için ağız içinden çıkarılır.

2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Periodontal Hastalık

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, periferik dolaşıma verilen florasan sodyum, dişleri çevreleyen dişeti oluğuna yerleştirilen kağıt şeritlerde tespit edilmiştir. Bu şekilde, sistemik dolaşım ile dişleri çevreleyen dişeti oluğu içindeki sıvı arasındaki bağlantı tespit edilmiştir [96].

Sistemik ajanlara DOS'ta rastlanmasının ardından, sistemik olarak kullanılan bazı antibiyotiklere de DOS'ta yüksek konsantrasyonlarda rastlandığı açıklanmıştır [97,98].

Bu sonuçları takiben yapılan çalışmalar, DOS'un temel olarak plazmadan köken alan, eksuda özelliğinde ve farklı kompozisyonlarda dişeti oluğununda bulunan bir sıvı olduğunu kanıtlamıştır [99,100]. DOS, içeriğindeki antikorlar, nötrofiller ve plazma hücreleri mikrobiyal dental plak patojenlerinin doku invazyonunu engelleme fonksiyonuna sahiptir [101]. Sağlıklı bir dişeti oluğunda az miktarda DOS bulunmaktadır [102].

Literatürde birden fazla DOS elde etme tekniği önerilmiştir. Her yöntemin belirli avantaj ve dezavantajları vardır. DOS elde etme yöntemleri aşağıda sıralanıp, açıklanmıştır [102-104]:

1. Gingival Yıkama Yöntemi: Özelliği araştırmacı tarafından bilinen bir sıvı ile dişeti oluğu yıkanarak, seyreltilmiş DOS mikro şırıngalarla toplanır.
2. Kapiller Tüp ya da Mikropipet Yöntemi: Dişeti oluğuna yerleştirilen mikropipetler vasıtasıyla DOS bölgeden aspire edilir. Diğer yöntemlere oranla travmatik bir işlemdir.
3. Emici Kağıt Şerit Yöntemi: Oluk içi ya da oluk dışına konumlandırılan emici kağıt şeritler vasıtasıyla mevcut DOS toplanır. Oluk içi teknik de kendi içinde derin (emici kağıt serit sulkus içerisinde direnç hissedilen noktada konumlandırılır) ve sığ (emici kağıt şerit sulkus içerisinde 1mm'lik derinlikte konumlandırılır) olarak ikiye ayrılır.

Bu teknikler arasındaki ilk yöntem olan dişeti oluğu yıkama yönteminde toplanan DOS miktarının belirlenemeyebileceği belirtilmiştir [102]. İkinci teknik olan kapiller tüp yönteminde ise elde edilen DOS, hacmi ölçülebilir bir şekilde toplanmaktadır. Ancak bu durum sadece yeterli miktarda DOS bulunan sulkuslarda geçerlidir [102,105]. En son teknik olan kağıt şerit yönteminde ise DOS kolayca toplanabilir ve toplanan DOS miktarı

ölçülebilir. Mevcut DOS miktarının kağıt şeritlerde ölçülebilmesi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Buna göre kağıt şeritlerin etkilenen yüzeyleri mikroskop altında incelenebilir, DOS hacmini algılayabilen cihazlar ile volüm tespiti yapılabilir ya da DOS içeren kağıt şeritlerin tartılarak, örnek öncesindeki dara ölçümüyle arasındaki ağırlık farkının tespiti yapılabilir [104].

Periodontal hastalık ve DOS arasındaki ilişki incelendiğinde, periodontal hastalıkla birlikte DOS hacminde ve içeriğinde değişiklikler meydana geldiği kanıtlanmıştır. Buna göre dokuda başlayan enflamasyonla birlikte meydana gelen vasküler geçirgenlik ve sulkus epitelindeki ülserasyon sonucunda DOS hacminin periodontal hastalıktan etkilenmiş bölgelerde arttığı bildirilmiştir [106]. Periodontal hastalığın gelişimi ve ilerlemesi ile birlikte DOS volümü artışı ile birlikte, içeriğinde de değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişen DOS bileşenleri, periodontal hastalık belirteci olarak önem taşır. Periodontal hastalıkta teşhis sırasında kullanılan DOS içeriğindeki biyobelirteçler Armitage tarafından konak kaynaklı enzimler ile bunların inhibitörleri, enflamatuar mediatörler ve konak yanıtını modifiye edici faktörler olarak 3 grupta incelenmiştir [107]. Literatür değerlendirmelerinden görüldüğü gibi, DOS periodontal hastalık biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi için iyi bir kaynak teşkil etmektedir.

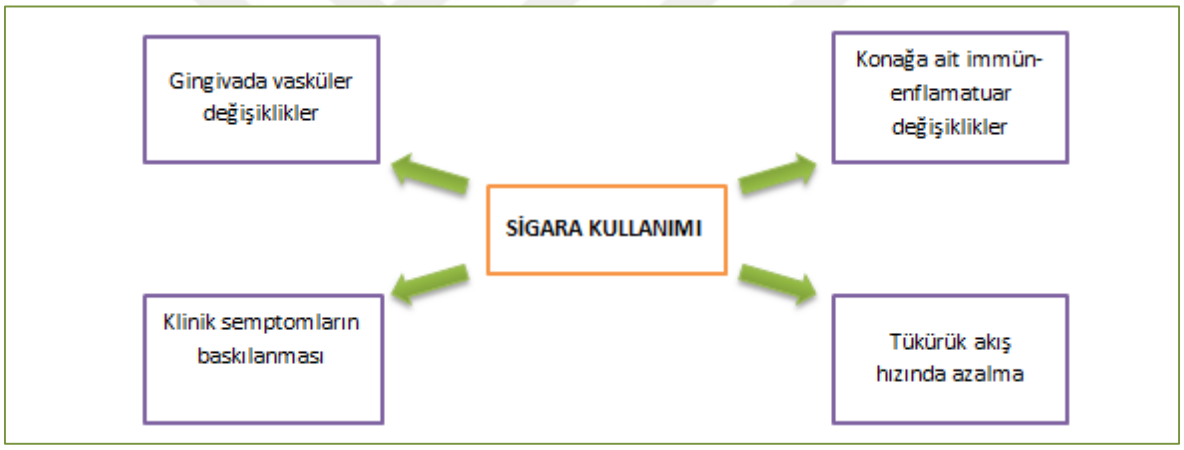
2.5. Sigara ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Tüm formlarıyla (yanıcı ve yanıcı olmayan) tütün kullanımı, içeriğindeki nikotin ile, kullananlarda psikolojik ve fizyolojik bağımlılık yaratan davranışsal bir süreç olarak tanımlanabilir. Yanıcı tütün formları sigaralar, yaprak sigaralar, purolar, küçük purolar, nargile ve pipolar; yanıcı olmayan tütün formları ise elektronik sigaralar, çiğneme, daldırma ve koklama yoluyla kullanılan tütün çeşitleridir [108]**.** Tütün dumanı binlerce zararlı kimyasal içerir ve gaz halindeki bir faz ile katı (partikül) bir fazdan oluşmuştur. Bir alkaloid olan nikotin, tütün yaprağının içinde bulunur ve sigara yakıldığında buharlaşır. Akciğerlerde hızla emilir ve 10 ila 19 saniye içinde beyne ulaşır. Kan basıncında artışa, kalp ve solunum hızlarında artışa ve periferik vazokonstrüksiyona neden olur [109].

Sigara kullanımı vücuttaki hemen hemen her organ için zararlıdır ve yaşam kalitesini azaltan birçok hastalıkla ilişkilidir. Sigaranın etkileri öncelikle kardiyovasküler ve pulmoner sistemler üzerinedir. Sigara kullanmak ya da pasif içicilik, koroner kalp hastalığı,

felç, aort anevrizması ve periferik arter hastalığının ana nedenleri arasında yer alır [110]. Solunum sistemine etkileri arasında ise Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) en başta gelmektedir [111,112]. Sigaranın solunum sistemi üzerindeki etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir; akciğerlerde silya kaybı, mukus bezlerinde hiperplazi, akciğerlerin anormal çalışmasına ve yaralanmaya neden olan genel enflamasyon. Bu mekanizmaların temelinde, kronik hava yolu enflamasyonu, bozulmuş mikrosilyer temizleme, artmış bronşiyal aşırı duyarlılık, artmış Th2 hücreleri yolağı gelişimi, yüksek immünglobulin E üretimi ve daha fazla alerjik duyarlılık yer alır [113].

Sigara kullanımı ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmış; sigara kullanımının periodontal hastalık açısından yerleşmiş bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur [114].



Şekil 2.3. Sigara kullanımının periodontal sağlık açısından etkileri

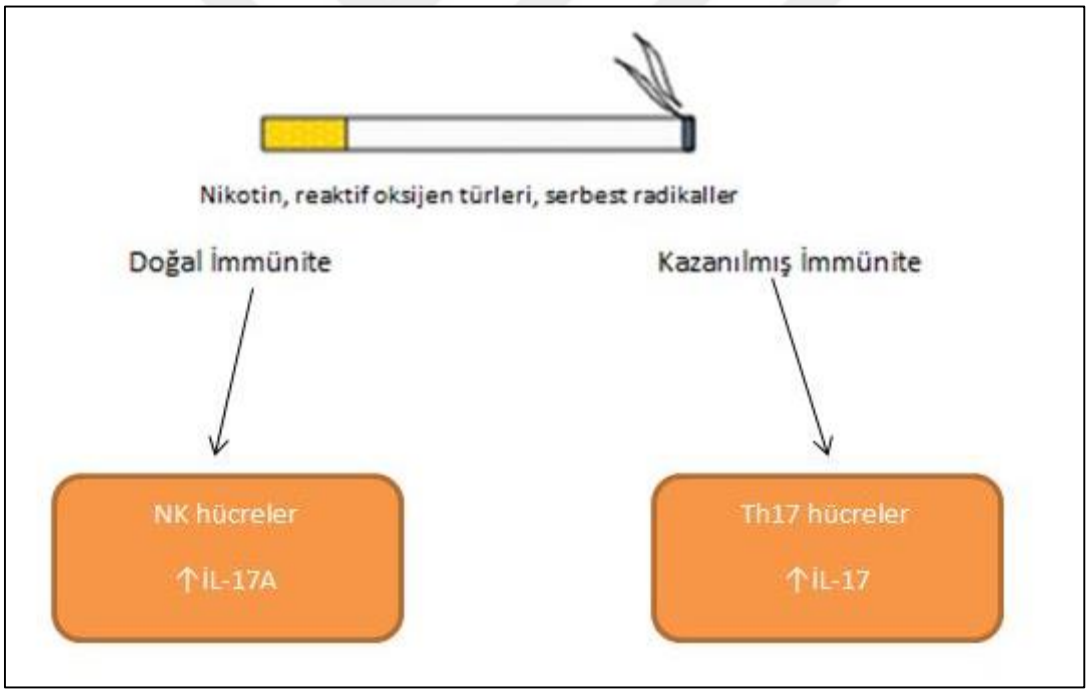
Şekil2.3'te sigaranın periodontal sağlık üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Buna göre, farklı periodontal hastalıklar ile sigara kullanımı arasındaki ilişki klinik olarak çeşitli bulgularla özetlenebilir [115-119]. Örneğin gingivitis-sigara ilişkisine bakıldığında, sigara içen bireylerde aynı seviyede patojen uyarıya karşı dişetinde azalmış enflamasyon belirtileri ve sondlamada kanama gözlendiği tespit edilmiştir [120]. Sondlamada kanama gingivitis teşhisi açısından en erken klinik belirtidir; fakat sigara içen bireylerde yüksek mikrobiyal dental plak birikimlerinde dahi sigara içmeyenlere oranla daha az sondlamada kanama yüzdesi gözlenmektedir [121]. Benzer şekilde periodontitis-sigara ilişkisi değerlendirildiğinde ise sigara içen bireylerde periodontal yıkımın yaygınlığı, ciddiyeti ve oranında; cep derinliği, ataşman kaybı ve kemik kaybında; şiddetli periodontitis

prevelansında ve diş kaybında artış gözlendiği saptanmıştır. Klinik enflamasyon belirtileri gingivitisli bireylerde olduğu gibi periodontitisli bireylerde de azalmıştır. Bunun en önemli nedeni, dişeti ve periodonsiyumda sigara kullanımına bağlı meydana gelen fizyolojik değişimlerdir [4,5]. Sigara içen ve içmeyen bireylerin gingival vaskülarizasyon yoğunluğunun birbirine benzer olduğu belirtilmiştir; ancak gingival vaskülarizasyondaki asıl değişimin sigara içen bireylerdeki mikro dolaşımın sigara içmeyenlere oranla bozulması nedeniyle oluştuğu ortaya konmuştur [122,120]. Sigara kullanan bireylerde sigara kullanmayanlara oranla aynı miktarda mikrobiyal dental plak birikimine rağmen daha az DOS ve sondlamada kanama gözlenmektedir [120,123,124] .

Sigara kullanımının periodontitis üzerindeki önemli bir diğer rolü de konak cevabı üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde, sigaranın immün sistemin savunma tepkilerini baskılayıcı; ancak patolojik tepkilerini ise şiddetlendiren farklı özellikleri olabileceği bildirilmiştir [6]. Bu noktadan hareketle, sigara içeriğindeki zararlı bileşenlerin, konak cevabında rol alan tüm ajanlara etkileri ayrı ayrı incelenmiştir. Buna göre mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturan nötrofiller üzerine sigaranın etkileri değerlendirildiğinde, sigara içen bireylerde dolaşımda artmış polimorfonükleer lökosit (PMNL) gözlenmekte; buna karşın nötrofil kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında azalma bildirilmektedir [125-127]. Ayrıca periodontal hastalık göstergesi olarak kullanılabilen myeloperoksidaz üretiminin sigara kullanan bireylerde PMNL aracılığıyla arttığı bilgisi de literatürde yer almaktadır [128]. Sigara içen bireylerde nötrofil proliferasyonu ve kemotaksisinin arttığı, ancak bakterisit aktivitesinin azaldığı da bildirilmiştir [129]. Bir diğer immün hücre grubu olan doğal öldürücü (NK) hücreler üzerine tütün ürünlerinin etkisi incelendiğinde, tütün kullanan bireylerin periferik dolaşımında azalmış seviyede NK saptanmıştır [130]. Bu durumun özellikle maligniteler ile tütün kullanımı arasındaki ilişkiyi kanıtlayabileceği bildirilmiştir [131]. Diğer bir immün sistem hücre grubu olan makrofajlar üzerine sigaranın etkileri ise, sigara içen bireylerde makrofaj sayılarında artış; ancak bu artmış makrofajlarda fonksiyon (sitokin ve lipit mediatör üretimi, mikroorganizmaları fagosite etme ve T lenfositlere antijen sunma özellikleri) kaybı olarak özetlenebilir. Bu fonksiyon bozukluklarının sigara ile ilişkili immün baskılanmaların çoğunda rol oynadığı düşünülmektedir [132].

Tütün ürünlerinin kazanılmış immün cevaba etkileri de hücresel düzeyde incelenmiştir. Buna göre B hücre fonksiyonları sigara kullanımı sonucu baskılanmış; B hücrelerinde,

yanıcı tütün kullanımı sonucunda, spesifik ve spesifik olmayan uyaranlara karşı düşük proliferatif kapasite ve düşük İg üretimi saptanmıştır. Ancak ilginçtir ki tütün glikoproteininin, B hücrelerin mitoz bölünmesini uyarıcı güçlü bir ajan olduğu ortaya konmuştur [133,134]. Sigara kullanımının T hücreler üzerindeki etkileri de B hücreler üzerindeki etkisine benzerdir. Buna göre sigara dumanına maruz kalmış T hücrelerde immünsupresyon ve azalmış proliferatif tepkiler gözlenir [131]. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları, sigaranın antijen aracılı T-hücre sinyalleşmesini de bozabileceğini göstermektedir [135]. Tüm bu immün baskılanma, zayıf bağışıklık tepkisine ve fırsatçı enfeksiyon riskinin artmasına neden olur [136,137]. Bozulmuş fonksiyonel özelliklere ek olarak sigara kullanımı ile birlikte, T hücrelerden salınan İL-17 gibi pro-enflamatuar sitokinlerin artışı ortaya konmuştur. Sigara kullanımının doğal ve kazanılmış immün sistem üzerine etkileri Şekil 2.4'te gösterilmiştir [6].



Şekil 2.4. Sigaranın doğal ve kazanılmış immün sistemlerde İL-17 üzerine etkileri

Sigaraya bağlı konak yanıtındaki bu değişikliklerin önemi ve periodontal hastalık riskini arttırmadaki etki şekli hala tam olarak açıklanamamıştır; bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir [138].

Sigara kullanımının konak üzerine etkileri, konak yanıtının yanı sıra konağın yara iyileşmesini de kapsar. Buna göre sigara, içeriğindeki 4000'den fazla zararlı kimyasalla

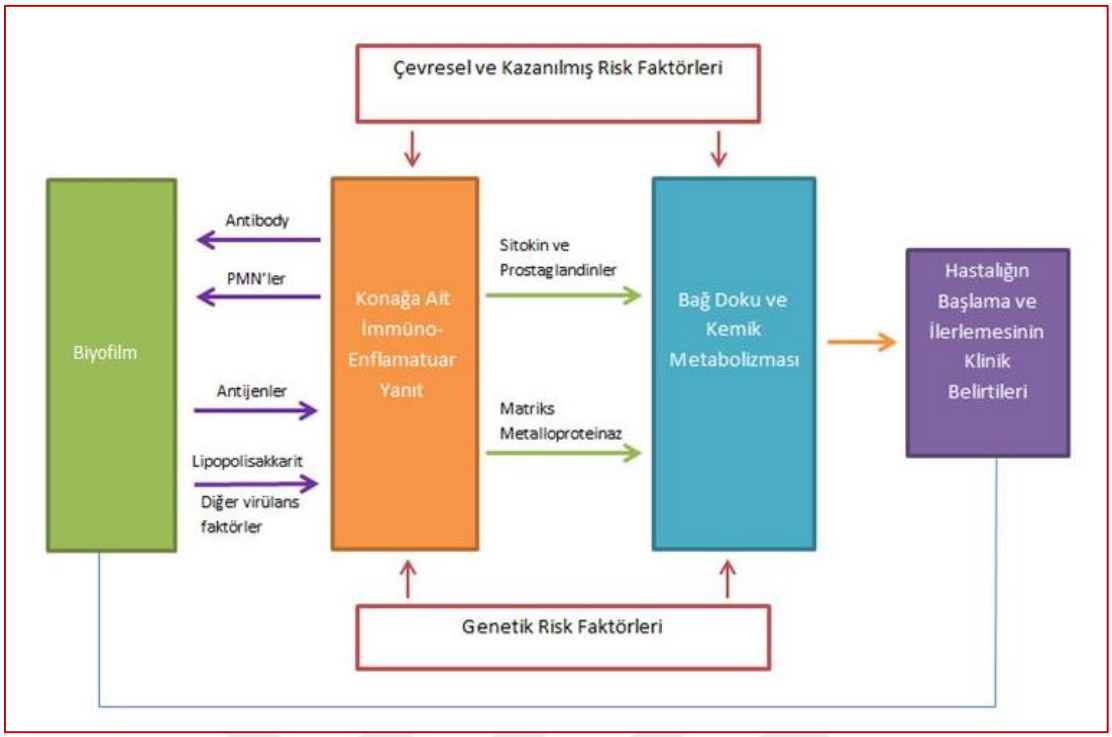
yara iyileşmesi mekanizmalarını bozarak, yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri ile dikkati çekmektedir [9,139]. Bu mekanizmalar genel olarak yara bölgesinin kan dolaşımı ve dokunun oksijenizasyonu olarak sıralanabilir [7,140]. Sigara içeriğindeki karbon monoksit, oksijene oranla hemoglobine 200 kat daha fazla bir afinite ile bağlanır; bu da kan dolaşımında oksijenli hemoglobin yüzdesinin azalmasına neden olarak yara bölgesinin oksijenizasyonunda doğrudan etki gösterir. Bununla birlikte sigara içeriğindeki nikotin, vazokonstriktif etkisi ile bölgedeki kan dolaşımının azalmasına neden olur. Bu da dolaylı olarak yara bölgesine yeterli oksijenin sağlanmasını engeller [8]. Günde 1 paket sigara içen bireylerin tüm gün boyunca doku hipoksisi ile yaşadıkları açıklanmıştır [141]. Sigaranın doku oksijenizasyona etkisi dışında, konağın immün mekanizmalarındaki etkisi de yara iyileşmesinde önemli bir yer tutar. Buna göre yara iyileşmesinde kritik bir süreç olan granülasyon ve epitelizasyon aşamasında azalmış migrasyon ve proliferasyon gözlenir. Yara bölgesinin direnci açısından kritik öneme sahip kolajen sentezi de sigara kullanımı ile azalmaktadır. Kolajenin azalmış formasyonunun yanı sıra, artmış kolajenazlar (matriks metalloproteinazlar, elastazlar ve metalloproteinaz doku inhibitörü) ile kolajen yıkımı da sigara kullanımı ile bağlantılı olarak bildirilmiştir [142]. Tüm bu bilgiler, sigaranın yara iyileşmesini çeşitli mekanizmalar üzerinden olumsuz yönde etkilediğini kanıtlamaktadır. Ancak ilginç bir şekilde Morimoto ve diğerleri düşük doz nikotinin anjiyogenezi artırarak yara iyileşmesini desteklediği sonucunu bildirmiştir [143].

Sigaranın vücuttaki tüm sistemler üzerine olduğu gibi, ağız içi sıvılara olan etkisi de değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda DOS miktarının sigara kullanan bireylerde, kullanmayanlara oranla çok daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Bu seviye periodontal tedavi sonrasında da aynı şekilde sigara içen bireylerde daha düşük ölçülmüştür [144]. Holmes ve diğerleri yapmış oldukları bir araştırmada sigara içen bireylerin dişlerinin 4 yüzeyinden elde ettikleri DOS miktarlarını karşılaştırarak, bu miktarın sigaraya maruz kalan oral yüzeylere ek olarak, bukkal ve labial yüzeylerde de sigara kullanmayan bireylere göre düşük saptandığını ortaya koymuşlardır; bu da periodonsiyumun nikotinin yerel etkisinden çok vazokonstrüksiyon özelliğinden etkilendiğini ortaya koymaktadır [138,145]. Mariggiò ve diğerleri çalışmalarında nikotinin PMNL apoptozisi üzerindeki etkisini araştırmış; sigara içen periodontitisli bireylerde DOS PMNL'lerinin yüksek seviyede apoptozise uğradığını ortaya koymuştur [146].

Tükürük akış oranı da oral hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Sigaranın tükürük akış hızına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, uzun dönem sigara kullanımının tükürük akış hızını önemli ölçüde azaltarak; ağız kuruluğu, servikal çürükler, gingivitis, diştaşı birikimi ve halitozise bağlı oral rahatsızlıklara zemin hazırlayacağı ortaya konmuştur [147]. Tükürük içeriğindeki değişiklikler araştırıldığında ise sigaraya maruz kalan bireylerde tükürük kotinin seviyelerinin, aktif ya da pasif olarak sigaraya maruz kalmayan bireylere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir [148]. Ayrıca İmirzalıoğlu ve diğerleri sigara içen bireylerde tükürük PMNL apaptozisini ortaya koymuştur [149]. Koruyucu ve enflamatuar yanıta yukarıda sunulan etkileri ortaya konmuş sigara kullanımının, kompleks bir hastalık olan periodontitis etiyopatogenezindeki rolü hala araştırma konusudur.

2.6. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalıklar, dişler ve dişlerin çevre dokularında bulunan mikrobiyal dental plak ve buna karşı gelişen konak cevabına bağlı olarak periodontal dokuları etkileyen ve yıkımına neden olan kronik enflamatuar hastalıklardır [150]. Diş kaybı, etkilenen periodontal dokuların yıkımı sonucu, diş ile alveol kemiği arasındaki bağlantı kaybından kaynaklanmaktadır [151-153]. Günümüz bilgileri dahilinde periodontal hastalık sürecindeki yıkımın biyofilm tabakada var olan ve periodontal hastalıkla ilişkisi kanıtlanmış patojen bakterilerin yıkım ürünleri ile birlikte, temel olarak bu ürünlere karşı konak tarafından başlatılan yanıttan kaynaklandığı düşünülmektedir [154-156]. Konak yanıtının önemi, farklı bireylerde periodontal hastalığa karşı farklı duyarlılık seviyelerinin tespit edilmesi ile anlaşılmıştır [157-159].



Şekil 2.5. Periodontal hastalık patogenezi [160]

Periodontitis, periodontal dokularda yıkım oluşturacak şekilde dişeti yüzeyinden daha derin periodonsiyuma ilerleyen gingivitis olarak başlayabilir; ancak bu her gingivitis olgusunun periodontitise dönüşeceği anlamına gelmemektedir. Aynı zamanda başlayan bir periodontitis olgusu da her zaman aynı yıkım hızıyla ilerlememekte; kısa süren hızlı yıkım dönemlerini, bir miktar tamirin gözlendiği uzun bir durgunluk dönemi izlemektedir [161].

Periodontal hastalıkların etiyopatogenezinde konak cevabı önemli bir yer tutmaktadır. Elde edilen veriler, mikrobiyal dental plağın periodontal hastalık oluşumu ve ilerlemesinde gerekli temel bir faktör olduğunu; ancak hastalık etiyopatogenezinde tek faktör olmadığını ortaya koymuştur. Şekil 2.5'te görüldüğü gibi periodontal hastalık etiyopatogenezini etkileyen faktörler arasında yer alan konak yanıtı, genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkisi altındadır. Kalıtım, tütün kullanımı ve diğer risk faktörleri gibi konak yanıtını etkileyen faktörler, hastalığın oluşması ve klinik şiddeti konusunda belirleyici rol oynamakta ve bu çevresel ve genetik faktörler, mikrobiyal dental plağa karşı gelişen konak cevabını direkt olarak etkilemektedir [1,162]. Enflamatuar ve immün mekanizmaları etkileyen hastalıklar, konak cevabında değişikliğe yol açar; bu değişiklikler de periodontal hastalık gelişiminde rol oynar [163].

Periodontal doku yıkımının konağa bağlı kompleks mekanizması, diğer enflamatuar hastalıklarda olduğu gibi hala araştırma konusu teşkil etmektedir. Ancak daha önce değinildiği gibi sağlıklı periodonsiyumdan periodontitis kaynaklı doku yıkımına ilerleyen süreçte, biyofilm patojenlerinin aktive ettiği konak immün yanıtları kritik öneme sahiptir. Buna göre periodontal hastalıkların periodontal sağlıktan periodontitise ilerleyiş süreci, başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş lezyon olarak 4 ana başlıkta incelenmektedir [10]. Periodontal patogenezi klinik ve hücresel düzeyde detaylı olarak incelenerek aşağıda açıklanmıştır [161, 164-167]:

- Başlangıç Lezyonu: Mikroskobik olarak herhangi bir enflamasyon belirtisi göstermeyen sağlıklı periodonsiyumun mikrobiyal dental plakla etkileşiminin ardından 2-4 gün içinde gelişmektedir. İlk olarak vasküler ağ genişler ve vasküler geçirgenlik artar; nötrofiller ve monositler artmış hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin yardımıyla dişeti kan dolaşımından bağ dokuya ve dişeti oluğundaki patojen uyarıya doğru ilerler. Mikrodolaşımdaki hidrostatik basınç artışı ile birlikte DOS miktarında da artış gözlenir.

- Erken Lezyon: Mikrobiyal dental plak birikiminin 1 hafta kadar devam etmesini takiben klinik olarak gözlenen erken gingivitis lezyonudur. Dişetinde vasküler değişiklikler (kapiller sayısının artışı, vazodilatasyon) nedeniyle eritem gözlenir; ayrıca dişetindeki ödem klinik olarak izlenebilir. Vasküler geçirgenliğin artışı sonucunda DOS miktarında artış gözlenir. Histolojik olarak yaygın hücreler nötrofiller ve lenfositlerdir. Periodontal hastalık gelişiminin bu aşamasında fibroblast dejenerasyonu ve kolajen yıkımı gözlenmeye başlamıştır. Erken lezyon her bireyde bir ileri aşamaya ilerlemeyebilir.

- Yerleşmiş Lezyon: Mikrobiyal dental plakta meydana gelen değişiklikler (biyofilmin içeriği ve miktarı), konağa bağlı faktörler ve genel olarak risk faktörleri (yerel ve sistemik) aracılığıyla ilerleyen erken lezyonun klinik ve histolojik olarak derecelendirilmesidir. Buna göre bu aşamada plazma hücreleri histolojik olarak baskın hale gelir; oluk epiteli ve birleşim epiteline yakın bölgelerdeki kan damarları çevresinde çok sayıda enflamatuar hücre gözlenir. Periodontal bağ dokuda ayrıca nötrofiller ve nötrofil kaynaklı lizozimal enzimler artmıştır; bu da kolajen yıkımını artırır. Oluk epiteli ve bağlantı epiteli, geçirgen bir cep epiteli oluşturur; buna bağlı olarak sondlamada kanama bu aşamada klinik olarak gözlenen belirtilerden biridir.

- İlerlemiş Lezyon: Periodontal hastalıkların geri dönüşümsüz olarak ilerlediği evredir. Bu aşamada histolojik olarak bağ dokuda plazma hücreleri; cep epiteli ve periodontal cep içerisinde nötrofiller baskın hücrelerdir. Bağlantı epiteli, özellikle bağ doku yıkımının olduğu bölgelerde kök yüzeyi çevresinde bir bariyer oluşturabilmek için apikale doğru göç eder; bu göç periodontal cebin derinleşmesi ile sonuçlanır. Cep derinleştikçe bölge periodontal patojenler açısından daha uygun bir barınma ortamı halini alır. Bağ dokudaki yıkıma alveoler kemikteki enflamatuar kemik rezorbsiyonu eklenir. Periodontal ligament liflerinin yıkımı ile sement ile alveoler kemik arasındaki bağlantı da yıkıma uğrar [168].

Periodontal hastalığın bu aşamaları arasındaki geçişlerin ve periodontal yıkım miktarının aynı miktar ve içerikteki biyofilm patojenlerine karşı bireylerde farklılık göstermesi, günümüzde pek çok çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

2.7. Periodontal Hastalık Sürecinde Konak Savunması

Dişeti sürekli olarak mikrobiyal dental plakla ve mekanik uyaranlarla etkileşim halindedir. Bununla birlikte kendine ait birden fazla koruma mekanizması da bulunur [169].

Koruyucu mekanizmada yer alan ilk etken tükürüktür. Tükürük, mikrobiyal dental plaktan etkilenebilecek oral bölgeleri yıkayarak mekanik olarak temizler; ayrıca tükürük bileşenleriyle mikrobiyal dental plak patojenleri tarafından salınan ürünleri tamponlayıp bakteriyel aktiviteleri kontrol eder [170].

İkinci olarak epitelyal bariyer koruyucu olarak çok önemli görevler üstlenir. Dişetinin 2 yapısal bileşeninden biri olan, bağ dokuyu kaplayan ve oral bölgeyle doğrudan etkileşim halinde olan dişetinin yüzey epiteli özel bir yapıdadır ve fiziksel bir bariyer görevi görür. Bariyer fonksiyonunun yanı sıra patojen bakteriler ve bu bakterilerin ürünlerinin periodontal dokulara invazyonunu önlemek için sürekli üretim halindedir. Buna göre epitelin katmanları devamlı olarak bölünür ve alt katmanlar yüzeye doğru yer değiştirir. Epitelin bu özelliği dışarıdan ulaşabilecek patojenleri bağ dokuya sızdırmaması açısından önemlidir. Bunun yanı sıra yapısını oluşturan hücrelerin arasındaki boşluklardan çeşitli savunma hücrelerini bağ dokudan dişeti oluğuna geçirecek fiziksel özelliğe sahiptir. DOS da epitelin konak savunmasındaki rolüyle birlikte gingival oluğu koruyan

mekanizmalardan bir diğeridir; bu koruma özelliğini içeriğindeki bileşenlerin yanı sıra oluğu yıkayıp, patojenler ve ürünlerini seyrelterek ortaya koymaktadır [171].

Periodontal patojenlerin ağız içindeki ve dişeti oluğundaki savunma mekanizmalarına rağmen dişeti epitelini aşıp bağ doku, bağlantı epiteli ve apikalindeki alveoler kemiğe ilerlemesi durumunda ise konağın kendi koruyucu mekanizmaları devreye girer [172]. Konağın kendi koruyucu cevabı her bireyde farklı gelişir; bu da periodontal hastalığın aynı seviyede ve özellikteki mikrobiyal dental plağa karşı her bireyde farklı düzeyde gözlenmesinin ana nedeni olarak düşünülebilir [1,171]. Konak savunma cevabının bu düzeyi, periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol üstlenir.

2.8. Sitokinler

Periodontitis gibi enflamatuar süreçlerin başlangıcı ve ilerlemesinde hücreler arası iletişim büyük önem taşır. Biyolojik olayların çoğu 2 çeşit hücre-hücre etkileşimi ile gerçekleşir, bu etkileşimler aşağıda sıralanmıştır:

1. Adeziv (Bağlı) Etkileşim: Membrana bağlı moleküllerin karşılıklı olarak birbirini tanıması ile gerçekleşen iletişim şeklidir.
2. Sitokin Aracılı Etkileşim.

Bu hücreler arası iletişim yollarından biri olan sitokinler, hücre fonksiyonunun aracı molekülleri olarak görev yapan, yapısal ve enflamatuar hücreler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, homotipik ve heterotipik hücre grupları arasında karmaşık bir iletişim ağının korunmasından sorumlu çözünebilir proteinlerdir. Uygun koşullarda aktive olan hücrelerin genellikle aynı anda birçok farklı sitokini sentezleyebildiği gibi; aynı zamanda sitokinlerin genellikle farklı birçok hücre tipi tarafından üretildiği ve çok işlevli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca farklı sitokinlerin biyolojik aktivitelerinin birbirleriyle kesişebileceği bilgisi de literatürde yer almaktadır [12].

“Sitokin” terimi, interferonları, interlökinleri, kemokin ailesini, mezenşimal büyüme faktörlerini, tümör nekroz faktörü ailesini ve adipokinleri kapsar [173]. T ve B lenfosit, makrofaj, endotelyal hücreler, stromal hücreler, fibroblastlar ve mast hücreleri tarafından geniş bir hücre yelpazesinde üretilebilir [174]. Sitokinler genellikle geçici olarak üretilen,

düşük dozlarda bile çok etkili, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Çoğunlukla kendilerine özgü yüzey reseptörleriyle etkileşerek immün süreçte rol alan hücre düzenleyicileridir [175]. Geçmiş araştırmalarda hormonlarla benzerlikleri ortaya konmuş olsa da, bazı özellikleriyle hormonlardan farklılık gösterirler. Bu farklılıklardan ilki, hormonların yüksek derecede özelleşmiş dokular tarafından üretilirken, sitokinlerin kırmızı kan hücreleri hariç tüm hücre tipleri tarafından ortama salınabilmesidir. İkinci olarak, hormonlar hücrelerin birincil ve en yüksek oranda ürettiği sentetik ürünleridir; ancak sitokinler bir hücrenin sentetik ürünleri arasında çok düşük bir oranı oluşturur. Son olarak hormonlar günlük bir döngünün parçası olarak üretilirken, sitokinler tamamen spesifik olarak uyarıldıklarında üretilirler [173,176].

Sitokinler üretildikten sonra kendilerine olan mesafelerine göre 3 farklı hücre grubuna etki gösterir. Buna göre, sitokin salımı gerçekleştiren hücreleri (otokrin etki), yakındaki hücreleri (parakrin etki) veya bazı durumlarda uzak hücreleri (endokrin etki) etkileyebilir [14].

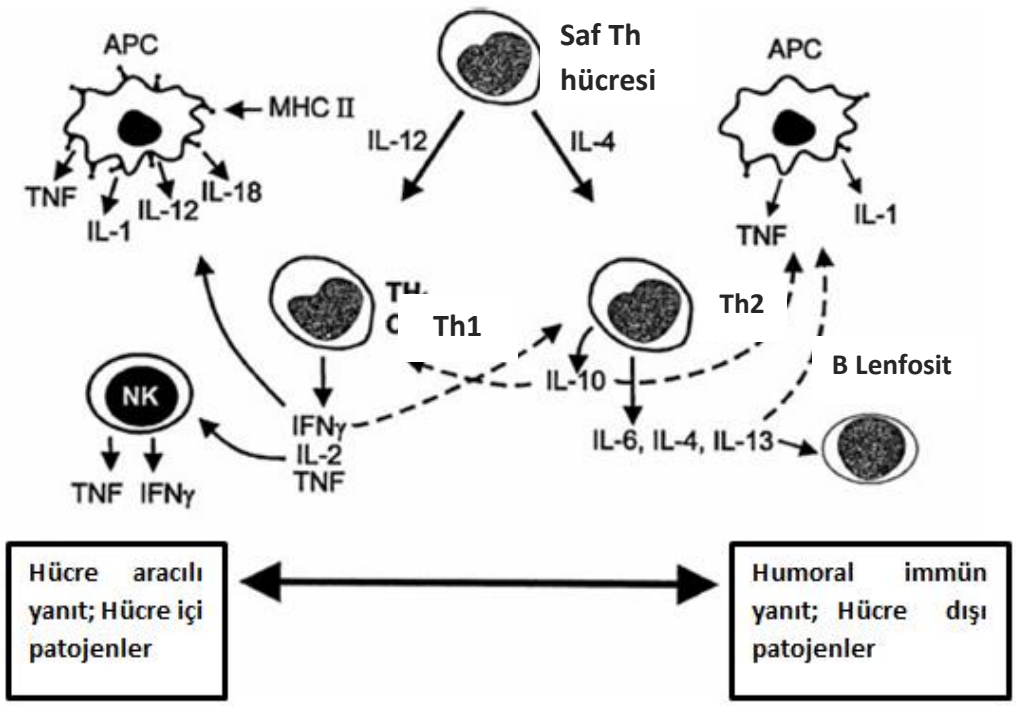
Bir patojene karşı ya da dokularda yıkıma neden olabilecek bir moleküle karşı üretilen sitokinler, çevre hücrelerin fonksiyonlarını farklılaştırmaları nedeniyle ciddi öneme sahiptir; buna göre farklı hücreler üzerinde etkili olabilecek sitokinler cevabın seyrini belirleyici faktörlerdir. Sitokinlerle uyarılan hücrelerin yanıtı patojene karşı direnç ya da duyarlılık yönünde olabilir [13]. Hücrelerin oluşturacakları bu yanıt, sitokinin lokal konsantrasyonuna, hücrenin tipine ve sürekli olarak maruz kaldığı diğer hücre düzenleyicilere bağlıdır [175].

Sitokinlerin gruplandırılması karmaşık bir konudur; çünkü moleküler yapılarıyla değil, fonksiyonlarındaki farklılıklarla birbirlerinden ayrılır. Bazı sitokinler açık bir şekilde enflamasyonu teşvik ederek, pro-enflamatuar sitokin olarak adlandırılır. Bazı sitokinler ise pro-enflamatuar sitokinlerin aktivitelerini baskılayarak anti-enflamatuar sitokin olarak adlandırılır [14]. Bununla birlikte bazı sitokinlerin farklı koşullarda hem anti-enflamatuar hem de pro-enflamatuar özellik gösterdiği ortaya konmuştur. Bu da sitokinlerin açık bir şekilde katagorize edilmesini zorlaştırmaktadır. Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin etkileri arasında bir denge olduğu, ve bu dengenin kısa ve uzun vadede çeşitli hastalıkların sonucunu belirlediği düşünülmektedir [176]. Sitokinler kendi içerisinde bu iki grupta yer alacak şekilde ayrılsalar da, bağışıklık sistemi içinde çok karmaşık bir etkileşim

ağı olduğu görülmektedir [15]. Literatürde, İL-1 reseptör antagonisti (İL-1ra) dışındaki çoğu anti-enflamatuar sitokinin, bazı pro-enflamatuar özellikler gösterdiği ortaya konmuştur [177]. Herhangi bir sitokinin net etkisi, sitokin salınımının zamanlamasına, içinde bulunduğu lokal ortama, antagonist veya sinerjist moleküllerin varlığına, sitokin reseptörü yoğunluğuna ve her sitokin için doku yanıtına bağlıdır [178].

Sitokinlerin ana gruplarından ilki olan pro-enflamatuar özellikleri kanıtlanmış sitokinler tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), İL-1, İL-6, İL-8, İL-12, İFN-γ, İL-17 ve İL-18'dir [179-181].

Diğer sitokin grubu olan anti-enflamatuar sitokinler arasında ise İL-1ra, İL-4, İL-10, İL-11, İL-13, İL-35 ve TGF-β sayılabilir [182,183]. Aynı zamanda anti-enflamatuar sitokinlerin T hücre farklılaşmasındaki etki yöntemi Şekil 2.6'da gösterilmiştir [177].



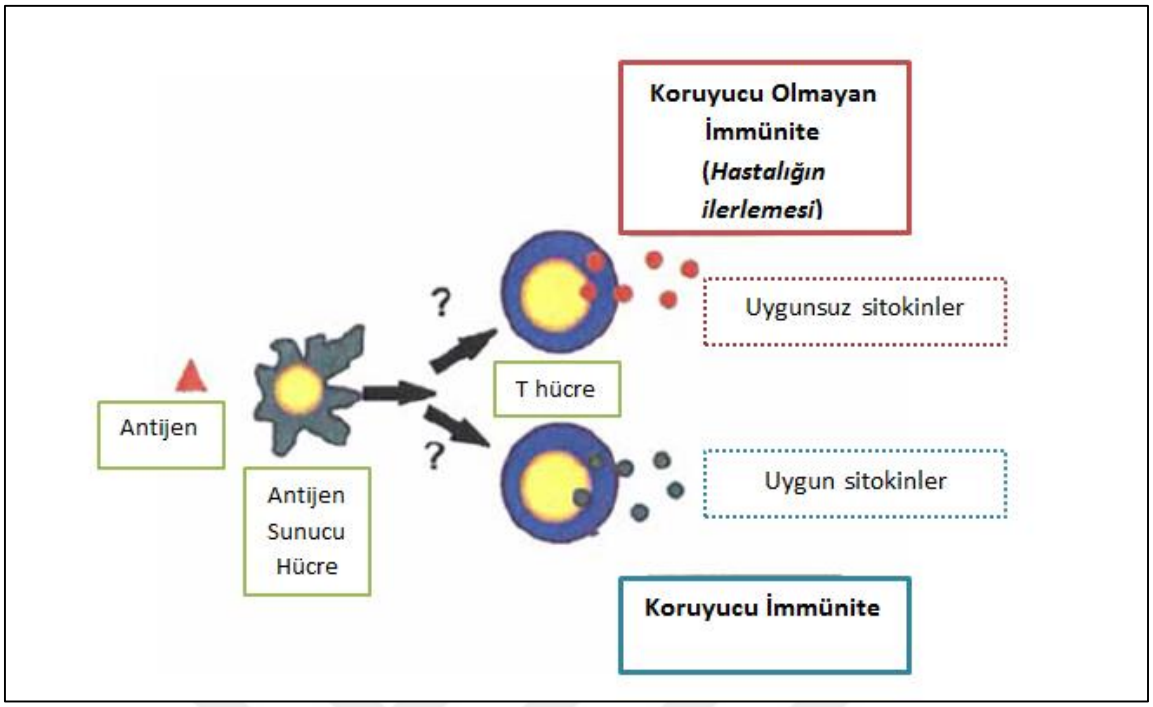
APC:Antijen sunucu hücre, MHC:Majör histo uygunluk kompleksi
Kesintisiz çizgiler uyarıcı yolakları ve kesintili çizgiler ise önleyici yolakları göstermektedir.

Şekil 2.6. Anti-enflamatuar sitokinlerin T hücre farklılaşmasındaki rolü [182]

Anti-enflamatuar sitokinler çoğunlukla pro-enflamatuar sitokinlerin enflamatuar süreçte doku yıkımını tetikleme özelliklerini baskılar. Ancak bu baskılayıcı etki patolojik koşullar altında konak üzerindeki yıkıcı sürecin önlenmesinde yetersiz kalabilir. Bu yetersizlik iki

nedenle açıklanabilir. İlk olarak anti-enflamatuar sitokinler enflamatuar sürecin kontrolünde yetersiz kalabilir. İkinci olarak ise immün cevabı aşırı baskılayarak konağı sistemik bir yıkıma uğratabilir [184,185]. Anti-enflamatuar sitokinlerin, antikorların ve çözünür reseptörlerin, yani pro-enflamatuar sitokinlerin tüm baskılayıcılarının, sistemik olarak deneklere uygulanmasının avantajı araştırılmıştır [186,187]. Ancak lokal enflamatuar modellerde pro-enflamatuar sistemin baskılanmasının, deneklere ciddi zararlar verebileceği bildirilmiştir. Yetersiz anti-enflamatuar sitokin konsantrasyonları, aşırı enflamasyona neden olmakla birlikte; aşırı anti-enflamatuar sitokin konsantrasyonları ise konağın mikrobiyal patojenlere karşı savunma mekanizmalarını bozabilir [188].

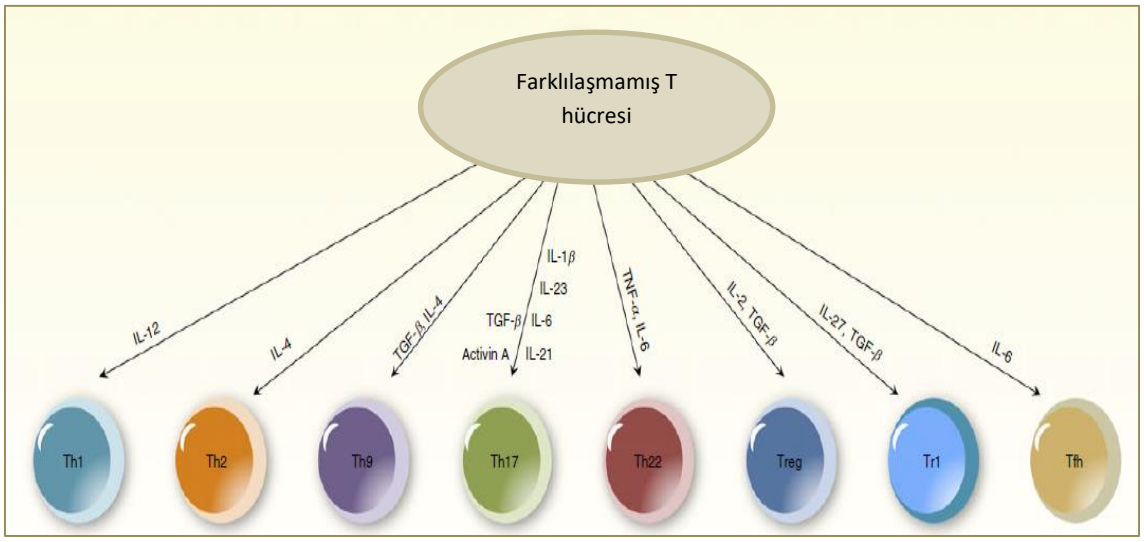
Periodontal hastalıkta TNF-α ve İL-1 inhibisyonunun, periodontal kemik yıkımı ve ataşman kaybını azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır [189,190]. Bununla birlikte konak yanıtının anti-enflamatuar olarak inhibisyonunun, periodontal hastalıkların ilerlemesini artıran etkiye sahip olduğunu gösteren kanıtlar da vardır [191]. Periodontal hastalıklarda pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki denge, doku kaybının miktarı üzerinde rol oynayan belirleyici faktörlerden biridir. Yine de dişeti oluğunda sürekli bulunan patojenlere bağlı olarak geri planda durmaksızın devam eden enflamatuar bir süreç bulunmaktadır; bu da sitokinler ve periodontal yıkım arasındaki bağlantıyı net olarak ortaya koyabilmeyi güçleştirmektedir [192]. Şekil 2.7'da belirtildiği üzere, enflamatuar ortamlarda uygun sitokinlerin salımı koruyucu mekanizmaları devreye sokarken; uygun olmayan sitokinlerin salımı ise yıkıcı hastalıkların ortaya çıkması ve ilerlemesi ile sonuçlanabilir.



Şekil 2.7. Uygun ve uygun olmayan sitokinlerin salımı, hastalık gelişimini belirler [193]

2.9. Th17 Farklılaşması

İmmün yanıtın düzenlenmesinde temel olarak görev alan yardımcı T (Th) hücreler, farklılaşmamış T hücreleri konağın immünoenflamatuar sistemine ait ko-stimülatör moleküller ve sitokinler vasıtasıyla uyarıldığında indüklenir [194]. Bu Th hücrelerinin alt tiplerinin, Th hücre 1 (Th1) ve Th hücre 2 (Th2) olarak ikiye ayrıldığı bilgisi uzun bir süre boyunca immün yanıta ait genel düşüncenin temelini oluşturmuştur [195]. Buna göre Th1 hücreler İFN-γ vasıtasıyla hücresel immüniteyi düzenlerken; Th2 hücreler İL-4, İL-5, İL-13 vasıtasıyla humoral immüniteyi düzenlemektedir [196,197]. Ancak son yıllarda, Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı efektör fonksiyonlar sergileyen Th hücre alt gruplarının keşfedilmesinin ardından Th1 / Th2 paradigması genişletilmiştir [198,199]. Şekil 2.8'de güncel olarak kabul edilen Th hücre alt grupları ve T hücre farklılaşma yolağında yer alan düzenleyiciler gösterilmiştir [199]. Bu güncel Th hücrelerin alt tipleri arasında Th hücre 17 (Th17) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) de yer almaktadır.



Şekil 2.8. Yardımcı T hücre alt grupları ve bu hücrelerin farklılaşmamış T hücrelerden farklılaşması [199]

Th17 hücreleri, 2005 yılında, İL-17 üreten yeni bir CD4+ Th hücre alt kümesi olarak tanımlanmıştır. Fonksiyon olarak antimikrobiyal immünite ve otoimmün enflamasyonda özel fonksiyonlara sahiptir; deneysel otoimmün ensefalomiyelit gibi otoimmün hastalıklara ek olarak İL-17A, İL-17F, İL-21, İL-22, TNF-α, İL-6 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) vasıtasıyla da kronik enflamatuar hastalıklarda görev alır [20,194,199]. Bu hastalıklar arasında psoriazis, astım, romatoid artrit, enflamatuar kemik hastalığı ve multipl skleroz gibi önemli rahatsızlıklar sayılabilir. Bu nedenle, Th17 hücre farklılaşmasının daha iyi anlaşılması, terapötik müdahalenin temelini oluşturabilir [199].

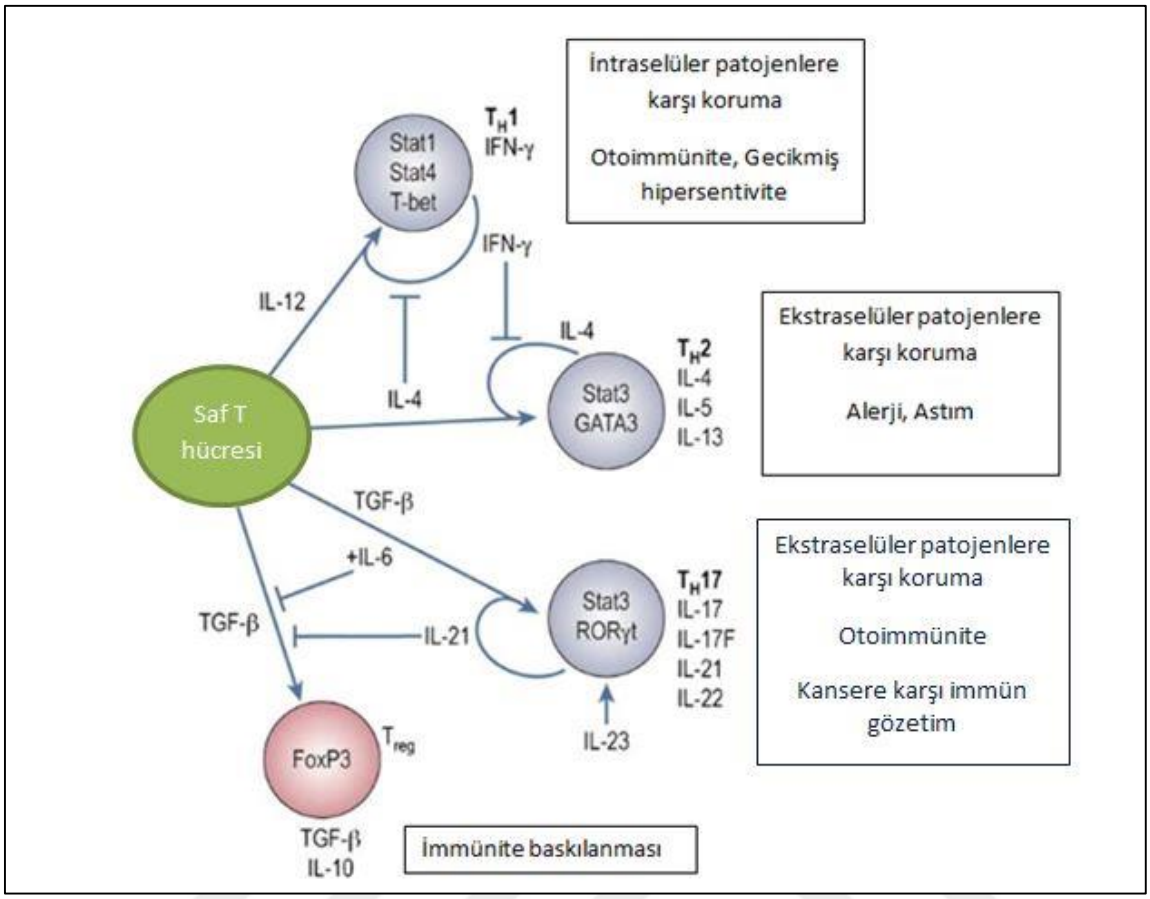
Treg ise TGF-β, İL-10, İL-35 gibi sitokinlerin vasıtasıyla efektör T hücre baskılanmasını sağlar [194].

Farklılaşmamış T hücrelerden Th17 hücrelerin farklılaşmasının farklı enflamatuar sitokinlerin ve TGF-β'nın uyarımı sonucu oluşabileceği bildirilmiştir. Buna göre TGF-β ile birlikte, Th17 farklılaşmasını başlatan İL-21 ve İL-6 gibi farklı tanımlanmamış sitokinler olup olmadığı hala net olarak açıklanamamıştır. Ayrıca STAT3 aktivasyonunun, İL-6 ve İL-21 aracılığıyla Th17 indüklenmesindeki tek majör fonksiyon olup olmadığı ve bu sitokinlerin TGF-β sinyalizasyonu ile Th17 farklılaşmasının indüklenmesinde farklı önemli hedefleri bulunup bulunmadığı da anlaşılması zor bilgiler arasındadır [199].

TGF-β yokluğunda da İL-1β+İL-6 ve İL-1β+İL-23 ile Th17 hücre farklılaşmasının gerçekleşebileceği ortaya konmuş olsa da, TGF-β'nın Th17 hücrelerinin farklılaşması için önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir [20,199-203]. Farklı TGF-β sinyal yolları farklı patojenik programlar üretir; TGF-β varlığında farklılaşan Th17 hücreler ile, farklılaşmasında TGF-β'nın rol almadığı Th17 hücreler karşılaştırıldığında, birbirlerinden farklı profilde Th17 hücre oluşumu gözlendiği de literatürde yer alan bilgiler arasındadır [20,202].

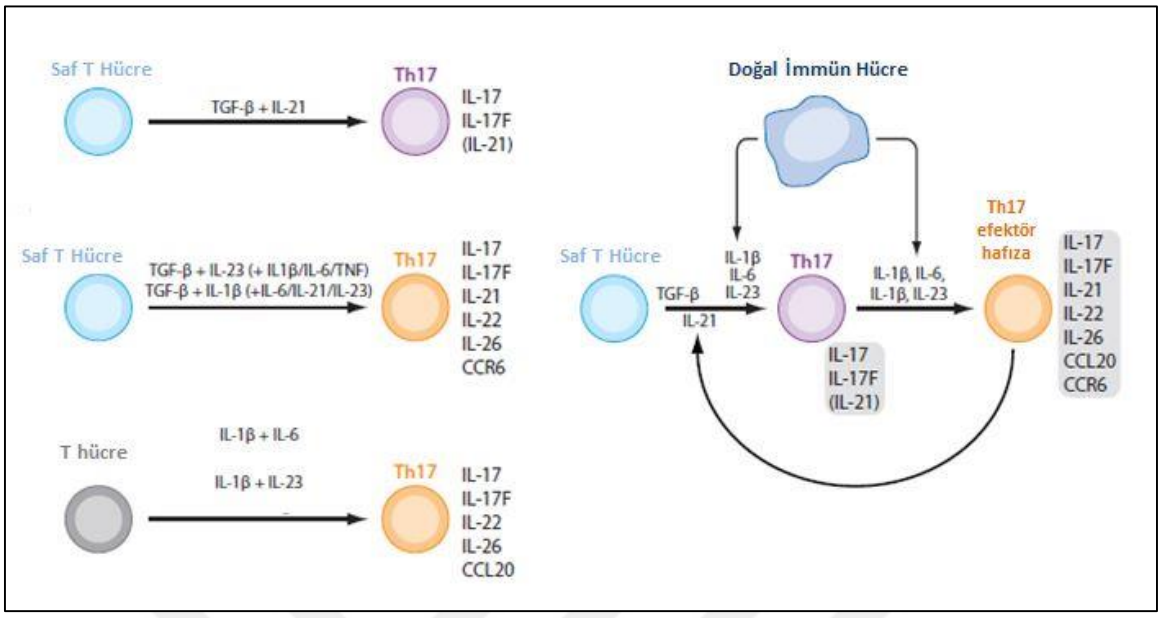
TGF-β ile birlikte İL-21 de Th17 hücre farklılaşmasında rol oynayan sitokinlerden biridir [204]. Aynı zamanda İL-21'in, Th17 hücre farklılaşmasında pozitif geri-besleme sitokini olabileceği de güncel bilgiler arasında yer almaktadır [198]. Ayrıca Th17 hücrelerinden kaynak alıp ortama salınan İL-21'in, İL-23 reseptör (İL-23R) ekspresyonunun artmasını sağladığı için, Th17 hücrelerin farklılaşma yolağında bir amplifikasyon sinyali olarak görev aldığı bildirilmiştir [205]. İL-23'ün ise tek başına Th17 hücre farklılaşmasında görev almamasına karşın Th17 fenotipinin stabilizasyonu ve sürdürülmesi açısından gerekli bir sitokin olduğu açıklanmıştır [198,206,207].

Th17 farklılaşmasındaki kritik aşamalardan biri de sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-3 (STAT3) vasıtasıyla indüklenen ROR-γt ekspresyonudur [208,209]**.** Bu ekspresyon ile Th17 hücre farklılaşması desteklenir. Ayrıca Th17 farklılaşması ROR-α ile de regüle edilir [210]. Th17'nin farklılaşma basamaklarındaki bu aşamalar Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Yardımcı T hücre farklılaşması için gerekli olan moleküller [210]

TGF-β ve İL-6'nın Treg farklılaşma mekanizmasında birbirlerine zıt etki gösterdikleri bildirilmiştir; buna göre TGF-β, saf T hücrelerinden Foxp3$^+$ Treg hücre farklılaşmasını indüklerken, İL-6 ise TGF-β'ya bağlı Foxp3$^+$ Treg hücre farklılaşmasını baskılar. Ancak ilginç bir şekilde TGF-β ile İL-6 birlikte RORγt vasıtasıyla Th17 transkripsiyonunu indükler [198].



Şekil 2.10. Th17 farklılaşması [211]

Th17 hücrelerinin enflamatuar ve otoimmün hastalıklarda hem koruyucu hem de yıkıcı bir rol oynadığı gösterilmiştir [212]. İlaveten Th17 hücreler enflamasyonu kontrol altına alabilmek adına tip 1 Treg hücrelerini başka bir Treg hücresi alt kümesine dönüştürebilir [199].

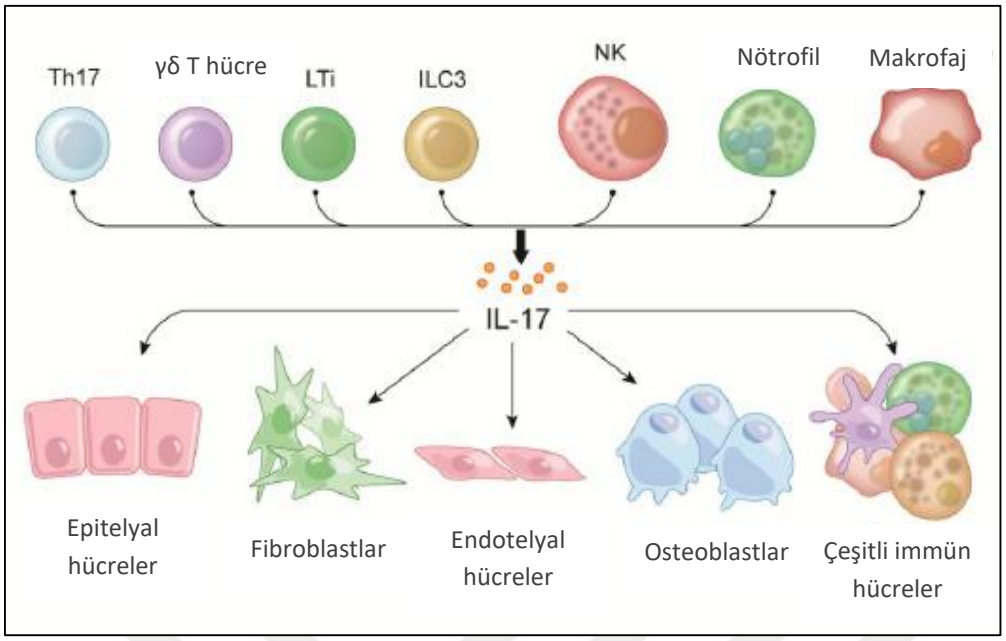
2.10. İnterlökin-17

İL-17, İL-17A-F aralığındaki farklı sitokinleri içeren bir sitokin ailesini tanımlar. İnterlökin-17 (İL-17) ailesi, hem akut hem de kronik enflamatuar yanıtlara katılan bir sitokin alt grubundan oluşur [21,213]. İL-17A, genellikle İL-17 olarak tanımlanır ve 1990'lı yıllarda tanımlanmıştır [213]. İnsan İL-17A gen ürünü, 15 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahip 150 amino asitlik bir proteindir ve 30-35 kDa glikoproteininin disülfit bağlı bir homodimeri olarak salgılanır [214]. İL-17B ile ilgili yeterli çalışma bulunmamasına rağmen, İL-17B ve İL-17B reseptörünün tümör gelişiminde rol aldığı bildirilmiştir [215]. Diğer İL-17 ailesi üyelerinden İL-17C, çoğunlukla epitel hücreleri tarafından eksprese edilir, literatürde pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar özellikleri ile de yer almaktadır. İL-17D ise İL-17B'ye homolog olan bir sitokin olarak açıklanmış, çoğunlukla pro-enflamatuar özellikleri bulunsa da bazı durumlarda anti-enflamatuar özellikleri de bildirilmiştir [216]. İL-17E ise aynı zamanda İL-25 olarak adlandırılmıştır. Bir yönüyle alerjik hastalıklara karşı anti-enflamatuar fonksiyonlar gösterse de, diğer yönüyle deri

hastalıklarında pro-enflamatuar özellikleri bulunmaktadır; bu farkın İL-17E'nin dokuya özgü etkilerinden kaynaklandığı bildirilmiştir [216,217] Son olarak İL-17F, İL-17A ile yüksek düzeyde sekans benzerliği göstermektedir ve sinyalleşme için İL-17A ile aynı reseptör kompleksini kullanır. İL-17F, İL-17A'ya oranla daha zayıf düzeyde etki göstermesine rağmen, aynı fonksiyonlara sahiptir [216].

Farklılaşan Th17 hücreleri, genel olarak İL-17'nin ana kaynağıdır. Ancak İL-17 bunun dışında pek çok farklı kaynaktan da stimüle edilebilir; akciğerler, bağırsak mukozası ve cilt gibi periferik dokulardaki doğal immün hücreler tarafından üretilebilir [19]. Bunlar, yüzeylerinde bir gama bir de delta glikoprotein zincirinden oluşan reseptöre sahip γδ T hücreler [218], lenfoid doku indükleyici hücreler (Lti), doğal lenfoid hücreler tip 3 (ILC3'ler) ve NK hücreleri içeren diğer hücresel kaynaklardır. İL-17'nin kaynakları Şekil 2.11'de gösterilmiştir.

Literatürde TGF-β'nın İL-17 üretimi için kritik öneme sahip olduğu bilgisi yer almaktadır. Ayrıca, TGF-β ile birlikte İL-23 ortamda bulunduğunda, TNF'in ortamdan uzaklaştırılmasının İL-17 üretiminde ufak bir etkisi olduğu; ancak İL-1β veya İL-6'nın uzaklaştırılmasının İL-17 üretiminde %50'nin üzerinde azalmaya neden olduğu da bildirilmiştir [20]. Ayrıca TGF-β + İL-6/İL-21 birlikte ortamda bulunduğunda, farklılaşmamış T hücrelerinden İL-17 salınımı da gerçekleşmektedir. Şaşırtıcı şekilde, enflamatuar koşullarda Treg hücreleri de İL-17 stimülasyonunda rol oynamaktadır [219]. Bu düzenleyici T hücrelerinden biri de düzenleyici Th17 (rTh17) hücresi olarak açıklanmıştır [25].

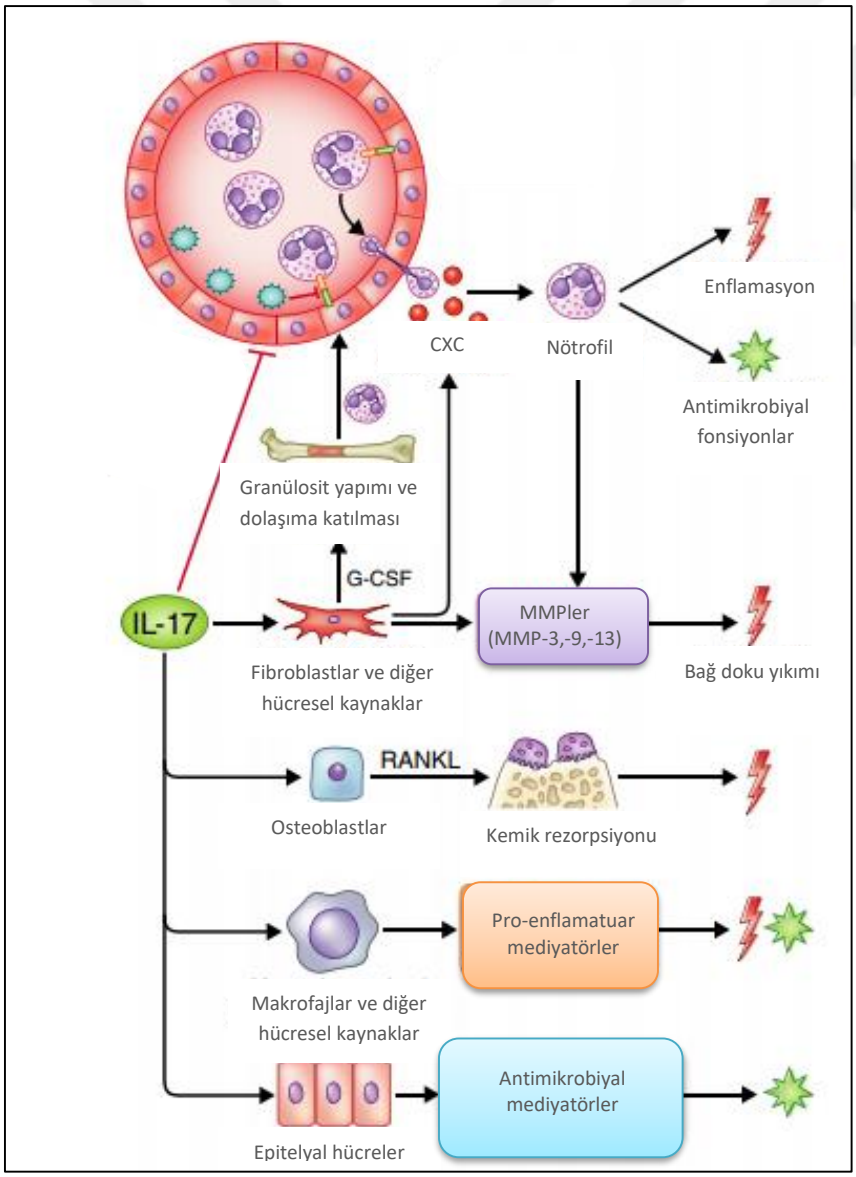


Şekil 2.11. İL-17'nin hücresel kaynakları ve hedefleri [220]

İL-17, epitelyal, endotel ve fibroblastik hücrelerden İL-6, İL-8, prostaglandin E2 (PGE2) ve granilosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi pro-enflamatuar mediatörlerin üretimini uyarır [21,214,221]. Çeşitli pro-enflamatuar mediatörlerin ve doku yıkıcı enzimlerin salgılanmasını indükleyen nükleer faktör kappa-B'nin (NF- κB) reseptör aktivatörünü aktive eder [222]. İL-17 osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu artırabilir ve osteoklastlarda RANK sinyalini aktive ederek osteoklastogenezi teşvik eder [23,223,224]. Nötrofiller gibi miyoloid hücreler, CXCL1, CXCL2 ve CXCL8 gibi kemokinlerin indüksiyonu vasıtasıyla enflame ya da yaralanmış dokuya çeker [22]. Ayrıca makrofajların, İL-17 uyarımı üzerine pro-enflamatuar sitokinler olan İL-1 ve TNF-α üretimini arttırdığı ve enflamatuar tepkileri daha da alevlendirdiği bildirilmektedir [225-228]. Bağ dokuda yıkım faktörleri olarak kabul edilen matriks MMP'lerin uyarılmasıyla birlikte bağ doku hasarında da rol oynamaktadır [229,230]. Lenfositler, dendritik hücreler ve monositler için kemoatraktanların üretimi de İL-17 tarafından indüklenir [231]. İL-17, hem insanlarda hem de farelerde, endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, osteoblastlar ve kondrositler gibi çeşitli izole edilmiş hücrelere etki eder. Bu da monositlerden pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini arttırır [232].

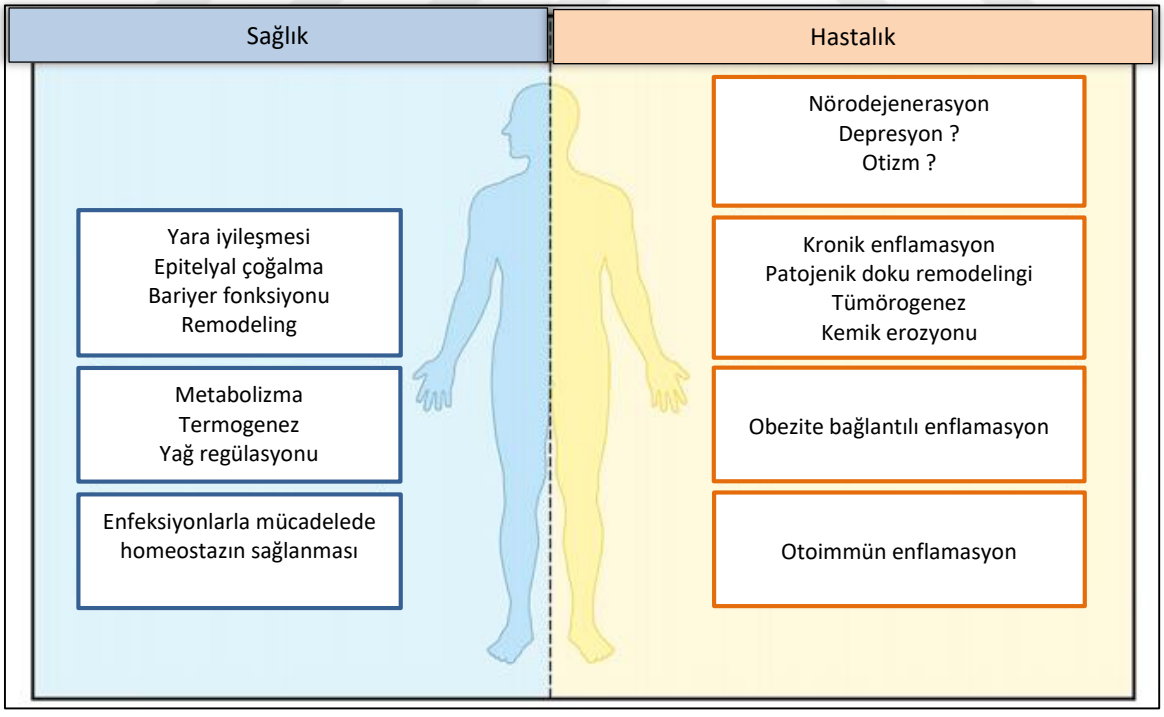
İL-17, periodontal hastalık patogenezinde önemli bir sitokin olarak tanımlanmıştır [233]. Periodontitiste özellikle enflamasyon ve antimikrobiyal fonksiyonları desteklemek için doğuştan gelen ve stromal immün hücrelere etki eder. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-

CSF) ve C-X-C motifi (CXC) kemokinlerin artmış fibroblast regülasyonu sayesinde, kemik iliği yapımını, nötrofil salınımını ve bunların periodonsiyuma kemotaktik alınımını düzenler. Ayrıca, MMP'ler ve RANKL üretimini uyararak periodonsiyumdaki hem bağ dokusunun hem de altta yatan kemiğin tahrip edilmesine neden olabilir. İL-17'nin aynı zamanda epitelyal hücre kaynaklı antimikrobiyal moleküllerin üretimini de başlattığı bildirilmiş olsa da, hastalık gelişimini desteklediği de ortaya konmuştur. Şekil 2.11'de gösterildiği gibi, İL-17'nin hem bağ doku hem de alveoler kemik üzerindeki enflamatuar fonksiyonları, antimikrobiyal özelliklerine göre daha ağır basmaktadır [25]. Ek olarak klinik araştırmalar, ortamdaki sitokinlerin karmaşıklığının enflamatuar hastalıklarda patojenik veya düzenleyici rol oynayabileceğini göstermektedir [25].



Şekil 2.12. İL 17' nin periodontal doku yıkımındaki rolü

Bununla birlikte son yıllarda İL-17'nin koruyucu özelliklerinden de bahsedilmektedir. İL-17'nin en belirgin koruyucu işlevi, cilt, bağırsak ve akciğer gibi bölgelerde patojenlere karşı koruyucu bir enflamatuar yanıt sağlamaktır [24]. İL-17, insan ağız boşluğu, gastrointestinal sistem ve üreme mukozasının ortak bir mikroorganizması olan *Candida Albicans*'a karşı antifungal bağışıklığın düzenlenmesi yoluyla korunmasında açık ve şaşırtıcı bir şekilde rol almaktadır [234]. Beta-defensin-2, S100 proteinleri ve kathelisidin dahil olmak üzere epitelyal ve diğer hücre tiplerinden antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarır. Bariyer yüzeylerinde mikrobiyal korumaya aracılık etmenin yanı sıra, İL-17'nin yaralanmadan sonra doku iyileşmesine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar da artmaktadır. İL-17 reseptör A eksikliği bulunan fareler, *Porphyromonas Gingivalis* kaynaklı bir periodontal hastalık modelinde, artmış kemik kaybı göstermektedir [235]. İlaveten periodontal doku homeostazı için önemli olduğu düşünülen bir işlem olan nötrofil göçünün düzenlenmesinde rol oynar [25]. İL-17 sinyal sonuçlarının yararlı veya zararlı olması, sadece üretilen İL-17'nin miktarına değil; aynı zamanda, İL-17 sinyallerinin cevap veren hücre içinde nasıl alındığı ve iletildiğine de bağlıdır [236]. İL-17'nin koruyucu fonksiyonları Şekil 2.13'te özetlenmiştir [236].

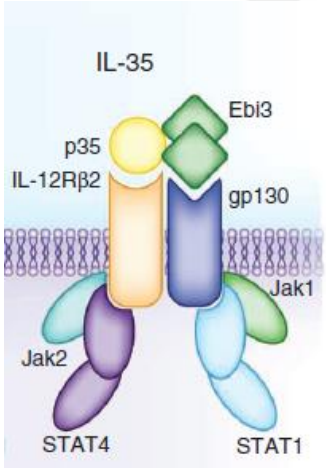


Şekil 2.13. İL-17'nin koruyucu ve patolojik fonksiyonları

2.11. İnterlökin-35

İL-35, ilk kez 2007 yılında keşfedilmiş; Epstein Barr virüsü tarafından uyarılmış gen 3 (Ebi3) ve İL-12'nin p35 alt birimlerinin kovalent bağı ile oluşturulmuş bir sitokindir [237,26]. İL-35; İL-12, İL-23 ve İL-27'nin de dahil olduğu bir dizi sitokini içeren İL-12 ailesinin üyesidir [26].

İL-12 ailesi yapısal olarak hem α, hem de β zinciri içeren heterodimerik yapıdadır [238]. İL-35 de yapısal olarak özel bir sitokindir. α zinciri p35, β zinciri Ebi3 ile eşleşerek İL-35'i oluşturur [237,26] . İL-35 sinyal iletimini gp130 ve İL-12Rb2 üzerinden gerçekleştirir. Ayrıca bu iki reseptör-zincir iletişimi dışında, gp130-gp130 ve İL-12Rb2–İL-12Rb2 homodimerlerini de sinyal iletimi için kullanır. Tüm bu sinyal iletimi ise STAT1 ve STAT4 üzerinden düzenlenir [239]. İL-35'in moleküler yapısı Şekil 2.14'te gösterilmiştir.

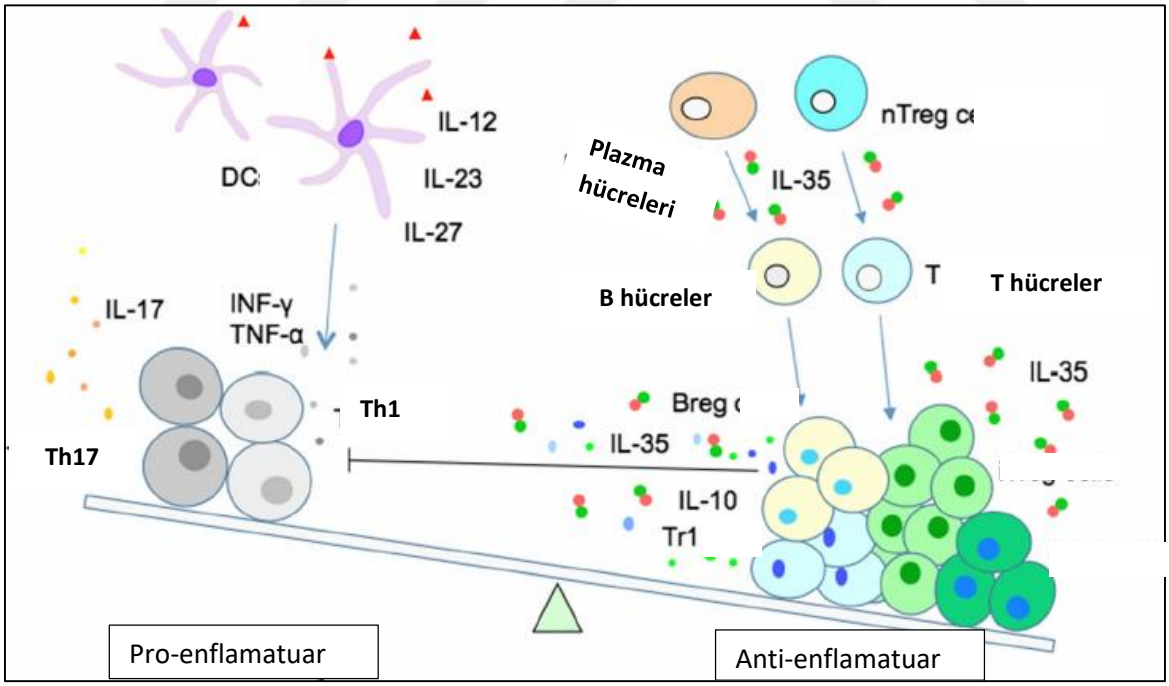


Şekil 2.14. İL-35' in yapısı [240]

İL-35'in kaynağının büyük oranda timus kaynaklı düzenleyici doğal T hücreleri (nTreg) ve periferik kaynaklı düzenleyici indüklenebilir T hücreleri (iTreg) olduğu bilinse de, belirli koşullar altında antijen sunucu hücreler tarafından da üretilebileceği bildirilmiştir [27] [28]. Bununla birlikte insan Treg hücrelerinin, farelerin aksine, saptanabilir seviyede İL-35 üretmediği de bildirilmiştir [241]. İL-35'in günümüzde bilinen diğer kaynakları aktive edilmiş dendritik hücreler ve düzenleyici B hücrelerdir [242,243]. İL-35'i kodlayan gen ayrıca, vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve pro-enflamatuar sitokinler ve lipopolisakaritler ile aktive edilmiş monositler tarafından da kopyalanır [244].

İL-35'in ciddi bir baskılama potansiyeli olan bir immünsupresör olduğu ve Th1 ile Th17'nin hücre döngüsünün G1 fazında etki ettiği bildirilmiştir [27,245-248]. Ayrıca immünsupresör özelliği ile otoimmün enflamasyonu inhibe edebilir [26,239]. İL-35, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ederek İL-17 üretimini baskılar ve bu nedenle Th17 ile ilişkili hastalıklarda koruyucu bir rol oynar [29,249]. İL-35'in Th17 kaynaklı pro-enflamatuar sitokinlerden biri olan İL-17 üzerine etkileri Şekil 2.15'te gösterilmiştir. İmmüniteyi baskılama özelliklerinin yanı sıra rekombinant İL-35 uygulamasının Th17 farklılaşmasını ve fonksiyonel özelliklerini azalttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [250,251].

Pek çok özelliğiyle kronik enflamasyonlar arasında sayılan periodontitis üzerine İL-35'in etkileri değerlendirildiğinde ise literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Örneğin İL-35 düzeylerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere oranla yüksek olarak bildirildiği çalışmalar literatürde yer almaktadır; bununla birlikte sağlıklı bireylerde anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle daha yüksek İL-35 düzeylerinin saptandığı da yazarlar tarafından bildirilmiştir [252-254].



Şekil 2.15. Enflamasyonda Th17 ve Treg dengesi [255]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesinde, '*Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun*' *19.10.2018* tarih ve *39709* sayılı kararı ile çalışmanın etik uygunluğu onaylandı. (EK-1)

Çalışmaya dahil edilecek birey sayısının kararlaştırılabilmesi için istatistiksel olarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın istatistiksel gücü %85 olarak kabul edilip, sigara içen periodontitisli grupta 20 birey, sigara içmeyen periodontitisli grupta 20 birey, periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda ise 18 birey olacak şekilde çalışmaya toplam 58 bireyin dahil edilmesi kararlaştırıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na Kasım 2018-Mart 2019 tarihleri arasında periodontal tedavi veya kontrol amacıyla başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler dahil edildi. Çalışma grupları, 20 sigara içen periodontitisli (Grup A), 20 sigara içmeyen periodontitisli (Grup B) ve 18 periodontal olarak sağlıklı birey (Grup K) olacak şekilde toplam 58 bireyden oluşturuldu.

3.1.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

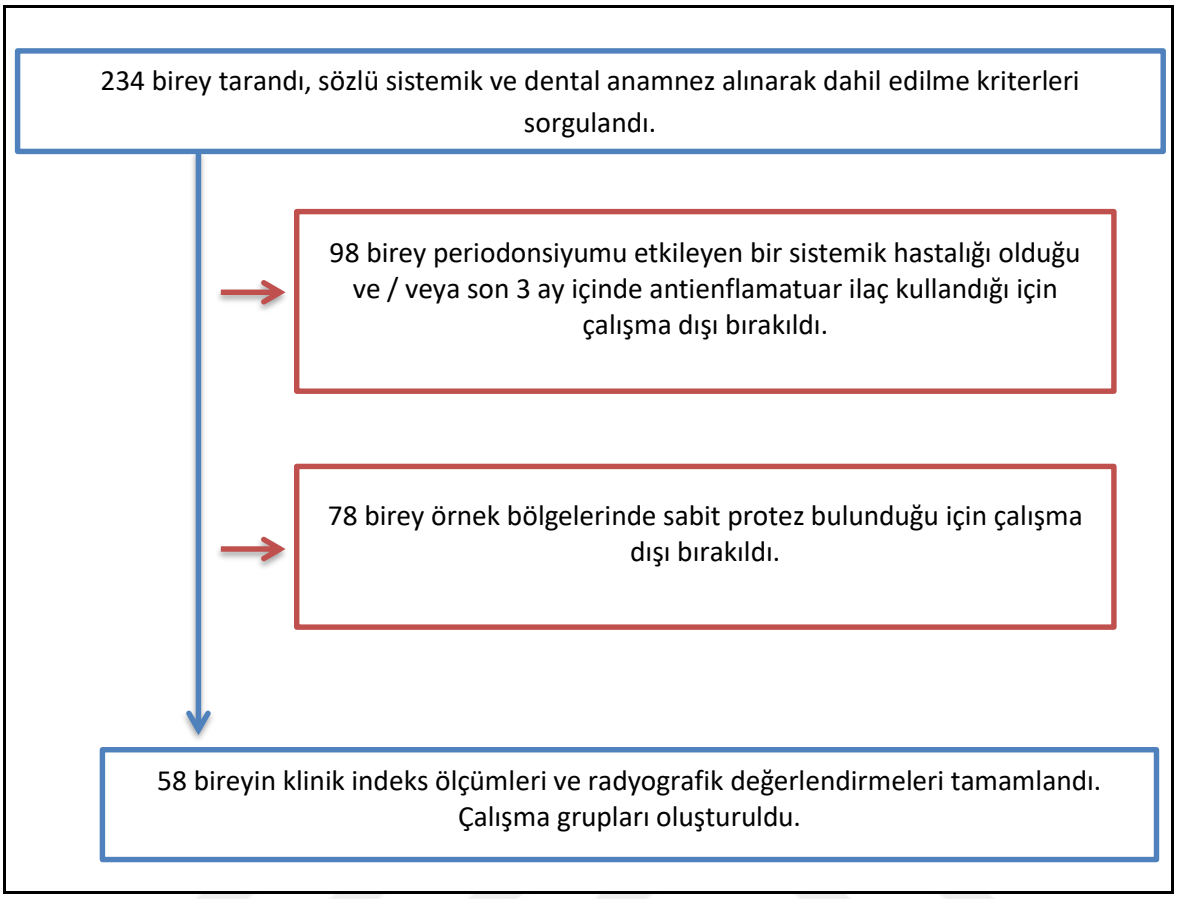
1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
2. 18 yaşın üzerinde olmak,
3. Sistemik olarak sağlıklı olmak,
4. 3. büyükazı dişler dışında ≥ 15 dişe sahip olmak,
5. Deney grubu için radyografik ve klinik olarak periodontitis teşhisi konulan hastalar (dişi çevreleyen bölgelerden en az 6'sında klinik ataşman kaybı, ≥5mm periodontal cep varlığı ve radyografik olarak gözlenen kemik kaybı),
6. Sigara içen grup için 3 yıldan uzun süredir günde 10 sigaradan fazla sigara kullanmak,
7. Sigara içmeyen grup için en az 3 yıldır sigara kullanmamış olmak olarak belirlendi.

3.1.2. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Periodontal durumu etkileyen herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmak,
2. Son 6 ayda periodontal tedavi görmüş olmak,
3. Son 3 ayda enflamatuar süreci etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmak,
4. Son 3 ay içinde lokal veya sistemik antibiyotik kullanmak,
5. Kadın hastalar için gebelik veya laktasyon döneminde bulunmak,
6. Düzenli olarak ağız gargarası kullanmak olarak belirlendi.

3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

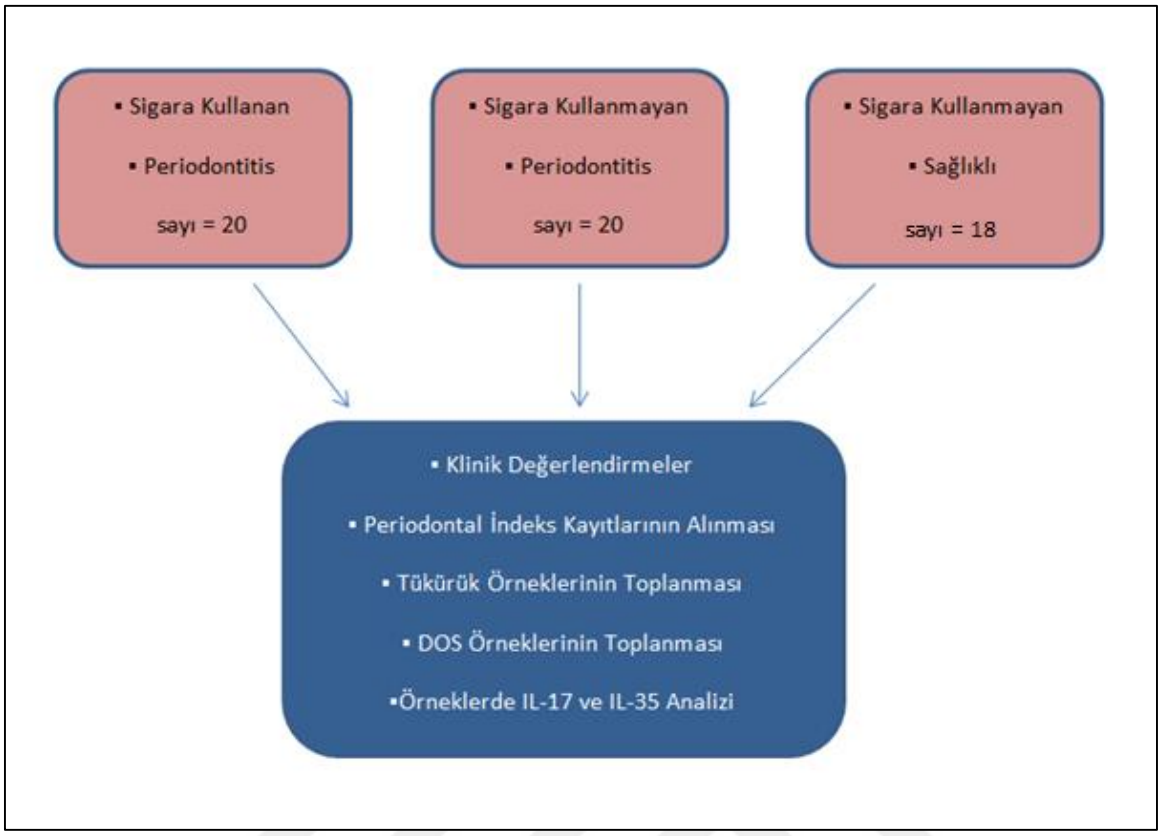
Çalışma için 234 birey tarandı, dahil edilme kriterlerine göre seçim yapılarak çalışmaya 58 birey dahil edildi. Çalışma grupları "2017 Dünya Çalıştayı"nda bildirilen periodontal hastalık sınıflaması baz alınarak; evrelerine göre evre 3 (ek diş kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitis; ≥5mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı ≤4 diş kaybı olması durumu) ve evre 4 (dentisyon kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitis; ≥5mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı ≥5 diş kaybı olması durumu) periodontitisli hastalar ve periodontal sağlık kriterlerini karşılayan bireylerden oluşturuldu. Buna göre, sigara kullanan periodontitisli 20 hasta Grup A, sigara kullanmayan periodontitisli 20 hasta Grup B ve sigara kullanmayan, periodontal olarak sağlıklı 18 birey ise Grup K olarak belirlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

3.3. Çalışma Planı

Çalışmaya dahil edilecek bireylere, çalışma öncesinde araştırmanın amacı, içeriği ve yöntemi anlatılıp, katılımları için yazılı onamları (EK-2) alındıktan sonra seçilen bireyler çalışmamıza dahil edildi ve araştırmaya başlandı. Bu doğrultuda oluşturulan çalışma planı Şekil 3.2'de yer almaktadır.



Şekil 3.2. Çalışma şeması

Çalışmaya katılacak tüm bireylerin detaylı periodontal ölçümleri kaydedildi. Tüm bireylerin genel sistemik durumu detaylı olarak sorgulandı ve sistemik anamnez kayıtları oluşturuldu (EK-3).

Hastaların periodontal hastalık, tedavi geçmişi ve bireysel ağız hijyeni uygulamaları yönünden değerlendirebilmesi açısından en son diş hekimi kontrolü, en son periodontal tedavi tarihi, diş fırçalama sıklığı, arayüz temizliği araçları kullanım sıklığı öğrenildi.

Araştırmaya katılacak bireylerin sigara kullanım durumları sözlü anamnezde tespit edilip; kullanım varsa miktarı kaydedildi.

Araştırmaya katılan bireylerin detaylı periodontal ölçümleri, aşağıdaki periodontal indeksler kaydedilerek gerçekleştirildi (EK-4):

- Plak indeksi (Pİ) [256]
- Gingival indeks (Gİ) [257]
- Sondlanabilen cep derinliği (CD)

- Sondlamada kanama indeksi (SKİ) [258]
- Klinik ataşman seviyesi (KAS).

Çalışmada tüm ölçümler tek bir araştırmacı tarafından (EST) kaydedildi. Araştırıcı kalibrasyonu için 20 bölgeye ait ölçümler, çalışmaya başlamadan önce 24 saat arayla iki kez tekrarlandı. Ölçümler arasındaki farklılıkların %95'i 1 mm'yi geçmeyecek düzeyde olduğunda, kalibrasyon kabul edildi.

3.4. Klinik İndeksler ve Ölçümler

Çalışmada yer alan bireylerin 3. büyükazı dişler dışındaki tüm dişlerinin 4 yüzeyinden (mesial, bukkal/labial, distal, lingual/palatinal) Williams periodontal sondu (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Vilage, IL, ABD) kullanılarak plak indeksi (Pİ) [256], gingival indeks (Gİ) [257], sondlanabilen cep derinliği (CD), sondlamada kanama indeksi (SKİ) [258] ve klinik ataşman seviyesi (KAS) kaydedildi. Alınan indeksler sonrasında ortalama değerler elde edildi. Ölçümler sırasında kanama olabileceği için tükürük ve DOS örnekleri toplama işlemleri, klinik indeksler alındıktan 1 gün sonra yapıldı.

3.4.1. Plak indeks

Serbest dişetinin marjini boyunca yer alan plağın miktarının ölçülmesi yoluyla bireylerin oral hijyen durumunu tespit etmek amacıyla kullanıldı. Bu indekse göre skorlamalar Çizelge 3.1.'deki kriterler göz önünde bulundurularak yapıldı.

Çizelge 3.1. Silness ve Löe'nin plak indeks skorları [256]

0	Dişetine komşu bölgede plak gözlenmemektedir.
1	Serbest dişeti kenarında ve komşu bölgede biyofilm şeklinde plak varlığı bulunmaktadır.
2	Dişeti cebinde, kenarında ve/veya komşu diş yüzeyinde çıplak gözle de görülebilen orta derecede eklenti bulunmaktadır.
3	Dişeti cebinde, kenarında ve/veya komşu diş yüzeyinde bol miktarda yumuşak eklenti bulunmaktadır.

$$\text{Ortalama Pİ} = \frac{\text{Tüm yüzeylerin Pİ toplamı}}{\text{Diş Sayısı x 4}}$$

3.4.2. Gingival indeks

Bireylerin serbest dişeti marjinindeki enflamasyon düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı. Bu indekse göre skorlamalar Çizelge 3.2.'deki kriterler göz önünde bulundurularak yapıldı.

Çizelge 3.2. Löe ve Silness'in gingival indeks skorları [257]

0	Dişeti sağlıklı, enflamasyon gözlenmemektedir.
1	Dişetinde hafif enflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem vardır; sondla temas sonrası kanama gözlenmemektedir.
2	Dişetinde orta derecede enflamasyon, hiperemi ve ödem vardır; sondla temas sonrası kanama gözlenir.
3	Dişetinde ileri derecede enflamasyon, hiperemi ve ödem vardır; spontan kanama eğilimi bulunmaktadır.

$$\text{Ortalama Gİ} = \frac{\text{Tüm yüzeylerin Gİ toplamı}}{\text{Diş Sayısı x 4}}$$

3.4.3. Sondlanabilen cep derinliği

Periodontal sond dişin uzun aksına paralel tutulup, en fazla 20-25 g (0.20–0.25 N) kuvvet olacak şekilde oluk-cep içerisine yerleştirilerek; dişeti kenarından dişeti oluğu-cebi tabanına kadar olan mesafenin mm olarak ölçümü yapıldı.

$$\text{Ortalama CD} = \frac{\text{Tüm yüzeylerin CD toplamı}}{\text{Diş sayısı x 4}}$$

3.4.4. Sondlamada kanama indeksi

Periodontal cebin sondlanmasını takiben 10-15 saniye içinde dişeti cebi kenarında oluşan kanamaya göre var ya da yok olarak kaydedildi. Ortalama sondlamada kanama indeksi, % olarak aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Ortalama SKİ} = \frac{\text{Tüm SKİ (+) olan yüzeylerin toplamı x 100}}{\text{Diş sayısı x 4}}$$

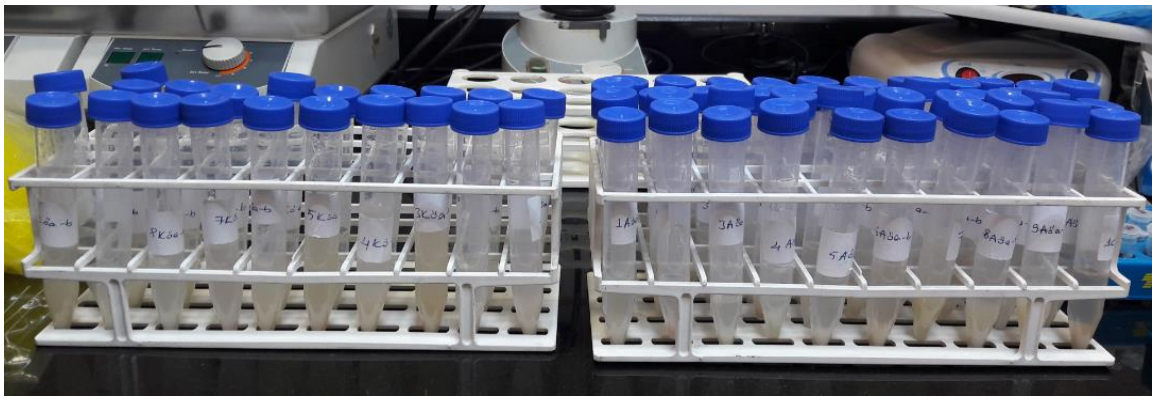
3.4.5. Klinik ataşman seviyesi

Her bir dişin mine-sement sınırı ile sulkus tabanı arasındaki mesafe olarak, mm birimiyle ölçüldü.

3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Tükürük örneklerinin toplanması için sabah saatlerine randevu organize edildi. Bireyler uymaları gereken kurallar konusunda bilgilendirildi. Uyarılmamış tükürüğün elde edilebilmesi için örneklemeden önceki 2 saat içinde, herhangi bir sıvının ve besin maddesinin tüketilmemesi, ağız gargarası kullanılmaması, sakız çiğnenmemesi ve ağız çalkalanmaması konusunda bireyler uyarıldı. Örnekler, bireylerin ağızlarını su ile çalkalayıp tükürmesini takiben, kapaklı polipropilen tüplere (5 dakika süreyle) toplandı (Resim 3.1). Örneklerin içinde yabancı madde (kan, besin artığı vb.) tespit edilmesi durumunda, örnekleme tekrar edildi.

Tükürük örnekleri analiz edilinceye kadar -30°C'de saklandı.



Resim 3.1. Tükürük örneklerini içeren tüpler

3.6. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

Tükürük kontaminasyonunun engellenmesi amacıyla örneklerin toplanacağı dişler pamuk rulolarla yanak ve dudaktan izole edildi, diş yüzeylerinin plak içermemesine dikkat edilerek 10 sn. süre ile hava spreyi ile kurutuldu. DOS örnekleri, standardize filtre kağıt şeritleri (Periopaper® Oraflow Inc. New York, USA) cep içerisine direnç hissedilen

noktaya kadar yerleştirilip 30 sn. bekletilerek elde edildi (Resim 3.2). Tükürük ve kan ile kontamine olan filtre kağıtları değerlendirme dışı bırakıldı.

DOS örnekleri, üzerinde protetik ve konservatif restorasyon bulunmayan dişlerin mesial ve distal yüzeylerinden, her birey için 8'er kağıt şerit olacak şekilde toplandı. Örneklerin toplanması için periodontitisli gruplarda cep derinliği ≥5 mm olan yüzeyler ve tüm gruplarda tükürük izolasyonunun sağlanabilmesi için mümkün olduğunca anterior bölgeler tercih edildi.

Örneklerin toplanması öncesi her birey için, her biri 4'er tane kağıt şerit içeren 2'şer polipropilen tüp hasta kodu ile işaretlendi ve laboratuvar terazisi (XS205 DualRange, Mettler Toledo, ABD) ile tartıldı. Tartımların sonucu miligram (mg) olarak elde edildi. Bu tartımlar örneklerin toplanmasını takiben, DOS içeren kağıt şeritlerin içinde bulunduğu polipropilen tüplerin yeniden tartılması ile tekrarlandı. Böylece DOS miktarı her birey için mg olarak saptandı. Her bireye ait DOS hacmi, DOS ağırlığına eşit kabul edilerek µl birimine çevrildi.

DOS örnekleri analiz edilinceye kadar -30°C'de saklandı.



Resim 3.2. DOS örneklerinin toplanması

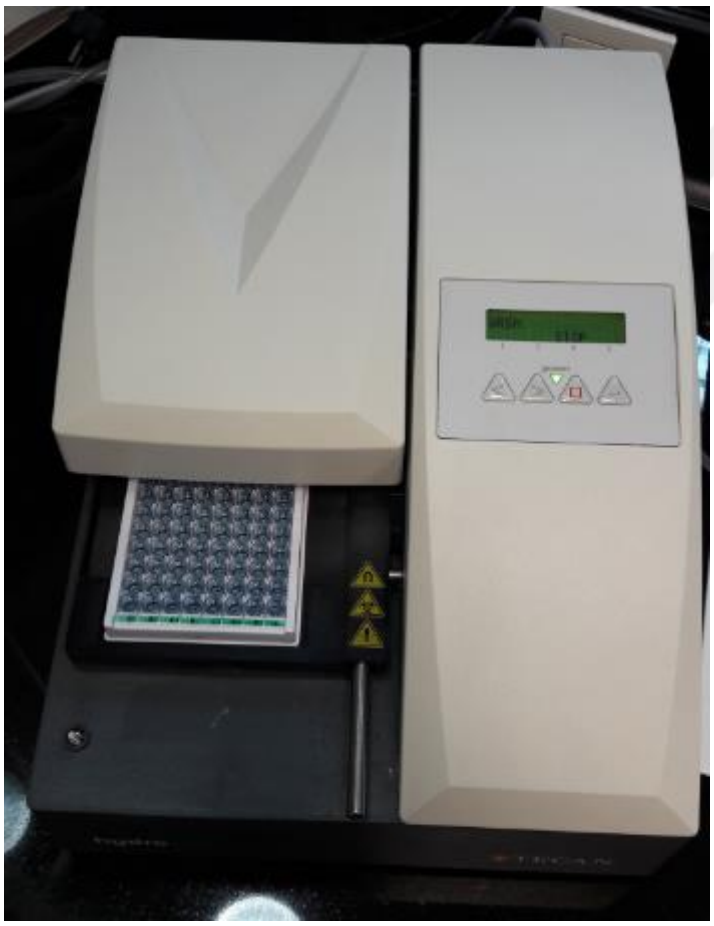
Örneklerin toplanmasını takiben tüm bireyler oral hijyen konusunda bilgilendirildi; arayüz fırçaları ve gerekli olduğu durumlarda dişipi kullanımı ile birlikte Roll fırçalama tekniği anlatıldı. Yumuşak başlıklı ve sık kıl demetli diş fırçası önerildi; periodontal tedavileri planlandı.

3.7. Tükürük Örneklerinin Değerlendirilmesi

Tükürük örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarında aşağıdaki sıralama izlenerek değerlendirildi:

1. Örnekler oda sıcaklığında çözülünceye kadar bekletildi.
2. Tükürük örneklerinin tamamen homojenize olabilmesi için her bir örnek 30 saniye vortekslenerek (Reax control, Heidolph Instruments, Almanya) yaklaşık 500 ml olacak şekilde hasta kodları işaretlenmiş ependorf tüplerine aktarıldı.
3. Mikrosantrifüj cihazı (Eppendorf AG, 5415D Centrifuge, Hamburg, Almanya) kullanılarak eppendorf tüpleri 800 g (2900 rpm)'de 10 dakika santrifüje edildi.
4. Kitler oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi.
5. Üretici firma talimatlarına göre (Bioassay Technology Laboratory IL-17 ve IL-35 ELISA kiti, Shanghai Korain Biotech Co., Şanghay, Çin; İL-17 ELISA kiti hassasiyet düzeyi=2,38 ng/L, İL-35 ELISA kiti hassasiyet düzeyi=0,047 ng/ml) her iki sitokin için de ELISA kitleri standart solüsyonları seri dilüsyon ile hazırlandı.
6. Örnekler her örnek çift kuyucuk çalışılacak şekilde üretici firma talimatlarına göre 40 µl hacminde mikrokuyucuklara aktarıldı.
7. Standart kuyucuklar dışındaki tüm örneklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µl sitokinlere ait antibodiler konuldu. Daha sonra boş standart hariç tüm kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu ilave edildi.
8. Solüsyonların iyice karışması sağlandıktan sonra plaklar kapatıcı yapışkan bir bant ile örtüldü ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
9. Plaklar inkübasyon sonrası yıkayıcı solüsyon ile otomatik yıkayıcıda (HydroFlex™ ELISA configuration, Tecan Trading AG, İsviçre) 5 kez yıkandı (Resim 3.3) ve kağıt havlular ile kurutuldu.
10. Tüm kuyucuklara önce 50 µl substrat A solüsyonu, sonrasında 50 µl substrat B solüsyonu ilave edildi; plaklar tekrar bant ile kapatılıp, karanlık ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

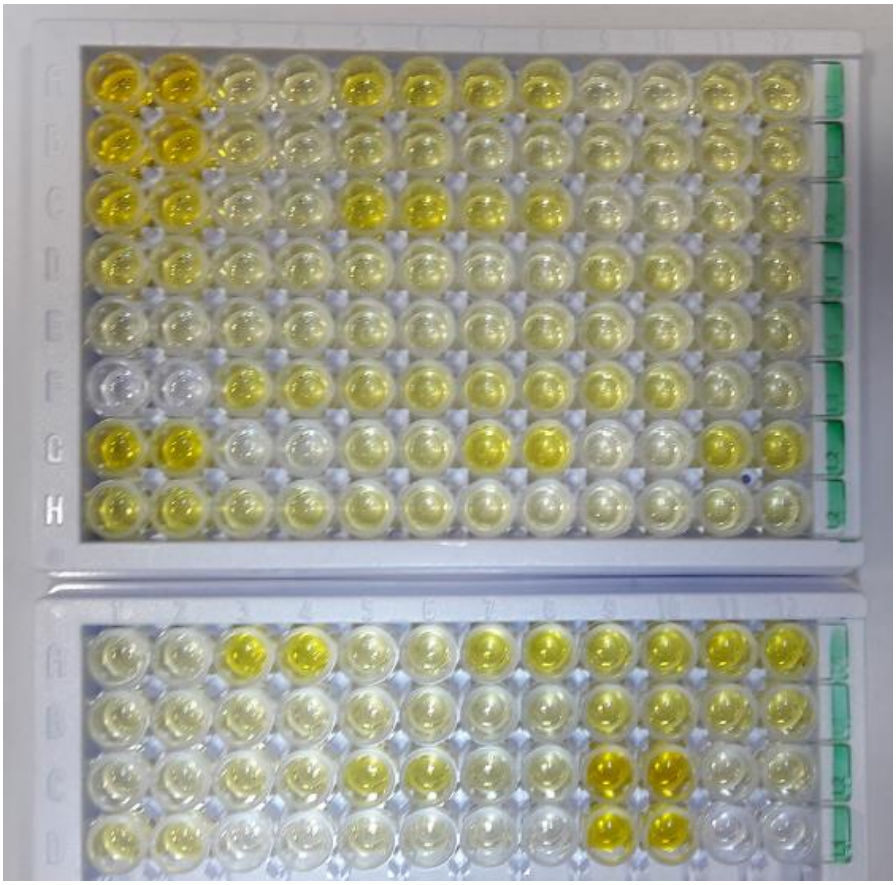
11. İnkübasyon sonrası tüm kuyucuklara 50 µl sonlandırıcı solüsyon eklenerek reaksiyona son verildi ve kuyucuklardaki mavi rengin hızla sarıya dönüştüğü gözlendi (Resim 3.4a-b).
12. Plaklardaki kuyucukların optik densiteleri, mikroplak okuyucu (Synergy HT, Biotek Instruments, ABD) ile 450 nm'de elde edildi.
13. Örneklere ait verilerin ortalaması alınarak, güvenilir değerler elde edildi.
14. www.elisaanalysis.com sitesinde değerler doldurularak, her plak için 4-parametrik lojistik regresyon algoritmasıyla (tüm plaklar için R^2>0,99 ; Regresyon formülü: $y=d+(a-d)/[1+(x/c)^b]$ sonuçlar hesaplandı.



Resim 3.3. Plakların yıkanması



(a)



(b)

Resim 3.4. a: Sonlandırıcı solüsyon eklenmeden önce plak görünümü, b: Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra plak görünümü

Tükürük örneklerinin ELISA değerlendirmelerini takiben elde edilen sonuçlar incelendiğinde, sigara içen periodontitisli bireylerin dahil edildiği A grubunda bir

katılımcının tükürük İL-17 düzeyinin, tespit edilebilen seviyenin altında bulunduğu saptandı. Bu nedenle çalışma grupları A grubunda 19, B grubunda 20, K grubunda ise 18 kişi olacak şekilde güncellenerek, çalışmaya 57 katılımcı ile devam edildi.

3.8. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Hazırlanması ve Değerlendirilmesi

1. -30°C de saklanan örnekler, çözülebilmesi için 1 gece +4°C de bekletildi.
2. DOS içeren striplerin içinde bulunduğu ependorf tüplerinin her birine 300 µl PBS (fosfat tamponlu salin) solüsyon eklenip, 3'er dakika vortekslendi.
3. 1 saat oda sıcaklığında bekletilerek, 1 gece daha beklemek üzere +4°C ye kaldırıldı.
4. Ertesi gün tüm örnekler 800 g (2900 rpm)'de 10 dakika santrifüje edildi.
5. Kitler oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi.
6. Üretici firma talimatlarına göre (Bioassay Technology Laboratory IL-17 ve IL-35 ELISA kiti, Shanghai Korain Biotech Co., Şanghay, Çin; IL-17 ELISA kiti hassasiyet düzeyi=2,38 ng/L, IL-35 ELISA kiti hassasiyet düzeyi=0,047 ng/ml) her iki sitokin için de ELISA kitleri standart solüsyonları seri dilüsyon ile hazırlandı.
7. Örnekler her örnek çift kuyucuk çalışılacak şekilde üretici firma talimatlarına göre 40 µl hacminde mikrokuyucuklara aktarıldı.
8. Standart kuyucuklar dışındaki tüm örneklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µl sitokinlere ait antibodiler konuldu. Daha sonra boş standart hariç tüm kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu ilave edildi.
9. Solüsyonların iyice karışması sağlandıktan sonra plaklar kapatıcı yapışkan bir bant ile örtüldü ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
10. Plaklar inkübasyon sonrası yıkayıcı solüsyon ile otomatik yıkayıcıda (HydroFlex™ ELISA configuration, Tecan Trading AG, İsviçre) 5 kez yıkandı ve kağıt havlular ile kurutuldu.
11. Tüm kuyucuklara önce 50 µl substrat A solüsyonu, sonrasında 50 µl substrat B solüsyonu ilave edildi; plaklar tekrar bant ile kapatılıp, karanlık ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
12. İnkübasyon sonrası tüm kuyucuklara 50 µl sonlandırıcı solüsyon eklenerek reaksiyona son verildi ve kuyucuklardaki mavi rengin hızla sarıya dönüştüğü gözlendi.
13. Plaklardaki kuyucukların optik densiteleri, mikroplak okuyucu (Synergy HT, Biotek Instruments, ABD) ile 450 nm'de elde edildi.
14. Örneklere ait verilerin ortalaması alınarak, güvenilir değerler elde edildi.

15. www.elisaanalysis.com sitesinde değerler doldurularak, her plak için 4-parametrik lojistik regresyon algoritmasıyla (tüm plaklar için R^2>0,99 ; Regresyon formülü: $y=d+(a-d)/[1+(x/c)^b]$ sonuçlar hesaplandı.
16. DOS sitokin konsantrasyonları için Konsantrasyon = (ELISA konsantrasyonu x 300µl) / (DOS volümü x 40µl) formülü ile; IL-17 için pg/ml, IL-35 için ise pg/µl birimi olarak elde edildi.
17. DOS sitokin total miktarları için ise Total = Konsantrasyon x DOS hacmi formülü ile, iki sitokin için de pg birimi olarak elde edildi.

3.9. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median (minimum-maksimum) değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Çalışma gruplarının sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılması varyansların homojen olması durumunda tek yönlü varyans analizi ile, varyansların homojen olmaması durumunda ise Welch ANOVA ile yapıldı. Bu testlerde farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Tukey veya Games Howell testi ile yapıldı. Parametrik test varsayımlarının karşılanmaması durumunda gruplar sayısal değişkenler bakımından Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalar ise Siegel Castellan testi ile yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya, sigara içen periodontitisli 19 birey (Grup A), sigara kullanmayan periodontitisli 20 birey (Grup B), sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı 18 birey (Grup K) katıldı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p>0,05) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Çalışmaya katılan bireylere ait demografik bulgular

	A (sayı:19) Ort ±SS	B (sayı:20) Ort ±SS	K (sayı:18) Ort ±SS	p
Yaş (Yıl)	44,3±9,6	46±9,74	42,9±12,8	0,674[a]
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	6/13	7/13	9/9	0,474[b]

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu
B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup
a: Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), b: Ki kare testi

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmada yer alan A grubundaki hastaların sigara kullanım miktarı günde ortalama 18,2 adet olarak belirlendi. Diğer gruplarda ise sigara kullanan birey bulunmamaktaydı. A grubunda arayüz temizliği yapan hasta tespit edilmemesine rağmen, B (0,05) ve K (0,83) gruplarında değişen sıklıklarda arayüz temizliği yapıldığı tespit edildi. Hastaların diş fırçalama sıklığı değerlendirildiğinde K grubunun A grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenirken, diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır.

Çizelge 4.2. Çalışmaya katılan bireylere ait diş fırçalama sıklığı bilgileri

	A (sayı:19) Ort ±SS	B (sayı:20) Ort ±SS	K (sayı:18) Ort ±SS	P[(a)]		
				A-B	A-K	B-K
Diş Fırçalama Sıklığı/Gün	1,15±0,6	1,55±0,94	1,72±0,46	0,235	0,011*	1,0

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu
B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup
p<0,05; a: Kruskal Wallis testi

4.2.1. Tüm ağız klinik periodontal bulgular

Gruplara ait Pİ, Gİ, CD, SKİ ve KAS verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunduğu tespit edildi (p:0,000). Kaydedilen tüm indeksler K grubunda, hem A hem de B grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,001). A grubu ile B grubu karşılaştırıldığında ise sıralanan ölçütlerden sadece Gİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Buna göre A grubu Gİ ölçümü, B grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu (p:0,022). Pİ, CD ve KAS sonuçları A grubunda B grubuna oranla daha yüksek tespit edilirken, SKİ sonuçları ise B grubunda A grubuna oranla daha yüksek belirlendi; ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Çalışmaya katılan bireylere ait tüm ağız klinik bulgular

	A (sayı:19) Ort±SS	B (sayı:20) Ort±SS	K (sayı:18) Ort±SS	p		
				A-B	A-K	B-K
Plak İndeks	2,54±0,39	2,32±0,34	0,47±0,18	0,457[a]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
Gingival İndeks	1,35±0,27	1,77±0,19	0,47±0,17	0,022*[(a)]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
Sondlanabilen Cep Derinliği (mm)	3,8±0,58	3,36±0,4	2,08±0,19	0,264[a]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
Sondlamada Kanama İndeksi (%)	68,57±19,57	77,65±19,63	5,1±1,96	0,89[a]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
Klinik Ataşman Seviyesi (mm)	2,74±1,52	1,85±1,01	0,04±0,18	0,102[b]	<0,001*[(b)]	<0,001*[(b)]

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu
B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup
DOS: Dişeti oluğu sıvısı
*: p<0,05; a: Kruskal Wallis testi, b: Welch ANOVA

4.2.2. Örnek bölgelerine ait klinik periodontal bulgular ve dişeti oluğu sıvısı volümü

Gruplara ait DOS örneklerinin toplandığı bölgelerin Pİ, Gİ, CD, SKİ, KAS ve DOS volümü miktarı verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunduğu tespit edildi (p:0,000). Kaydedilen tüm indeksler ve DOS volümü miktarı, K grubunda hem A, hem de B grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde düşük bulundu (p<0,001). A grubu ile B grubu karşılaştırıldığında ise sıralanan ölçütlerden sadece Gİ (p: 0,009) ve DOS volümü (p: 0,002) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptandı. Buna göre Gİ ve DOS volümü ölçümlerinde A grubunda B grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu. Pİ,CD, ve KAS sonuçları A grubunda B grubuna oranla daha yüksek ve SKİ B grubunda A grubundan daha yüksek tespit edildi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Çalışmaya katılan bireylere ait örnek bölgeleri klinik bulguları

	A (sayı:19) Ort±SS	B (sayı:20) Ort±SS	K (sayı:18) Ort±SS	P		
				A-B	A-K	B-K
Plak İndeks	2,53±0,4	2,45±0,32	0,13±0,14	1,0[a]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
Gingival İndeks	1,26±0,28	1,81±0,23	0,15±0,12	0,009*[(a)]	<0,001*[(a)]	0,001*[(a)]
Sondlanabilen Cep Derinliği (mm)	4,21±0,77	3,68±0,59	2,0±0,15	0,149[a]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
Sondlamada Kanama İndeksi (%)	69,68±20,48	84,4±14,73	0,5±1,29	0,35[a]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
Klinik Ataşman Seviyesi (mm)	3,22±1,49	2,76±1,3	0,0±0,0	1,0[b]	<0,001*[(b)]	<0,001*[(b)]
DOS Volüm (µl)	3,74±1,67	5,82±185	2,45±0,42	0,002*[(b)]	0,011*[(b)]	<0,001*[(b)]

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; DOS: Dişeti oluğu sıvısı
*: p<0,05; a: Kruskal Wallis testi, b: Welch ANOVA

4.3. Laboratuvar Bulguları

Çalışma gruplarına ait DOS İL-17 ve İL-35 total ve konsantrasyon değerleri ile tükürük İL-17 ve İL-35 değerleri ve gruplara ait karşılaştırmalar Çizelge 4.5'te yer almaktadır.

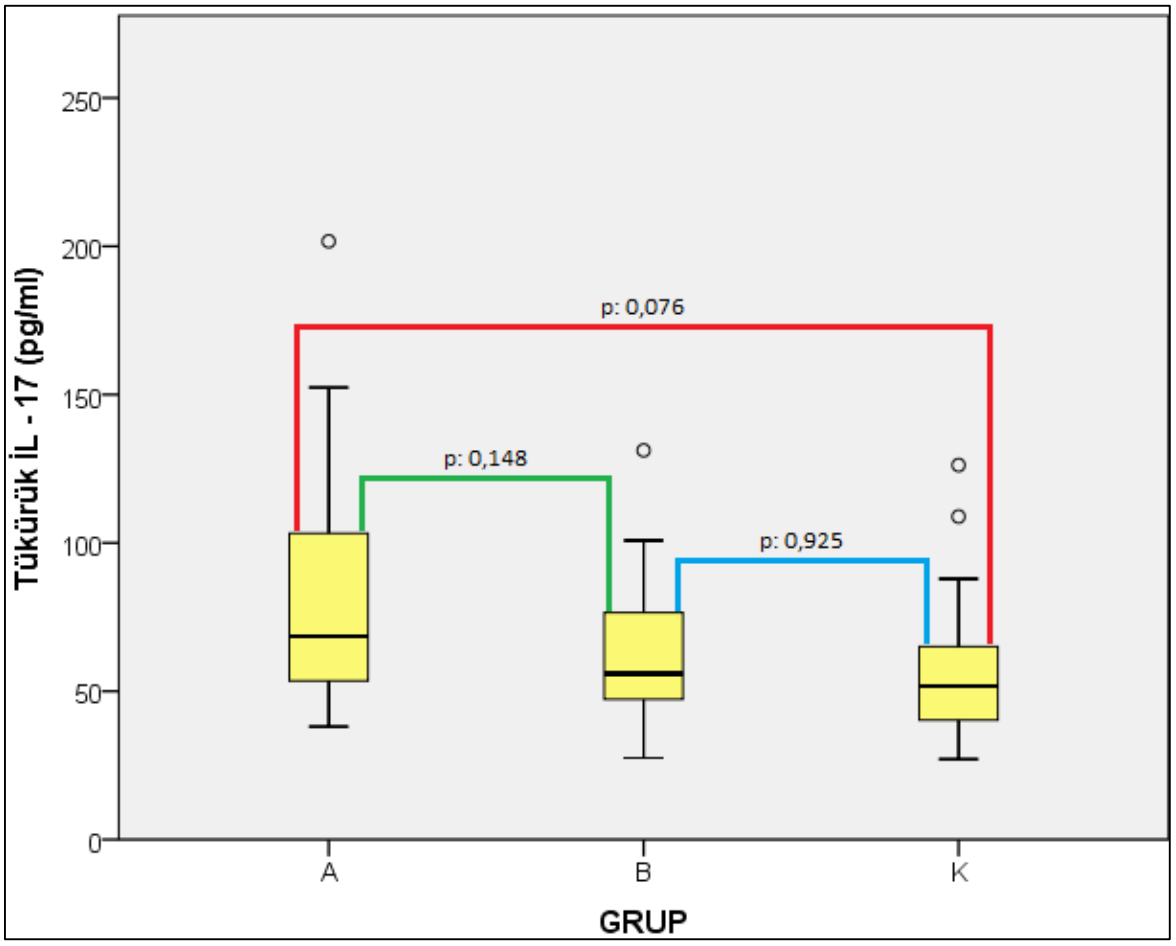
Çizelge 4.5. Çalışmaya katılan bireylere ait laboratuvar bulguları

	A (sayı:19) Ort±SS	B (sayı:20) Ort±SS	K (sayı:18) Ort±SS	p		
				A-B	A-K	B-K
Tükürük İL-17 (pg/ml)	83,08±42,92	63,34±24,43	59,39±26,81	0,148[a]	0,076[a]	0,925[a]
Tükürük İL-35 (pg/µl)	3,25±2,44	2,37±1,17	1,93±1,58	0,292[a]	0,077[a]	0,735[a]
DOS İL-17 Total (pg)	0,41±0,029	0,44± 0,065	0,32± 0,035	0,087[(a)]	<0,001*[(a)]	<0,001*[(a)]
DOS İL-35 Total (pg)	13,36± 0,74	15,01± 2,57	12,41± 1,00	0,01*[(a)]	0,209[a]	<0,001*[(a)]
DOS İL-17 Konsantrasyon (pg/ml)	131,37±52,76	84,46±28,92	136,94±32,78	0,005*[(b)]	0,921[b]	<0,001*[(b)]
DOS İL-35 Konsantrasyon (pg/µl)	4,24±1,76	2,83±0,96	5,23±1,19	0,013*[(b)]	0,129[b]	<0,001*[(b)]

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin, DOS: Dişeti oluğu sıvısı
*: p<0,05; a: Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), b: Welch ANOVA

4.3.1. Tükürük İL-17 ve İL-35 düzeyleri

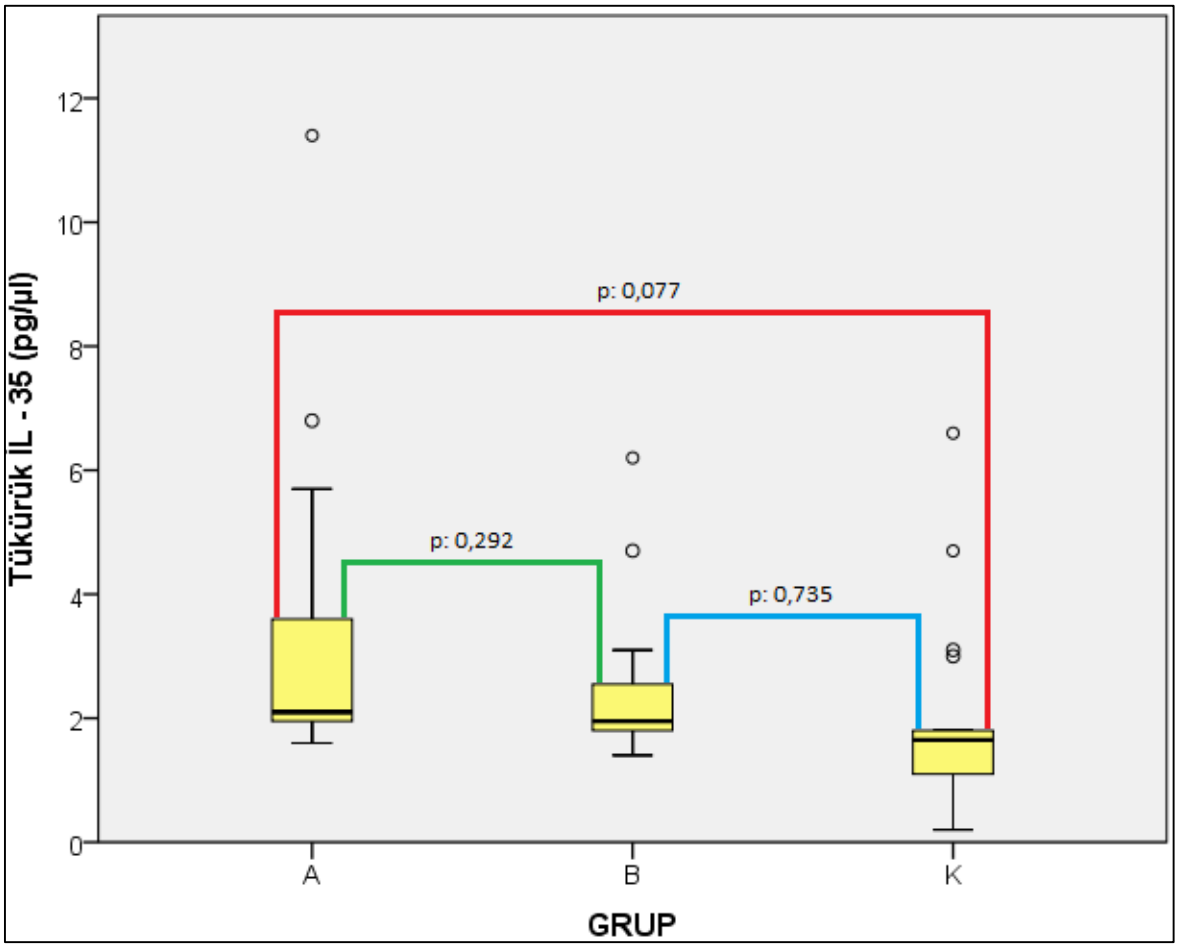
ELISA sonuçlarına göre tükürük İL-17 değerinin en yüksek tespit edildiği grup A grubu iken, bu grubu sırasıyla B ve K gruplarının takip ettiği saptandı. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Tükürük İL-17 seviyelerinin gruplara göre dağılımı

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin
*: p<0,05, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Tükürük İL-35 değerinin en yüksek tespit edildiği grup aynı şekilde A grubu iken, bu grubu sırasıyla B ve K gruplarının takip ettiği saptandı. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Şekil 4.2).



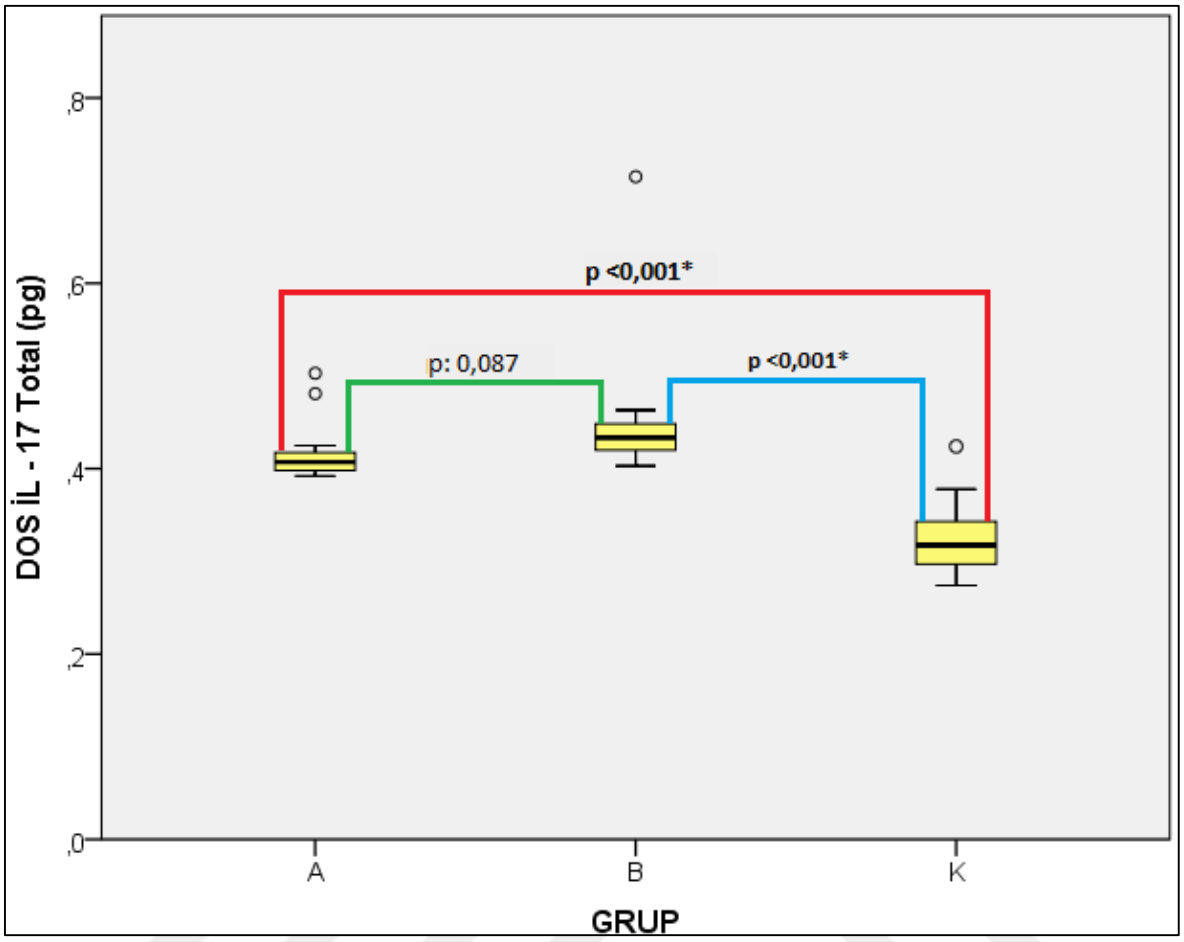
Şekil 4.2: Tükürük İL-35 seviyelerinin gruplara göre dağılımı

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin
*: p<0,05, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

4.3.2. Dişeti oluğu sıvısı İL-17 ve İL-35 düzeyleri

İL-17 seviyeleri

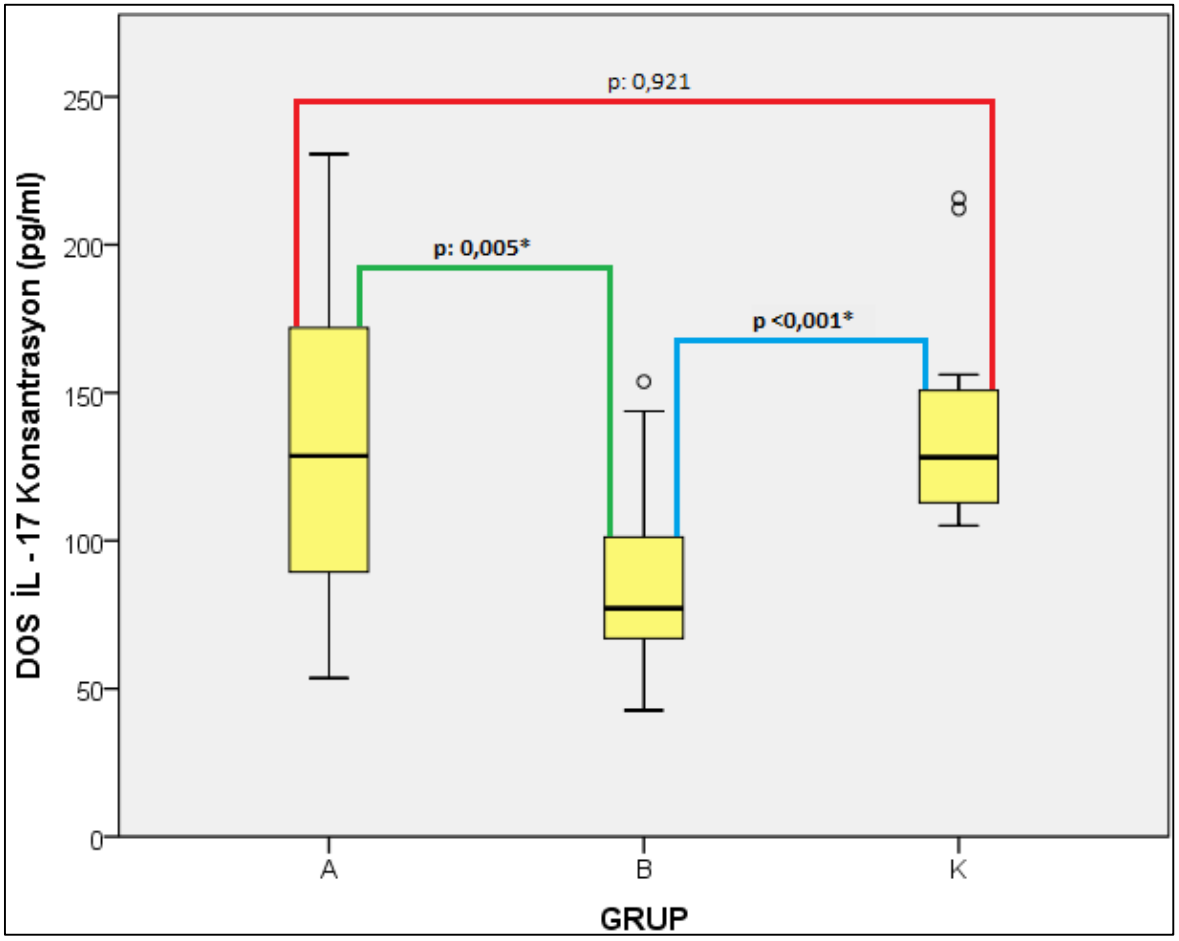
DOS İL-17 total verileri değerlendirildiğinde, tüm grupların karşılaştırılması sonucu K grubunun hem A grubundan (p<0,001), hem de B grubundan (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunduğu saptandı. B grubunun ise A grubuna oranla yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p: 0,087). (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. DOS İL-17 total seviyelerinin gruplara göre dağılımı

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin, DOS: Dişeti oluğu sıvısı
*: p<0,05, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

DOS İL-17 konsantrasyonu değerlendirildiğinde B grubunun A grubundan (p: 0,005) ve K grubundan (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. A ve K grupları arasında ise, K grubu A grubundan daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,921) (Şekil 4.4).

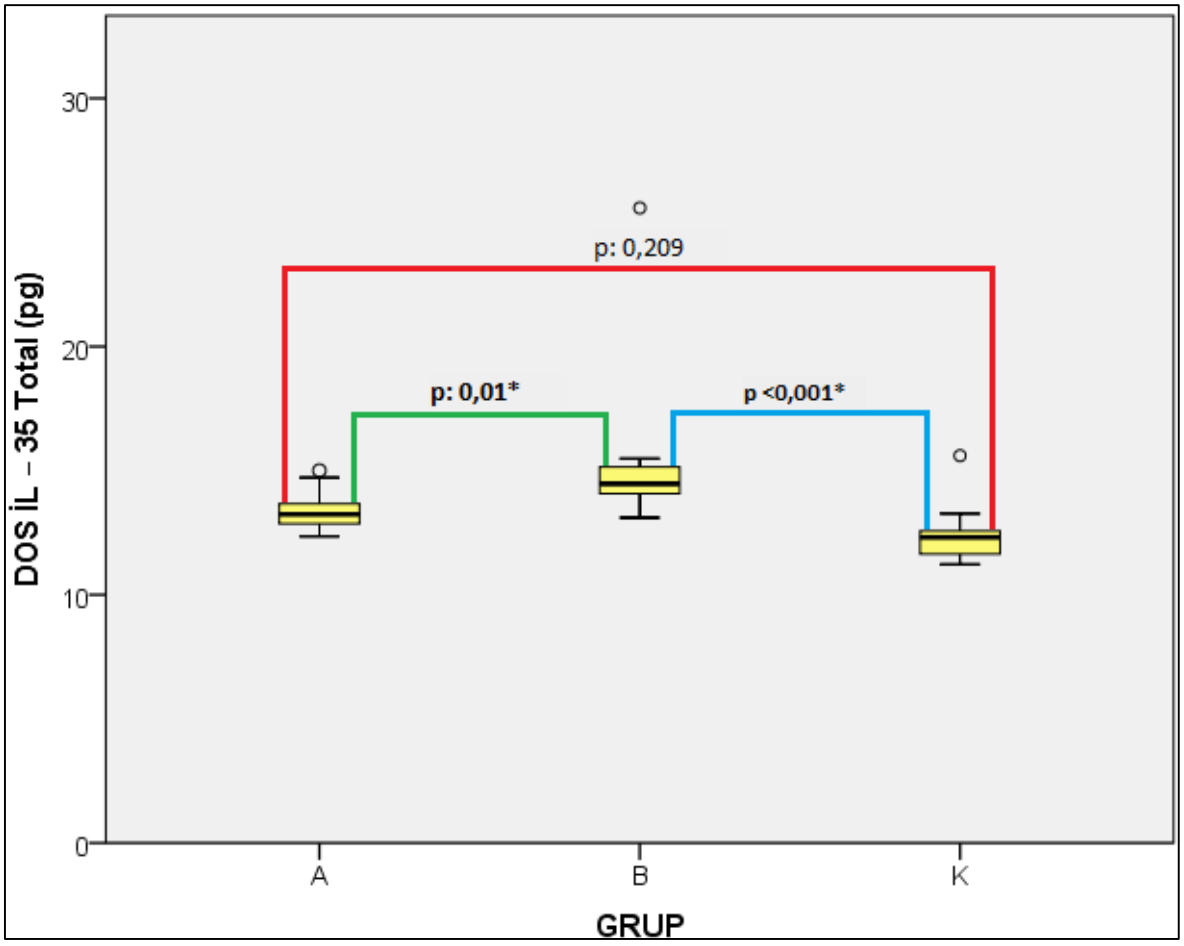


Şekil 4.4. DOS İL-17 konsantrasyon seviyelerinin gruplara göre dağılımı

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin, DOS: Dişeti oluğu sıvısı,
*: p<0,05, Welch ANOVA

İL-35 seviyeleri

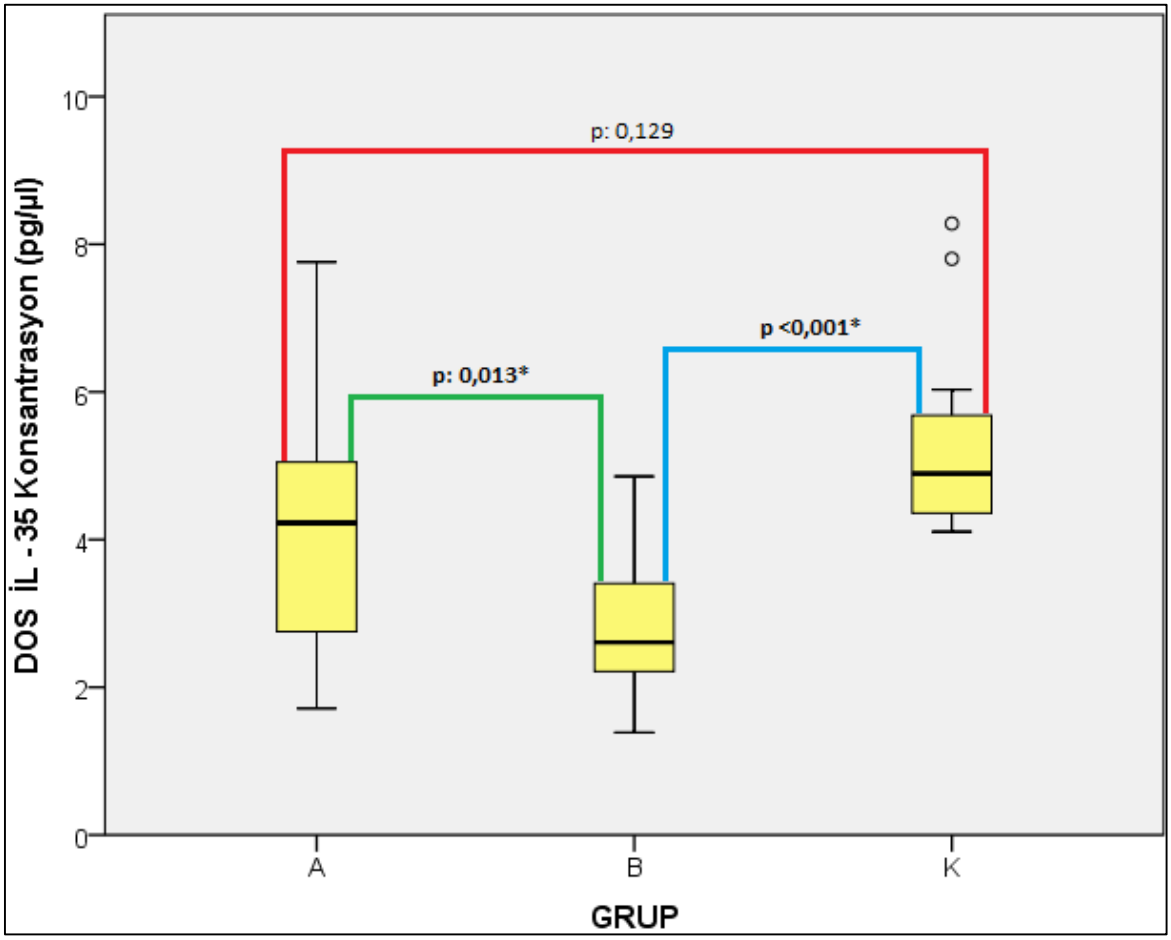
DOS İL-35 total verileri değerlendirildiğinde, tüm grupların karşılaştırılması sonucu B grubunun hem A grubundan (p: 0,01), hem de K grubundan (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu saptandı. A grubu, K grubundan daha yüksek tespit edilmiş olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,209) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. DOS İL-35 total seviyelerinin gruplara göre dağılımı

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup
İL: İnterlökin, DOS: Dişeti oluğu sıvısı
*: p<0,05, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

DOS İL-35 konsantrasyonu değerlendirildiğinde B grubunun A grubundan (p: 0,013) ve K grubundan (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. A ve K grupları değerlendirildiğinde ise, K grubu A grubundan daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,129) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. DOS İL-35 konsantrasyon seviyelerinin gruplara göre dağılımı

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin, DOS: Dişeti oluğu sıvısı
*: p<0,05, Welch ANOVA

4.4. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyon Analizleri

Çalışmamızda yer alan sigara kullanan periodontitis (Grup A), sigara kullanmayan periodontitisli (Grup B) ve periodontal olarak sağlıklı (Grup K) gruplara ait örnek bölgesi klinik verileri [Pİ(ö), Gİ(ö), CD(ö), SKİ(ö), KAS(ö)], tüm ağız klinik verileri [Pİ(t), Gİ(t), CD(t), SKİ(t), KAS(t)], tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 düzeyleri, DOS İL-17 total ve DOS İL-35 total miktarları, DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon

düzeylerini içeren klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin korelasyon verileri Spearman's rho korelasyon analizi kullanılarak elde edilmiş ve Çizelge 4.6’ da sunuldu.

Tüm ağız klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Pİ ile Gİ(r=0,695), CD (r=0,761), SKİ (r=0,799) ve KAS (r=0,753); Gİ ile CD (r=0,598), SKİ (r=0,871) ve KAS (r=0,592); CD ile SKİ (r=0,698) ve KAS (r=0,852); SKİ ile KAS (r=0,673) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptandı ($p<0,01$).

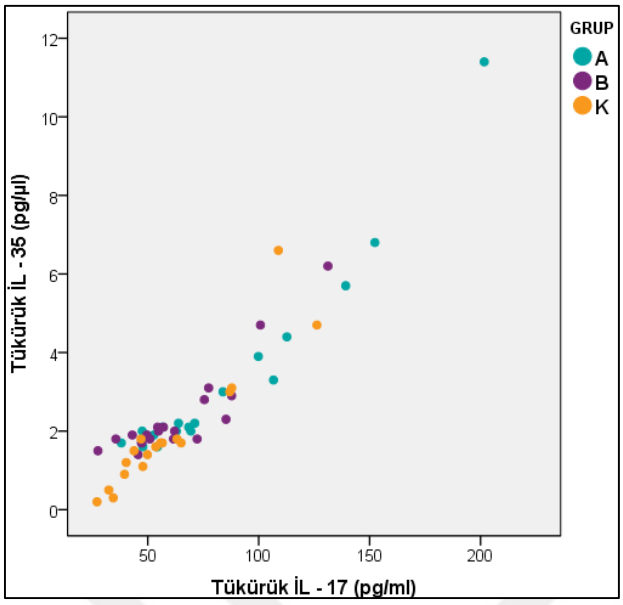
Örnek bölgelerine ait klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Pİ ile Gİ(r=0,726), CD (r=0,727), SKİ (r=0,758) ve KAS (r=0,679); Gİ ile CD (r=0,570), SKİ (r=0,908) ve KAS (r=0,585); CD ile SKİ (r=0,669) ve KAS (r=0,841); SKİ ile KAS (r=0,677) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulundu ($p<0,01$).

Örnek bölgelerine ait klinik parametre ile tüm ağız klinik parametrelerin ortalamaları değerlendirildiğinde, Pİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,943), Gİ(t) (r=0,712), CD(t) (r=0,725), SKİ(t) (r=0,773) ve KAS(t) (r=0,722) arasında; Gİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,680), Gİ(t) (r=0,968) ve SKİ(t) (r=0,859) arasında; CD(ö) ile Pİ(t) (r=0,741), CD(t) (r=0,905), SKİ(t) (r=0,672) ve KAS(t) (r=0,825) arasında; SKİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,736), Gİ(t) (r=0,881), CD(t) (r=0,678), SKİ(t) (r=0,932) ve KAS(t) (r=0,667) arasında; KAS(ö) ile Pİ(t) (r=0,690), CD(t) (r=0,793), SKİ(t) (r=0,647) ve KAS(t) (r=0,959) arasında pozitif yönde güçlü Gİ(ö) ile CD(t) (r=0,597) ve KAS(t) (r=0,570); CD(ö) ile Gİ(t) (r=0,573); KAS(ö) ile Gİ(t) (r=0,598) arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulundu ($p<0,01$). İlaveten DOS hacmi ile Gİ(t) (r=0,722), SKİ(t) (r=0,646), Gİ(ö) (r=0,721) ve SKİ(ö) (r=0,686) arasında pozitif yönde güçlü; DOS hacmi ile Pİ(t) (r=0,491) ve Pİ(ö) (r=0,479), arasında pozitif yönde orta düzeyde; DOS hacmi ile CD(t) (r=0,368), KAS(t) (r=0,382), CD(ö) (r=0,284) ve KAS(ö) (r=0,367) arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki korelasyon verileri incelendiğinde, tükürük İL-35 düzeyleri ile Pİ(t) (r=0,385), CD(t) (r=0,307), SKİ(t) (r=0,326), Pİ(ö) (r=0,368), Gİ(ö) (r=0,290), CD(ö) (r=0,306) ve SKİ(ö) (r=0,313) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulundu ($p<0,05$). DOS hacmi ile DOS İL-17 total (r=-0,933) ve DOS İL-35 total (r=-0,973) arasında negatif yönde güçlü düzeyde korelasyon bulundu. DOS hacmi ile DOS İL-17 konsantrasyon (r=0,600) ve DOS İL-35 konsantrasyon (r=0,543) arasında pozitif yönde orta düzeyde düzeyde korelasyon bulundu. DOS hacmi ile tükürük İL-35

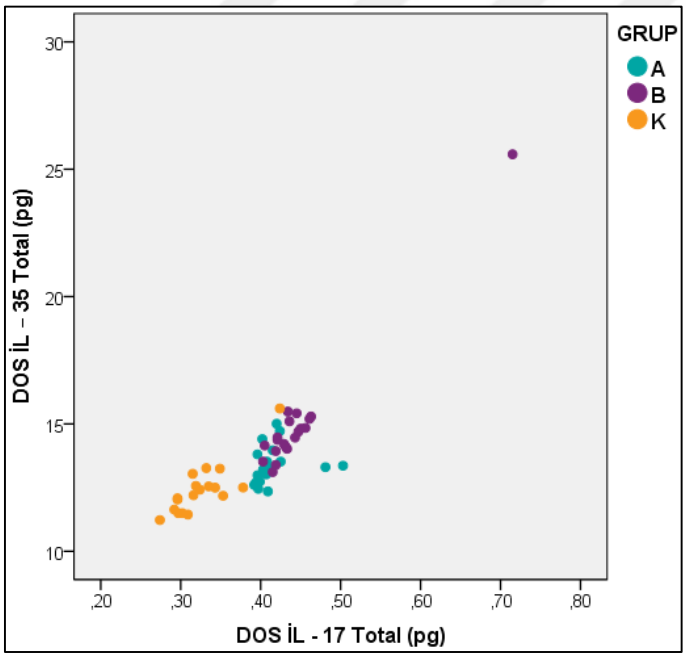
(r=0,265) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı (p<0,05). DOS İL-17 total miktarı ile Gİ(t) (r= 0,731) ve Gİ(ö) (r=0,733) arasında pozitif yönde güçlü düzeyde korelasyon; DOS İL-17 total miktarı ile Pİ(t) (r=0,553), CD(t) (r=0,553), SKİ(t) (r=0,623), KAS(t) (r=0,590), CD(ö) (r=0,501), SKİ(ö) (r=0,653) ve KAS(ö) (r=0,577) arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu (p<0,05). DOS İL-35 total miktarı ile Pİ(t) (r=0,430), Gİ(t) (r=0,593), CD(t) (r=0,406), SKİ(t) (r=0,476), KAS(t) (r=0,511), Pİ(ö) (r=0,522), Gİ(ö) (r=0,638), CD(ö) (r=0,334), SKİ(ö) (r=0,563) ve KAS(ö) (r=0,495) skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulundu (p<0,05). DOS İL-17 konsantrasyon düzeyleri ile Gİ(t) (r=-0,589), SKİ(t) (r=-0,502), Gİ(ö) (r=-0,584), SKİ(ö) (r=-0,530) arasında negatif yönde orta düzeyde; DOS İL-17 konsantrasyon düzeyleri ile Pİ(t) (r=-0,379), CD(t) (r=-0,205), KAS(t) (r=-0,239) ve Pİ(ö) (r=-0,360) arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulundu (p<0,05). DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri ile Pİ(t) (r=-0,453), Gİ(t) (r=-0,670), SKİ(t) (r=-0,587), Pİ(ö) (r=-0,431), Gİ(ö) (r=-0,657) ve SKİ(ö) (r=-0,613) arasında negatif yönde orta düzeyde; DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri ile CD(t) (r=-0,319), KAS(t) (r=-0,336), CD(ö) (r=-0,264) ve KAS(ö) (r=-0,324) arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulundu (p<0,05).

Laboratuvar verilerinin arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, tükürük İL-17 ile tükürük İL-35 (r=0,884) düzeyleri arasında; DOS İL-17 total ile DOS İL-35 total (r=0,973) miktarları arasında; DOS İL-17 konsantrasyon ile DOS İL-35 konsantrasyon (r=0,854) düzeyleri arasında arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu. DOS İL-35 total miktarı ile DOS İL-17 konsantrasyon (r=-0,490) ve DOS İL-35 konsantrasyon (r=-0,415) düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu. DOS İL-17 total miktarı ile DOS İL-17 konsantrasyon (r=-0,383) ve DOS İL-35 konsantrasyon (r=-0,373) düzeyleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon bulundu. Tükürük İL-35 düzeyi ile DOS İL-17 konsantrasyon (r=0,281) seviyesi arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulundu (p<0,05). Tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 arasındaki ilişki Şekil 4.7'de; DOS İL-17 total ve DOS İL-35 total arasındaki ilişki Şekil 4.8'de; DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon arasındaki ilişki ise Şekil 4.9'da gösterildi.



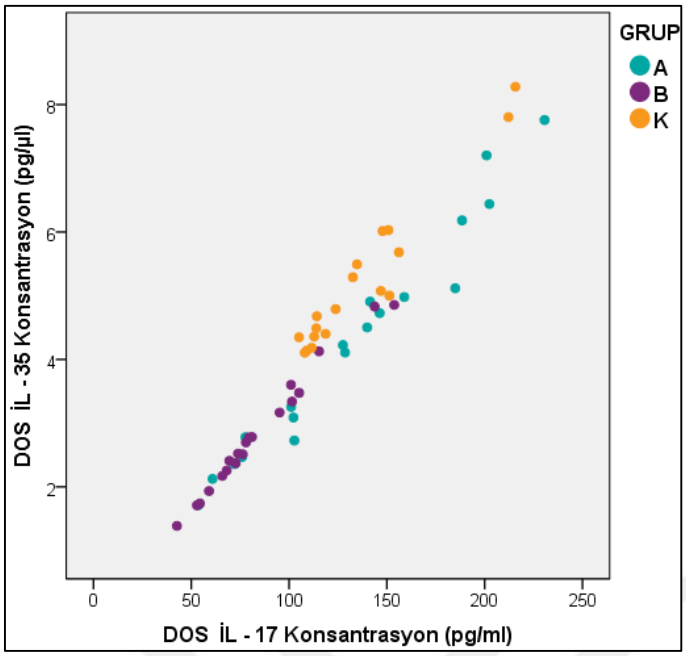
Şekil 4.7. Tükürük İL-35 ve İL-17 korelasyon grafiği

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin
Spearman's rho korelasyon



Şekil 4.8. DOS İL-35 total ve DOS İL-17 total korelasyon grafiği

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin, DOS: Dişeti oluğu sıvısı
Spearman's rho korelasyon



Şekil 4.9. DOS İL-35 konsantrasyon ve DOS İL-17 konsantrasyon korelasyon grafiği

A: Sigara kullanan periodontitisli hasta grubu, B: Sigara kullanmayan periodontitisli hasta grubu
K: Sigara kullanmayan periodontal olarak sağlıklı grup; İL: İnterlökin, DOS: Dişeti oluğu sıvısı
Spearman's rho korelasyon

Çizelge 4.6. Tüm gruplara ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

TÜM	DOS hacmi (µl)	Tükürük İL-17 (pg/ml)	Tükürük İL-35 (pg/µl)	DOS İL-17 T (pg)	DOS İL-35 T (pg)	DOS İL-17 K (pg/ml)	DOS İL-35 K (pg/µl)	Pİ (t)	Gİ (t)	CD (t) (mm)	SKİ (t) (%)	KAS (t) (mm)	Pİ (ö)	Gİ (ö)	CD (ö) (mm)	SKİ (ö) (%)	KAS (ö) (mm)
DOS hacmi (µl)	1																
Tükürük İL-17 (pg/ml)	,104	1															
Tükürük İL-35 (pg/µl)	,265*	,884**	1														
DOS İL-17 T (pg)	,933**	,008	-,144	1													
DOS İL-35 T (pg)	,973**	-,062	-,227	,973**	1												
DOS İL-17 K (pg/ml)	-,600**	,167	,281*	-,383**	-,490**	1											
DOS İL-35 K (pg/µl)	-,543**	,141	,201	-,373**	-,415**	,854**											
Pİ (t)	,491**	,215	,385**	,553**	,430**	-,379**	-,453**	1									
Gİ (t)	,722**	,091	,247	,731**	,593**	-,589**	-,670**	,695**	1								
CD (t) (mm)	,368**	,165	,307*	,553**	,406**	-,205	-,319*	,761**	,598**	1							
SKİ (t) (%)	,646**	,173	,326*	,623**	,476**	-,502**	-,587**	,799**	,871**	,698**	1						
KAS (t) (mm)	,382**	,040	,204	,590**	,511**	-,239	-,336*	,753**	,592**	,852**	,673**	1					
Pİ (ö)	,479**	,216	,368**	,637**	,522**	-,360**	-,431**	,943**	,712**	,725**	,773**	,722**	1				
Gİ (ö)	,721**	,118	,290*	,733**	,638**	-,584**	-,657**	,680**	,968**	,597**	,859**	,570**	,726**	1			
CD (ö) (mm)	,284*	,129	,306*	,501**	,334*	-,156	-,264*	,741**	,573**	,905**	,672**	,825**	,727**	,570**	1		
SKİ (ö) (%)	,686**	,140	,313*	,653**	,563**	-,530**	-,613**	,736**	,881**	,678**	,932**	,667**	,758**	,908**	,669**	1	
KAS (ö) (mm)	,367**	-,015	,178	,577**	,495**	-,230	-,324*	,690**	,598**	,793**	,647**	,959**	,679**	,585**	,841**	,677**	1

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı, T: Total, K: Konsantrasyonu, Pİ: Plak İndeks, Gİ: Gingival İndeks, CD: Sondlanabilen Cep Derinliği, SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, t: Tüm ağız klinik bulgular, ö: Örnek bölgeleri klinik bulguları *: p<0,05, **: p<0,01, Spearman's rho korelasyon

4.4.1. A grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

Çalışmamızda yer alan sigara kullanan periodontitisli (Grup A) gruba ait örnek bölgesi klinik verileri [Pİ(ö), Gİ(ö), CD(ö), SKİ(ö), KAS(ö)], tüm ağız klinik verileri [Pİ(t), Gİ(t), CD(t), SKİ(t), KAS(t)], tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 düzeyleri, DOS İL-17 total ve DOS İL-35 total miktarları, DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeylerini içeren klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin korelasyon verileri Spearman's rho korelasyon analizi kullanılarak elde edildi ve Çizelge 4.7'de sunuldu.

Tüm ağız klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; SKİ ile CD (r=0,488) arasında; KAS ile CD (r=0,460) ve SKİ (r=0,469) arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon; SKİ ile Gİ (r=0,830) arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Örnek bölgelerine ait klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde, SKİ ile Pİ (r=0,519) ve CD (r=0,595) arasında pozitif yönde orta düzey bir korelasyon; SKİ ile Gİ (r=0,782), KAS ile CD (r=0,707) ve SKİ (r=0,651) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Örnek bölgelerine ait klinik parametreler ile tüm ağız klinik parametrelerin ortalamaları değerlendirildiğinde, Pİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,912) arasında; Gİ(ö) ile Gİ(t) (r=0,873) ve SKİ(t) (r=0,784) arasında; CD(ö) ile CD(t) (r=0,713), SKİ(ö) ile Gİ(t) (r=0,789) ve SKİ(t) (r=0,857) arasında; KAS(ö) ile KAS(t) (r=0,915) arasında pozitif yönde güçlü düzeyde korelasyon; Pİ(ö) ile SKİ(t) (r=0,486) arasında; CD(ö) ile SKİ(t) (r=0,489) arasında; SKİ(ö) ile KAS(t) (r=0,514) arasında; KAS(ö) ile CD(t) (r=0,564) ve SKİ(t) (r=0,458) arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Laboratuvar bulgularının klinik parametreler ile korelasyon verileri incelendiğinde; DOS İL-17 konsantrasyon ile SKİ(ö) (r=-0,456) arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu. DOS hacmi ile DOS İL-17 konsantrasyon (r=-0,98) ve DOS İL-35 konsantrasyon (r=-0,98) düzeyleri arasında negatif yönde güçlü korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Laboratuvar verilerinin arasındaki korelasyon verileri incelendiğinde, tükürük İL-17 ile tükürük İL-35 (r=0,911) düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü; DOS İL-17 total ile DOS

İL-35 total (r=0,534) miktarları arasında ve DOS İL-17 konsantrasyon ile DOS İL-35 konsantrasyon (r=0,534) düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 4.7. A grubuna ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

A	DOS hacmi (µl)	Tükürük İL-17 (pg/ml)	Tükürük İL-35 (pg/µl)	DOS İL-17 T (pg)	DOS İL-35 T (pg)	DOS İL-17 K (pg/ml)	DOS İL-35 K (pg/µl)	Pİ (t)	Gİ (t)	CD (t) (mm)	SKİ (t) (%)	KAS (t) (mm)	Pİ (ö)	Gİ (ö)	CD (ö) (mm)	SKİ (ö) (%)	KAS (ö) (mm)
DOS hacmi (µl)	1																
Tükürük İL-17 (pg/ml)	,072	1															
Tükürük İL-35 (pg/µl)	,231	,911**	1														
DOS İL-17 T (pg)	-,046	,135	,150	1													
DOS İL-35 T (pg)	-,075	,347	,330	,534*	1												
DOS İL-17 K (pg/ml)	-,98**	-,058	-,209	,206	,172	1											
DOS İL-35 K (pg/µl)	-,98**	-,039	-,196	,136	,189	,534*	1										
Pİ (t)	,253	,268	,297	,178	,121	-,266	-,172	1									
Gİ (t)	,326	,162	,030	-,040	-,368	-,356	-,329	,224	1								
CD (t) (mm)	-,023	-,060	-,200	,121	-,252	,021	-,012	,426	,303	1							
SKİ (t) (%)	,372	,121	,018	-,113	-,331	-,407	-,372	,519*	,782**	,595**	1						
KAS (t) (mm)	,114	-,165	-,235	-,097	-,078	-,126	-,120	,402	,272	,707**	,651**	1					
Pİ (ö)	,107	,307	,295	,294	,240	-,106	-,008	,912**	,269	,363	,486*	,360	1				
Gİ (ö)	,254	-,049	-,129	-,121	-,339	-,308	-,234	,416	,873**	,307	,784**	,330	,418	1			
CD (ö) (mm)	,028	-,257	-,278	,140	-,272	-,036	-,043	,291	,281	,713**	,489*	,448	,323	,389	1		
SKİ (ö) (%)	,413	,044	-,041	-,148	-,335	-,456*	-,419	,386	,789**	,387	,857**	,514*	,353	,830**	,488*	1	
KAS (ö) (mm)	-,019	-,282	-,349	-,061	-,026	,021	,011	,183	,172	,564*	,458*	,915**	,175	,244	,460*	,469*	1

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı, T: Total, K: Konsantrasyonu, Pİ: Plak İndeks, Gİ: Gingival İndeks, CD: Sondlanabilen Cep Derinliği, SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, t: Tüm ağız klinik bulgular, ö: Örnek bölgeleri klinik bulguları *: p<0,05, **: p<0,01, Spearman's rho korelasyon

4.4.2. B grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

Çalışmamızda yer alan sigara kullanmayan periodontitisli (Grup B) gruba ait örnek bölgesi klinik verileri [Pİ(ö), Gİ(ö), CD(ö), SKİ(ö), KAS(ö)], tüm ağız klinik verileri [Pİ(t), Gİ(t), CD(t), SKİ(t), KAS(t)], tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 düzeyleri, DOS İL-17 total ve DOS İL-35 total miktarları, DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon seviyelerini içeren klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin korelasyon verileri Spearman's rho korelasyon analizi kullanılarak elde edilmiş ve Çizelge 4.8’ da sunuldu.

Örnek bölgelerine ait klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Gİ ile SKİ (r=0,661) arasında; CD ile KAS (r=0,644) arasında pozitif yönde orta düzeyde; Gİ ile KAS (r=-0,553) arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu (p<0,05).

Tüm ağız klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde, Pİ ile Gİ(r=0,587) ve SKİ (r=0,572) arasında; Gİ ile SKİ (r=0,528) arasında ve CD ile KAS (r=0,468) arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulundu (p<0,05).

Örnek bölgelerine ait klinik parametre ile tüm ağıza ait klinik parametrelerin ortalamaları değerlendirildiğinde, Pİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,781), Gİ(ö) ile Gİ(t) (r=0,700) ve SKİ(t) (r=0,649) arasında; SKİ(ö) ile SKİ(t) (r=0,829) arasında; KAS(ö) ile KAS(t) (r=0,888) arasında pozitif yönde güçlü; Gİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,458) arasında; CD(ö) ile (r=0,556) ve KAS(t) (r=0,547) arasında; SKİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,461) arasında pozitif yönde orta düzeyde ve Gİ(ö) ile KAS(t) (r=-0,485) arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulundu (p<0,05). DOS hacmi ile Pİ(t) (r=0,525), SKİ(t) (r=0,463) ve Gİ(ö) (r=0,558) arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı (p<0,05).

Tükürük İL-17 düzeyi ile KAS(t) (r=-0,67) ve KAS(ö) (r=-0,65) arasında; tükürük İL-35 düzeyi ile KAS(t) (r=-0,63) ve KAS(ö) (r=-0,61) arasında; DOS İL-17 konsantrasyon seviyesi ile Pİ(t) (r=-0,561), Pİ(ö) (r=-0,520) ve Gİ(ö) (r=-0,465) arasında; DOS İL-35 konsantrasyon seviyesi ile Pİ(t) (r=-0,55), Pİ(ö) (r=-0,50) ve Gİ(ö) (r=-0,46) arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulundu (p<0,05). DOS hacmi ile DOS İL-17 konsantrasyon (r=-0,90) ve DOS İL-35 konsantrasyon (r=-0,90) düzeyleri arasında negatif yönde güçlü korelasyon saptandı (p<0,05).

Laboratuvar verilerinin kendi arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, tükürük İL-17 ile tükürük İL-35 (r=0,833) düzeyleri arasında; DOS İL-17 total ile DOS İL-35 total (r=0,825) miktarları arasında; DOS İL-17 konsantrasyon ile DOS İL-35 konsantrasyon (r=0,992) düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 4.8. B grubuna ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

B	DOS hacmi (µl)	Tükürük İL-17 (pg/ml)	Tükürük İL-35 (pg/µl)	DOS İL-17 T (pg)	DOS İL-35 T (pg)	DOS İL-17 K (pg/ml)	DOS İL-35 K (pg/µl)	Pi (t)	Gİ (t)	CD (t) (mm)	SKİ (t) (%)	KAS (t) (mm)	Pi (ö)	Gİ (ö)	CD (ö) (mm)	SKİ (ö) (%)	KAS (ö) (mm)
DOS hacmi (µl)	1																
Tükürük İL-17 (pg/ml)	,133	1															
Tükürük İL-35 (pg/µl)	,268	,833**	1														
DOS İL-17 T (pg)	,347	-,149	-,329	1													
DOS İL-35 T (pg)	,090	-,226	-,368	,825**	1												
DOS İL-17 K (pg/ml)	-,90**	-,050	-,191	-,135	,068	1											
DOS İL-35 K (pg/µl)	-,90**	-,066	-,182	-,166	,087	,992**	1										
Pİ (t)	,525*	-,192	-,137	,229	-,03	-,561*	-,55*	1									
Gİ (t)	,402	-,125	-,079	,344	,019	-,310	-,339	,587**	1								
CD (t) (mm)	,132	-,324	-,303	,298	,362	-,012	,008	-,025	-,195	1							
SKİ (t) (%)	,463*	,126	,258	,018	-,27	-,318	-,332	,572**	,528*	,019	1						
KAS (t) (mm)	-,125	-,67**	-,63**	,337	,434	,097	,106	,060	-,255	,468*	-,330	1					
Pİ (ö)	,426	-,186	-,082	,114	-,09	-,520*	-,50*	,781**	,368	-,057	,357	-,059	1				
Gİ (ö)	,558*	,114	,230	,071	-,13	-,465*	-,46*	,458*	,700**	,021	,649**	-,485*	,439	1			
CD (ö) (mm)	-,252	-,346	-,307	-,041	-,01	,174	,188	-,083	-,368	,556*	-,095	,547*	,030	-,276	1		
SKİ (ö) (%)	,334	-,081	,093	-,043	-,233	-,175	-,171	,461*	,413	,178	,829**	-,184	,439	,661**	,025	1	
KAS (ö) (mm)	-,292	-,65**	-,61**	,184	,316	,236	,245	-,102	-,366	,245	-,437	,888**	-,03	-,553*	,644**	-,192	1

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı, T: Total, K: Konsantrasyonu, Pi: Plak İndeks, Gi: Gingival İndeks, CD: Sondlanabilen Cep Derinliği, SKi: Sondlamada Kanama İndeksi, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, t: Tüm ağız klinik bulgular, ö: Örnek bölgeleri klinik bulguları *: p<0,05, **: p<0,01, Spearman's rho korelasyon

4.4.3. K grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

Çalışmamızda yer alan periodontal olarak sağlıklı (Grup K) gruba ait örnek bölgesi klinik verileri [Pİ(ö), Gİ(ö), CD(ö), SKİ(ö), KAS(ö)], tüm ağız klinik verileri [Pİ(t), Gİ(t), CD(t), SKİ(t), KAS(t)], tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 düzeyleri, DOS total İL-17 ve DOS İL-35 total miktarları, DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeylerini içeren klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin korelasyon verileri Spearman's rho korelasyon analizi kullanılarak elde edildi ve Çizelge 4.9' da sunuldu.

Tüm ağız klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde, Pİ ile Gİ(r=0,757) ve SKİ (r=0,640) arasında pozitif yönde güçlü; Gİ ile SKİ (r=0,476) arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Örnek bölgelerine ait klinik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Pİ ile Gİ (r=0,679) arasında pozitif yönde güçlü; DOS hacmi ile Pİ(ö) (r=-0,59) arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Örnek bölgelerine ait klinik parametre ile tüm ağız klinik parametrelerin ortalamaları değerlendirildiğinde, Pİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,563) ve Gİ(t) (r=0,613) arasında; Gİ(ö) ile Pİ(t) (r=0,540) ve Gİ(t) (r=0,667) arasında; CD(ö) ile Pİ(t) (r=0,578) arasında; SKİ(ö) ile KAS(t) (r=0,576) arasında pozitif yönde orta düzeyde; CD(ö) ile Gİ(t) (r=0,860) arasında ise pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Laboratuvar bulgularının klinik parametreler ile korelasyon verileri incelendiğinde; DOS İL-17 total miktarı ile Pİ(t) (r=-0,50) arasında; DOS İL-35 total miktarı ile Pİ(t) (r=-0,538) ve Gİ(t) (r=-0,501) arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. DOS İL-17 total miktarı ile SKİ(ö) (r=0,473) arasında pozitif yönde orta düzeyde; DOS İL-35 total miktarı ile SKİ(ö) (r=0,649) arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu. DOS hacmi ile DOS İL-17 konsantrasyon (r=-0,87) ve DOS İL-35 konsantrasyon (r=-0,95) düzeyleri arasında negatif yönde güçlü korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Laboratuvar verilerinin kendi aralarındaki korelasyon verileri incelendiğinde, tükürük İL-17 ile tükürük İL-35 (r=0,909) düzeyleri arasında; DOS İL-17 total ile DOS İL-35 total

(r=0,741) miktarları arasında ve DOS İL-17 konsantrasyon ile DOS İL-35 konsantrasyon (r=0,934) düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 4.9. K grubuna ait klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

K	DOS hacmi (µl)	Tükürük İL-17 (pg/ml)	Tükürük İL-35 (pg/µl)	DOS İL-17 T (pg)	DOS İL-35 T (pg)	DOS İL-17 K (pg/ml)	DOS İL-35 K (pg/µl)	Pİ (t)	Gİ (t)	CD (t) (mm)	SKİ (t) (%)	KAS (t) (mm)	Pİ (ö)	Gİ (ö)	CD (ö) (mm)	SKİ (ö) (%)
DOS hacmi (µl)	1															
Tükürük İL-17 (pg/ml)	,009	1														
Tükürük İL-35 (pg/µl)	,065	,909**	1													
DOS İL-17 T (pg)	,102	,350	,324	1												
DOS İL-35 T (pg)	,120	,249	,162	,741**	1											
DOS İL-17 K (pg/ml)	-,87**	,137	,036	,315	,121	1										
DOS İL-35 K (pg/µl)	-,95**	,102	-,022	,108	,127	,934**	1									
Pİ (t)	-,407	-,228	-,057	-,50*	-,538*	,138	,215	1								
Gİ (t)	-,213	-,279	-,123	-,366	-,501*	-,015	-,012	,757**	1							
CD (t) (mm)	-,424	-,165	-,090	-,324	-,357	,252	,313	,403	,202	1						
SKİ (t) (%)	-,281	-,158	-,062	-,314	-,253	,057	,165	,640**	,476*	,038	1					
KAS (t) (mm)	-,331	,164	,164	,398	,397	,351	,351	-,119	,167	-,262	,167	1				
Pİ (ö)	-,59**	-,133	,009	-,199	-,156	,388	,443	,563*	,613**	,440	,291	,268	1			
Gİ (ö)	-,415	-,037	,180	-,101	-,250	,270	,253	,540*	,667**	,307	,071	,387	,679**	1		
CD (ö) (mm)	-,414	-,032	,035	-,369	-,460	,220	,274	,578*	,346	,860**	,351	-,193	,445	,256	1	
SKİ (ö) (%)	-,117	,219	,215	,473*	,649**	,197	,232	-,095	,029	,010	,125	,576*	,299	,280	-,011	1

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı, T: Total, K: Konsantrasyonu, Pİ: Plak İndeks, Gİ: Gingival İndeks, CD: Sondlanabilen Cep Derinliği, SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, t: Tüm ağız klinik bulgular, ö: Örnek bölgeleri klinik bulguları *: p<0,05, **: p<0,01, Spearman's rho korelasyon

5. TARTIŞMA

Periodontitis çocukluk, ergenlik veya erişkinlik döneminde ortaya çıkabilen, çoğunlukla bir ya da daha fazla etiyolojik risk faktörü ile gözlenen kompleks bir enflamatuar hastalıktır [259]. Yapılan araştırmaların çoğunda periodontal hastalık, diş kaybının önde gelen nedenleri arasında diğer faktörlere oranla öne çıkmaktadır [260,261].

Geçmişten günümüze periodontal hastalık etiyopatogenezi tartışmalı bir konu olmuştur. Öncelikle mikrobiyal dental plak miktarının periodontitis etiyolojisinde biyofilm içeriğindeki spesifik patojenlerden daha önemli bir faktör olduğuna inanılırken; daha sonraki yıllarda ortaya atılan bir hipotezle mikrobiyal dental plak içeriğindeki özel bazı periodontal patojenlerin oranının periodontitis etiyolojisinde daha etkili olduğu bildirilmiştir [262]. Güncel olarak kabul edilen periodontitis etiyopatogenezinde ise biyofilm tabaka içerisinde bulunan spesifik periodontal patojenlerin kompozisyonu ve plağın miktarı ile birlikte, bu patojenlere bağlı gelişen çevresel değişiklikler ve sonuç olarak enflamatuar konak yanıtı da yer almaktadır [263]. Buna göre mikrobiyal dental plağın periodontitis gelişminde tek bir faktör olarak değil, enflamatuar konak yanıtıyla birlikte rol aldığı bildirilmiştir [1]. Konak yanıtının kişiye özgü olması nedeniyle, bireyler arasında periodontal hastalığa duyarlılık açısından gözlenen fark, bireylerin subgingival mikrobiyal patojenlere vermiş oldukları farklı düzeylerdeki cevap ve tepkilerden kaynaklanmaktadır [11]. Ancak bu tepkiler ve periodontal hastalık etiyopatogenezi arasındaki ilişkinin net bir şekilde aydınlatılması için çalışmalar sürdürülmektedir.

Periodontal hastalığın şiddetini etkileyen risk faktörleri arasında yer alan sigara kullanımı, önlenebilir en önemli risk faktörlerinden biridir [3]. Çalışmalar, yıkıcı periodontal hastalıklara rastlanma sıklığının, sigara kullanan bireylerde kullanmayanlara oranla 5-20 kat artmış olduğunu; bununla birlikte periodontitis şiddetinin ve diş kaybı riskinin de sigara içen bireylerde sigara içmeyen bireylere göre daha yüksek oranda saptandığını bildirmiştir [264-267]. Tomar ve diğerleri sigaranın periodonsiyuma etkilerinin günlük kullanılan doza bağımlı olduğunu ve sigara kullanan bireylerde kullanmayanlara oranla 4 kat daha fazla periodontitis riski bulunduğunu bildirmişlerdir [268]. Artmış periodontal hastalık riski ile birlikte diş kaybı görülme sıklığında artış da sigara ile ilişkilendirilmiştir [269]. Bununla birlikte literatürde sigara kullanımının periodontitis gelişimindeki rolü konusunda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır.

Sigara kullanımının periodontal sağlık ve hastalık sürecinde periodonsiyuma olan etkilerinin birden fazla mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir. İlk olarak gingival enflamasyon ve periodontal yıkımın başlatıcı faktörü olarak mikrobiyal dental plak düşünüldüğünde, sigara kullanımının bu faktör üzerine etkileri incelenmiştir. Buna göre ilk olarak Jiun ve diğerleri sigara kullanımının oral hijyen üzerine etkilerini araştırmış, sigara kullanan bireylerde kullanmayanlara oranla daha zayıf oral hijyen varlığını saptamıştır [270]. Bu bulguya karşın Bergström ve diğerleri yapmış oldukları ve gruplar arasında oral hijyen alışkanlıklarını standardize ettikleri bir çalışmada ise aynı oral hijyen alışkanlıklarına sahip olsalar dahi sigara kullanan grupta kullanmayanlara oranla artmış ataşman kaybı gözlendiğini açıklamıştır [271]. İkinci olarak mikrobiyal dental plak mikroorganizmaları ile sigara arasındaki ilişki incelendiğinde ise çelişkili sonuçlar sunulmuştur. Subgingival plak mikroorganizmaları arasında periodontal patojeniteleri kanıtlanmış *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythensis* bakterilerinin sigara içen bireylerde, içmeyenlere oranla daha yüksek seviyede bulunduğu bildirilmiştir [272]. Bununla birlikte sigaranın plak mikroorganizmaları üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını açıklayan çalışmalar da literatürde yer almaktadır [273-275]. Son olarak tüm bu patojenler açısından uygun bir barınma yeri olan dişeti oluğu üzerine sigaranın etkileri incelenmiştir. Buna göre sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere oranla azalmış periferal kan dolaşımına bağlı azalmış DOS volümü bildirilmiştir [138]. Ancak bu bilgiye karşın Üstün ve diğerleri yaş ve cinsiyetin çalışma grupları arasında eşitlendiği ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin dahil edildiği çalışmalarında, sigara içmeyen bireylerde sigara içenlere oranla daha düşük DOS volümü saptandığını bildirmiş; bu bilgiyi sigara içen bireylerde maskelenmiş bir enflamasyon olabileceği düşüncesiyle desteklemiştir [276]. Sigaranın dişeti oluğuna etkilerinden bir diğeri de subgingival sıcaklıkta meydana getirdiği artışta gözlenir [277-279]. Son olarak sigara kullanımının dişeti oluğu oksijen basıncında düşüşe yol açtığı, bu etkinin de subgingival florayı etkileyebileceği bilgisi de literatürde yer almaktadır [280].

Sigara kullanımının mikrobiyal dental plağa etkilerinin yanı sıra konak yanıtına etkileri de pek çok çalışmanın temelini oluşturmuştur. Konak immün sistemine sigaranın net etkilerinin kanıtlanamamasıyla birlikte güncel bilgiler dahilinde sigaranın enfeksiyonlara karşı gelişen immüniteyi zayıflattığı; ancak buna karşın otoimmüniteyi organize edebileceği düşünülmektedir. İlaveten sigara dumanının çeşitli bölgesel immünopatoloji ve hastalıklar açısından bağışıklık üzerinde farklı etkiler yaratması da ihtimal dahilindedir [6].

Enflamasyon vücutta meydana gelen pek çok nedene karşı [enfeksiyon; travma; otoimmün, post-iskemik ve toksik yaralanma) gelişen, normal süreçte koruyucu bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır [281]. Periodontal dokuların yıkımıyla ilerleyen periodontitis de, periodontal patojenlerin oluşturduğu enfeksiyondan ve buna karşı gelişen enflamatuar konak yanıtından kaynaklanan kombine bir hastalıktır [282]. Konağın mevcut enflamatuar hastalıklara karşı gösterdiği tepki, hastalığın seyrini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Buna göre konak, İL-1β, İL-6, İL-8, TNF-α ve İL-17 gibi pro-enflamatuar sitokinler aracılığıyla enflamasyonu tetikleyebilirken; İL-1ra, İL-4, İL-10, İL-11, İL-13 ve İL-35 gibi anti-enflamatuar sitokinler aracılığıyla ise bu pro-enflamatuar sitokinlerin etkilerini kısıtlayabilir [283-285]. Enflamatuar süreçte salınan bu proteinlerin, enflamatuar hastalıkların biyobelirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [16]. İL-17, periodonsiyum bileşenlerinden bağ doku ve kemik metabolizmasında yıkımı teşvik eden pro-enflamatuar bir sitokindir [25]. Bununla birlikte, mukozal bariyerin ilk savunma hattını oluşturarak ve patojenlere karşı anti-mikrobiyal faktörlerin üretimini tetikleyerek mukozanın bariyer bütünlüğünün korunmasında da koruyucu rol oynamaktadır [205]. İL-35 ise Treg hücrelerinin farklılaşmasını uyaran ve Th17 hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe eden immünsupresif ve anti-enflamatuar bir sitokin olarak tanımlanmış; bununla birlikte immünitenin düzenlenmesinde etkili olup olmadığı hala net olarak ortaya konulamamıştır [286,287]. Anti-enflamatuar olarak kabul edilen İL-35'in, pro-enflamatuar sitokinlerden İL-17'nin ana kaynağı olan Th17 üzerine baskılayıcı etkileri de araştırılmış; İL-35'in İL-17 ekspresyonunu RORα ve RORγ inhibisyonu aracılığıyla baskıladığı bildirilmiştir [212]. Bilgilerimiz dahilinde bu iki bağlantılı sitokinin periodontitisli hastaların gingival dokularında saptandığı gözlenmiş; ancak DOS ve tükürükte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bununla birlikte sigara kullanımının periodontitisli hastaların DOS ve serum İL-17 seviyeleri üzerine etkileri araştırılmış; ancak İL-35 seviyesi üzerine etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmamızda, sigara kullanan ve kullanmayan evre 3 ve 4 periodontitisli hastalara ait DOS ve tükürük İL-17 ve İL-35 seviyelerinin değerlendirilmesi, bu sitokinler arasındaki ve bu sitokinlerle klinik parametreler arasındaki olası korelasyonun saptanması ve sigara kullanımının bu iki sitokin üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda yaş ve cinsiyet periodontal hastalık açısından risk faktörü olarak araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Buna göre bireylerin yaşlanmaları ile periodontal yıkımın artışı arasında bir bağlantı olduğu düşünülse de, güncel çalışmalar aynı

oral hijyen alışkanlıklarına sahip bireyler için periodontal hastalık açısından yaşın bir risk faktörü olmadığını göstermektedir [288-291]. Daha ileri yaşlarda görülen artmış ataşman kaybının ise, yaşla birlikte zamanla oluşan yıkımın sonucu olduğu açıklanmıştır [292]. Cinsiyet açısından da çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, erkeklerde periodontal hastalık görülme sıklığının kadınlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir [293,294]. Literatürde bu iki faktör için de birbiriyle çelişen sonuçlar bulunması nedeniyle, çalışmamızda cinsiyet ve yaş açısından gruplar standardize edilmiştir.

Bazı sistemik faktörlerin ise periodontitis etiyolojisinde konak immün ve enflamatuar yanıtı üzerinden etki gösteren bir risk faktörü olduğu açıklanmıştır [295]. Sistemik olarak periodonsiyuma etkisi pek çok yönüyle araştırılmış olan diyabet konusunda, diğer sistemik hastalıklara oranla daha net kanıtlar sunulmuştur. Buna göre glisemik kontrolü zayıf olan bireylerde, iyi glisemik kontrollü ve diyabet tanısı olmayan bireylere göre daha yüksek oranda periodontal yıkım görüldüğü bildirilmiştir [296-298]. Diyabet dışında periodontal hastalık ile ilişkili olabilecek hastalıklar arasında osteoporoz, nötropeni, akut lösemi, lökosit adezyon yetersizliği sendromu, hipofosfataz, Papillon-Lefèvre sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Ehlers-Danlos sendromu ve diğer nadir genetik bozukluklar sayılabilir [295]. Çalışmamıza, periodonsiyuma olası etkilerinden dolayı herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireyler dahil edilmiştir.

Araştırmaya başlamadan önce, elde edilecek verilerin istatistiksel değerlendirmesi için güç analizi yapılmış; bu analize göre çalışma % 85 güvenilirlik ile, 58 kişiyi içerecek şekilde planlanmıştır. Ancak tükürük örneklerinin ELISA değerlendirmesi sonucunda, sigara içen periodontitisli bireylerin dahil edildiği A grubunda bir katılımcının tükürük İL-17 düzeyinin, tespit edilebilen seviyenin altında bulunması nedeniyle çalışma grupları A grubunda 19, B grubunda 20, K grubunda ise 18 kişi olacak şekilde güncellenmiştir. Bu güncelleme sonrası da çalışmanın güvenilirliğinin değişmediği tespit edilmiştir. Bireylerin dahil edilme kriterlerini karşılayıp karşılamadıklarının belirlenebilmesi; karşılayanların ise çalışma gruplarına göre ayrılabilmeleri açısından klinik periodontal indeksler [Pİ, Gİ, CD, SKİ, KAS] kullanılmıştır. Buna göre 1960'lardan günümüze kadar kullanımda olan Pİ [256] ve Gİ [257] skorlarının, bireylerin oral hijyen ve dişeti enflamasyon durumlarının tespitinde kullanılabilen etkili bir araç olduğu kanıtlanmıştır [299]. CD ölçümü açısından farklı teknikler de önerilse de, Williams periodontal sondu ile manuel ölçümlerin hem pratik hem de altın standart olduğu bildirilmiştir [300]. SKİ, aktif enflamasyonun teşhisi

için her ne kadar farklı güncel yöntemler önerilmiş olsa da, sıklıkla kullanılan pratik yöntemlerden biridir [301,302]. Görüldüğü gibi çalışmamızda bireylerin periodontal sağlık ve hastalık durumlarının tespiti amacıyla rutin olarak kullanılan ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. Ancak farklı araştırmacılar tarafından yapılan ölçümlerin sonuçları etkileyebilmesi nedeniyle, çalışmamızda tüm ölçümler tek bir araştırmacı tarafından (EST) kaydedilmiştir.

Güncel olarak hastalıkların araştırılması ve durum tespiti açısından vücut sıvılarının laboratuvar ortamında incelenmesi önem kazanmaktadır. Buna göre tükürük örneklerinin değerlendirilmesi, tükürüğün birçok hastalığın teşhisinde ve izlenmesinde kullanılabilecek biyolojik belirteçlerin çoğu dahil olmak üzere çok sayıda hücresel element içermesi ve toplanmasının ağrısız, ucuz, pratik ve toplayan sağlık çalışanları için güvenilir olması nedeniyle önerilmiştir [17]. DOS analizi de tükürükle aynı şekilde kolay ve kullanışlı bir biyo belirteç tespit aracı olarak kullanılmaktadır [18,303]. DOS örneklerindeki sitokin seviyelerinin konsantrasyon düzeyleri ile birlikte, DOS hacminden bağımsız olarak saptanan total sitokin düzeylerinin de belirlenmesi önerilmiştir [304]. Çalışmamızda ek bir malzemeye ihtiyaç duyulmaması nedeniyle tükürme tekniği ile total tükürük toplanmış; ilaveten İL-17 ve İL-35 DOS düzeylerinin total ve konsantrasyonlarının belirlenebilmesi için DOS örnekleri elde edilmiştir. Tükürük ve DOS gibi vücut sıvılarının periodontal hastalık belirteçleri açısından değerlendirilebilmesi açısından en sık kullanılan immünolojik testlerden biri olan ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yönteminin hem klinik teşhis hem de araştırmada hızlı ve güvenilir örnek analizi için güçlü bir araç olduğu açıklanmıştır [305]. Bu değerlendirme yöntemi de kendi içinde avantaj ve dezavantajlarıyla 4 farklı tipe ayrılır. Buna göre ilk yöntem olan direkt ELISA, hızlı bir yöntem olsa da düşük hassasiyette sonuç vermektedir; indirekt ELISA ise yüksek hassasiyetli ve ekonomik bir yöntem olmakla birlikte çapraz reaksiyon gösterebilmesi nedeniyle dezavantajlıdır. Kompetitif ELISA ise örneklerdeki geniş antijen aralığını ölçebilmesi ve düşük kararsızlık gibi avantajlarının yanında, seyreltilmiş örneklerle kullanılamayacak düzeyde düşük hassasiyet göstermektedir. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz Sandviç ELISA yöntemi ise yüksek hassasiyet göstermesi ve örneklerin minimal seviyede saflaştırılmasının dahi sonuç açısından yeterli olması nedeniyle avantajlı bir yöntemdir [306,307]. Ayrıca çalışmamızda daha doğru sonuçlar tespit edebilmek adına her bir örnek 2'şer kuyucuk olacak şekilde çalışılmış; kesin sonuçlar için ise bu 2 kuyucuk değerlerinin ortalaması alınmıştır.

Çalışmamıza katılan bireylerden alınan sözlü anamnez ile diş fırçalama ve arayüz temizliği uygulama sıklıkları kaydedilmiştir. Buna göre her iki oral hijyen aracı kullanımında da, bu sonuçlar sigara kullanan periodontitisli grupta en düşük, periodontal olarak sağlık kriterlerini karşılayan kontrol grubunda ise en yüksek olacak şekilde saptanmıştır. Bu veriler, sigara kullanan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının, kullanmayan bireylere göre daha yetersiz olduğu bilgisini desteklemektedir [308].

Çalışmamızda tüm ağız Pİ skorları açısından sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma grupları değerlendirildiğinde; sigara içen grupta Pİ skorlarının daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre Pİ skorları A (sigara içen periodontitisli) ve B (sigara içmeyen periodontitisli) grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık oluşturmamıştır. İlaveten sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma gruplarında ise periodontal olarak sağlıklı olan kontrol grubuna oranla Pİ ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışma gruplarına ait örnek bölgeleri Pİ skorları da tüm ağız değerlerine benzer şekilde, A grubunda B grubundan daha yüksek saptanmış; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir. Yine tüm ağız değerlerine benzer olarak, sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma gruplarında, periodontal olarak sağlıklı olan kontrol grubuna oranla örnek bölgelerine ait Pİ ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Sonuçlarımız, sigaranın plak birikim miktarı üzerindeki artırıcı etkisini ortaya koyan Javed ve diğerlerinin çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir [309]. Çalışma grupları arasındaki tüm ağız ve örnek bölgesi Gİ değerleri incelendiğinde, bu değerler kontrol grubunda en düşük, sigara içmeyen periodontitisli grupta ise en yüksek olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu, gruplar arasındaki farkların hem tüm ağız hem de örnek bölgeleri Gİ skorları açlısından istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Çalışmamızda SKİ açısından sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma grupları değerlendirildiğinde, hem tüm ağız hem de örnek bölgesine ait SKİ yüzdelerinin sigara içmeyen periodontitisli grupta sigara içen periodontitisli gruba oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre tüm ağız ve örnek bölgesi SKİ yüzdeleri sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık oluşturmamıştır. Sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma gruplarında ise periodontal olarak sağlıklı olan kontrol grubuna oranla tüm ağız ve örnek bölgesi SKİ yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Bu sonuçlara göre sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireyler arasında

çalışmamızda gözlenen bu fark, sigaranın periodontal yapılara ait vasküler dokuda meydana getirdiği değişiklikler ile birlikte dokudaki kanlanmanın azaldığı bilgisini desteklemektedir [120].

Çalışmamıza katılan bireylerin tüm ağız ve örnek bölgesine ait sondlanabilen cep derinlikleri açısından sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma grupları değerlendirildiğinde, her iki ölçüm açısından da sigara içen grupta CD skorlarının daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre CD skorları A (sigara içen periodontitisli) ve B (sigara içmeyen periodontitisli) grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık oluşturmamıştır. Sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma gruplarında ise periodontal olarak sağlıklı olan kontrol grubuna oranla, hem tüm ağız hem de örnek bölgesine ait CD ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). CD ölçümlerine benzer şekilde KAS değerleri de hem tüm ağız, hem de örnek bölgelerinde sigara içen periodontitisli grupta, sigara içmeyen periodontitisli gruba oranla daha yüksek saptanmıştır. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sigara içen ve içmeyen periodontitisli çalışma gruplarında ise periodontal olarak sağlıklı olan kontrol grubuna oranla, hem tüm ağız hem de örnek bölgesine ait KAS ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). CD ve KAS değerlendirme sonuçlarımız, sigaranın periodontal yıkım miktarını artırıcı etkisini savunan çalışma sonuçlarını destekleyebilir [309].

Çalışma gruplarının DOS volümleri incelendiğinde ise, en yüksek ortalamanın sigara içmeyen periodontitisli grupta belirlendiği, bu grubu sırasıyla sigara içen periodontisli grup ve kontrol grubunun takip ettiği saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu, gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). DOS'un dişeti dokusu vasküler yapılarındaki plazmadan köken alan enflamatuar bir eksuda olduğu bilgisinden hareketle, DOS hacminin sigara içen periodontitisli bireylerde, sigara içmeyen periodontitisli bireylere oranla daha düşük saptanması, sigara kullanımının dişeti mikrovaskülarizasyonunda değişimlere neden olduğu bilgisini desteklemektedir [310,311].

İL-17 ve periodontal hastalık ilişkisi çok sayıda klinik araştırma ile değerlendirilmiştir. Bu araştırmaların büyük kısmı, İL-17 seviyesinin periodontitis lezyonları içerisinde tespit edilmesini amaçlayan çalışmalardır. Buna göre Takahashi ve diğerleri, 23 kronik periodontitisli ve 8 periodontal olarak sağlıklı birey üzerinde yapmış oldukları ve laboratuvar sonuçlarını sundukları araştırmada, İL-17 seviyelerini dişeti dokularında ELISA, Western Blot biyokimyasal analiz tekniği ve RT-PCR tekniği kullanarak araştırmıştır. Bu araştırmada sonuç olarak sağlıklı bireylere ait dokularda İL-17 tespit edilmediği; ancak kronik periodontitisli bireylere ait dişeti dokularında İL-17'nin hem mRNA hem de protein düzeyinde saptandığı bildirilmiştir [312]. Dutzan ve diğerleri (2009) ise tamamı kronik periodontitisli 10 bireyden oluşan çalışma grubuna ait aktif periodontal lezyonlar ile inaktif periodontal lezyonları cerrahi olmayan periodontal tedaviden 2 ay sonra İL-17 düzeyleri açısından karşılaştırmış; sonuç olarak aktif lezyonlara ait İL-17 seviyelerinin inaktif lezyonlara ait İL-17 seviyelerine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi İL-17 düzeyleri değerlendirilmemiştir [313]. Behfarnia ve diğerleri, 27 generalize kronik periodontitisli ve 26 periodontal olarak sağlıklı bireyleri içeren ve laboratuvar sonuçlarını sundukları çalışmalarında, cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 4 hafta sonra çalışmaya dahil olan bireylerden dişeti dokuları elde etmiştir. Elde edilen bu dokulardaki İL-17 seviyeleri, RT-PCR tekniği ile saptanmış; sonuç olarak generalize kronik periodontitisli gruba ait dişeti dokusu İL-17 düzeylerinin, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada grupların klinik ölçümlerine ait herhangi bir değerlendirme sonucu yer almamaktadır [314]. Yine Dutzan ve diğerlerinin (2012) yapmış oldukları bir başka araştırmada, sigara kullanım durumları bildirilmemiş 10 kronik periodontitisli ve 8 periodontal olarak sağlıklı bireye ait dişeti dokusu örnekleri, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi toplanmış ve İL-17 düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu araştırmada sonuç olarak, kronik periodontitisli gruba ait İL-17 düzeylerinin, periodontal olarak sağlıklı gruba ait İL-17 seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da İL-17 seviyeleri hem tükürük hem de DOS total miktarları açısından periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla daha yüksek bulunmuş; ancak sadece DOS İL-17 total seviyeleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Dutzan ve diğerlerinin (2012) çalışmasından farklı olarak çalışmamızda sigara içen periodontitisli gruba da yer verilmiş olup, DOS ve tükürük örnekleri değerlendirilmiştir. Dutzan ve diğerlerinin (2012) yapmış oldukları

araştırmanın klinik sonuçları ile benzer şekilde, sunmuş olduğumuz çalışma da da Pİ, CD, KAS ve SKİ ölçümleri, kronik periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir [315]. Beklen ve diğerleri ise, bu araştırmadan farklı olarak çalışmalarına sadece sigara kullanmayan bireyleri dahil etmiş; 10 kronik periodontitisli ve 10 periodontal olarak sağlıklı bireyden cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben elde ettikleri dişeti dokularını İL-17 seviyeleri yönünden değerlendirmiştir. Bu araştırmada da sonuç olarak diğer araştırmalara benzer şekilde, kronik periodontitisli gruba ait dişeti dokusu İL-17 seviyelerinin, periodontal olarak sağlıklı gruba ait dişeti dokusu İL-17 seviyelerine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bildirilmiştir [316]. Benzer şekilde çalışmamızda da, tükürük ve DOS total miktarları açısından periodontitisli gruplarda İL-17 seviyeleri, periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla daha yüksek saptanmıştır. Konu ile ilgili olarak yapılan bir başka çalışmada da Adibrad ve diğerleri, çalışma gruplarını 30 kronik periodontitisli ve 30 periodontal olarak sağlıklı bireyden oluşturmuş; cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra çalışmaya dahil olan bireylerden dişeti dokuları elde etmiştir. Bu elde edilen dişeti dokularının İL-17 düzeyleri, RT-PCR ve immünohistokimyasal analiz tekniği ile değerlendirilmiş; hem İL-17 mRNA'nın, hem de İL-17 protein düzeyinin kronik periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak bu araştırmada dişeti dokusu İL-17 seviyeleri değerlendirilmiştir. İlaveten doku örnekleri sadece cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında analiz edilmiştir. Bu nedenle Adibrad ve diğerlerinin sonuçlarını çalışmamız ile karşılaştırmamız doğru olmayacaktır. Bu araştırmanın klinik sonuçlarına göre ise, sunmuş olduğumuz çalışma ile benzer şekilde tedavi öncesinde elde edilen Gİ, CD ve KAS ölçümleri, kronik periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir [317].

İL-17 seviyelerinin dişeti dokusunda, periodontitisli bireyler ile periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında değerlendirildiği çalışmaların yanı sıra, periodontitisli bireyler ile gingivitisli bireyler arasında değerlendirildiği çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Buna göre Moutsopoulos ve diğerleri, 12 kronik periodontitisli ve 8 gingivitisli bireyin dişeti dokularının İL-17 düzeylerini RT-PCR ve immünohistokimyasal analiz tekniği ile araştırmış; sonuç olarak kronik periodontitisli gruba ait dişeti dokusu İL-17 mRNA seviyesinin, gingivitisli gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

saptandığını bildirmiştir [318]. Honda ve diğerlerinin 24 kronik periodontitisli ve 22 gingivitisli bireylerde dişeti dokuları İL-17 seviyelerini inceledikleri çalışma sonuçlarına göre; kronik periodontitisli bireylere ait dişeti dokusu İL-17 seviyelerinin, gingivitisli bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildiği açıklanmıştır. İlaveten, sunmuş olduğumuz çalışmadan farklı olarak yaş ortalamasının kronik periodontitisli grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bu çalışmanın klinik sonuçlarına göre; Gİ, CD, KAS, SKİ ölçümleri de kronik periodontitisli grupta, gingivitisli gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir [319]. Bahsedilen bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruplar değerlendirilmiş olup, gingivitis teşhisli hastalar yer almamıştır. İlaveten çalışmamızda dişeti dokusu değil, tükürük ve DOS örnekleri değerlendirilmiştir.

Kronik periodontitisli hastaların dişeti dokularında yüksek düzeylerde İL-17 tespit edilmesinin haricinde, periodontal dokuların farklı yapılarındaki İL-17 seviyelerinin tespiti için de bir dizi araştırma yapılmış ve çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Buna göre Cardoso ve diğerlerinin, 20 kronik periodontitisli ve 14 periodontal olarak sağlıklı birey üzerinde yapmış oldukları araştırmada, bireylerden cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 4 hafta sonra dişeti dokularına ek olarak alveoler kemik biyopsileri de elde edilmiştir. Bu araştırmanın sonucu olarak, hem dişeti dokusunda, hem de alveoler kemikte İL-17 seviyeleri kronik periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir [320]. Allam ve diğerleri CD>6mm olan 16 kronik periodontitisli hastadan elde ettikleri dişeti dokusu örneklerini, koronal, mukozal ve cep tabanı bölgesi olarak 3 gruba ayırıp; bu örnekleri immünohistokimyasal, immünfloresan, flow sitometri ve RT-PCR analiz tekniği kullanarak İL-17 seviyeleri açısından değerlendirmiştir. Buna göre cep tabanı bölgesindeki dişeti dokusu örneklerinin en yüksek İL-17 seviyesini içerdiği; bu grubu sırasıyla koronal ve mukozal dişeti dokularının takip ettiği bildirilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre, tüm gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği belirtilmiştir [321]. Benzer şekilde Ohyama ve diğerleri, 15 kronik periodontitisli bireyden, cerrahi işlem sırasında, periodontal lezyonlu dokunun koronal yarısından ve apikal yarısından alınan dişeti dokusu örneklerini ve 11 periodontal olarak sağlıklı bireyden elde edilen dişeti dokusu örneklerini, İL-17 düzeyleri açısından değerlendirmiştir. Bu örneklerin değerlendirme yöntemi olarak immünohistokimyasal ve RT-PCR analiz teknikleri kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; en yüksek İL-17 düzeyinin periodontal

lezyonların apikal yarısından elde edilen dişeti dokularında tespit edildiği; bunu sırasıyla periodontal lezyonların koronal yarısından elde edilen dişeti dokularının ve sağlıklı dişeti örneklerinin takip ettiği bildirilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre tüm gruplar arasındaki farkların, istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği bildirilmiştir [322]. Lester ve diğerlerinin ise çalışma gruplarını KAS ölçümlerine göre 42 normal-hafif (KAS=1-2 mm), 39 orta düzeyde (KAS=3-4 mm) ve 27 şiddetli (KAS≥5 mm) klinik ataşman kaybı bulunan bireyden oluşturdukları çalışmalarında, bireylerin dişeti dokularının İL-17 seviyeleri ELISA yöntemi ile tespit edilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak, şiddetli klinik ataşman kaybı bulunan bireylere ait dişeti dokusu örneklerinde, diğer gruplardan daha yüksek seviyede İL-17 düzeylerinin tespit edildiği; bu grubu sırasıyla orta ve normal-hafif düzeyde klinik ataşman kaybı bulunan bireylere ait dişeti dokularının takip ettiği bildirilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre, normal-hafif düzeyde klinik ataşman kaybı bulunan grubun, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük İL-17 düzeylerine sahip olduğu; ancak ilginç şekilde şiddetli ve orta düzeyde klinik ataşman kaybı bulunan gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın bir başka sonucu da, KAS ile dişeti dokusu İL-17 düzeylerinin pozitif yönde korelasyon göstermesi olarak açıklanmıştır [323]. Her ne kadar bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda DOS ve tükürük örnekleri kullanıldıysa da, bu çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda da KAS ile DOS İL-17 total miktarları arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalara karşın Johnson ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu araştırmada gruplar CD ölçümlerine göre, CD≤3mm olan periodontal olarak sağlıklı, CD=3mm olan ve enflamasyon gösteren, CD=4-5 mm olan ve CD≥6mm olan periodontitisli dişeti dokularını içerecek şekilde oluşturulmuştur. Farklı derinliklerden elde edilen bu dokular, ELISA yöntemi ile İL-17 düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Bu araştırmada sonuç olarak dişeti dokusu İL-17 seviyelerinin, CD=4-5 mm olan periodontitis lezyonlarında en yüksek saptandığı, bu grubu sırasıyla CD=3mm olan ve enflamasyon gösteren dişeti dokuları, CD≥6mm olan periodontitis lezyonları ve en son olarak CD≤3mm olan ve periodontal olarak sağlıklı dişeti dokularının takip ettiği bildirilmiştir. Yapılan gruplar arası istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre CD=4-5 mm olan gruba ait dişeti dokusu İL-17 seviyeleri tüm diğer gruplara oranla, CD=3mm enflamasyon gösteren dişeti dokusu İL-17 seviyeleri ise CD≤3mm olan periodontal olarak sağlıklı dişeti dokusu İL-17 seviyelerine oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek

tespit edilmiştir; ancak diğer araştırmalardan farklı olarak CD≥6mm olan periodontitis lezyonlarına ait İL-17 seviyeleri ile CD≤3mm olan periodontal olarak sağlıklı dişeti dokusu İL-17 seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir [324]. Sunmuş olduğumuz çalışmada her ne kadar dişeti dokusu örneklerinden farklı olarak DOS ve tükürük örnekleri değerlendirilmiş olsa da, periodontitisli çalışma grupları CD≥5mm olan periodontitisli hastalardan, periodontal olarak sağlıklı kontrol grubu ise CD≤3mm olan ve enflamasyon belirtileri göstermeyen bireylerden oluşturulmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde tükürük İL-17 seviyeleri açısından periodontitisli çalışma grupları ile periodontal olarak sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde tükürük İL-17 düzeyleri ve periodontal hastalık ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde çelişkili sonuçların ortaya konulduğu görülmektedir. Buna göre Awang ve diğerleri sistemik olarak sağlıklı ve sigara kullanmayan bireylerden oluşturdukları çalışma gruplarına, 97 periodontitisli ve 77 sağlıklı bireyi dahil ederek, uyarılmamış tükürük, DOS ve serum örnekleri elde etmiştir. Çalışma grubu, toplanan örneklere ait İL-17 seviyelerini ELISA yöntemi ile inceleyerek, periodontitisli gruba ait tükürük ve serum İL-17 seviyelerinin, sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda da ELISA yöntemi kullanılmıştır. İlaveten bu çalışmanın klinik sonuçları ile benzer şekilde çalışmamızda periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek CD, SKİ ve KAS ölçümleri tespit edildiği belirtilmiştir. Ancak Awang ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak çalışmamızda tükürük İL-17 seviyeleri ile KAS ve SKİ ölçümleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır; Awang ve diğerleri ise tükürük İL-17 seviyeleri ile bireylerin yaşı, CD ve KAS ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandığını bildirmiştir [325]. Konu ile ilgili yapılan bir başka çalışmada Yang ve diğerleri, sigara kullanmayan 45 kronik periodontitisli hasta ile 47 periodontal olarak sağlıklı bireyin uyarılmamış tükürük İL-17 seviyelerini ELISA yöntemi ile değerlendirerek, kronik periodontitisli gruba ait tükürük İL-17 seviyesinin, periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunduğunu bildirmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışma sonuçlarına göre tükürük İL-17 seviyeleri periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla daha yüksek tespit edilmiş; ancak bu farklılık istatistiksel önem göstermemiştir. Bu çalışmanın klinik sonuçlarına göre, sunmuş olduğumuz çalışma ile

benzerlik gösterecek şekilde, kronik periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak daha yüksek CD, KAS ve SKİ ölçümleri bildirilmiştir. Ayrıca korelasyonlar incelendiğinde ise, tükürük İL-17 seviyelerinin, CD, KAS ve SKİ ölçümleri ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır [326]. Çalışmamızda ise bu iki çalışmadan farklı olarak (Awang ve diğerleri, 2017; Yang ve diğerleri, 2016) sadece sigara içmeyen periodontitisli gruba ait tükürük İL-17 seviyeleri ile hem tüm ağız, hem de örnek bölgesi KAS ölçümleri arasında negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir; diğer çalışma gruplarında ise tükürük İL-17 seviyeleri ile klinik veriler arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Marques ve diğerleri de sigara kullanmayan periodontitisli 27 hasta ve periodontal olarak sağlıklı 27 bireye ait uyarılmış tükürük örneklerine ait İL-17 düzeylerini karşılaştırarak; periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tükürük İL-17 düzeyleri saptandığını bildirmiştir. Ek olarak bu çalışmanın klinik sonuçları da sunmuş olduğumuz klinik sonuçlara benzerlik gösterecek şekilde, periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba oranla daha yüksek Pİ, CD, KAS, ve SKİ ölçümleri saptandığını belirtmektedir [327]. Apatzidou ve diğerleri ise çalışma gruplarına sigara içen ve içmeyen bireyleri dahil ettikleri; 52 gingivitisli, 49 kronik periodontitisli ve 50 periodontal olarak sağlıklı bireye ait uyarılmamış tükürük ve DOS örneklerini İL-17 seviyeleri açısından ELISA yöntemi ile değerlendirdikleri çalışmalarında, tükürük İL-17 seviyelerinin kronik periodontitisli grupta, gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında, tükürük İL-17 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Çalışmanın klinik sonuçları değerlendirildiğinde ise, çalışmamıza benzer şekilde hem tüm ağız, hem de örnek bölgesine ait Pİ, CD, KAS ve SKİ ölçümlerinin kronik periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandığı belirtilmiştir. Apatzidou ve diğerleri çalışma gruplarında sigara içen ve içmeyen bireyleri ayırmaksızın değerlendirme yapmıştır. Başka bir deyişle Apatzidou ve diğerlerinin çalışmasında sigara içen bireylerden oluşan ayrı bir çalışma grubu yer almamıştır. Dolayısıyla sigaranın İL-17 seviyesi üzerindeki etkisini bu tür gruplar ile değerlendirmek mümkün olamaz. Bu nedenle çalışmamızda sigara içen periodontitisli bireyler ayrı bir grup olarak ele alınmıştır. Bu yönüyle çalışmamız, ilk olma özelliği taşımaktadır [328]. Batool ve diğerleri de, kronik periodontitisli hastaları periodontitis şiddetine göre hafif (KAS=1-2mm), orta (KAS=3-4mm) ve şiddetli (KAS>5mm) olacak şekilde 3 gruba ayırmış; bu hastaların tükürük İL-17

düzeylerini birbirleri arasında ve periodontal olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, en yüksek tükürük İL-17 düzeyinin şiddetli kronik periodontitis grubunda gözlendiği; bu grubu sırasıyla orta şiddette kronik periodontitis, hafif kronik periodontitisli ve son olarak periodontal olarak sağlıklı grubun takip ettiği belirtilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, şiddetli kronik periodontitis grubunun tüm diğer gruplara göre; orta şiddette kronik periodontitis grubunun ise hafif kronik periodontitis grubuna ve periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tükürük İL-17 seviyelerine sahip olduğu; hafif kronik periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruplar arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarını çalışmamız ile tam olarak karşılaştırmak mümkün olmamaktadır; çünkü çalışmada detaylı klinik veriler sunulmamış ve KAS ölçümlerinin tüm ağız ölçümleri mi, indeks dişlerinden alınan ölçümler mi olduğu belirtilmemiştir. Ancak yine de çalışmamızda KAS ölçümlerinin periodontitisli gruplarda hafif ile orta şiddette periodontitisi tanımlayan aralıkta olduğu düşünüldüğünde, periodontitisli gruplar ile periodontal olarak sağlıklı kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan tükürük İL-17 seviyelerinin, bu çalışma ile paralellik gösterdiği saptanmıştır [233]. Bununla birlikte Liukkonen ve diğerleri de periodontal olarak sağlıklı, lokalize kronik periodontitisli ve generalize kronik periodontitisli gruplara ait uyarılmış tükürük İL-17 seviyelerini karşılaştırmıştır. Bu araştırmada çalışma grupları CD ölçümlerine göre, 2 dişte CD≥4mm olan grup LP1, 7 dişte CD≥4mm olan grup LP2, 14 dişte CD≥4mm olan grup GP ve herhangi bir CD≥4mm olan diş bulunmayan grup ise periodontal olarak sağlıklı grup olarak oluşturulmuştur. Çalışmanın sunulan laboratuvar sonuçlarına göre, en yüksek tükürük İL-17 seviyesinin LP2 grubunda saptandığı; bu grubu sırasıyla LP1, GP ve periodontal olarak sağlıklı grubun takip ettiği bildirilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede ise LP2 ve LP1 grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği, ancak bu iki grupta da diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tükürük İL-17 seviyelerinin tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, GP grubunda da periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tükürük İL-17 seviyeleri saptandığı belirtilmiştir. İlginç olarak Liukkonen ve diğerlerinin çalışmasında kronik periodontitisin yayılımına göre tükürük İL-17 seviyeleri, LP gruplarında GP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sunmuş olduğumuz çalışmada ise bu çalışmadan farklı şekilde çalışma grupları periodontitisin yayılımına göre değil, periodontitis teşhisli hastaların sigara kullanım durumlarına göre oluşturulmuştur; Liukkonen ve diğerlerinin çalışmasında ise

çalışmaya katılan bireylerin sigara kullanımından bahsedilmemiştir. İlaveten çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak periodontitis teşhisi, CD≥5mm ve sondlamada kanama saptanması ile konmuştur. Sunmuş olduğumuz çalışmadaki gruplara dahil edilen periodontitisli hastalar incelendiğinde ise, her iki çalışma grubunda da bu çalışmaya göre LP2 ve GP olarak değerlendirilebilecek hastalar bulunduğu saptanmıştır. Ek olarak bu çalışmada uyarılmış tükürük örnekleri değerlendirilmiş, çalışmamızda ise uyarılmamış tükürük örnekleri elde edilmiştir. Bu yönleriyle çalışma sonuçlarımızı bu çalışma ile tam olarak karşılaştırmak mümkün olmamaktadır [329].

Literatürde periodontitisli hastaların tükürük İL-17 seviyelerini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, sonuçlar açısından farklılıklar olduğu görülmektedir. Nitekim yukarıda sunulan araştırmalardan farklı olarak Özçaka ve diğerleri, yalnızca sigara kullanmayan bireyleri dahil ettikleri çalışmalarında, 22 kronik periodontitisli ve 21 periodontal olarak sağlıklı bireyden uyarılmamış tükürük ve plazma örnekleri elde ederek, bu örneklere ait İL-17 seviyelerini sunmuş olduğumuz çalışmada olduğu gibi ELISA yöntemi ile değerlendirmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak, tükürük İL-17 seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerde, kronik periodontitisli bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı; plazma İL-17 seviyelerinin ise kronik periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla yüksek bulunduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği belirtilmiştir. Özçaka ve diğerleri bu sonucun, tükürük ve plazma örneklerinin İL-17 içeriğini anlamlı düzeyde yansıtmamasından kaynaklanabileceğini bildirmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak sunmuş olduğumuz çalışmada ise, çalışma grupları arasında sigara içmeyen periodontitisli gruba ek olarak sigara içen periodontitisli grup da yer almaktadır. Sonuç olarak bu çalışmanın aksine, çalışmamızda tükürük İL-17 seviyeleri, her iki periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır; ancak bulunan bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlaveten çalışmanın klinik sonuçları ile benzer şekilde, sunmuş olduğumuz çalışmada da kronik periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek Pİ, CD, SKİ ve KAS ölçümleri tespit edilmiştir [330]. Bu araştırmaya benzer şekilde Prakasam ve diğerleri, sigara içmeyen 20 kronik periodontitisli ve 20 periodontal olarak sağlıklı bireyin uyarılmamış tükürük İL-17 düzeylerini ELISA yöntemi ile değerlendirmiştir. Bu araştırmada da Özçaka ve diğerlerinin sunmuş oldukları sonuçlara benzer şekilde, tükürük İL-17 seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerde, kronik

periodontitisli bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bildirilmiştir. Prakasam ve diğerleri, literatür bilgilerinin bir kısmıyla tutarsızlık gösteren bu çalışma sonuçlarının, periodontitis patogenezindeki karmaşıklık ve rutin kullanılan tanı yöntemleri ile periodontitis aktivitesinin belirlenme güçlüğünden kaynaklanabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda değerlendirilen gruplar arasında sigara içen periodontitisli bireylerin yer aldığı grup da bulunmaktadır; ayrıca sonuç olarak sunmuş olduğumuz çalışmada tükürük İL-17 seviyeleri, her iki periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır; ancak bulunan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ek olarak bu çalışmanın klinik sonuçlarına göre, çalışmamızla paralellik gösterecek şekilde, Pİ, CD, SKİ ve KAS ölçümlerinin kronik periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı belirlenmiştir [331]. Bu çelişkili sonuçların dışında ilginç olarak, Isaza-Guzmán ve diğerleri 105 kronik periodontitisli hasta ile 44 periodontal olarak sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmalarında, uyarılmamış tükürük İL-17 ve IFN-γ seviyelerini ELISA yöntemi ile değerlendirerek, tükürük İL-17 seviyelerinin her iki grupta da saptanamayacak kadar düşük değerlerde bulunduğunu bildirmiştir. İL-17 seviyelerinin tespit edilemediği bu tükürük örneklerinde yüksek IFN-γ seviyeleri saptandığını bildiren Isaza-Guzmán ve diğerleri, tükürük İL-17 seviyelerinin tespit edilememesinin nedeninin IFN-γ'nın farklılaşmamış $CD4^+$ hücrelerden İL-17 üreten hücrelerin gelişimi sırasındaki baskılayıcı özelliklerinden kaynaklanabileceğini belirtmiştir. İlaveten Th1-Th17 arasındaki karşılıklı ilişkinin, Th1'in Th17 hücre farklılaşmasını inhibe edici tepkileri ile şekillenebileceği de bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hem periodontitisli gruplarda, hem de periodontal olarak sağlıklı olan kontrol grubunda, tükürük ve daha hassas olmak üzere DOS örneklerinde İL-17 seviyeleri tespit edilmiştir. İlaveten çalışmamızda da, bu çalışmaya paralel şekilde, kronik periodontitisli gruba ait CD ve KAS ölçümleri, periodontal olarak sağlıklı gruba ait ölçümlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir [332].

Çalışma sonuçlarımıza göre tükürük İL-17 seviyeleri sigara kullanımından bağımsız olarak hem sigara içen periodontitisli (Grup A), hem de sigara içmeyen periodontitisli (Grup B) gruplarda, periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır. İlaveten A grubunda, B grubuna göre tükürük İL-17 seviyeleri daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bilgilerimiz

dahilinde sigara kullanımının periodontitisli bireylerin çeşitli vücut sıvıları İL-17 düzeyleri üzerine olan etkisinin değerlendirildiği tek çalışma ise, Kanmaz ve diğerleri tarafından yayınlanmıştır. Bu araştırmaya 13 sigara içmeyen, 14 sigara içen evre 3 ve 4, derece C periodontitisli hastalar dahil edilmiş ve bu hastalara ait uyarılmamış tükürük, serum ve DOS örnekleri elde edilerek örnekler çalışmamızda olduğu gibi ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu araştırma sonuçlarına göre, sunmuş olduğumuz çalışma ile benzer şekilde tükürük İL-17 seviyelerinin sigara içen periodontitisli grupta, sigara içmeyen periodontitisli gruba oranla yüksek saptandığı; ancak bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bildirilmiştir. Nitekim çalışmamızda da tükürük İL-17 seviyeleri, sigara içen periodontitisli grupta sigara içmeyen periodontitisli gruba göre daha yüksek tespit edilmiş, ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir. İlginç olarak Kanmaz ve diğerleri, bahsedilen çalışmada periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna yer vermemiştir. Bunun önemli bir eksiklik olduğunu düşünmekteyiz. Sunmuş olduğumuz çalışmada ise, sigara içen periodontitisli grup ve sigara içmeyen periodontitisli gruba ek olarak periodontal olarak sağlıklı kontrol grubu da yer almaktadır. Ek olarak Kanmaz ve diğerleri aynı çalışmada, tükürük İL-17 seviyelerine benzer şekilde, serum İL-17 seviyelerinin de sigara içen periodontitisli grupta, sigara içmeyen periodontitisli gruba oranla yüksek saptandığını; fakat bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediğini bildirmiştir. Bu araştırmanın klinik sonuçlarına göre, tüm ağız Pİ, CD ve KAS ölçümlerinin sigara içen periodontitisli grupta, sigara içmeyen periodontitisli gruba oranla, tüm ağız SKİ ölçümlerinin ise sigara içmeyen periodontitisli grupta sigara içen periodontitisli gruba oranla daha yüksek saptandığı; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışmanın klinik sonuçlarına göre ise, Kanmaz ve diğerlerinin çalışmasına paralellik göstererek hem tüm ağız hem de örnek bölgesine ait Pİ, CD ve KAS ölçümleri, sigara içen periodontitisli grupta sigara içmeyen periodontitisli gruba göre daha yüksek saptanmıştır; ancak bu çalışmadan farklı olarak gruplar arasında belirlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamızda bildirdiğimiz SKİ ölçümleri açısından ise Kanmaz ve diğerlerinin araştırmasıyla benzer şekilde, sigara içmeyen periodontitisli gruba ait ölçümlerin, sigara içen periodontitisli gruba göre daha yüksek tespit edildiği; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Sunulan bu periodontal indekslere ilaveten çalışmamızda Gİ ölçümlerine de yer verilmiş; sonuç olarak hem tüm ağız hem de örnek bölgesi Gİ skorları, sigara içen periodontitisli grupta, sigara içmeyen periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Gruplara ait DOS hacimleri

karşılaştırıldığında ise, sigara içmeyen periodontitisli gruba ait DOS hacminin, sigara içen periodontitisli gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir; bu yönüyle çalışmamız, Kanmaz ve diğerlerinin çalışmasıyla paralellik göstermektedir [333].

Yapılan klinik araştırmalar arasında, tükürük İL-17 seviyelerine benzer şekilde DOS İL-17 düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur. Çalışma sonuçları karşılaştırıldığında, tükürük İL-17 seviyelerinin araştırıldığı çalışma sonuçlarına benzer şekilde DOS İL-17 seviyeleri açısından da çelişkili sonuçlar sunulmuştur. Buna göre, Awang ve diğerlerinin sigara içmeyen 97 periodontitisli ve 77 periodontal olarak sağlıklı bireyi dahil ederek yapmış oldukları çalışmalarında, tükürük ve serum İL-17 seviyelerine ek olarak DOS İL-17 düzeyleri de değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada, sunmuş olduğumuz çalışmadan farklı olarak DOS hacimleri ölçülmemiş ve DOS İL-17 düzeyleri total İL-17 miktarları olarak sunulmuştur. Bu araştırma sonuçlarına göre çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde periodontitisli hastaların DOS İL-17 total miktarlarının, periodontal olarak sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre, DOS İL-17 seviyeleri ile bireylerin yaşı, CD, SKİ ve KAS ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandığı belirtilmiştir [325]. Çalışmamızda da benzer şekilde DOS İL-17 total miktarları ile hem tüm ağız, hem de örnek bölgesi CD, SKİ ve KAS ölçümleri arasında pozitif güçlü bir korelasyon saptanmıştır. İlaveten çalışmamızda, DOS İL-17 total seviyeleri ile Pİ ve Gİ ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Apatzidou ve diğerlerinin 52 gingivitisli, 49 kronik periodontitisli ve 50 periodontal olarak sağlıklı bireyi dahil ederek yapmış oldukları çalışmada da, tükürük İL-17 seviyelerine ek olarak DOS İL-17 düzeyleri de araştırılmıştır [328]. Bu çalışmada da Awang ve diğerlerinin sunmuş oldukları çalışmaya benzer; ancak sunmuş olduğumuz çalışmadan farklı olarak, bireylere ait DOS hacimleri ölçülmeyerek, DOS İL-17 seviyeleri total İL-17 miktarları olarak sunulmuştur. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, DOS İL-17 total seviyeleri, periodontitisli grupta, gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Gingivitisli grupta ise, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak yüksek DOS İL-17 total düzeyleri saptanmıştır [328]. Bu çalışmadan farklı olarak sunmuş olduğumuz çalışmaya ait gruplar arasında gingivitisli bireylerin dahil olduğu bir çalışma grubu yer almamaktadır; ancak periodontitisli hastalar ile periodontal olarak sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, çalışma sonuçlarımız DOS İL-17 total

miktarları açısından Apatzidou ve diğerlerinin çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Çifçibaşı ve diğerleri de, sigara kullanmayan 19 generalize agresif periodontitisli hasta ile 22 periodontal olarak sağlıklı bireyin DOS ve serum İL-17 seviyelerini ELISA yöntemi ile değerlendirmiştir. Bu araştırmada da diğer çalışmalarla benzer şekilde DOS hacmi değerlendirilmeksizin, DOS İL-17 seviyesi total İL-17 miktarları olarak sunulmuştur. Araştırma sonuçlarına göre, generalize agresif periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek DOS İL-17 total miktarları tespit edilmiştir. Ayrıca serum İL-17 düzeyleri incelendiğinde de aynı şekilde generalize agresif periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek serum İL-17 seviyeleri tespit edildiği belirtilmiştir. Çalışmamızda yer alan periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruplara ait DOS İL-17 total seviyeleri, Çifçibaşı ve diğerlerinin sunmuş oldukları sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. İlaveten bu araştırmanın klinik sonuçları incelendiğinde, Pİ, Gİ, CD, SKİ ve KAS ölçümlerinin periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildiği saptanmıştır; bu yönüyle de Çifçibaşı ve diğerlerinin sonuçları ile benzerlik göstermektedir [334]. Çalışma gruplarımız, Çifçibaşı ve diğerlerinin oluşturduğu gruplardan farklılık göstermektedir. İlaveten Çifçibaşı ve diğerleri, çalışma sonuçlarında klinik veriler ile DOS İL-17 total seviyeleri arasındaki korelasyon bulgularına yer vermemiştir. Sunmuş olduğumuz çalışmada ise, DOS İL-17 total miktarları ile, hem tüm ağız hem de örnek bölgesi Pİ, Gİ, CD, SKİ ve KAS ölçümleri arasında pozitif güçlü korelasyon tespit edilmiştir. Vernal ve diğerleri ise 16 kronik periodontitisli hasta ve 8 periodontal olarak sağlıklı bireyi dahil ederek yapmış oldukları çalışmada, bireylerden elde ettikleri DOS örneklerini ELISA yöntemi ile değerlendirmiştir. Bu araştırmada, sunmuş olduğumuz çalışmada olduğu gibi DOS İL-17 seviyeleri, hem total miktar hem de konsantrasyon düzeyi olarak tespit edilmiştir. Buna göre DOS İL-17 total seviyeleri kronik periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla; DOS İL-17 konsantrasyon düzeyleri ise periodontal olarak sağlıklı grupta, kronik periodontitisli gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Vernal ve diğerleri çalışma gruplarına dahil ettikleri bireylerin sigara kullanım durumlarını belirtmemiştir; sunmuş olduğumuz çalışmada ise periodontitisli bireyler sigara kullanımlarına göre iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışma sonuçlarına göre, DOS İL-17 total miktarları Vernal ve diğerlerinin sonuçlarına benzer şekilde her iki periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak yüksek tespit edilmiştir. Ek olarak

çalışmamıza ait DOS İL-17 konsantrasyonları incelendiğinde, Vernal ve diğerlerinin sunmuş oldukları sonuçlara benzer şekilde sigara içmeyen periodontitisli gruba ait DOS İL-17 konsantrasyonları, periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Ek olarak çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı gruba ait DOS İL-17 konsantrasyonun, sigara içen periodontitisli gruba göre yüksek saptandığı; ancak bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. İlaveten bu çalışmanın klinik sonuçları incelendiğinde, Pİ, CD, SKİ ve KAS ölçümleri ile DOS hacmi, kronik periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir; bu yönüyle çalışma sonuçlarımız Pİ, CD, SKİ, KAS ve DOS hacmi açısından bu çalışmaya paralel saptanmıştır [335]. Shaker ve diğerleri de, sigara kullanmayan bireyleri dahil ettikleri araştırmalarında, çalışma gruplarını 25 generalize kronik periodontitisli, 25 generalize agresif periodontitisli ve 15 periodontal olarak sağlıklı bireyden oluşturmuş; bu gruplardan elde ettikleri DOS örneklerini ELISA yöntemi ile, çalışmamıza benzer şekilde DOS İL-17 total ve DOS İL-17 konsantrasyon olarak tespit etmiştir. Çalışma bulgularına göre, DOS İL-17 total miktarının agresif periodontitisli grupta diğer iki gruba oranla anlamlı derecede yüksek saptandığı; kronik periodontitisli grupta da kontrol grubundan yüksek belirlendiği ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. DOS İL-17 konsantrasyonu incelendiğinde ise, en düşük konsantrasyonun agresif periodontitisli grupta gözlendiği, bu grubu sırasıyla kronik periodontitisli grubun ve kontrol grubunun takip ettiği; tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda agresif periodontitis tanılı bir grup yer almamış olup, kronik periodontitisli gruplar ile periodontal olarak sağlıklı bireyler değerlendirilmiştir. İlaveten Shaker ve diğerleri, çalışma gruplarını yalnızca sigara kullanmayan bireyler arasından oluşturmuştur; ancak sunmuş olduğumuz çalışmada sigara kullanan periodontitisli bireyleri içeren gruba da yer verilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışmaya ait sonuçlar değerlendirildiğinde sigara içmeyen periodontitisli grup ile periodontal olarak sağlıklı grup arasındaki farkın, DOS İL-17 total ve DOS İL-17 konsantrasyonları açısından Shaker ve diğerlerinin çalışmasına benzerlik gösterdiği belirlenmiştir; ancak çalışmamızda DOS İL-17 total düzeyleri açısından periodontitisli gruplar ile periodontal olarak sağlıklı grup arasındaki fark Shaker ve diğerlerinin sonuçlarından farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Ek olarak çalışmamızda değerlendirilen sigara içen periodontitisli grup ile periodontal olarak sağlıklı grup arasındaki farklar incelendiğinde, DOS İL-17 total düzeyi sigara içen periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ancak sunmuş olduğumuz çalışmaya ait DOS İL-17 konsantrasyonları incelendiğinde, sigara içen periodontitisli gruba ait DOS İL-17 konsantrasyonunun periodontal olarak sağlıklı gruba oranla düşük tespit edildiği; fakat gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Shaker ve diğerlerinin çalışmasına ait klinik bulgular değerlendirildiğinde ise, hem agresif hem de kronik periodontitisli gruplara ait Pİ, Gİ, CD ve KAS ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek şekilde periodontal olarak sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek saptandığı bildirilmiştir; çalışma sonuçlarımız bu yönüyle Shaker ve diğerlerinin çalışmasına benzerlik göstermektedir [336]. Çalışmamızda sigara içen periodontitisli grupta sigara içmeyen periodontitisli gruba göre daha yüksek tükürük ve DOS İL-17 konsantrasyon seviyelerinin saptanmasını, sigaranın İL-17 üzerindeki olası etkileri ile açıklayabiliriz. Nitekim literatürde sigara içen bireylerde periferik kan dolaşımı ve akciğer dokusunda İL-17 düzeylerinin artış gösterdiği bilgisi yer almaktadır [6]. Bu nedenle sigaranın İL-17 düzeyleri üzerindeki etkisi açısından benzer bir mekanizmanın, periodontal hastalıkta da etkin olabileceği düşüncesindeyiz.

Bu çalışma sonuçlarından farklı olarak, Martins ve diğerleri, sigara kullanmayan bireyler arasından 10 lokalize agresif periodontitisli, 18 generalize agresif periodontitisli ve 10 periodontal olarak sağlıklı bireyin DOS ve serum örneklerinde çeşitli sitokinleri incelemişlerdir. İncelenen bu sitokinlerden bir tanesi de İL-17'dir. Buna göre, DOS İL-17 total miktarlarının, lokalize agresif periodontitisli grupta en yüksek seviyede tespit edildiği, bu grubu sırasıyla generalize agresif periodontitisli grup ile periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunun takip ettiği; ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bildirilmiştir. Araştırıcılar çalışma sonuçlarında DOS hacmini değerlendirmemişlerdir. Sunmuş olduğumuz çalışmada, Martins ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak agresif periodontitis tanılı bireylerin bulunduğu herhangi bir grup bulunmamaktadır; ek olarak Martins ve diğerleri çalışma gruplarını yalnızca sigara kullanmayan bireylerden oluşturmuş, çalışmamızda ise sigara kullanmayan periodontitisli bireylere ek olarak sigara kullanan periodontitisli bireylerden oluşan çalışma grubu da değerlendirilmiştir. İlaveten, CD, SKİ ve KAS ölçümlerinin, periodontitisli gruplarda periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar çalışma sonuçlarımız ile uyumludur [337]. Ay ve diğerleri (2009) de, yalnızca sigara kullanmayan bireyleri dahil ettikleri çalışmalarında, 20 CD≤4mm olan kronik periodontitisli hasta (KPa), 20 CD≥5mm olan kronik periodontitisli

(KPb) ve 20 periodontal olarak sağlıklı bireyin DOS İL-17 seviyelerini total ve konsantrasyon olarak değerlendirmiştir. Buna göre DOS İL-17 total miktarlarının, ilginç bir şekilde en yüksek tespit edildiği grubun periodontal olarak sağlıklı grup olduğu, bu grubu sırasıyla KPa ve KPb gruplarının takip ettiği; ancak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Ay ve diğerleri (2009), bu durumun farklı nedenlerden kaynaklanmış olabileceğini belirtmiştir. Buna göre, periodontal lezyonlarda aktive olmuş T hücrelerden üretilen İL-17'nin İL-17 reseptörü bulunan hücrelere bağlanmış olabileceği; dişeti oluğunda İL-17'nin degrade olmuş olabileceği; DOS'ta İL-17'nin total miktarının nispeten az olabileceği ve DOS'taki İL-17 miktarını belirlemek için kullanılan yöntemlerin sonucu değiştirebileceği, DOS İL-17 total miktarının periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba göre düşük saptanmasının nedenleri arasında gösterilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışmada, DOS örnekleri yalnızca CD≥5mm olan bölgelerden elde edilmiştir, Ay ve diğerlerinin (2009) çalışmasından farklı olarak CD≤4mm olan bölgeler örnek bölgesi olarak değerlendirilmemiştir. İlaveten, Ay ve diğerleri (2009) çalışma gruplarına yalnızca sigara kullanmayan bireyleri dahil etmiştir; sunmuş olduğumuz çalışmada ise farklı olarak sigara kullanan periodontitisli bireyler de ayrı bir çalışma grubu olarak değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde ise DOS İL-17 total seviyeleri açısından Ay ve diğerlerinin (2009) çalışma sonuçlarının aksine, sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplara ait değerlerin periodontal olarak sağlıklı bireylere ait DOS İL-17 seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildiği belirlenmiştir. Ay ve diğerlerinin (2009) çalışma sonuçlarına göre DOS İL-17 konsantrasyonlarının ise, periodontal olarak sağlıklı bireyler ve KPa grubunda, KPb grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı belirtilmiştir. DOS İL-17 konsantrasyon değerleri açısından sunmuş olduğumuz çalışma grupları incelendiğinde, Ay ve diğerlerinin (2009) sonuçlarına benzer şekilde sigara içmeyen periodontitisli grubun periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük DOS İL-17 konsantrasyon değerlerine sahip olduğu; ancak sigara içen periodontitisli grup ile periodontal olarak sağlıklı grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığı belirlenmiştir. Bu durumun, sigara kullanımının etkilerine bağlı olarak gelişen İL-17 düzeylerindeki artış ile açıklanabileceği görüşündeyiz. Ek olarak, Ay ve diğerlerinin (2009) çalışma sonuçları hem tüm ağız, hem de örnek bölgesi klinik ölçümler açısından incelendiğinde, Pİ, Gİ, CD ve KAS ölçümleri ile DOS hacminin periodontitisli gruplarda periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak daha yüksek saptandığı belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarımız bu yönüyle Ay ve diğerlerinin

sonuçları ile benzerlik göstermektedir [338]. Yine Ay ve diğerlerinin (2012) yapmış oldukları bir başka araştırmada ise, sigara kullanmayan bireyler dahil edilerek, 20 generalize agresif periodontitisli hasta ile 18 periodontal olarak sağlıklı bireyin DOS İL-17 seviyelerini ELISA yöntemi ile değerlendirmiştir. Buna göre DOS İL-17 total miktarlarının, bir önceki çalışmaya benzer şekilde, periodontal olarak sağlıklı grupta, generalize agresif periodontitisli gruba oranla daha yüksek saptandığı; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. DOS İL-17 konsantrasyonları ise, periodontal olarak sağlıklı bireylerde generalize agresif periodontitisli bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Araştırıcılar bu durumun birden fazla nedenden kaynaklanmış olabileceğini belirtmiştir. Bu nedenler arasında, İL-17'nin DOS içeriğinde degrade olmuş olabileceği, DOS'ta nispeten düşük seviyede İL-17 bulunabileceği, ırksal varyasyonlar nedeniyle heterojen bir yanıtın oluşmuş olabileceği veya tüm bu olasılıkların kombinasyonunun gerçekleşmiş olabileceği bildirilmiştir. İlaveten, DOS'taki total İL-17 miktarı dikkate alındığında, generalize agresif periodontitisli grupta saptanan düşük DOS İL-17 konsantrasyon düzeylerinin, bu gruptaki yüksek DOS hacmine bağlı olabileceği de belirtilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışma grupları arasında, Ay ve diğerlerinin (2012) çalışmasından farklı olarak, agresif periodontitisli bireylerin dahil olduğu bir grup yer almamaktadır. Ek olarak Ay ve diğerleri (2012) çalışma gruplarına yalnızca sigara içmeyen bireyleri dahil etmiştir; ancak sunmuş olduğumuz çalışmada sigara içmeyen periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylere ilaveten sigara içen periodontitisli bireyler de ayrı bir grup olarak yer almaktadır. Sunmuş olduğumuz çalışmaya ait DOS İL-17 total miktarları incelendiğinde, Ay ve diğerlerinin (2012) çalışma sonuçlarının aksine DOS İL-17 total seviyesinin periodontal olarak sağlıklı grupta, sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda DOS İL-17 konsantrasyonları, periodontal olarak sağlıklı grupta, sigara içmeyen periodontitisli gruba göre Ay ve diğerlerinin (2012) sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır; ancak periodontal olarak sağlıklı grup ile sigara içen periodontitisli grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine sahip olmadığı belirlenmiştir. Ek olarak, Ay ve diğerlerinin (2012) çalışmasına ait klinik sonuçlar incelendiğinde; hem tüm ağız, hem de örnek bölgesi Pİ, Gİ, CD ve KAS ölçümleri ile DOS hacimleri açısından generalize agresif periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak daha yüksek bulgular saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımız,

her ne kadar çalışmamızda agresif periodontitisli bireylere yer verilmemiş olsa da periodontitisli gruplar açısından bu bulguları destekler niteliktedir [339].

Periodontitisli ve gingivitisli bireyler ile periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS İL-17 konsantrasyonlarını karşılaştıran çalışmalarda, yukarıda bildirilen sonuçlardan farklı bulgular da sunulmuştur. Bu çalışmalardan birisi, Fu ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışmadır. İlgili araştırmada 148 kronik periodontitisli ve 132 periodontal olarak sağlıklı bireyin DOS İL-17 konsantrasyonları ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu araştırmada çalışma grupları yalnızca sigara içmeyen ve sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Buna göre kronik periodontitisli gruba ait DOS İL-17 konsantrasyonlarının, periodontal olarak sağlıklı bireylere ait DOS İL-17 konsantrasyonlarına oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda Fu ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak, sigara kullanmayan periodontitisli grup ve periodontal olarak sağlıklı gruba ilaveten sigara kullanan periodontitisli bireylerin dahil olduğu çalışma grubu da değerlendirilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışmanın laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, Fu ve diğerlerinin çalışma sonuçlarının aksine, DOS İL-17 konsantrasyon düzeyinin, sigara içmeyen periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba ve sigara içen periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandığı; sigara içen periodontitisli gruba ait DOS İL-17 konsantrasyonunun ise, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla düşük olduğu ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı belirlenmiştir. İlaveten sunmuş olduğumuz çalışmada, DOS İL-17 konsantrasyonuna ek olarak DOS İL-17 total miktarları da değerlendirilmiştir. Fu ve diğerlerinin sunmuş olduğu çalışmanın klinik sonuçları değerlendirildiğinde ise, Pİ, Gİ ve CD ölçümlerinin ve DOS hacminin kronik periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı belirtilmiştir, sunmuş olduğumuz çalışmada da benzer klinik sonuçlar saptanmıştır [340]. Koshy ve diğerleri ise, periodontal olarak sağlıklı (s:9), gingivitisli (s:17), kronik periodontitisli (s:16) ve agresif periodontitisli (s:16) hastalara ait DOS örneklerini (kapiller tüp yöntemi ile elde edilmiş), İL-17 konsantrasyonları açısından değerlendirmiştir. Buna göre en yüksek DOS İL-17 konsantrasyonunun gingivitisli grupta gözlendiği belirtilirken, bu grubu sırasıyla periodontal olarak sağlıklı grup, kronik periodontitisli grup ve son olarak da agresif periodontitisli grubun takip ettiği; yalnızca gingivitisli grup ile agresif periodontitisli grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği bildirilmiştir.

Araştırıcılar bu sonucun, Th17 hücre düzeylerinin, enflamasyonun akut fazında artış göstermesinden kaynaklandığını ve İL-17'nin de Th17 hücreler tarafından üretilen bir sitokin olduğunu belirtmiştir. Koshy ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak çalışmamızda DOS örnekleri, emici kağıt şerit yöntemi ile elde edilmiştir. Çalışmamızda yine bu çalışmadan farklı olarak, agresif periodontitis ve gingivitis tanılı gruplara yer verilmemiştir. Ek olarak Koshy ve diğerlerinin çalışmasında, deneklerin sigara kullanım durumları bildirilmemiştir; çalışmamızda ise sigara kullanan ve kullanmayan periodontitisli hastalar iki farklı grupta değerlendirilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, en yüksek DOS İL-17 konsantrasyonunun periodontal olarak sağlıklı grupta görüldüğü, bu grubu sırasıyla sigara içen periodontitisli ve sigara içmeyen periodontitisli grubun takip ettiği belirlenmiştir. Bu yönüyle çalışma sonuçlarımız, Koshy ve diğerlerinin sonuçları ile benzerlik taşımaktadır; ancak çalışmamızda, periodontal olarak sağlıklı ve sigara içen periodontitisli gruplar ile sigara içmeyen periodontitisli grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır [341]. Pradeep ve diğerlerinin 20 periodontal olarak sağlıklı, 20 gingivitisli ve 20 kronik periodontitisli bireyi dahil ettikleri ve DOS örneklerinin Koshy ve diğerlerinin çalışmasında olduğu gibi kapiller tüp yöntemi ile elde edildiği çalışmalarında, örneklere ait İL-17 konsantrasyonları ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ancak bu araştırmada, tüm gruplara ait DOS örneklerinde saptanabilecek düzeylerde İL-17 seviyelerinin gözlenmediği bildirilmiştir. Araştırıcılar bu durumun birden fazla nedenden kaynaklanabileceğini belirtmiştir. Buna göre periodontal lezyonlarda aktive olan T hücrelerden kaynak alan İL-17'nin İL-17 reseptörlerine sahip olan hücrelere bağlanmış olabileceği, dişeti oluğundaki İL-17'nin hem konak hem de periodontal patojenler kaynaklı proteazlarla inhibe edilmiş olabileceği, mevcut ELISA kitinin hassasiyetinin (15 pg/ml) DOS İL-17 seviyesinin tespitinde yetersiz kalabileceği ve çalışma gruplarına ait ırksal farklılıkların etkili olmuş olabileceği bu nedenler arasında gösterilmiştir [342]. Çalışmamızda, Pradeep ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak DOS örneklerine ait İL-17 seviyeleri tüm çalışma gruplarında tespit edilmiştir. İlaveten çalışmamızda 1 hastaya ait tükürük örneği dışında tüm gruplarda tükürük İL-17 seviyeleri tespit edilebilir düzeyde saptanmıştır.

Sunulan literatür bilgilerine ek olarak, Buduneli ve diğerleri, 10 sigara içen kronik periodontitisli ve 10 sigara içmeyen kronik periodontitisli bireye ait DOS İL-17 total ve konsantrasyon düzeylerini değerlendirmiştir. Buna göre DOS İL-17 total ve konsantrasyon düzeyleri, sigara içmeyen kronik periodontitisli bireylerde, sigara içen kronik

periodontitisli bireylere oranla yüksek tespit edilmiştir; ancak bu farkın her iki parametre için de istatistiksel anlamlılık göstermediği bildirilmiştir. Bu araştırmada ilginç bir şekilde periodontal olarak sağlıklı gruba yer verilmemiştir; bu yönüyle çalışmanın eksiklik taşıdığını düşünmekteyiz. Çalışma sonuçlarımıza göre, DOS İL-17 total miktarları Buduneli ve diğerlerinin sonuçlarıyla paralellik gösterecek şekilde, sigara içmeyen periodontitisli bireylerde, sigara içen periodontitisli bireylere oranla daha yüksek tespit edilmiş olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Sunmuş olduğumuz çalışmada DOS İL-17 konsantrasyonları incelendiğinde ise, Buduneli ve diğerlerinin sonuçlarının aksine, sigara içmeyen periodontitisli grupta, sigara içen periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak belirlenmiştir. İlaveten bahsedilen bu çalışmanın klinik sonuçları değerlendirildiğinde, Pİ ve CD ölçümlerinin sigara içen grupta, sigara içmeyen gruba oranla yüksek saptandığı belirtilmiştir, bu yönüyle çalışmamız Buduneli ve diğerlerinin çalışma sonuçlarına benzerlik göstermektedir [343]. Benzer şekilde Kanmaz ve diğerleri, sigara içmeyen (s:13) ve sigara içen (s:14) evre 3 ve 4, derece C periodontitisli hastaya ait tükürük ve serum örneklerine ek olarak ve DOS örnekleri de elde ederek, bu örnekleri İL-17 konsantrasyonları açısından ELISA yöntemi ile değerlendirmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak DOS İL-17 konsantrasyonlarının, sigara içen periodontitisli grupta, sigara içmeyen periodontitisli gruba oranla çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek saptandığı; ancak çalışmamızdan farklı olarak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bildirilmiştir [333]. Sunmuş olduğumuz çalışmada DOS İL-17 total miktarlarının sigara içen periodontitisli ve sigara içmeyen periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmesi, İL-17'nin pro-enflamatuar bir sitokin olduğu ve daha önceki klinik araştırmalarda açıklandığı gibi periodontitis patogenezinde rol oynadığı bilgisini destekler niteliktedir. İlaveten bu sitokinin periodontal olarak sağlıklı gruba ait DOS örneklerinde tespit edilebilmesi, İL-17'nin mukozal bariyer bütünlüğündeki ve mukozal korunmadaki rolü ile sağlıklı bireylerde de görev aldığı bilgisini desteklemektedir [24,220,344].

Çalışmamızda sigara içen periodontitisli grup ile sigara içmeyen periodontitisli grup arasındaki İL-17 konsantrasyonları değerlendirildiğinde ise, sigara içmeyen periodontitisli grupta, sigara içen periodontitisli gruba oranla istatistiksel olarak daha düşük İL-17 konsantrasyonu belirlenmiştir. Bu durum, sigara içmeyen periodontitisli grupta, sigara içen periodontitisli gruba göre daha fazla DOS miktarının saptanması ile açıklanabilir. Kaldı ki

çalışmamızda, bu iki grup arasındaki DOS hacim farkı, istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Konu ile ilişkili literatür değerlendirildiğinde, sigara kullanımının akciğer dokusu ve periferik kan dolaşımında İL-17 düzeylerinin artışı ile ilişkili olduğu görülmektedir [6]. Bu bilgi de sigara içen çalışma grubundaki DOS İL-17 konsantrasyon seviyelerindeki yüksekliği açıklayabilir. Periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda, periodontitisli gruplara oranla daha yüksek İL-17 konsantrasyonu tespit edilmesinin nedeni olarak, bu gruba ait DOS hacminin diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanması olabileceğini düşünmekteyiz. İlaveten, sigara içmeyen periodontitisli gruba ait DOS İL-17 konsantrasyonunun, hem sigara içen periodontitisli hem de periodontal olarak sağlıklı gruba göre düşük bulunma nedenlerinin, Takahashi ve diğerlerinin açıkladığı gibi, DOS içeriğindeki İL-17'nin, İL-17 reseptörü bulunan hücrelere bağlı bulunması ve İL-17'nin dişeti oluğunda periodontitisin fazı ile ilişkili olarak degrade olmuş olması düşünülebilir [312].

Sunmuş olduğumuz çalışmada, İL-17'ye ek olarak İL-35 seviyeleri de hem tükürük hem de DOS örneklerinde değerlendirilmiştir. Literatürde İL-35 ile periodontal hastalık ilişkisinin incelendiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Buna göre, Kalburgi ve diğerlerinin, sigara içmeyen bireyler arasından 20 agresif periodontitisli, 20 kronik periodontitisli ve 20 periodontal olarak sağlıklı bireyi dahil ederek yapmış oldukları çalışmalarında, dişeti dokusu İL-35 seviyeleri RT-PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, en yüksek dişeti dokusu İL-35 düzeyinin kronik periodontitisli grupta gözlendiği, bu grubu sırasıyla agresif periodontitisli grup ile sağlıklı bireyleri içeren kontrol grubunun takip ettiği; tüm gruplar arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Araştırıcılar bu sonucun, periodontitisli dokularda Treg hücrelerinin doku yıkımını kontrol edebilme girişiminin bir sonucu olarak artış gösterebileceği bilgisi ile açıklamıştır; ancak periodontitiste bu kontrol girişiminin yıkımla sonuçlanabileceğini de belirtmiştir. Çalışmamızda her ne kadar dişeti dokusu örnekleri yerine tükürük ve DOS örnekleri değerlendirilmiş olsa da, tükürük İL-35 seviyeleri Kalburgi ve diğerlerinin sonuçlarına benzer şekilde sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir; ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde çalışmamızda DOS İL-35 total miktarları da Kalburgi ve diğerlerinin sonuçlarına paralel şekilde her iki periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir; ayrıca sigara içmeyen periodontitisli grup ile periodontal olarak sağlıklı grup arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamlı saptanmıştır. İlaveten, bu çalışmanın klinik sonuçları incelendiğinde Gİ, CD ve KAS ölçümlerinin periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu saptanmıştır, çalışma sonuçlarımız bu yönüyle de Kalburgi ve diğerlerinin sonuçlarına benzerlik göstermektedir [254]. Köseoğlu ve diğerleri ise aynı şekilde yalnızca sigara kullanmayan bireyleri dahil ettikleri çalışmalarında, 20 kronik periodontitisli, 20 gingivisitli ve 20 periodontal olarak sağlıklı bireye ait tükürük, DOS ve plazma örneklerinde İL-35 seviyelerini ELISA yöntemini kullanarak analiz etmiştir. Buna göre, DOS İL-35 total miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en yüksek miktarın kronik periodontitisli grupta saptandığı, bu grubu sırasıyla gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı grubun izlediği; kronik periodontitisli grup ile diğer iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ancak gingivitisli grup ile periodontal olarak sağlıklı grup arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği belirtilmiştir. DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri incelendiğinde ise, en yüksek düzeylerin periodontal olarak sağlıklı grupta saptandığı, bu grubu sırasıyla gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerin takip ettiği; periodontal olarak sağlıklı grup ile diğer iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu ancak gingivitisli grup ile kronik periodontitisli grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada tükürük İL-35 düzeyleri incelendiğinde, en yüksek düzeylerin periodontal olarak sağlıklı grupta saptandığı, bu grubu sırasıyla gingivitisli ve kronik periodontitisli grupların takip ettiği; tüm gruplar arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği bildirilmiştir. Son olarak plazma İL-35 seviyelerinin ise periodontal olarak sağlıklı grupta en yüksek saptandığı, bu grubu sırasıyla kronik periodontitisli ve gingivitisli grupların takip ettiği; ancak gruplar arasındaki farkın, tükürük İL-35 seviyelerinin aksine, istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bildirilmiştir. Araştırıcılar, sunmuş oldukları tükürük İL-35 düzeyi sonuçlarının, birden fazla farklı mekanizma ile gerçekleşmiş olabileceğini belirtmiştir. Buna göre, tükürük İL-35 düzeyinin DOS'tan kaynak alabileceğini ve en yüksek DOS İL-35 konsantrasyonunun sağlıklı grupta saptanmış olduğunu; periodontal olarak sağlıklı gruptaki bireylerin gingivitis ve periodontitis gruplarındaki bireylere göre daha fazla dişe sahip olduğu ve bu grupta tükürük içeriğinde daha fazla DOS miktarı bulunduğunu; son olarak ise periodontitisli grupta yüksek tükürük proteazlarının İL-35 parçalanmasına neden olmuş olabileceği belirtilmiştir. İlaveten araştırıcılar sunmuş oldukları plazma İL-35 düzeyi sonuçları açısından ise, gingivitis ya da periodontitisin plazma İL-35 seviyelerine etki göstermediği yorumunu bildirmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışmada, Köseoğlu ve

diğerlerinin çalışmasından farklı olarak gingivitis tanılı bir grup yer almamaktadır; ancak sigara içmeyen periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruplara ek olarak sigara içen periodontitisli grup da değerlendirilmiştir. Çalışmamızda DOS İL-35 total seviyeleri, bu çalışmaya benzer şekilde sigara içmeyen periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. İlaveten çalışmamızda DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri de aynı çalışmaya benzer şekilde periodontal olarak sağlıklı grupta, sırasıyla sigara içen periodontitisli ve sigara içmeyen periodontitisli gruplara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda periodontal olarak sağlıklı grup ile sigara içmeyen periodontitisli grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Ancak çalışmamıza ait tükürük İL-35 seviyeleri değerlendirildiğinde, Köseoğlu ve diğerlerinin sonuçlarının aksine, en yüksek seviyenin sigara içen periodontitisli grupta bulunduğu, bu grubu sırasıyla sigara içmeyen periodontitisli grubun ve periodontal olarak sağlıklı grubun takip ettiği ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptanmıştır. Ek olarak bu çalışmanın klinik sonuçları incelendiğinde hem tüm ağız hem de örnek bölgesine ait Pİ, Gİ, CD, KAS ölçümleri ile, örnek bölgesi DOS hacmi ve tüm ağız SKİ ölçümlerinin, periodontitisli grupta periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek belirlendiği bildirilmiştir; çalışma sonuçlarımız bu yönüyle de Köseoğlu ve diğerlerinin çalışmasıyla benzerlik taşımaktadır. İlaveten, Köseoğlu ve diğerlerinin çalışma sonuçları değerlendirildiğinde DOS İL-35 total düzeylerinin, Pİ ve CD skorları ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Sunmuş olduğumuz çalışmaya ait korelasyonlar incelendiğinde, Köseoğlu ve diğerlerinin belirttiği bu korelasyonlara paralel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çalışmamızda bu korelasyonlara ek olarak, DOS İL-35 total miktarları ile tüm ağız ve örnek bölgesi Gİ, SKİ, KAS ölçümleri ve DOS hacmi arasında pozitif güçlü korelasyon saptandığı; DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri ile tüm ağız ve örnek bölgelerine ait Pİ, Gİ, CD, SKİ, KAS skorları ve DOS hacmi arasında negatif güçlü korelasyon saptandığı; tükürük İL-35 seviyeleri ile tüm ağız ve örnek bölgesi Pİ, CD, SKİ ve örnek bölgesi Gİ ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandığı belirlenmiştir [252]. Raj ve diğerleri kronik periodontitisli (s:20), gingivisitli (s:20) ve periodontal olarak sağlıklı (s:20) bireylere ait DOS ve serum İL-35 düzeylerini ELISA yöntemi ile değerlendirmiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada, DOS örnekleri mikrokapiller pipetlerle elde edilmiş ve DOS İL-35 seviyeleri yalnızca konsantrasyon olarak sunulmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre DOS İL-35 konsantrasyonunun, kronik periodontitisli grupta

diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandığı, kronik periodontitisli grubu sırasıyla gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı grupların takip ettiği, ancak bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bildirilmiştir. Araştırıcılar sunmuş oldukları bu sonucun, araştırma sırasında DOS toplama yöntemi olarak, tüm gruplardan eşit miktarda DOS elde edebilecekleri mikrokapiller pipet yöntemi kullanmış olmalarından kaynaklanabileceğini belirtmiştir. İlaveten söz konusu çalışmada, serum İL-35 düzeylerinin de benzer şekilde, kronik periodontitisli grupta en yüksek saptandığı, bu grubu da sırasıyla gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı grupların takip ettiği; ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Raj ve diğerleri çalışma gruplarına dahil edilen bireylerin sigara kullanım durumlarını belirtmemiştir; ancak sunmuş olduğumuz çalışmada periodontitisli bireyler sigara kullanım durumlarına göre iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. İlaveten sunmuş olduğumuz çalışmada, Raj ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak gingivitis tanılı bireyler yer almamıştır ve DOS toplama yöntemi olarak emici kağıt şerit yöntemi kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, Raj ve diğerlerinin çalışma sonuçlarının aksine DOS İL-35 konsantrasyonlarının, periodontal olarak sağlıklı grupta en yüksek tespit edildiği, bu grubu sırasıyla sigara içen periodontitisli grup ve sigara içmeyen periodontitisli grubun takip ettiği; periodontal olarak sağlıklı ve sigara içen periodontitisli gruplar ile sigara içmeyen periodontitisli grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu tespit edilmiştir. Ancak her ne kadar çalışmamızda serum örnekleri değerlendirilmemiş olsa da, sunmuş olduğumuz çalışma gruplarına ait tükürük İL-35 düzeyleri, Raj ve diğerlerinin serum İL-35 sonuçlarına benzerlik gösterecek şekilde, periodontitisli gruplarda periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir. İlaveten bu çalışmanın klinik sonuçları incelendiğinde, Gİ, CD ve KAS ölçümlerinin periodontitisli grupta, periodontal olarak sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu saptanmıştır; çalışma sonuçlarımız bu yönüyle Raj ve diğerlerinin çalışması ile benzerlik göstermektedir [345]. Son olarak ise Maboudi ve diğerleri ise, sistemik olarak sağlıklı ve diyabetli bireyleri kendi aralarında periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı olacak şekilde gruplara ayırmış; bu bireylere ait serum İL-35 seviyelerini araştırmıştır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, en yüksek serum İL-35 düzeyinin kronik periodontitisli grupta saptandığı, bu grubu sırasıyla diyabetli ve kronik periodontitisli grubun, periodontal ve sistemik olarak sağlıklı grubun ve son olarak diyabetli ve periodontal olarak sağlıklı grubun takip ettiği bildirilmiştir. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmadığı belirtilmiştir. Maboudi ve diğerleri sunmuş oldukları çalışmada çalışmaya dahil ettikleri bireylerin sigara kullanım durumlarını belirtmemiştir; oysa çalışmamızda periodontitisli bireyler sigara kullanım durumlarına göre iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. Çalışmamızda her ne kadar serum örnekleri değil, DOS ve tükürük örnekleri değerlendirilmiş olsa da, tükürük İL-35 düzeyleri, Maboudi ve diğerlerinin serum İL-35 sonuçlarına benzer şekilde periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir; yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. İlaveten Maboudi ve diğerlerinin sunmuş oldukları çalışmanın klinik sonuçları incelendiğinde, periodontitisli gruba ait Pİ, Gİ, CD, SKİ ve KAS ölçümlerinin, periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla daha yüksek saptandığı belirtilmiştir; bu yönüyle çalışmamız Maboudi ve diğerlerinin sonuçlarına benzerlik göstermektedir [346]. Bilgilerimiz dahilinde literatürde İL-35 düzeylerini DOS ve tükürük örneklerinde değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar ile çalışma sonuçlarımız karşılaştırıldığında benzerlik ve farklılıklar bulunmakta olup, diğer çalışma sonuçları da birbirinden farklıdır. Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların, DOS örnek toplama yöntemlerinin farklı olmasından, çalışma gruplarının farklı olmasından, hastalara ait sistemik durum farklılıklarından, sigara kullanım durumlarının farklılığından, periodontitisli grupların farklı hastalık evrelerinde bulunabilmesinden, kullanılan ELISA kitlerinin ölçüm hassasiyetlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bilgilerimiz dahilinde periodontitis patogenezinde İL-17 ve İL-35 ilişkisinin birlikte değerlendirildiği tek araştırma Mitani ve diğerleri tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmaya sigara içmeyen 46 kronik periodontitisli hasta ve 40 periodontal olarak sağlıklı birey dahil edilmiş; bu bireyler DOS ve dişeti dokusu örnekleri alınmak üzere kendi içlerinde 2 gruba ayrılmıştır. Bu ayrıma göre, kronik periodontitisli gruptan 36 DOS, 10 dişeti doku örneği; periodontal olarak sağlıklı gruptan ise 30 DOS, 10 dişeti doku örneği elde edilmiştir. Daha sonra tüm bu örnekler İL-35 açısından değerlendirilmiş; ancak İL-17 tespiti için 20 dişeti doku örneğiyle birlikte, DOS örneklerinin yalnızca bir kısmı (13 periodontal olarak sağlıklı, 16 kronik periodontitisli DOS örneği) kullanılmıştır. Bu değerlendirmelere göre kronik periodontitisli bireylere ait hem dişeti dokusu İL-17 ve İL-35 seviyeleri, hem de DOS İL-17 ve İL-35 konsantrasyonları, periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda Mitani ve diğerlerinin çalışmasından farklı olarak, çalışmamıza dahil edilen 57 bireye ait İL-17 ve İL-35 düzeyleri tükürük ve DOS

örneklerinde, hem sigara içen hem de sigara içmeyen periodontitisli bireylerde değerlendirilmiştir. İlaveten Mitani ve diğerleri DOS İL-17 ve İL-35 düzeylerini yalnızca konsantrasyon seviyeleri olarak bildirmiştir; ancak çalışmamızda DOS İL-17 ve İL-35 konsantrasyon düzeylerine ek olarak İL-17 ve İL-35 DOS total miktarları da sunulmuştur. Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, hem tükürük İL-17 ve İL-35 düzeylerinin, hem de DOS İL-17 ve İL-35 total miktarlarının Mitani ve diğerlerinin dişeti dokusu sonuçlarına benzer şekilde periodontitisli bireylerde, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptandığı belirlenmiştir. Ancak DOS İL-17 ve DOS İL-35 konsantrasyonlarının, Mitani ve diğerlerinin sonuçlarından farklı olarak periodontal olarak sağlıklı grupta, sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplara göre daha yüksek saptandığı; bu farkın sigara içmeyen periodontitisli grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği belirlenmiştir. Mitani ve diğerlerinin çalışmasından elde edilen bir diğer sonuç da, hem İL-17 hem de İL-35 seviyelerinin değerlendirildiği ve her iki sitokinin de tespit edilebildiği 12 DOS örneğinde, bu iki sitokin arasında orta dereceli negatif bir korelasyon eğiliminin gözlenmesidir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışma sonuçlarımıza göre, DOS İL-17 ve DOS İL-35 konsantrasyonlarına ilaveten tükürük İL-17 ve İL-35 seviyeleri ve DOS İL-17 ve DOS İL-35 total seviyeleri arasında tüm gruplarda pozitif güçlü korelasyon saptanmıştır [347].

Sonuç olarak, çalışmamızda tükürük İL-17 ve İL-35 seviyelerinin sigaradan bağımsız olarak periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit edildiği; ilaveten sigara içen periodontitisli grupta sigara içmeyen periodontitisli gruba göre daha yüksek tespit edildiği; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Bu durum tükürük örneklerinin elde edildiği aşamada, sigaranın ve periodontitisin etkilerinin bu örneklerdeki İL-17 ve İL-35 düzeyleri üzerine henüz yansımamış olmasından kaynaklanabilir. Gelecekteki çalışmalarda, çalışma gruplarına dahil edilecek birey sayılarının artırılması ile daha net sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.

DOS İL-17 total ve DOS İL-35 total miktarları incelendiğinde ise, sigaradan bağımsız şekilde periodontitisli gruplarda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre bu sitokin düzeylerinin daha yüksek saptandığını; sigara içmeyen grupta ise sigara içen gruba göre daha yüksek tespit edildiği belirlenmiştir. Bu durumun, periodontitiste gözlenen enflamatuar yanıtta görev alan pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin artışını

kanıtlayabileceğini; iki sitokinin de aynı gruplarda artışının ise periodontal hastalığın fazı ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplar arasındaki farkın ise, bu iki gruba ait DOS hacimleri arasındaki farktan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. İlaveten sigara içeriğindeki bileşenlerin İL-17 ve İL-35 düzeyleri üzerine farklı etkilerinin sonuçlarımız üzerinde de gözlenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Son olarak gruplara ait DOS İL-17 ve İL-35 konsantrasyonları incelendiğinde ise, bu seviyelerin DOS hacmiyle bağlantılı olarak, periodontitisli gruplarda periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha düşük saptandığı; sigara içmeyen periodontitisli grupta ise sigara içen periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildiği belirlenmiştir. Bu yönüyle DOS İL-17 ve İL-35 konsantrasyonlarının hem sigara içen periodontitisli bireylerde hem de periodontal olarak sağlıklı bireylerde sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre daha fazla tespit edilmesi, bu sitokinlerin periodontitis teşhis aracı olarak kullanılabilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşünü desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sigara içen periodontitisli (Grup A), sigara içmeyen periodontitisli (Grup B) ve periodontal olarak sağlıklı (Grup K) bireylere ait tükürük ve DOS örneklerinde İL-17 ve İL-35 düzeylerinin değerlendirilmesi, bu iki sitokin arasındaki ilişkinin araştırılması ve klinik periodontal indeksler ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyonların saptanabilmesi amaçlanmıştır. Sunmuş olduğumuz çalışmada sonuç olarak;

1. Tüm ağız plak indeks [Pİ(t)], sondlanabilen cep derinliği [CD(t)] ve klinik ataşman seviyesi [KAS(t)] değerlendirilmesinde A ve B gruplarının skorları, K grubu skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). A grubunun Pİ(t), CD(t) ve KAS(t) ölçümleri B grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

2. Tüm ağız gingival indeks [Gİ(t)] değerleri en yüksek B grubunda, sonra sırasıyla A grubu ve K grubunda saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (A-B p:0,022, A-K $p<0,001$, B-K $p<0,001$).

3. Tüm ağız sondlamada kanama indeksi [SKİ(t)] değerlendirilmesinde A ve B gruplarına ait skorlar, K grubu skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). B grubunun SKİ(t) ölçümü, A grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,89).

4. Örnek bölgesi plak indeks [Pİ(ö)], sondlanabilen cep derinliği [CD(ö)] ve klinik ataşman seviyesi [KAS(ö)] değerlendirilmesinde A ve B gruplarına ait ölçümler, K grubu ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). A grubunun Pİ(t), CD(ö) ve KAS(ö) değeri B grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

5. Örnek bölgesi gingival indeks [Gİ(ö)] değerleri en yüksek B grubunda, sonra sırasıyla A grubu ve K grubunda saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonrası tüm

gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (A-B p:0,009, A-K p<0,001, B-K p<0,001).

6. Örnek bölgesi sondlamada kanama indeksi [SKİ(ö)] değerlendirilmesinde A ve B gruplarına ait ölçümler, K grubu skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001). B grubunun SKİ(t) ölçümü, A grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,35).

7. DOS volümü ölçümleri, en yüksek B grubunda, daha sonra sırası ile A grubu ve K grubunda tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonrası tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı (A-B p:0,002, A-K p<0,001, B-K p<0,001).

8. Tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 değerleri en yüksek A grubunda, sonra sırasıyla B grubu ve K grubunda bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre, gruplar arasındaki farkın hem İL-17, hem de İL-35 açısından istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlendi (p >0,05).

9. DOS İL-17 total miktarı, A ve B gruplarında K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001). B grubuna ait DOS İL-17 total miktarının ise A grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği belirlendi (p:0,087).

10. DOS İL-35 total miktarın B grubunda, A ve K gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (A-B p:0,01, B-K p<0,001). A grubuna ait DOS İL-35 total miktarının K grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği belirlendi (p:0,209).

11. DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri değerlendirildiğinde, her iki sitokin açısından da B grubuna ait değerler, A ve K gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05). K grubuna ait DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon değerlerinin, A

grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (p>0,05).

12. A grubu DOS İL-17 konsantrasyon düzeyleri ile SKİ(ö) ölçümlerinin orta (r=-0,456) ve DOS hacminin yüksek düzeyde (r=-0,98) korelasyonu saptandı. DOS İL-35 konsantrasyon düzeyi ile DOS hacminin yüksek düzeyde (r=-0,98) korelasyonu belirlendi.

13. B grubu tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 düzeyleri ile KAS(t) ve KAS(ö) ölçümleri arasında orta düzeyde korelasyon saptandı. DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeylerinin, Pİ(t), Pİ(ö) ve Gİ(ö) skorları ile orta düzeyde korele olduğu belirlendi. DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeyleri ile DOS volümü arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon gözlendi (r=-0,9).

14. K grubu DOS İL-17 total miktarı ile Pİ(t) ve SKİ(ö) ölçümleri arasında orta düzeyde korelasyon olduğu görüldü (r=-0,5, r=0,473). DOS İL-35 total miktarı ile Pİ(t), Gİ(t) ve SKİ(ö) ölçümleri arasında orta düzeyde korelasyon olduğu görüldü (r=-0,538, r=-0,501, r=-0,649). DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeylerinin DOS hacmi ile yüksek düzeyde negatif korelasyonu olduğu belirlendi (r=-0,87, r=-0,95).

15. Tükürük İL-17 ile tükürük İL-35 düzeylerinin, tüm gruplarda güçlü düzeyde korelasyon gösterdiği belirlendi (A: p:0,000, r=0,911; B: p:0,000, r=0,833; K: p:0,000, r=0,909).

16. DOS İL-17 total ve DOS İL-35 total miktarlarının arasındaki ilişki incelendiğinde, A grubunda orta düzeyde, B ve K gruplarında ise güçlü düzeyde korelasyon saptandı (A: p:0,019, r=0,534, B: p:0,000, r=0,825; K: p:0,000, r=0,741).

17. DOS İL-17 konsantrasyon ve DOS İL-35 konsantrasyon düzeylerinin arasındaki ilişki incelendiğinde, tüm gruplarda güçlü düzeyde korelasyon saptandı (A: p:0,000, r=0,982; B: p:0,000, r=0,992; K: p:0,000, r=0,934).

Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 seviyesi ile DOS İL-17 ve DOS İL-35 total miktarlarının periodontitisli gruplarda, periodontal olarak

sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandığı belirlenmiştir. Ayrıca sigara içen periodontitisli gruba ait tükürük İL-17 ve tükürük İL-35 düzeylerinin, sigara içmeyen gruba göre daha yüksek tespit edildiği bulunmuştur; ancak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptanmıştır. İlaveten DOS İL-17 ve DOS İL-35 total miktarları sigara içmeyen grupta, sigara içen gruba göre daha yüksek saptanmıştır; ancak gruplar arasındaki bu fark yalnızca DOS İL-35 total miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre, İL-17 ve İL-35'in periodontitis patogenezinde rol oynayabileceğini ve sigara kullanımının ise her iki sitokin için de tükürük düzeylerinde artışa neden olabileceğini düşünmekteyiz. İleride yapılması planlanan çalışmalarda çalışma gruplarına dahil edilen örnek sayılarının artırılarak daha net sonuçlara varılabileceği kanısındayız.

Tüm gruplarda İL-17 ve İL-35 düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyonun, bu iki sitokinin aynı anda periodontitis etiyopatogenezinde ve periodontal sağlığın sürdürülmesinde rol oynadığını gösterdiğini düşünmekteyiz. İlaveten, periodontitis sırasında gözlenen enflamasyon aşamasında artmış İL-17 seviyelerine cevaben, geri-besleme mekanizması ile İL-35 seviyelerinin de artış gösterebileceğini düşünmekteyiz. Ancak enflamasyonun karmaşık yapısından dolayı farklı sitokinlerin ve kemokinlerin bu iki biyobelirteç üzerine etkisinin ileri in vitro ve klinik çalışma ile desteklenmesi gerektiği inancındayız. Bu yönüyle TGF-β'nın, İL-17 ve İL-35'e ek olarak ele alınması gereken anahtar bir sitokin olduğunu düşünmekteyiz. Th17 hücreleri İL-17 üreten hücreler olup, bu hücrelerin konak savunması, enflamasyon ve otoimmünitede rol oynadığı bilinmektedir. Dolayısıyla doku resident Th17 ve patolojik Th17 hücrelerinin sağlık ve periodontal hastalıkta başlıca sitokin kaynaklarının neler olduğunun ortaya konulmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz. İlaveten Th17 farklılaşmasının çeşitli sitokinlerle nasıl düzenlendiğinin gelecek araştırmalarda ele alınması gerekebilir.

Bireysel konak savunma cevabı farklılıklarının sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sitokinleri inhibe ve stimüle eden diğer mediatörler ve mekanizmaların bireysel farklılıklar gösterebileceğinden, bu farklılıkların sonuçları etkileyebileceği düşünülebilir.

Literatür incelemesi sonrası sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireylerin, tükürük ve DOS İL-17 ve İL-35 düzeylerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Bu konu ile ilgili periodontitisin farklı yayılım gösterdiği periodontitis gruplarında ve daha fazla örnek sayısıyla yapılacak klinik araştırmalar, periodontitis patogenezinde bu iki sitokinin ve sigaranın etkisinin daha iyi anlaşılabilmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Page, R.C., and Kornman, K.S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9-11.

2. Papapanou, P.N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D.H., Flemmig, T.F., Garcia, R., Giannobile, W.V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R.T., Kebschull, M., Kinane, D.F., Kirkwood, K.L., Kocher, T., Kornman, K.S., Kumar, P.S., Loos, B.G., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman. I., Offenbacher, S., Seymour, G.J., Teles, R., and Tonetti, M.S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, 173-182.

3. Kinane, D.F., Stathopoulou, P.G. and Papapanou, P.N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 22(3), 17038.

4. Danielsen, B., Manji, F., Nagelkerke, N., Fejerskov, O., and Baelum, V. (1990). Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(3), 159-164.

5. Bergström, J. (1990). Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *European Journal of Oral Sciences*, 98(6), 497-503.

6. Qiu, F., Liang, C.L., Liu, H., Zeng, Y.Q., Hou, S., Huang, S., Lai, X., Dai, Z.(2017). Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*, 8(1), 268-284.

7. Morecraft, R., Blair, W.F., Brown, T.D., and Gable, R.H.(1994). Acute effects of smoking on digital artery blood flow in humans. *The Journal of Hand Surgery*, 19(1), 1-7.

8. Guo, S., and Dipietro, L.A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229.

9. Ahn, C., Mulligan, P., and Salcido, R.S. (2008). Smoking—the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Skin Wound Care*, 21(5), 227-238.

10. Page, R.C., and Schroeder, H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation*, 34(3), 235-249.

11. Preshaw, P.M. (2017). Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology 2000*, 76(1), 131-149.

12. Okada, H., and Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9(3), 248-266.

13. Carter, L.L., and Dutton, R.W. (1996). Type 1 and type 2: a fundamental dichotomy for all T-cell subsets. *Current Opinion in Immunology*, 8(3), 336-342.

14. Zhang, J.-M., and An, J. (2007). Cytokines, inflammation and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2),27.

15. Mosmann, T.R. (1991). Cytokines: is there biological meaning? *Current Opinion in Immunology*, 3(3), 311-314.

16. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. and Zhao, L. (2017) Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218.

17. Chojnowska, S., Baran, T., Wilińska, I., Sienicka, P., Cabaj-Wiater, I., and Knaś, M. (2018). Human saliva as a diagnostic material. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 185-191.

18. Papagerakis, P., Zheng, L., Kim, D., Said, R., Ehlert, A.A., Chung, K.K.M., and Papagerakis, S. (2019). Saliva and Gingival Crevicular Fluid (GCF) Collection for Biomarker Screening. *Methods in Molecular Biology*, 1922, 549-562.

19. Cua, D.J., and Tato, C.M. (2010). Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 10(7), 479.

20. Volpe, E., Servant, N., Zollinger, R., Bogiatzi, S.I., Hupé, P., Barillot, E., and Soumelis, V. (2008). A critical function for transforming growth factor-β, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T H-17 responses. *Nature Immunology*, 9, 650-657.

21. Yao, Z., Painter, S.L., Fanslow, W.C., Ulrich, D., Macduff, B.M., Spriggs, M.K., and Armitage, R.J. (1995). Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *The Journal of Immunology*, 155(12), 5483-5486.

22. Onishi, R.M., and Gaffen, S.L. (2010). Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 129(3), 311-321.

23. Miossec, P., and Kolls, J.K. (2012). Targeting IL-17 and T H 17 cells in chronic inflammation. *Nature reviews Drug discovery*, 11(10), 763.

24. Eyerich, K., Dimartino, V., and Cavani, A. (2017). IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology. *European Journal of Immunology*, 47(4),607-614.

25. Zenobia, C., and Hajishengallis, G. (2015). Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology 2000*, 69(1), 142-159.

26. Collison, L.W., Workman, C.J., Kuo, T.T., Boyd, K., Wang, Y., Vignali, K.M., Cross, R., Sehy, D., Blumberg, R.S., and Vignali, D.A. (2007). The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 450(7169), 566-569.

27. Behzadi, P., Behzadi, E., and Ranjbar, R. (2016). IL-12 family cytokines: general characteristics, pathogenic microorganisms, receptors, and signalling pathways. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, 63(1), 1-25.

28. Collison, L.W., and Vignali, D.A. (2008). Interleukin-35: odd one out or part of the family? *Immunological Reviews*, 226(1), 248-262.

29. Vignali, D.A., and Kuchroo, V.K. (2012). IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nature Immunology*, 13(8), 722.

30. Bartold, P.M., Walsh, L.J., and Narayanan, A.S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1), 28-55.

31. Fiorellini, J.P., and G. Stathopoulou, P.G. (2014). Anatomy of the periodontium. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 10.

32. Ainamo, J., and Talari, A. (1976). The increase with age of the width of attached gingiva. *Journal of Periodontal Research*, 11(4), 182-188.

33. Cohen, B. (1959). Morphological factors in the pathogenesis of periodontal disease. *British Dental Journel*, 107(7), 31-39.

34. Ainamo, J., and Löe, H. (1966). Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *The Journal of Periodontology*, 37(1), 5-13.

35. Gottlieb, B. (1933). Active and passive continuous eruption of teeth. *Journal Dental Research*, 13, 214.

36. Fiorellini, J.P., and G. Stathopoulou, P.G. (2014). Anatomy of the periodontium. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 22-28.

37. Bartold, P.M., McCulloch C.A., Narayanan A.S., and Pitaru, S. (2000). Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontology 2000*, 24(1), 253-269.

38. Pitaru, S., Pritzki, A., Bar-Kana, I., Grosskopf, A., Savion, N., and Narayanan, A.S. (2002). Bone morphogenetic protein 2 induces the expression of cementum attachment protein in human periodontal ligament clones. *Connective Tissue Research*, 43(2-3), 257.

39. Shimono, M., Ishikawa, T., Ishikawa, H., Matsuzaki, H., Hashimoto, S., Muramatsu, T., Shima, K., Matsuzaka, K., and Inoue, T. (2003). Regulatory mechanisms of periodontal regeneration. *Microscopy Research and Technique*, 60(5), 491-502.

40. Gottlieb, B. (1942). Biology of the cementum. *The Journal of Periodontology*, 13(1), 13-17.

41. Rao, L.G., Wang, H.M., Kalliecharan, R., Heersche, J.N., and Sodek, J. (1979). Specific immunohistochemical localization of type I collagen in porcine periodontal tissues using the peroxidase-labelled antibody technique. *The Histochemical Journal*, 11(1), 73-82.

42. Fiorellini, J.P., and G. Stathopoulou, P.G. (2014). Anatomy of the periodontium. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 28.

43. Saffar, J.L., Lasfargues, J.J., and Cherruau, M. (1997). Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology 2000*, 13(1), 76-90.

44. Fiorellini, J.P., and G. Stathopoulou, P.G. (2014). Anatomy of the periodontium. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 31.

45. Schroeder, H.E. (1992). Biological problems of regenerative cementogenesis: synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and established root surfaces. *International Review of Cytology*, 142, 1-59.

46. Chapple, I.L., Mealey, B., Thomas V.D., Bartold F., Dommisch H., Eickholz P., Geisinger M., Genco R., Glogauer M., Goldstein M., Griffin T., Holmstrup P., Johnson G., Kapila Y., Lang N., Meyle J., Murakami S., Plemons J., Romito G., Shapira L., Tatakis D., Teughels W., Trombelli L., Walter C., Wimmer G., Xenoudi P., and Yoshie H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 68-77.

47. Lang, N.P., and Bartold, P.M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89, 9-16.

48. Joss, A., Adler R., and Lang N.P. (1994). Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(6), 402-408.

49. Schei, O., Waerhaug J., and Lovdal A., (1959). Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *The Journal of Periodontology*, 30(1), 7-16.

50. Wikner, S., Söder, P.Ö., Frithi, L., and Wouters, F. (1990). The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of Streptococcus mutans and lactobacilli. *Archives of Oral Biology*, 35, 2.

51. Murakami, S., Mealey, B.L., Mariotti A., and Chappleet, I.L.C. (2018). Dental plaque–induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45,17-27.

52. Lang, N.P., Adler R., Joss A., and Nyman, S. (1990). Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(10), 714-721.

53. Lang, N.P., Schätzle, M.A., and Löe H., (2009). Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodont*ology, 36, 3-8.

54. Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., and Morrison, E., (1986). Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 1986, 13(5), 431-440.

55. Ismail, A., Morrison, E.,C., Burt, B.A., Caffesse, R.,G., and Kavanagh, M.T. (1990). Natural history of periodontal disease in adults: findings from the Tecumseh Periodontal Disease Study, 1959-87. *Journal of Dental Re*search, 69(2), 430-435.

56. Clerehugh, V., Worthington, H. V., Lennon, M. A., and Chandler, R., (1995). Site progression of loss of attachment over 5 years in 14-to 19-year-old adolescents. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(1), 15-21.

57. Albandar, J.M., Kingman, A., Brown, L.J., and Löe, H. (1998). Gingival inflammation and subgingival calculus as determinants of disease progression in early-onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(3), 231-237.

58. Schätzle, M., Löe, H., Bürgin, W., Anerud, A., Boysen, H., and Lang, N.P. (2003). Clinical course of chronic periodontitis: I. Role of gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(10), 887-901.

59. Ramseier, C.A., Anerud A., Dulac, M., Lulic, M., Cullinan, M.P., Seymour, G.J., Faddy, M.J., Bürgin, W., Schätzle, M., and Lang, N.P. (2017). Natural history of periodontitis: disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(12), 1182-1191.

60. Tanner, A.C., Kent, R., Kanasi, E., Lu, S.C., Paster, B.J., Sonis, S.T., Murray, L.A., and Van Dyke, T.E. (2007). Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(11), 917-930.

61. Maroneze, M.C., Goergen, L.M., Souza, R.C.L., Rocha, J.M.D., and Ardenghi, T.M. (2018). Edema and gingival bleeding in anterior region have a negative influence on quality of life of adolescents. *Brazilian Oral Research*, 32, e112.

62. Meitner, S.W., Zander, H.A., Iker, H.P., and Polson, A.M. (1979). Identification of inflamed gingival surfaces. *Journal of Clinical Periodontology*, 6(2), 93-97.

63. Larato, D.C., Stahl, S.S., Brown R. Jr., and Witkin, G.J. (1969). The effect of a prescribed method of toothbrushing on the fluctuation of marginal gingivitis. *Journal of Periodontology-Periodontics*, 40(3), 142-149.

64. Lenox, J.A., and Kopczyk, R.A. (1973). A clinical system for scoring a patient's oral hygiene performance. *The Journal of the American Dental Association*, 86(4), 849-852.

65. Trombelli, L., Farina, R., Silva, C.O., and Tatakis, D.N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 44-67.

66. Ramseier, C.A., Mirra, D., Schütz, C., Sculean, A., Lang, N.P., Walter, C., and Salvi, G.E. (2015). Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2), 150-159.

67. Levin, L., Samorodnitzky-Naveh, G.R., and Machtei, E.E. (2008). The association of orthodontic treatment and fixed retainers with gingival health. *Journal of Periodontology*, 79(11), 2087-2092.

68. Tatakis, D.N., and Trombelli, L. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: I. Background review and rationale. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(4), 229-238.

69. Kornman, K.S., and Löe, H. (1993). The role of local factors in the etiology of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2(1), 83-97.

70. Lang, N.P., Kiel, R.A., and Anderhalden, K. (1983). Clinical and microbiological effects of subgingival restorations with overhanging or clinically perfect margins. *Journal of Clinical Periodontology*, 10(6), 563-578.

71. Schätzle, M., Land, N.P., Anerud, A., Boysen, H., Bürgin, W., and Löe, H. (2001). The influence of margins of restorations on the periodontal tissues over 26 years. *Journal of Clinical Periodontology*,28(1), 57-64.

72. Orban, B., (1948). Clinical and histologic study of the surface characteristics of the gingiva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1(9), 827-841.

73. Holmstrup, P., Plemons J., and Meyle, J., (2018). Non–plaque-induced gingival diseases. *Journal of clinical periodontology*, 45, 28-43.

74. Darveau, R.P., Tanner A., and Page, R.C. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 12-32.

75. Kornman, K.S., Newman, M.G., Alvarado R., Flemmig, T.F., Nachnani S., and Tumbusch, J. (1991). Clinical and microbiological patterns of adults with periodontitis. *Journal of Periodontology*, 62(10), 634-642.

76. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C., and Kent, R.L. Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134-144.

77. Caton, J. (1989). *Periodontal diagnosis and diagnostic aids.* Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics, American Academy of Periodontology, Chicago, 1/23-1/32.

78. Armitage, G.C., (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6.

79. Novak, M., and Novak, K. (1996). Early-onset periodontitis. *Current Opinion in Periodontology*, 3, 45-58.

80. Tonetti, M.S., and Mombelli, A. (1999). Early-onset periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 39-52.

81. Lang, N., Bartold, P.M., Cullinan, M., Jeffcoat M., Mombelli, A., Murakami, S., Page, R., Papapanou, P., Tonetti M., and Van Dyke, T. (1999). Consensus report: aggressive periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 53-53.

82. Stabholz, A., Soskolne, W.A., and Shapira, L. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53(1), 138-153.

83. Lindhe, J., Ranney, R., Lamster, I., Charles, A., Chung, C.P., Flemmig, T., Kinane, D., Listgarten, M., Löe, H., Schoor, R., Seymour, G., and Somerman, M. (1999). Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 38-38.

84. Holtfreter, B., Albandar, J.M., Dietrich, T., Dye, B.A., Eaton, K.A., Eke, P.I., Papapanou, P.N., and Kocher, T. (2015). Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(5), 407-412.

85. Tonetti, M.S., Greenwell, H., and Kornman, K.S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89,159-172.

86. Miller, C.S., Foley, J.D., Bailey, A.L., Campell, C.L., Humphries, R.L., Christodoulides, N., Floriano, P.N., Simmons, G., Bhagwandin, B., Jacobson, J.W., Redding, S.W., Ebersole, J.L., and McDevitt, J.T. (2010). Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers in Medicine*, 4(1), 171-189.

87. Humphrey, S.P., and Williamson, R.T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162-169.

88. Moore, S., Calder, K.A., Miller, N.J., and Rice-Evans, C.A. (1994). Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radical Research*, 21(6), 417-425.

89. Giannobile, W.V., Beikler, T., Kinney, J.S., Ramseier, C.A., Morelli, T., and Wong, D.T. (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology 2000*, 50(1), 52-64.

90. Jaedicke, K.M., Preshaw, P.M., and Taylor, J.J. (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1),164-183.

91. Veerman, E.C., Van den Keybus, P.A., Vissink, A., and Amerongen, A.V.N. (1996). Human glandular salivas: their separate collection and analysis. *European Journal of Oral Sciences*, 104(4), 346-352.

92. Garrett, J., (1987). The proper role of nerves in salivary secretion: a review. *Journal of Dental Research*, 66(2), 387-397.

93. Mandel, I.D., (1990). The diagnostic uses of saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 19(3), 119-125.

94. Navazesh, M., Christensen, C., and Brightman, V. (1992). Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *Journal of Dental Research*, 71(7), 1363-1369.

95. Navazesh, M., (1993). Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694(1), 72-77.

96. Brill, N., and Krasse, B. (1958). The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontologica Scandinavica*, 16(3), 233-245.

97. Stoller, N.H., Johnson, L.R., Trapnell, S., Harrold, C.Q., and Garrett, S. (1998). The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *Journal of Periodontology*, 69(10), 1085-1091.

98. Sakellari, D., Goodson, J.M., Kolokotronis, A., and Konstantinidis, A. (2000). Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(1), 53-60.

99. Ebersole, J.L., (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*, 31(1), 135-166.

100. Goodson, J.M., (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, 31(1), 43-54.

101. Taylor, J.J., and Preshaw, P.M. (2016). Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology* 2000, 70(1), 7-10.

102. Griffiths, G.S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 32-42.

103. Lamster, I.B., and Ahlo, J.K. (2007). Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), 216-229.

104. Hatipoğlu, H., (2010). Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(2), 69-81.

105. Kaslick, R.S., Chasens, AI., Weinstein, D., and Waldman, R. (1968). Ultramicromethod for the collection of gingival fluid and quantitative analysis of its sodium content. *Journal of Dental Research*, 47(6), 1192.

106. Ozkavaf, A., Aras, H., Huri, C.B., Mottaghian-Dini, F., Tözüm, T.F., Etikan, I., Yamalik, N., and Caglayan, F. (2000). Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *Journal of Oral Science*, 42(4), 231-238.

107. Armitage, G.C., (2004). Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontology 2000*, 34(1), 109-119.

108. Onor, I.O., Stirling, D.L., Williams, S.R., Bediako, D., Borghol, A., Harris, M.B., Darensburg, T.B., Clay, S.D., Okpechi, S.C., and Sarpong, D.F. (2017).Clinical effects of cigarette smoking: epidemiologic impact and review of pharmacotherapy options. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(10), 1147.

109. Preshaw, P.M., Chambrone, L., Novak, K.F. (2014). Smoking and periodontal disease. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 178.

110. General, U.S.P.H.S.O.o.t.S., et al., (2010). How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the Surgeon General. US Government Printing Office, *Rockville*, 435-496.

111. Rakel, R.E., and Blum, A. (1984). Nicotine addiction, In Rakel, R.E. (Ed.). *Textbook of family practice,* sixth edition. Philadelphia: Wb Saunders, 1523-1537.

112. Vestbo, J., Hurd, S.S., Agustí, A.G., Jones, P.W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., Barnes, P.J., Fabbri, L.M., Martinez, F.J., Nishimura, M., Stockley, R.A., Sin, D.D., and Rodriguez-Roisin, R. (2017). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(5), 557-582.

113. Health, U.D.O. and Services, H. (2014). *The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 355-393.

114. Page, R.C. and Beck, J.D. (1997).Risk assessment for periodontal diseases. *International Dental Journal*, 47(2), 61-87.

115. Bergström, J., Eliasson, S., and Dock, J. (2000). A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of Periodontology*, 71(8), 1338-1347.

116. Bolin, A., Eklund, G., Frithiof, L., and Lavstedt, S. (1993). The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss. A longitudinal study. *Swedish Dental Journal*, 17(5), 211-216.

117. Österberg, T. and Mellström, D. (1986). Tobacco smoking: a major risk factor for loss of teeth in three 70-year-old cohorts. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 14(6), 367-370.

118. Adler, L., Modin, C., Friskopp, J., and Jansson, L. (2008). Relationship between smoking and periodontal probing pocket depth profile. *Swedish Dental Journal*, 32(4), 157-63.

119. Preshaw, P.M., Chambrone, L., Novak, K.F. (2014). Smoking and periodontal disease. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 179.

120. Bergström, J. and Preber, H. (1986). The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *Journal of Periodontal Research*, 21(6), 668-676.

121. Alkan, E.A., Dikilitaş, A., Alkan, Ö., and Parlar, A. (2013). Sigara ve periodontal hastalık ilişkisi. *Acta Odontologica Turcica*, 30(1), 49-53.

122. Persson, L. and Bergström, J. (1998). Smoking and vascular density of healthy marginal gingiva. *European Journal of Oral Sciences*, 106(5), 953-957.

123. Bergström, J., Persson, L., and Preber, H. (1988). Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *European Journal of Oral Sciences*, 96(1), 34-39.

124. Ramseier, C.A., Mirra, D., Schütz, C., Sculean, A., Lang, N.P., Walter, C., and Salvi, G.E. (2015). Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2), 150-159.

125. Pabst, M.J., Pabst, K.M., Collier, J.A., Coleman, T.C., Lemons-Prince, M.L., Godat, M.S., Waring, M.B., and Babu, J.P. (1995). Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of Periodontology*, 66(12), 1047-1055.

126. Fredriksson, M., Gustafsson, A., Asman, B., and Bergström, K. (1998). Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(5), 394-398.

127. Aoshiba, K., Nagai, A., and Konno, K. (1994). Nicotine prevents a reduction in neutrophil filterability induced by cigarette smoke exposure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150(4), 1101-1107.

128. Van Eeden, S., and Hogg, J.(2000). The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *European Respiratory Journal*, 15(5), 915–921.

129. Sorensen, L.T., Nielsen, H.B., Kharazmi, A., and Gottrup, F.(2004). Effect of smoking and abstention on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery*, 136(5), 1047-1053.

130. Nair, M.P., Kronfol, Z.A., and Schwartz, S.A. (1990). Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 54(3), 395-409.

131. Barbour, S.E., Nakashima, K., Zhang, J.B., Tangada, S., Hahn, C.L., Schenkein, H.A., and Tew, J.G. (1997). Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 8(4), 437-460.

132. Sauty, A., Mauel, I., and Philippeaux, M.M., and Leuenberger, P. (1994). Cytostatic activity of alveolar macrophages from smokers and nonsmokers: role of interleukin-l beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 11(5), 631-637.

133. Fredriksson, M.I., Figueredo, C.M., Gustafsson, A., Bergström, K.G., and Asman, B.E. (1999). Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *Journal of Periodontology*, 70(11), 1355-1360.

134. Francus, T., Francus, Y., Weksler, M.E., and Becker, C.G. (1987). Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system: III. The effect of aging on the mitogenic response of human peripheral blood lymphocytes to TGP. *Cellular İmmunology*, 105(1), 1-8.

135. Knight, E.T., Liu, J., Seymour, G.J., Faggion, C.M. Jr., and Cullinan, M.P.(2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 71(1), 22-51.

136. Sorensen, L.T., Horby, J., Friis, E., Pilsgaard, B., and Jorgensen, T. (2002). Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology*, 28(8), 815-820.

137. Siana, J.E., Rex, S., and Gottrup, F.(1989). The effect of cigarette smoking on wound healing. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 23(3), 207-209.

138. Kinane, D., and Chestnutt, I. (2000). Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(3), 356-365.

139. Richter, P., Pechacek, T., Swahn, M., and Wagman, V. (2008). Reducing levels of toxic chemicals in cigarette smoke: a new Healthy People 2010 objective. *Public Health Reports*, 123(1),30-38.

140. Jensen, J.A., Goodson, W.H., Hopf, H.W., and Hunt, T.K. (1991). Cigarette smoking decreases tissue oxygen . *Archives of Surgery*, 126(9),1131-1134.

141. Jensen, J.A., Goodson, W.H., Hopf, H.W., and Hunt, T.K.(1991). Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Archives of Surgery*, 126(9),1131-1134.

142. Ahn, C., Mulligan, P., and Salcido, R.S. (2008). Smoking—the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Skin Wound Care*, 21(5),227-238.

143. Morimoto, N., Takemoto, S., Kawazoe, T., and Suzuki, S. (2008). Nicotine at a low concentration promotes wound healing. *Journal of Surgical Research*, 145(2), 199-204.

144. Kinane, D.F., and Chestnutt, I.G. (2000). Smoking and periodontal disease. Critical Reviews in *Oral Biology & Medicine*, 11(3),356-65.

145. Holmes, L.G. (1990). Effects of smoking and/or vitamin C on crevicular fluid flow in clinically healthy gingiva. *Quintessence İnternational*, 21(3), 465-471.

146. Mariggiò, M.A., Guida, L., Laforgia, A., Santacroce, R., Curci, E., Montemurro, P., and Fumarulo, R. (2001). Nicotine effects on polymorphonuclear cell apoptosis and lipopolysaccharide-induced monocyte functions. A possible role in periodontal disease? *Journal of Periodontal Research*, 36(1), 32-39.

147. Rad, M., Kakoie, S., Niliye Brojeni, F., and Pourdamghan, N. (2010). Effect of long-term smoking on whole-mouth salivary flow rate and oral health. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 4(4), 110.

148. Etter, J.-F., and Due, T.V. (2000). Perneger, Saliva cotinine levels in smokers and nonsmokers. *American Journal of Epidemiology*, 151(3), 251-258.

149. Imirzalioĝlu, P., Uckan, S., Alaaddinoĝlu, E.E., Haberal, A., and Uckan, D. (2005). Cigarette smoking and apoptosis. *Journal of Periodontology*, 76(5), 737-739.

150. Preshaw, P.M. (2014). Periodontal pathogenesis. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult.* Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 76.

151. Belting, C.M., Massler, M., and Schour, I. (1953). Prevalence and incidence of alveolar bone disease in men. The *Journal of the American Dental Association*, 47(2), 190-197.

152. Marshall-Day, C., Stephens, R.G., and Quigley, L.F. (1955). Periodontal disease: prevalence and incidence. *The Journal of Periodontology*, 26(3), 185-203.

153. Page, R.C., and Schroeder, H.E. (1982). *Pathogenesis of Periodontal Disease In Periodontitis in man and other animals. A comparative review*. Basel: Karger, 235-249.

154. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C., and Kent, R.L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134-144.

155. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Ximenez-Fyvie, L.A., Feres, M., and Mager, D. (1999). Ecological considerations in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis periodontal infections. *Periodontology 2000*, 20(1), 341-362.

156. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Ximenez-Fyvie, L.A., Feres, M., and Mager, D. (2007). A p38α selective mitogen-activated protein kinase inhibitor prevents periodontal bone loss. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(1), 56-63.

157. Baelum, V., Fejerskov, O., and Karring, T. (1986). Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *Journal of Periodontal Research*, 21(3), 221-232.

158. Baelum, V., Fejerskov, O., and Manji, F. (1988). Periodontal diseases in adult Kenyans. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(7), 445-452.

159. Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., and Morrison, E. (1986). Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(5), 431-440.

160. Page, R.C., and Kornman, S.K. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, 9-11.

161. Listgarten, M.A. (1986). Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(5), 418-425.

162. Kinane, D.F., and Bartold, P.M. (2007). Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology 2000*, 43(1), 278-293.

163. Kinane, D., and Marshall, G. (2001). Peridonatal manifestations of systemic disease. *Australian Dental Journal*, 46(1), 2-12.

164. Scannapieco, F. (2004). Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? *Compendium of continuing education in dentistry* (Jamesburg, NJ: 1995), 25(7 Suppl 1), 16-25.

165. Page, R.C., and Schroeder, H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory İnvestigation ve a Journal of Technical Methods and Pathology*, 34(3), 235-249.

166. Mahanonda, R., and Pichyangkul, S. (2007). Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*, 43(1), 41-55.

167. Page, R.C., and Schroeder, H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory İnvestigation ve a Journal of Technical Methods and Pathology*, 34(3), 235-249.

168. Preshaw, P.M. (2014). Periodontal Pathogenesis. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 78-80.

169. Bulkacz, J., and Carranza, F.A. (2014). Defense Mechanisms of the Gingiva. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 214.

170. Nakamura, M., and Slots, J. (1983). Salivary enzymes: origin and relationship to periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 18(6),559-569.

171. Preshaw, P.M. (2014). Periodontal Pathogenesis. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult.* Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, pp. 77-78.

172. Trombelli. L., Tatakis, D.N., Scapoli, C., Bottega, S., Orlandini, E., and Tosi, M. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 2004, 31(4), 239-352.

173. Dinarello, C.A., (2007). Historical insights into cytokines. *European Journal of İmmunology*, 37(S1), 34-45.

174. Jaedicke, K.M., Preshaw, P.M., and Taylor, J.J. (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 164-183.

175. Balkwill, F., and Burke, F. (1989). The cytokine network. *Immunology Today*, 10(9), 299-304.

176. Dinarello, C.A., (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508.

177. Opal, S.M., and DePalo, V.A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.

178. Dinarello, C.A. (1998). Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *International Reviews of İmmunology*, 16(5-6), 457-499.

179. Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428.

180. Boontham, P., Chandran, P., Rowlands, B., and Eremin, O. (2003). Surgical sepsis: dysregulation of immune function and therapeutic implications. *The Surgeon*, 1(4), 187-206.

181. Eyerich, K., Dimartino, V., and Cavani, A.(2017). IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology. *European Journal of Immunology*, 47(4), 607-614.

182. Opal, S.M., and DePalo, V.A. (2000). Anti-Inflammatory Cytokines, *Chest*, 117(4), 1162-1172.

183. Behzadi, P., Behzadi, E., and Ranjbar, R.(2016). IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 63(1), 1-25.

184. Munoz, C., Carlet, J., Fitting, C., Misset, B., Blériot, J.P., and Cavaillon, J.M. (1991). Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *The Journal of Clinical İnvestigation*, 88(5), 1747-1754.

185. Kasai, T., Inada, K., Takakuwa, T., Yamada, Y., Inoue, Y., Shimamura, T., Taniguchi, S., Sato, S., Wakabayashi, G., and Endo, S. (1995). Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 98(1), 34-42.

186. Russell, D.A., Tucker, K.K., Chinookoswong, N., Thompson, R.C., and Kohno, T., (1995). Combined inhibition of interleukin-1 and tumor necrosis factor in rodent endotoxemia: improved survival and organ function. *Journal of Infectious Diseases*, 1995, 171(6), 1528-1538.

187. Aiura, K., Gelfand, J.A., Burke, J.F., Thompson, R.C., and Dinarello, C.A. (1993). Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist prevents Staphylococcus epidermidis-induced hypotension and reduces circulating levels of tumor necrosis factor and IL-1 beta in rabbits. *Infection and İmmunity*, 61(8), 3342-3350.

188. Opal, S.M., Cross, A.S., Jhung, J.W., Young, L.D., Palardy, J.E., Parejo, N.A., and Donsky, C. (1996). Potentia Hazards of Combination Immunotherapy in the Treatment of Experimental Septic Shock. *Journal of Infectious Diseases*, 173(6), 1415-1421.

189. Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S., and Graves, D.T. (1998). IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *The Journal of Immunology*, 160(1), 403-409.

190. Delima, A.J., Oates, T., Assuma, R., Schwartz, Z., Cochran, D., Amar, S., and Graves, D.T. (2001). Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(3), 233-240.

191. Attström, R., and Schroeder, H. (1979). Effect of experimental neutropenia on initial gingivitis in dogs. *European Journal of Oral Sciences*, 87(1), 7-23.

192. Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 79, 1585-1591.

193. Gemmell, E., Marshall, R.I., and Seymour, G.J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasisand tissue destruction in periodontal disease. *PeriodontoIogy 2000*, 14, 112-143.

194. Qu, N., Xu, M., Mizoguchi, I., Furusawa, J., Kaneko, K., Watanabe, K., Mizuguchi, J., Itoh, M., Kawakami, Y. and Yoshimoto, T. (2013). Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 1-13.

195. Mosmann, T.R., Cherwinski, H., Bond, M.W., Giedlin, M.A., and Coffman RL. (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of İmmunology*, 136(7), 2348-2357.

196. Abbas, A.K., Murphy, K.M., and Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, 383(6603), 787.

197. Glimcher, L.H., and Murphy, K.M. (2000). Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes & Development*, 14(14), 1693-1711.

198. Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., and Kuchroo, V.K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*, 27, 485-517.

199. Zhang S. (2018). The role of transforming growth factor β in T helper 17 differentiation. *Immunology*, 155(1), 24-35.

200. Yang, L., Anderson, D.E., Baecher-Allan, C., Hastings, W.D., Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K., and Hafler, D.A. (2008). IL-21 and TGF-β are required for differentiation of human T H 17 cells. *Nature*, 454(7202), 350.

201. Manel, N., Unutmaz, D., and Littman, D.R. (2008). The differentiation of human T H-17 cells requires transforming growth factor-β and induction of the nuclear receptor RORγt. *Nature İmmunology*, 9(6), 641.

202. Acosta-Rodriguez, E.V., Napolitani, G., Lanzavecchia, A., and Sallusto, F. (2007). Interleukins 1β and 6 but not transforming growth factor-β are essential for the differentiation of interleukin 17–producing human T helper cells. *Nature İmmunology*, 8(9),9.

203. Wilson, N.J., Boniface, K., Chan, J.R., McKenzie, B.S., Blumenschein, W.M., Mattson, J.D., Basham, B., Smith, K., Chen, T., Morel, F., Lecron, J.C., Kastelein, R.A., Cua, D.J., McClanahan, T.K., Bowman, E.P., and de Waal Malefyt, R. (2007). Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nature Immunology*, 8(9), 950-957.

204. Korn, T., Bettelli, E., Gao, W., Awasthi, A., Jäger, A., Strom, T.B., Oukka, M., and Kuchroo, V.K., (2007). IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T H 17 cells. *Nature*, 448(7152), 484.

205. Abusleme, L., and Moutsopoulos, N.M. (2017). IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Diseases*, 23(7), 854-865.

206. Burkett, P.R., Horste, G.M., and Kuchroo, V.K. (2015). Pouring fuel on the fire: Th17 cells, the environment, and autoimmunity. *The Journal of Clinical İnvestigation*, 125(6), 2211-2219.

207. Bettelli, E., Korn, T., Oukka, M., and Kuchroo, V.K. (2008). Induction and effector functions of T H 17 cells. *Nature*, 453(7198),1051.

208. O'Shea, J.J., Steward-Tharp, S.M., Laurence, A., Watford, W.T., Wei, L., Adamson, A.S., and Fana, S. (2009). Signal transduction and Th17 cell differentiation. *Microbes and Infection*, 11(5), 599-611.

209. Ivanov, L.L., McKenzie, B.S., Zhou, L., Tadokoro, C.E., Lepelley, A., Lafaille, J.J., Cua, D.J., and Littman, D.R. (2006). The orphan nuclear receptor RORγt directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, 126(6), 1121--1133.

210. Deenick, E.K., and Tangye, S.G. (2007). IL-21: a new player in Th17-cell differentiation. *Immunology and Cell Biology*, 85, 503–505.

211. Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., and Kuchroo, V.K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology*, 27, 485-517.

212. Okada, K., Fujimura, T., Kikuchi, T., Aino, M., Kamiya, Y., Izawa, A., Iwamura, Y., Goto, H., Okabe, L., Miyake, E., Hasegawa, Y., Mogi, M., and Mitani, A. (2017). Effect of interleukin (IL)-35 on IL-17 expression and production by human CD4+ T cells. *PeerJ*, 5, 2999.

213. Rouvier, E., Luciani, M.F., Mattéi, M.G., Denizot, F., and Golstein, P. (1993). CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *The Journal of Immunology*, 150(12), 5445-5456.

214. Fossiez, F., Djossou, O., Chomarat, P., Flores-Romo, L., Ait-Yahia, S., Maat, C., Pin, J.J., Garrone, P., Garcia, E., Saeland, S., Blanchard, D., Gaillard, C., Das Mahapatra, B., Rouvier, E., Golstein, P., Banchereau, J., and Lebecque, S. (1996). T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *Journal of Experimental Medicine*, 183(6), 2593-2603.

215. Bie, Q., Jin, C., Zhang, B., and Dong, H. (2017). IL-17B: A new area of study in the IL-17 family. *Molecular İmmunology*, 90, 50-56.

216. Brembilla, N.C., Senra, L., and Boehncke, W.H.(2018). The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Frontiers in İmmunology*, 9(1682), 1-13.

217. Xu, M., and Dong, C. (2017). IL-25 in allergic inflammation. *Immunological Reviews*, 278(1), 185-191.

218. Holtmeier, W., and Kabelitz, D. (2005). *γδ T cells link innate and adaptive immune responses, in Mechanisms of epithelial defense*. Basel: Karger Publishers, 151-183.

219. Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., and Kuchroo, V.K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of İmmunology*, 27, 485-517.

220. Abusleme, L., and Moutsopoulos, N.M. (2017). IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Diseases*, 23(7):854-865.

221. Gaffen, S.L., Jain, R., Garg, A.V., and Cua, D.J. (2014). The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nature Reviews İmmunology*, 14(9), 585.

222. Koenders, M.I., Lubberts, E., Oppers-Walgreen, B., Bersselaar, L., Helsen, M.M., Padova, F.E., Boots, A.M.H, Gram, H., Joosten, and Berg, W.B. (2005). Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *The American Journal of Pathology*, 167(1), 141-149.

223. Chabaud, M. and Miossec, P. (2001). The combination of tumor necrosis factor α blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 44(6), 1293-1303.

224. Kotake, S., Yago, T., Kawamoto, M., and Nanke, Y. (2012). Role of osteoclasts and interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: crucial 'human osteoclastology'. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 30(2), 125-135.

225. Koenders, M.I., Marijnissen, R.J., Devesa, I., Lubberts, E., Joosten, L.A., Roth, J., van Lent, P.L., van de Loo, F.A., and van den Berg, W.B. (2011). Tumor necrosis factor–interleukin-17 interplay induces S100A8, interleukin-1β, and matrix metalloproteinases, and drives irreversible cartilage destruction in murine arthritis: Rationale for combination treatment during arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 63(8), 2329-2339.

226. Iyoda, M., Shibata, T., Kawaguchi, M., Hizawa, N., Yamaoka, T., Kokubu, F., and Akizawa, T. (2009). IL-17A and IL-17F stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: synergy with TNF-α and IL-1β. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298(3),779-787.

227. Jovanovic, D.V., Di Battista, J.A., Martel-Pelletier, J., Jolicoeur, F.C., He, Y., Zhang, M., Mineau, F., and Pelletier, J.P. (1998). IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-β and TNF-α, by human macrophages. *The Journal of Immunology*, 160(7),3513-3521.

228. Mosser, D.M., and Edwards, J.P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews İmmunology*, 8(12), 958.

229. Ouyang, W., Kolls, J.K., and Zheng, Y. (2008). The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 28(4), 454-467.

230. Beringer, A., Noack, M., and P. Miossec, (2016). IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends in Molecular Medicine*, 22(3), 230-241.

231. Chabaud, M., Page, G., and Miossec, P. (2001). Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-α on macrophage inflammatory protein-3α production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *The Journal of Immunology*, 167(10), 6015-6020.

232. Miossec, P., Korn, T., and Kuchroo, V.K. (2009). Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal of Medicine*, 361(9), 888-898.

233. Batool, H., Nadeem, A., Kashif, M., Shahzad, F., Tahir, R., and Afzal, N. (2018). Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis. *BioMed research international*, 2018,1-5.

234. Conti, H.R., and Gaffen, S.L. (2015). IL-17–Mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen Candida albicans. *The Journal of Immunology*, 195(3), 780-788.

235. Yu, J.J., Ruddy, M.J., Wong, G.C., Sfintescu, C., Baker, P.J., Smith, J.B., Evans, R.T., and Gaffen, S.L. (2007). An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor–dependent signals. *Blood*, 109(9), 3794-3802.

236. McGeachy, M.J., Cua, D.J., and Gaffen, S.L. (2019). The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*, 50(4), 892-906.

237. Niedbala, W., Wei, X.Q., Cai, B., Hueber, A.J., Leung, B.P., McInnes, I.B., and Liew, F.Y. (2007). IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *European Journal of İmmunology*, 37(11), 3021-3029.

238. Jones, L.L., and Vignali, D.A. (2011). Molecular interactions within the IL-6/IL-12 cytokine/receptor superfamily. *Immunologic Research*, 51(1), 5.

239. Collison, L.W., Delgoffe, G.M., Guy, C.S., Vignali, K.M., Chaturvedi, V., Fairweather, D., Satoskar, A.R., Garcia, K.C., Hunter, C.A., Drake, C.G., Murray, P.J., and Vignali, D.A.A. (2012). The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nature İmmunology*, 13(3), 290.

240. Vignali, D.A.A., and Kuchroo, V.K. (2012). IL-12 Family Cytokines: Immunological Playmakers. *Nature Immunology*, 13(8), 722–728.

241. Bardel, E., Larousserie, F., Charlot-Rabiega, P., Coulomb-L'Herminé, A., and Devergne, O. (2008). Human CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells do not constitutively express IL-35. *The Journal of Immunology*, 181(10), 6898-6905.

242. Shen, P., Roch, T., Lampropoulou, V., O'Connor, R.A., Stervbo, U., Hilgenberg, E., Ries, S., Dang, Jaimes, Y., Daridon, C., Li,R., Jouneau, L., Boudinot, P., Wilantri, S., Sakwa, I., Miyazaki, Y., Leech, M.D., McPherson, R.C., Wirtz, S., Neurath, M., Hoehlig, K., Meinl, E., Grützkau, A., Grün, J.R., Horn, K., Kühl, A.A., Dörner, T., Bar-Or, A., Kaufmann, S.H.E., Anderton, S.M., and Fillatreau, S. (2014). IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Natur*e, 507(7492), 366.

243. Abel, A.M., Yang, C., Thakar, M.S., and Malarkannan, S. (2018). NK cells: development, maturation, and clinical utilization. *Frontiers in İmmunology*, 9,1869.

244. Banchereau, J., Pascual, V. and O'garra, A. (2012). From IL-2 to IL-37: the expanding spectrum of anti-inflammatory cytokines. *Nature İmmunology*, 13(10), 925.

245. Hamza, T., Barnett, J.B., and Li, B. (2010). Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *International journal of Molecular Sciences*, 11(3), 789-806.

246. Wirtz, S., Billmeier, U., Mchedlidze, T., Blumberg, R.S., and Neurath, M.F. (2011). Interleukin-35 mediates mucosal immune responses that protect against t-cell–dependent colitis. *Gastroenterology*, 141(5), 1875-1886.

247. Kochetkova, I., Golden, S., Holderness, K., Callis, G., and Pascual, D.W.(2010).IL-35 stimulation of CD39+ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10. *The Journal of Immunology*, 184(12),7144-7153.

248. Collison, L.W., Pillai, M.R., Chaturvedi, V., and Vignali, D.A. (2009). Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35-and IL-10-dependent manner. *The Journal of Immunology*, 182(10), 6121-6128.

249. White, G.S., Wilson, R.H., Nakano, K., Burch, L.H., Nakano, H., Cook, D.N. (2012). IL-35 production by inducible costimulator (ICOS)–positive regulatory T cells reverses established IL-17–dependent allergic airways disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(1),207-215.

250. Niedbala, W., Wei, X.Q., Cai, B., Hueber, A.J., Leung, B.P., McInnes, I.B., and Liew, F.Y. (2007). IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *European Journal of Immunology*, 37(11), 3021–3029.

251. Wirtz, S., Billmeier, U., McHedlidze, T., Blumberg, R.S., and Neurath, M.F. (2011). Interleukin-35 mediates mucosal immune responses that the inhibitory cytokine IL-35 in immune regulation 511 protect against T-cell-dependent colitis. *Gastroenterology*, 141(5), 1875–1886.

252. Köseoğlu, S., Sağlam, M., Pekbağrıyanık, T., Savran, L., and Sütçü, R.(2015). Level of Interleukin-35 in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, and Plasma in Periodontal Disease and Health. *Journal of Periodontologi*, 86(8), 964-971.

253. Mitani, A., Niedbala, W., Fujimura, T., Mogi, M., Miyamae, S., Higuchi, N., Abe, A., Hishikawa, T., Mizutani, M., Ishihara. Y., Nakamura, H., Kurita, K., Ohno, N., Tanaka, Y., Hattori, M., and Noguchi, T. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis. *Journal of Periodontologi*, 2015, 86(2), 301-309.

254. Kalburgi, N.B., Muley, A., Shivaprasad, B.M., and Koregol, A.C.(2013). Expression profile of IL-35 mRNA in gingiva of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients: a semiquantitative RT-PCR study. *Disease markers*, 35(6), 819-823.

255. Choi, J., Leung, P.S., Bowlus, C., and Gershwin, M.E. (2015). IL-35 and Autoimmunity: a Comprehensive Perspective. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 49(3):327-32.

256. Silness, J., and Löe, H. (1964) Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135.

257. Löe, H., and Silness, J.(1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533-551.

258. Ainamo, J., and Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25(4), 229-235.

259. Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 20*00, 75(1), 7-23.

260. Baelum, V., Luan, W.M., Chen, X. And Fejerskov, O. (1997). Predictors of tooth loss over 10 years in adult and elderly. *Chinese, Community Dent Oral Epidemiology*, 25(3), 204-10.

261. Haddad, I., Haddadin, K., Jebrin, S., Ma'ani, M. and Yassin, O. (1999). Reasons for extraction of permanent teeth in Jordan. *International Dental Journal*, 49(6), 343-6.

262. Loesche, W.J. (1976). Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Science Review* 9, 65-107.

263. Marsh, P.D. (1994). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in Dental Research*, 8(2), 263-71.

264. Grossi, S.G., Genco, R.J., Machtei, E.E., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R., Zambon, J.J. and Hausmann, E. (1995). Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology*, 66(1):23-9.

265. Bergström, J. (2004). Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*, 92(1), 1-8.

266. Nociti, F.H., Casati, M.Z. and Duarte, P.M. (2015). Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, 67(1), 187-210.

267. Susin, C., Oppermann, R.V., Haugejorden, O. and Albandar, J.M. (2004). Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *Journal of Clinacal Periodontology*, 31(11), 951-8.

268. Tomar, S.L. and Asma, S. (2000). Smoking-attributable periodontitis in the United States ve findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Periodontology*, 71(5),743–51.

269. Carson, S.J. and Burns, J. (2016). Impact of smoking on tooth loss in adults. *Evidence-Based Dentistry*, 17(3), 73-74.

270. Jiun, I.L., Siddik, S.N., Malik, S.N., Tin-Oo, M.M., Alam, M.K. and Khan, M.M. (2015). Association Between Oral Hygiene Status and Halitosis Among Smokers and Nonsmokers. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 13(5), 395-405.

271. Bergström, J. and Eliasson, S. (1987). Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*, 14(8), 466-9.

272. Zambon, J.J., Grossi, S.G., Machtei, E.E., Ho, A.W., Dunford, R. and Genco, R.J. (1996). Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *Journal of Periodontology*, 67(10S), 1050-1054.

273. Stoltenberg, J.L., Osborn, J.B. and Philström, B.L. (1993). Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *Journal of Periodontology*, 64(12), 1225-1230.

274. Boström, L., Bergström, J., Dahlen, G. and Linder, L.E. (2001). Smoking and subgingival mikroflora in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(3), 212-219.

275. Preber, H., Bergström, J. and Linder, L.E. (1992). Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(9 Pt 1), 667-71.

276. Ustün, K. and Alptekin, N.O. (2007). The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *European Journal of Dentistry*, 1(4), 236-9.

277. Dinsdale, C.R., Rawlinson, A. and Walsh, T.F. (1997). Subgingival temperature in smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(10), 761-766.

278. Trikilis, N., Rawlinson, A. and Walsh, T.F. (1999). Periodontal probing depth and subgingival temperature in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(1), 38-43.

279. Singh, D.K. and Kumar, G. (2019). Comparison of the subgingival temperature of smokers and nonsmokers in healthy and diseased sites of gingiva in association with sublingual body temperature. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(10), 3166-3172.

280. Hanioka, T., Tanaka, M., Takaya, K., Matsumori, Y. and Shizukuishi, S. (2000). Pocket oxygen tension in smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of Periodontolog*, 71(4), 550-554.

281. Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.

282. Saini, R., Marawar, P.P., Shete, S. and Saini, S.(2009). Periodontitis, a true infection. *Journal of Global İnfectious Diseases*, 1(2), 149-150.

283. Boshtam, M., Asgary, S., Kouhpayeh, S., Shariati, L., and Khanahmad, H. (2017). Aptamers Against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review. *Inflammation*, 40(1), 340-349.

284. Isailovic, N., Daigo, K., Mantovani, A. and Selmi, C. (2015). Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *Journal of Autoimmunity*, 60, 1-11.

285. Hu, D. (2017). Role of Anti-inflammatory Cytokines IL-35 and IL-37 in Asthma. *Inflammation*, 40(2), 697-707.

286. Su, L.C., Liu, X.Y., Huang, A.F., and Xu, W.D. (2018). Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Reviews*, 17(7), 665-673.

287. Teymouri, M., Pirro, M., Fallarino, F., Gargaro, M., and Sahebkar, A. IL-35, a hallmark of immune-regulation in cancer progression, chronic infections and inflammatory diseases. *International Journal of Cancer*, 143(9),2105-2115.

288. Grossi, S.G., Genco, R.J., Machtei, E.E., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R., Zambon, J.J., and Hausmann, E.(1995). Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology*, 66, 23–29.

289. Grossi, S.G., Zambon, J.J., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R.G., Machtei, E.E., Norderyd, O.M., and Genco, R.J. (1994). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators, for attachment loss. *Journal of Periodontology*, 65, 260–267.

290. Genco, R.J. (1996). Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 67, 1041– 1049.

291. Abdellatif, H.M., and Burt, B.A. (1987). An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *Journal of Dental Research*, 66, 13–18.

292. Van Dyke, T.E., and Sheilesh. D. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(1), 3-7.

293. Norderyd, O., Hugoson, A., and Grusovin, G. (1999). Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*, 26, 608–615.

294. Position Paper of the American Academy of Periodontology. (1996). Epidemiology of periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 67, 935–945.

295. Kinane, D.F. (1999). Periodontitis modified by systemic factors. *Annals of Periodontology*, 4(1), 54-64.

296. Guzman, S., Karima, M., Wang, H.Y., and Van Dyke, T.E. (2003). Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *Journal of Periodontology*, 74(8), 1183–1190.

297. Tsai, C., Hayes, C., and Taylor, G.W. (2002). Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 30(3), 182–192.

298. Kinane, D.F., and Chestnutt, I.G. (1997). Relationship of diabetes to periodontitis. *Current Opinion in Periodontology*, 4, 29–34.

299. Shaw, L., and Murray, J.J.(1977) Diagnostic reproducibility of periodontal indices. *Journal of Periodontal Research,* 12(3), 141-147.

300. Lin, C.Y., Chen, F., Hariri, A., Chen, C.J., Wilder-Smith, P., Takesh, T., and Jokerst, J.V. (2018). Photoacoustic Imaging for Noninvasive Periodontal Probing Depth Measurements. *Journal of Periodontal Research,* 97(1), 23-30.

301. Räisänen, I.T., Sorsa, T., van der Schoor, G.J., Tervahartiala, T., van der Schoor, P., Gieselmann, D.R., and Heikkinen, A.M.(2019). Active Matrix Metalloproteinase-8 Point-of-Care (PoC)/Chairside Mouthrinse Test vs. Bleeding on Probing in Diagnosing Subclinical Periodontitis in Adolescents. *Diagnostics (Basel),* 9(1), pii:E34.

302. Lang, N.P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F.A., and Siegrist, B.E. (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology,* 13(6),590-6.

303. Kurtis, B., Tüter, G., Serdar, M., Pinar, S., Demirel, I., and Toyman, U. (2007). GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following scaling and root planing accompanied by systemic use of flurbiprofen. *Journal of Periodontology*, 78(10), 1954-1961.

304. Toker, H., Poyraz, O., and Eren, K. (2008). Effect of periodontal treatment on IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6),507-513.

305. Jaedicke, K.M., Taylor, J.J., and Preshaw, P.M. (2012). Validation and quality control of ELISAs for the use with human saliva samples. *Journal of İmmunological Methods,* 377(1-2), 62-65.

306. Shah, K., and Maghsoudlou, P. (2016). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *British Journal of Hospital Medicine,* 77(7), 98-101.

307. Çırak, M.Y. (1999). Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Sistemleri. Turkiye Klinikleri *Journal of Medical Sciences*, 19, 242-248.

308. Obeid, P., and Bercy, P.(2000). Effects of smoking on periodontal health: a review. *Advances in Therapy,* 17(5), 230-237.

309. Javed, F., Abduljabbar, T., Vohra, F., Malmstrom, H., Rahman, I., and Romanos, G.E. (2017). Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. *Journal of Periodontology*, 88(10), 1059-1065.

310. Scardina, G.A., and Messina, P.(2005). Morphologic changes in the microcirculation induced by chronic smoking habit: a videocapillaroscopic study on the human gingival mucosa. *American Journal of Dentistry,* 18(4),301-304.

311. Luthra, K., Grover, H.S., Aggarwal, N., and Luthra, S.(2012). Smoking swings of gingival crevicular fluid secretion. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(1), 101-103.

312. Takahashi, K., Azuma, T., Motohira, H., Kinane, D.F., and Kitetsu, S. (2005). The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, 369–374.

313. Dutzan, N., Gamonal, J., Silva, A., Sanz, M., and Vernal, R.(2009). Overexpression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL)-17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progress of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 396–403.

314. Behfarnia, P., Birang, R., Pishva, S.S., Hakemi, M.G., and Khorasani, M.M.(2013). Expression levels of th-2 and th-17 characteristic genes in healthy tissue versus periodontitis. *Journal of Dentistry*, 10, 23–31.

315. Dutzan, N., Vernal, R., Vaque, J.P., Garcia-Sesnich, J., Hernandez, M., Abusleme, L., Dezerega, A., Gutkind, J.S., and Gamonal, J. (2012). Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, 83, 948–954.

316. Beklen, A., Ainola, M., Hukkanen, M., Gurgan, C., Sorsa, T., and Konttinen, Y.T. (2007). MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *Journal of Dental Research*, 86, 347–351.

317. Adibrad, M., Deyhimi, P., Ganjalikhani Hakemi, M., Behfarnia, P., Shahabuei, M., and Rafiee, L. (2012). Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 47, 525–531.

318. Moutsopoulos, N.M., Kling, H.M., Angelov, N., Jin, W., Palmer, R.J., Nares, S., Osorio, M., and Wahl, S.M. (2012). Porphyromonas gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *Journal of Autoimmunity*, 39, 294–303.

319. Honda, T., Aoki, Y., Takahashi, N., Maekawa, T., Nakajima, T., Ito, H., Tabeta, K., Okui, T., Kajita, K., Domon, H., and Yamazaki, K. (2008). Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease. *Clinica Chimica Acta*, 395, 137–141.

320. Cardoso, C.R., Garlet, G.P., Crippa, G.E., Rosa, A.L., Junior, W.M., Rossi, M.A., and Silva, J.S. (2009). Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiology and Immunology*, 24, 1–6.

321. Allam, J.P., Duan, Y., Heinemann, F., Winter, J., Gotz, W., Deschner, J., Wenghoefer, M., Bieber, T., Jepsen, S., and Novak, N. (2011). IL-23-producing CD68(+) macrophage-like cells predominate within an IL-17-polarized infiltrate in chronic periodontitis lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 879–886.

322. Ohyama, H., Kato-Kogoe, N., Kuhara, A., Nishimura, F., Nakasho, K., Yamanegi, K., Yamada, N., Hata, M., Yamane, J., and Terada, N.(2009). The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *Journal of Dental Research*, 88, 633–638.

323. Lester, S.R., Bain, J.L., Johnson, R.B., and Serio, F.G. (2007). Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *Journal of Periodontology*, 78, 1545–1550.

324. Johnson, R.B., Wood, N., and Serio, F.G. (2004). Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 75, 37–43.

325. Awang, R.A., Lappin, D.F., MacPherson, A., Riggio, M., Robertson, D., Hodge, P., Ramage, G., Culshaw, S., Preshaw, P.M., Taylor, J., and Nile, C. (2014). Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation Research*, 63(12), 1001-1012.

326. Yang, X., Li, C., and Pan, Y. (2016). The Influences of Periodontal Status and Periodontal Pathogen Quantity on Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine and Interleukin-17 Levels. *Journal of Periodontology*, 87(5), 591-600.

327. Marques, C.P., Victor, E.C., Franco, M.M., Fernandes, J.M., Maor, Y., de Andrade, M.S., Rodrigues, V.P., and Benatti, B.B.(2016). Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. *Cytokine*, 85, 165-170.

328. Apatzidou, D.A., Iskas, A., Konstantinidis, A., Alghamdi, A.M., Tumelty, M., Lappin, D.F., and Nile, C.J. (2018). Clinical associations between acetylcholine levels and cholinesterase activity in saliva and gingival crevicular fluid and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(10), 1173-1183.

329. Liukkonen, J., Gürsoy, U.K., Pussinen, P.J., Suominen, A.L., and Könönen, E. (2016). Salivary Concentrations of Interleukin (IL)-1β, IL-17A, and IL-23 Vary in Relation to Periodontal Status. *Journal of Periodontology*, 87(12), 1484-1491.

330. Ozçaka, O., Nalbantsoy, A., and Buduneli, N. (2011). Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 46(5), 592-598.

331. Prakasam, S., and Srinivasan, M. (2014). Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Diseases*, 20(2), 171-147.

332. Isaza-Guzmán, D.M., Cardona-Vélez, N., Gaviria-Correa, D.E., Martínez-Pabón, M.C., Castaño-Granada, MC.., and Tobón-Arroyave, S.I. (2015). Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 60(1), 91-99.

333. Kanmaz, B., Lappin, D.F., Nile, C.J., and Buduneli, N. (Baskıda). Effects of smoking on non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis stage III or IV, and grade C. *Journal of Periodontology*, doi: 10.1002/JPER.19-0141.

334. Cifcibasi, E., Koyuncuoglu, C., Ciblak, M., Badur, S., Kasali, K., Firatli, E., and Cintan, S. (2015). Evaluation of Local and Systemic Levels of Interleukin-17, Interleukin-23, and Myeloperoxidase in Response to Periodontal Therapy in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis. *Inflammation*, 38(5),1959-1968.

335. Vernal, R., Dutzan, N., Chaparro, A., Puente, J., Antonieta Valenzuela, M., and Gamonal, J. (2005). Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(4), 383-389.

336. Shaker, O.G., and Ghallab, N.A. (2012). IL-17 and IL-11 GCF Levels in Aggressive and Chronic Periodontitis Patients: Relation to PCR Bacterial Detection. *Mediators of Inflammation*, 2012, 174764.

337. Martins, E.S., César-Neto, J.B., Albuquerque-Souza, E., Rebeis, E.S., Holzhausen, M., Pannuti, C.M., Mayer, M.P.A., and Saraiva, L. (2019). One-year follow-up of the immune profile in serum and selected sites of generalized and localized aggressive periodontitis. *Cytokine*, 116, 27-37.

338. Yetkin Ay, Z., Sütçü, R., Uskun, E., Bozkurt, F.Y., and Berker, E. (2009). The impact of the IL-11:IL-17 ratio on the chronic periodontitis pathogenesis: a preliminary report. *Oral Diseases*, 15(1), 93-99.

339. Ay, Z.Y., Yılmaz, G., Ozdem, M., Koçak, H., Sütçü, R., Uskun, E., Tonguç, M.Ö., and Kırzıoğlu, F.Y. (2012). The gingival crevicular fluid levels of interleukin-11 and interleukin-17 in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83(11), 1425-1431.

340. Fu, Q.Y., Zhang, L., Duan, L., Qian, S.Y., and Pang, H.X. (2013). Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN-γ, IL-10, IL-17 levels. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(6), 489-492.

341. Koshy, B., Rees, J.S., Farnell,.D.J., Wei, X.Q., and Waddington, R.J. (2019). Array analysis for T-cell associated cytokines in gingival crevicular fluid: Identifying altered profiles associated with periodontal disease status. *Journal of Dentistry*, 85, 39-46.

342. Pradeep, A.R., Hadge, P., Chowdhry, S., Patel, S., and Happy, D. (2009). Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *Journal of Oral Science*, 51(2), 261-266.

343. Buduneli, N., Buduneli, E., and Kütükçüler, N. (2009). Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *Journal of Periodontology*, 80(8), 1274-1280.

344. McGeachy, M.J., Cua, D.J., and Gaffen, S.L. (2019). The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*, 50(4), 892-906.

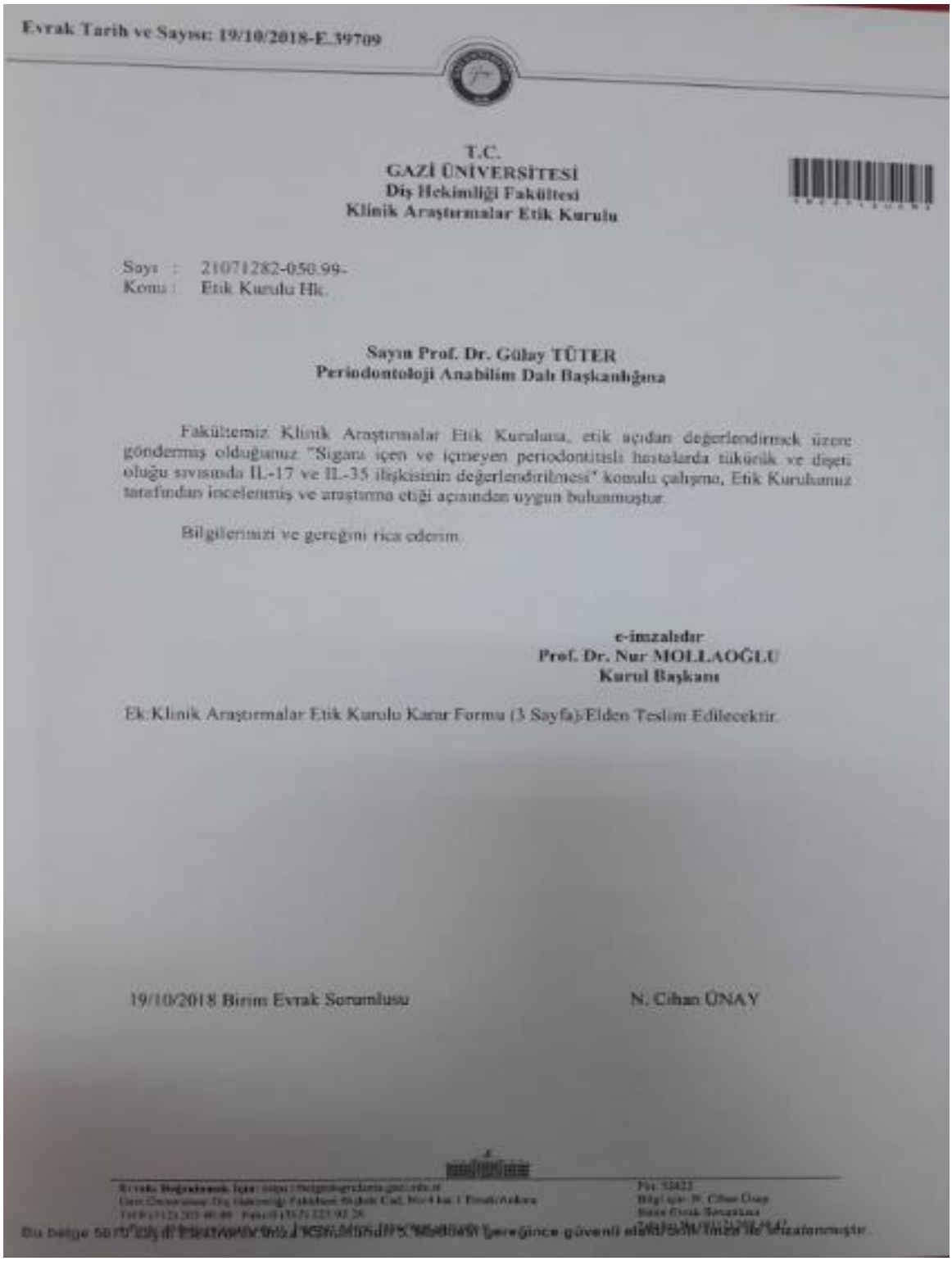
345. Raj, S.C., Panda, S.M., Dash, M., Patnaik, K., Mohanty, D., Katti, N., Mahapatra, A., Mishra, D., and Praharaj, K. (2018). Association of Human Interleukin-35 Level in Gingival Crevicular Fluid and Serum in Periodontal Health, Disease, and after Nonsurgical Therapy: A Comparative Study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 9(2), 293-297.

346. Maboudi, A., Eghbalian-Nouzanizadeh, A., Seifi, H., Bahar, A., Mohadese, M., Ali Mohammadpour, R., Abediankenari, S., Poorbaghi, S.L., and Sepehrimanesh, M. (2019). Serum levels of interleukin-23 and 35 in patients with and without type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 10(3), 295-302.

347. Mitani, A., Niedbala, W., Fujimura, T., Mogi, M., Miyamae, S., Higuchi, N., Abe, A., Hishikawa, T., Mizutani, M., Ishihara, Y., Nakamura, H., Kurita, K., Ohno, N., Tanaka, Y., Hattori, M., and Noguchi, T. (2015). Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 86(2), 301-309.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



Evrak Tarih ve Sayısı: 19/10/2018-E.39709

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 21071282-050.99-
Konu : Etik Kurulu Hk.

Sayın Prof. Dr. Gülay TÜTER
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunu, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalarda tükürük ve deşeti oluğu sıvısında IL-17 ve IL-35 ilişkisinin değerlendirilmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
Kurul Başkanı

Ek:Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

19/10/2018 Birim Evrak Sorumlusu N. Cihan ÜNAY

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Gülay TÜTER tarafından gönderilen "Sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-17 ve IL-35 ilişkisinin değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Bişkek Caddesi 82 Sokak No 4 E Blok Zemin Kat Çankaya ANKARA
	TELEFON	0312 203 41 38
	FAKS	0312 203 41 39
	E-POSTA	disetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülay TÜTER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gazi Üniv. Diş Hek. Fak. Periodontoloji Ana. Bil. Dalı Başk.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz.			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Nur MOLLAOĞLU
İmza:

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

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Gülay TÜTER tarafından gönderilen "Sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-17 ve IL-35 ilişkisinin değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	
Karar No: GÜDHKAEK.18.7/1	**Tarih: 18.10.2018**
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Tayfun ALAÇAM	Endodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU (Etik Kurul Başkanı)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Hülya ERTEN	Restoratif Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Kahraman GÜNGÖR	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Burcu BALOŞ TUNCER	Ortodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Şebnem GÜLEN	Fizyoloji	Ufuk Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ	Pedodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Orhan Mecit ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ferhan KESKİN EĞİLMEZ (Hekimlikten)	Protetik Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Nur MOLLAOĞLU
İmza:

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

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Gülay TÜTER tarafından gönderilen "Sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-17 ve IL-35 ilişkisinin değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç. Dr. Hatice ÖZDEMİR (Etik kurul başkan yardımcısı)	Periodontoloji	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Benay YILDIRIM	Oral Patoloji	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Hakan TÜZÜN	Halk Sağlığı	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Dr. Gökhan TÜRE	Özel Hukuk	Gazi Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
İlker YAVUZ	Fotoğraf Eğitmeni	-	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunmu

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Nur MOLLAOĞLU
İmza:

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

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: ‘’Sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-17 ve IL-35 ilişkisinin değerlendirilmesi ‘’

Sorumlu Araştırmacı Adı: Prof. Dr. Gülay Tüter

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda yürütülmekte olan ‘‘Sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-17 ve IL-35 ilişkisinin değerlendirilmesi’’ konulu araştırma amaçlı tez çalışmasına katılmanız istenmektedir. Bu çalışmaya 60 gönüllü katılacaktır.

Bu çalışmada sigara kullanımının, dişeti hastalığında önemli yer tutan iltihabi faktörlerin tükürük ve diş çevresi sıvıdaki etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmaya katılımınız, örnekler alındıktan sonra son bulacaktır. Çalışma sırasında dişeti sağlığınızın durumunu tespit etmek amacıyla dişlerinizin çevresinden ağrıya yol açmayacak şekilde ölçümler yapılacaktır. Tükürükteki dişeti hastalığıyla ilgili belirteçlerin tespiti için 5 dakika boyunca verdiğimiz tüplere tükürmeniz istenecektir. Dişeti çevresindeki sıvıdaki belirteçlerin tespiti için ise, dişinizin çevresindeki sıvı, küçük kağıt benzeri malzemeyle toplanacaktır. Bu çalışmadan sizinle ilgili doğabilecek ek bir risk bulunmamaktadır. Örneklerin alınmasını takiben gerekli rutin tedavileriniz kliniğimizce sürdürülecektir. Çalışmayla ilgili ek bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır. Örneklerin incelenmesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler talebiniz doğrultusunda sizinle paylaşılacaktır. Herhangi bir nedenden dolayı çalışma ile ilgili bilgi almak istediğinizde 0555 631 20 89 no’lu telefondan Dt.Ezgi Sıla Taşkaldıran’a ulaşabilirsiniz.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Tedavim öncesinde klinik ölçümler, tükürük ve diş çevresi sıvı örnekleri alınabileceğini ve sonuçların kimlik bilgilerim saklı tutularak ve kişilik haklarıma saygı gösterilmek üzere bilimsel anlamda paylaşılabileceğini karşılıksız kabul ediyorum. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarıma erişimine, bilgilerimin gizli tutulması koşuluyla izin veriyorum. Çalışmanın amacı ve sonuçları, karşılaşabileceğim olumlu ve olumsuz yönler Dt. Ezgi Sıla Taşkaldıran tarafından bana açıklanmıştır.

Gönüllünün:	Bilgilendirmeyi Yapan Hekimin:	Görüşme Tanığının:
Adı Soyadı:	Adı Soyadı:	Adı Soyadı:
Tarih:	Tarih:	Tarih:
İmza:	İmza:	İmza:

EK-3. Anamnez Formu

Çalışma Grubu:

Hasta No:

DOS Örnek Bölgesi:

Adı-Soyadı: TC Kimlik No:

Doğum Tarihi: Cinsiyet:

Cep Tel:

Adres:

Daha önce periodontal tedavi görmüş/En son ne zaman?: □ Evet ( ) □ Hayır

OHE verilmiş: □ Evet □ Hayır

Diş fırçalama sıklığı: ……..

Arayüz temizliği sıklığı: …….

Sistemik Anamnez:

□ Kalp hastalığı □ Hipertansiyon

□ Diabet □ Kanama problemi

□ Hepatit □ HIV

□ İlaç alerjisi □ Diğer

İlaç kullanımı:

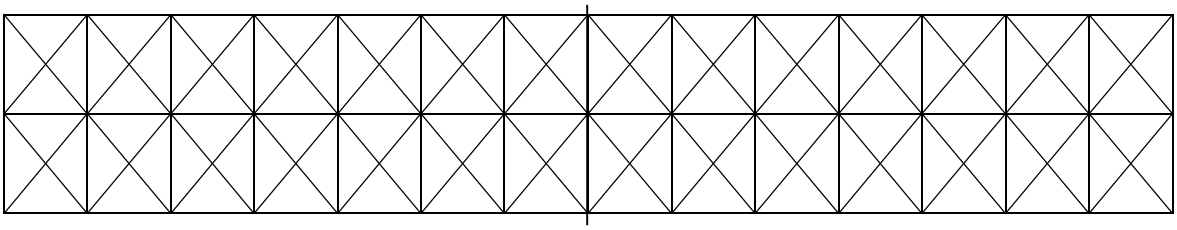
Sigara Kullanımı:

İMZA:

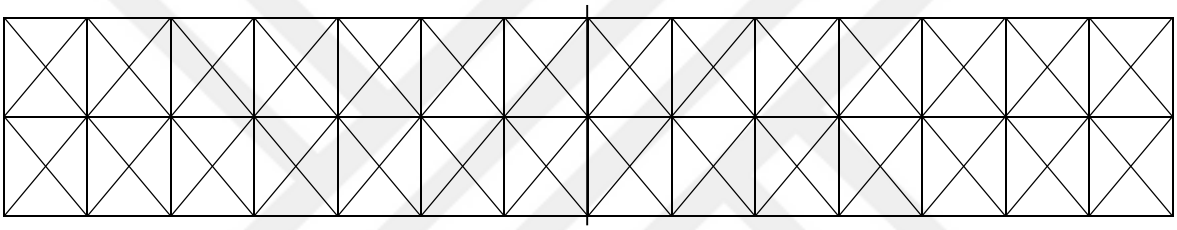
EK-4. Periodontal İndeks Formu

Adı-Soyadı: Tel No:

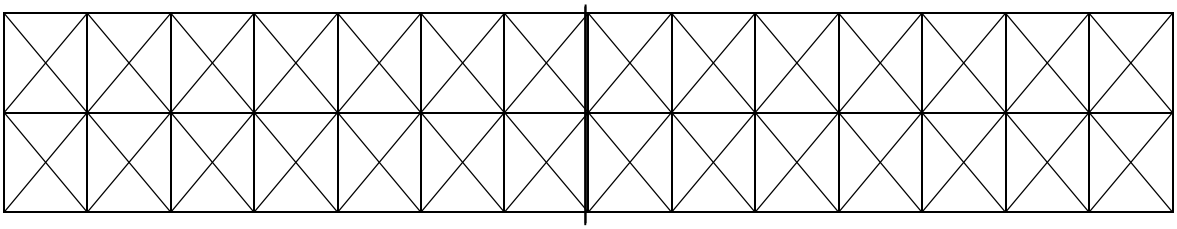
PLAK İNDEKS:



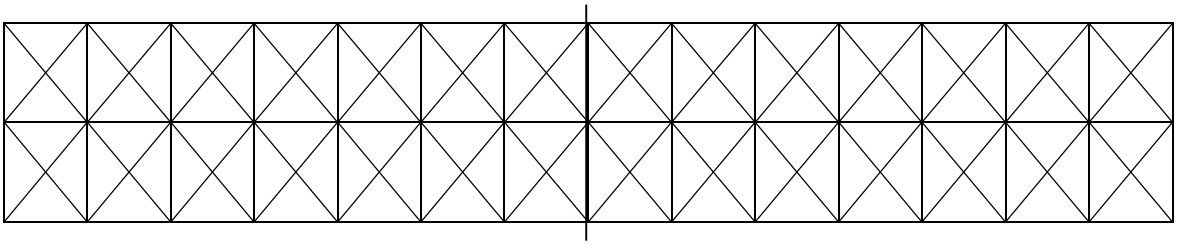
GİNGİVAL İNDEKS:



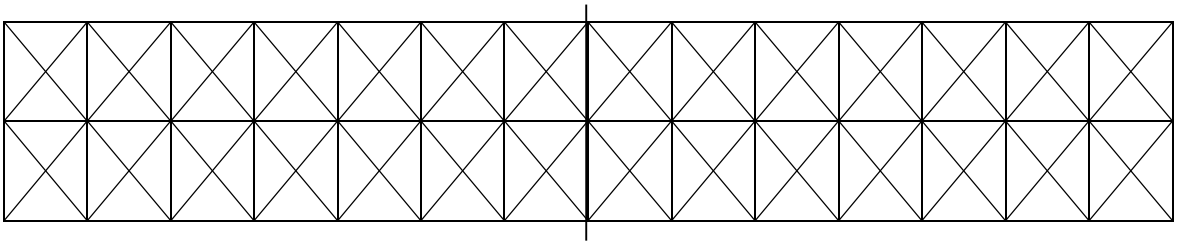
CEP DERİNLİĞİ:



SONDLAMADA KANAMA:



ATAŞMAN KAYBI:



ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TAŞKALDIRAN, Ezgi Sıla

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 02/12/1989 Trabzon

Medeni hali : Evli

Telefon : 0 (312) 203 40 00 – 0(555) 631 20 89

Faks : 0 (312) 223 92 26

e-posta : ezgisilasoyluoglu@gmail.com

Eğitim Derecesi	**Okul/Program**	**Mezuniyet yılı**
Doktora	Gazi Üniversitesi / Periodontoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi/ Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lise	Bursa Milli Piyango Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi, Yıl	**Çalıştığı Yer**	**Görev**
2016 – devam ediyor	Gölbaşı Ağız Diş Sağlığı Merkezi	Diş Tabibi
2015-2016	Özel Dental Ank ADSM	Diş Tabibi

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

1. Taşkaldıran, E.S., Aliyev, B., Tüter, G. (Baskıda). *Periodontitis Hikayesi Peri-implantitis Gelişimi Açısından Bir Risk Faktörü Müdür? 3 Yıl Takipli Olgu*, doi: 10.17567/ ataunidfd.631781

Bilimsel Toplantı ve Kongrelerde Sunulan Sözlü ve Yazılı Bildiriler

1. Soyluoğlu, E.S., Aliyev, B., Tüter, G. *Periodontitis Hikayesi Peri-implantitis Gelişimi Açısından Bir Risk Faktörü Müdür? Vaka Sunumu.* Türk Periodontoloji Derneği 46. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 5-6 Mayıs, İzmir, Türkiye.
2. Tüter, G., Soyluoğlu, E.S., Aliyev, B., Şengüven, B. *Sistemik ve Oral Pemfigus Vulgaris: Vaka Sunumu.* Türk Periodontoloji Derneği 46. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 5-6 Mayıs, İzmir, Türkiye.
3. Soyluoğlu, E.S., Aliyev, B., Tüter, G. Is Periodontitis History A Higher Risk For Peri-Implantitis Progression? A Case Report. European Association for Osseointegration Congress, September 29th - October 1st, 2016, Paris, France.
4. Taşkaldıran, E.S., Tüter, G. When Diabetes Mellitus is a Risk Factor For Peri-Implantitis Proggression? A Case Report. European Association for Osseointegration Congress, 2017, October 5th-7th, 2017, Madrid, Spain.

Projeler

1. 1.Sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalarda tükürük ve dişeti oluğu sıvısında İL-17 ve İL-35 ilişkisinin değerlendirilmesi – Gazi Üniversitesi BAP - 03/2019-07 / Araştırmacı
2. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin sigara içen-içmeyen periodontitis hastalarının tükürük-dişeti oluğu sıvısı IL-17 ve IL-35 düzeyleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi - Gazi Üniversitesi BAP - 03/2019-09 / Araştırmacı
3. Ortodontik tedavi gören damak dudak yarıklı hastalarda periodontal sağlığın ve ağız kokusunun değerlendirilmesi - Gazi Üniversitesi BAP - 03/2018-01 / Araştırmacı

Hobiler

Tüplü Dalış, Yelken, Sualtı Fotoğrafçılığı, Dağcılık, Müzik (vurmalı çalıgılar), Puzzle.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR…

