T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

BİTİRME TEZİ

PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN KEMİK METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ SİTOKİN VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

SELİN BAKAN

0801170149

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erhan FIRATLI

Mayıs-2022

İSTANBUL

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

BİTİRME TEZİ

PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN KEMİK METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ SİTOKİN VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

SELİN BAKAN

0801170149

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erhan FIRATLI

Mayıs-2022

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Periodontal hastalıklar çok eski zamanlardan beri insanlığı etkilemekte ve günümüzde de yaygın bir hastalık olarak görülmektedir. Periodontitis sürecinde dişlerin çevresindeki dokularda, özellikle de kemik dokularında yıkım süreçleri görülür. Periodontitisin ilerlemesi önlenmezse dişlerin çevresindeki tüm dokular ve kemikte rezorbsiyon meydana gelir, dişlerde mobiliteler görülür ve prognoz çekime kadar gidebilir. Bunun yanında ağrılı abseler, çiğneme kuvveti ile dişlerde rotasyonlar, dişeti çekilmesi ve kök yüzeylerinin açığa çıkmasıyla dişlerin uzamış görünmesi gibi sonuçlar periodontitisin tedavi edilmemesi halinde beklenen sonuçlarıdır

Bahsedilen kemik rezorbsiyonları sonucu dişlerin kemik desteklerinde kayıplar görülür. Bu rezorbsiyonların meydana gelmesinde veya rezorbsiyonların önlenmesinde çeşitli sitokinlerin rolü olduğu bilinmektedir.

Periodontitisli bireylere uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda dişeti oluk sıvısında (DOS), serumda ve tükürükteki sitokin miktarlarının tedavi öncesine göre değişiklik gösterdiği gözlenmiştir. Bu değişikliklere bağlı olarak hastalığın seyri ve kemik metabolizması etkilenmektedir.

Sitokinlerin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası değişimlerini inceleyen pek çok farklı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda benzer ve farklı olarak çok sayıda sonuca ulaşılmakla birlikte birçok sitokinin etki mekanizması hakkında günümüzde hala tam olarak ortak bir kanı bulunmamaktadır.

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği bulunan tüm öğretmenlerime,

Tezimin yazım sürecinde bilgi birikimlerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erhan FIRATLI'ya,

Yazım sürecinde bana yol göstericilik yapan ve emekleri ile tezime katkı sunan Dt. Cemresu TABAR'a,

Manevi desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme ve Dt. Ahmet İlter ATAY'a teşekkür ederim.

İSTANBUL,2022 Stj. Dt. Selin Bakan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……..…….…… i
TEŞEKKÜR……..……..…… i
İÇİNDEKİLER……..…….…… ii
KISALTMALAR…….…… iv
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ…….…….…….. v
1. GİRİŞ……..…….1
2. PERİODONTAL HASTALIKLAR….……...1
2.1 Dişeti İltihabı(Gingivitis)…….……..1
2.2 Periodontitis……...2
2.3 Periodontitis süreci…… 5
2.4 Periodontal Hastalık Etyolojisi ve Patogenez……...…… 6
3. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS) VE TÜKÜRÜK…..……... 9
3.1 Dişeti Oluk Sıvısı (DOS)……..……9
3.2 Tükürük……..……..10
4. KEMİK YIKIMI İLE İLGİLİ BELİRTEÇLER……...……11
4.1 Sitokinler……..……11
4.1.1 IL-1……...……..12
4.1.2 IL-1 α……..……...…12
4.1.3 IL-1 β……..……12
4.1.4 IL-4…….……12
4.1.5 IL-6…….……13
4.1.6 IL-8…….……13
4.1.7 IL-10…….……..13
4.1.8 IL-11…….……..13
4.1.9 IL-12…….……..13
4.1.10 IL-17……..…14
4.1.11 IL-18……..…14
4.1.12 IL-23……...……..…14

4.1.13 IL-32…….…14

4.1.14 MIP -1a……...……15

4.1.15 MMP-8…….……...…....15

4.1.16 Epidermal Büyüme Faktörü(EGF)……...……....15

4.1.17 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü(IGF)……...……15

4.1.18 Fibroblast Büyüme Faktörü(aFGF, bFGF……16

4.1.19 Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta(TGF- β)……...……16

4.1.20 Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü(PDGF)……....16

4.1.21 TNF-α…….....…16

5. CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİLER……..….16

6. PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİ SONUCU SİTOKİNVE BÜYÜME FAKTÖRLERİNDEKİ DEĞİŞİMLER……..…19

6.1 IL-1 β……20

6.2 IL-10…….21

6.3 IL-4……...22

6.4 IL-6……...23

6.5 IL-8……...…24

6.6 IL-12…….24

6.7 IL-17…….25

6.8 IL-23…….……26

6.9 IL-32…….……27

6.10 MMP-8……...……28

6.11 TNF-α…….……28

6.12 TGF- β……29

6.13 VEGF…….…30

7. SONUÇ…….…33

8. KAYNAKLAR…….34

KISALTMALAR

SCD : Sondalanabilir Cep Derinliği

NUG : Nekrotizan Ülseratif Gingivitis

NUP : Nekrotizan Ülseratif Periotontitis

DB : Dental Biyofilm

PMNL : Polimorfonükleer Lökosit

IL : Interlökin

MMP : Matriksmetalloproteinaz

TGF : Transforming Growth Factor

PDGF : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

DOS : Dişeti Oluk Sıvısı

IGF : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

BMP : Kemik Morojenik Protein

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

TNF : Tümör Nekroz Faktör

MPO : Miyeloperoksidaz

GAP : Generalize Agresif Periodontitis

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİL VE TABLOLAR

Tablo 1 :Periodontitis evrelendirme ve derecelendirilmesi

Görsel 1 :Periodontitisin ağız içi bulguları

Görsel 2 :DOS örneğinin alınmasında kullanılan yöntemler

Tablo 2 :Periodontitiste etkili sitokinler

Görsel 3 :IL-1β miktarlarının cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası değişim

Görsel 4 :IL-10 miktarlarının tedavi öncesi ve sonrası değişim seviyeleri. (cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası)

Tablo 3 :Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin IL-4 IFN- γ ve DOS üzerine Etkisi

Tablo 4 :Kronik Periodontitisli hastalar ve sağlıklı kontrollerde GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ, TNF- α değerlerinin ölçümü

Tablo 5 :Periodontitisli bireylerde ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası IL-12 değerlerindeki değişim

Tablo 6 :IL-17 değerlerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'daki değişimi

Tablo 7 :IL-17 değerlerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası serumdaki değişimi

Tablo 8 :IL-23'ün tedavi öncesi ve sonrası DOS'daki miktarının değişiminin incelenmesi

Tablo 9 :IL-23'ün tedavi öncesi ve sonrası serumdaki miktaının değişiminin incelenmesi

Tablo 10 :IL-17 ve IL-23'ün tedavi öncesi ve sonrası serumdaki değişim miktarları

Tablo 11 :MMP değerlerinin sağlıklı kontrollerde ve periodontitisli hastalarda değişimi

Tablo 12 :Kontrol grubu ve tedavi edilen grupta TNF-alfa Il-6 ve CRP değerlerinin kıyası

Tablo 13 :TGF-β ve diğer sitokinlerin başlangıç periodontal tedavi öncesi ve sonrasındski değişimleri

Tablo 14 :Çalışma gruplarındaki DOS VEGF total miktarlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 15 :Tüm IL'lerin DOS ve tükürükteki miktarlarının tedavi öncesi ve sonrası kıyaslaması

1. GİRİŞ

Periodontitis, periodontal dokuların yıkımıyla seyreden enflamatuvar bir hastalıktır. Bu yıkımdan dokuların büyük bir kısmı fazlasıyla etkilenir. İleri seviyede etkilenen dokulardan biri ise kemik dokusudur. Kemik dokusunun yıkım ve yapım sürecinde osteoklast ve osteoblast hücreleri öne çıkmaktadır. Bu hücrelerin olgun ve işlev görebilen duruma gelmeleri ve kemik dokusundaki yapım ve yıkım olaylarının gerçekleşebilmesi, çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin görev almasıyla gerçekleşir.

Günümüze kadar sitokinlerle ilgili çok çeşitli araştırmalar yapılmış olup periodontal hastalığa sahip bireylerle kan, tükürük, dişeti oluğu sıvısı gibi örneklerde çeşitli sitokin değerleri ölçülmüş, bu değerler hastalığa sahip olmayan bireylerdeki değerlerle karşılaştırılmış ve bu sitokin değerlerinin kemik yıkımıyla veya yapımıyla ilişkili çeşitli yönlerde sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda hastalıklı bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış, Bireylere cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmış ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada sitokinlerin biyokimyasal değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası miktarları hakkında çeşitli bilgilere ulaşılmıştır. Fakat hastalığa sahip bir grubun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırıldığı, ilgili biyokimyasal değerlerin doğru ilişki içerisinde olup olmadığını araştıran çalışmalar sınırlıdır ve birçok sitokinin kemik yapım yıkım metabolizması üzerindeki etkisi hakkında ortak bir görüşe varılmamıştır. Bu derlemede periodontitisli bireylerde uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kemik metabolizmasına etkili sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin değişimleriyle ilgili yapılan çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

2. PERİODONTAL HASTALIKLAR

Periodontal hastalıklar diş çevresi destek dokuları etkileyen ve tedavisiz kaldığında diş kaybına kadar gidebilen olumsuz sonuçların görülebildiği nedeni ve sonucu bazı sistemik durumlarla etkileşim halinde olabilen kronik iltihabi hastalıklardır [1]. Diş destek dokularını etkisi altına alan periodontal hastalıklar genel olarak iltihabi reaksiyonun dişeti ile sınırlı olduğu dişeti iltihabı (Gingivitis), kemik ve periodontal dokunun hasarını içeren daha ileri bir durum olan periodontitis olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır [2].

2.1 Dişeti İltihabı (Gingivitis)

Gingivitis, diş çevresi yumuşak dokuları etkileyen iltihabi bir hastalıktır. Gingivitiste, önceden periodontitis geçirip başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ama mevcut klinik ataşman kaybı bulunan hastalarda yeniden dişeti iltihabı görülen durumların haricinde klinik ataşman kaybı ve alveol kemiği kaybının görülmemekte olup, sement ve periodontal ligament içerisine uzanmayan bir süreç mevcuttur. Klinik olarak dokuda kızarıklık, ödem, fırçalama ve sondalama esnasında veya kendiliğinden meydana gelen kanama, kaşıntı, ısı ve duyarlılık artışı ile karakterizedir. Hastalar bazen ağız kokusu, çiğneme güçlüğü gibi durumlardan da yakınabilirler. Tanısında radyolojik bulgu gerekmemektedir [3] [4] [5].

Günümüzde Avrupa Periodontoloji Federasyonu ve Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin yaptığı yeni periodontal hastalık sınıflamasına (2017) göre periodontal sağlık

ve gingival durumlar; sağlık hali, dental biyofilme bağlı dişeti iltihapları ve dental biyofilmden bağımsız dişeti iltihapları şeklinde sınıflandırılmıştır [3].Dişeti hastalıklarının en sık görülen şekli dental biyofilme bağlı olarak ortaya çıkan dişeti iltihabı olup bakterilerin diş yüzeyine tutunması ve burada kolonize olması ile başlar. Bakteriyel biyofilmin yoğunluğunun dişeti iltihabı artışı üzerinde etkisi vardır. Dental biyofilmin ortamdan uzaklaştırılması ile sağlık durumuna geri dönebilir. Fakat iltihap varlığının periodontitis gelişimi için risk oluşturduğu kanıtlanmıştır [5].

2.2 Periodontitis

Periodontitis, dişleri destekleyen alveol kemiği, periodontal ligament ve sement dokusunun yıkımıyla karakterize, iltihabi bağışık yanıtın görüldüğü kronik bir hastalıktır [6]. Periodontitisin başlıca klinik özellikleri klinik ataşman ve alveol kemiğinde kayıp, dişeti çekilmesi, cep oluşumu, sondalanabilir cep derinliği artışıdır [7] [4].Ataşman kaybına ilaveten dişeti çekilmesinin de görüldüğü durumlarda periodontal cep oluşumu gözden kaçabilir veya sondalanabilir dişeti derinliğinin az olduğu bölgelerde ataşman ve kemik kaybı devam edebilir [7].

Periodontitis, aktif yıkım ve duraklama safhaları içeren bölgeye spesifik bir hastalıktır. Hızlı doku yıkımının olduğu kısa süreçlerin ardından tamir safhaları meydana gelir. Sonrasında hastalığın gerilemede olduğu uzun bir süreç vardır [8]. Kaybedilen doku miktarı hastalar arasında veya aynı hasta ağzında homojen bir dağılım göstermemektedir. Bazı bireyler, bazı dişler veya dişlerin bazı yüzeyleri periodontal hastalıktan daha şiddetli etkilenirken, sağlık ve hastalığın farklı aşamaları aynı hastada ve aynı dişte birlikte görülebilir. Periodontitisin ilerlemesi uygun bir tedavi ile durdurulabilir veya bazı durumlarda dokuların yenilenmesi sağlanabilir [8].

PERİODONTAL HASTALIK SINIFLANDIRMASI:

Periodontal hastalıklar için 1999 yılında yapılan sınıflandırma şöyleydi: [9]

1. Dişeti Hastalıkları
   a. Plağa Bağlı Dişeti Hastalıkları
   b. Plağa Bağlı Olmayan Dişeti Hastalıkları
2. Kronik Periodontitisler
   a. Lokalize Kronik Periodontitis
   b. Generalize Kronik Periodontitis
3. Agresif Periodontitisler
   a. Lokalize Agresif Periodontitis
   b. Generalize Agresif Periodontitis
4. Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontal Hastalıklar
5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
   a. Nekrotizan Ülseratif Gingivitis (NUG)

b. Nekrotizan ÜlseratifPeriodontitis (NUP)

6. Periodonsiyum Apseleri

a. Dişeti Apsesi

b. Periodontal Apse

c. Perikoronal Apse

7. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitisler

8. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler

Günümüzde Avrupa Periodontoloji Federasyonu ve Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından düzenlenen güncel (2017) periodontal hastalık sınıflaması kullanılmaktadır [10].Yeni sınıflama ile hastalık tanısının ayrıntılı bir şekilde konulabilmesi hedeflenmiştir [3].Bu kapsamda ilk gruplama aşağıda listelenmiştir: [3], [10].

A. Periodontal Hastalık ve Durumlar

1. Periodontal Sağlık, Dişeti Hastalıkları ve Durumları

1.1. Periodontal Sağlık ve Dişeti Sağlığı

1.2. Dental Biyofilme Bağlı Dişeti İltihabı

1.3. Dental Biyofilme Bağlı Olmaksızın Görülen Dişeti İltihabı

2. Periodontitis (Patofizyolojisine Göre)

2.1. Nekrotizan Peridontal Hastalıklar

2.2. Sistemik Hastalıkların Göstergesi Periodontitis

2.3. Periodontitis (Evre ve Derecelerine Göre Sınıflanmıştır)

3. Sistemik Hastalıkların Periodontal Bulguları, Gelişimsel ve Kazanılmış Durumlar

3.1. Periodonsiyumu Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar

3.2. MukogingivalDeformite ve Durumlar

3.3. Travmatik Oklüzal Kuvvetler

3.4. Periodontal Apseler ve Endo-Perio Lezyonlar

3.5. Diş ve Protezlerle İlgili Faktörler

B. Peri-implant Durumlar ve Hastalıklar

1. Peri-implant Sağlık

2. Peri-implant Mukozitis

3. Peri-implantitis

4. Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Eksiklikleri

Sınıflamada, periodontitis özelinde evre ve derecelendirme yapılmıştır. Böylece periodontitis tanısında hem hastalığın yaptığı hasar evrelendirilebilirken hem de hastalığın gelişmesine katkısı olan unsurlar derecelere tablo 1'de gösterilmiştir : [3]

Tablo 1: Periodontitis evrelendirme ve derecelendirilmesi

Stage(Evre)		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental klinik ataşman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
Şiddet	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3	Orta veya apikal 1/3
Şiddet	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok	Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥5 diş kaybı

Stage(Evre)		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Komplekslilik	Lokal	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤ 5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak Sondalama derinliği ≥6mm Vertikal kemik kaybı≥3 mm Sınıf II–III furkasyon defektleri Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma(diş mobiltesi≥2) Şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20den az diş(10 karşılıklı dişten az)
Boyut ve dağılımı	Tanımlayıcı	Lokalize (≤%30 diş) , Generalize, Molar-İnsizal Bölge			

Grade(Derece)			**Grade A:Yavaş ilerleme**	**Grade B:Orta hızla ilerleme**	**Grade C:Hızlı ilerleme**
Birincil Kriterler	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Veri analizi(Radyografik kemik kaybı veya klinik ataşman kaybı)	5yıl sonunda bir kayıp yok	5yıl sonunda <2 mm kayıp	5yıl sonunda ≥2 mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Kemik kaybı % / yaş	<0.25	0.25 – 1.0	> 1.0
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Vaka fenotipi	Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım.Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller(örn. Molar-insizal bölge)

Grade(Derecelendirme)			Grade A:Yavaş ilerleme	Grade B:Orta hızla ilerleme	Grade C:Hızlı ilerleme
Dereceyi modifiye eden faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmiyor	Günde <10 adet içiyor	Günde ≥10 adet içiyor
		Diyabet	Normal	HbA1c <7.0 olan diyabetli hasta	HbA1c ≥7.0 olan diyabetli hasta

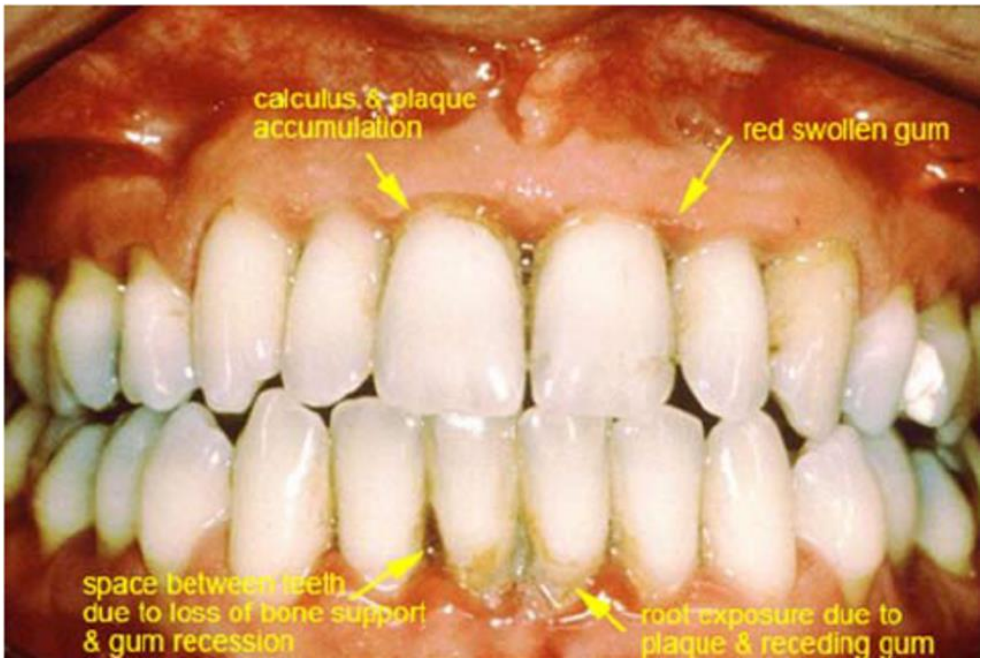
2.3 Periodontitis Süreci

Periodontal hastalık ve periodontitisler; diş çevresinde ve dişeti oluğu içerisinde kolonize olan mikroorganizma türlerine karşı gelişen, yetersiz ya da aşırı konak yanıtı sonucunda diş eti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde oluşan yıkım ile görülen kronik ve enfeksiyonla birlikte gelişen hastalıklardır [11]. Periodontitislerin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların ürettiği toksinler, enzimler ve diğer ürünler, konak enzimleriyle beraber doğal veya kazanılmış konak savunmasını aktif hale getirir. Konak yanıtı, dişeti dokularını lokal olarak mikrobiyal saldırıya karşı korur ve doku içerisindeki patojen mikroorganizmaların yayılımını engeller. Bir diğer yandan periodontal doku hücrelerine ve bağ dokusuna zarar vererek periodontal ligament, alveol kemiği ve sement dokusunun yıkım sürecine girmesinde rol oynar [12].

Hastalıktaki klinik bulgular:

Diş çevresinde yoğun mikrobiyal dental plak oluşumu, diş etindeki iltihaptan dolayı oluşan renk, şekil, kıvam ve yüzey özelliğinde meydana gelen bozukluklar, sondalamada kanama, periodontal cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmeleriyle birlikte görülen ataşman kaybı, dişlerde mobilite ve dişlerin kaybıdır [13].

Hastalıkta histopatolojik olarak; periodontal cep oluşumu, birleşim epitelinin mine-sement sınırının apikaline doğru göç etmesi, dişin destek dokularında hasar ve yıkım, birleşim ve cep epitelinde çok sayıda polimorfonükleer lökosit (PMNL) birikimi, makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu gözlenmektedir [14].



Görsel 1: Periodontitisin ağız içi bulguları.

2.4 Periodontal Hastalık Etyolojisi ve Patogenez

Periodontal hastalıkların etyolojisindeki en önemli faktör mikrobiyal dental plaktır. Mikrobiyal dental plak, birçok mikroorganizmayı yapısında bulunduran, konak ve mikroorganizmalar tarafından salgılanan ürünlerce oluşturulmuş ekstrasellüler matriksin diş yüzeyine tutunması ile meydana gelen biyofilm tabakası olarak tanımlanır.

İçerisinde çeşitli bakteriler, virüsler, mikrobiyal metabolik ürünler ve bunların artıkları, oral lökositler, yemek artıkları, epitel hücreleri, tükürük, diş eti oluğu sıvısı gibi çok sayıda bileşen bulundurur [15]. Mikrobiyal dental plak oluşumu üç aşamada meydana gelmektedir:

Diş yüzeyi ve oral dokular temizlendikten kısa bir süre sonra ağız içindeki dokular pelikıl tabakası ile kaplanır. Belirli bir süre sonra pelikıl kaplı diş yüzeylerine birincil bakteri kümeleşmesi başlar. Actinomyces viscosus ve Streptococcus sanguis gibi gram-pozitif bakteriler yüzeylerindeki adhesin reseptörleriyle pelikıldaki protein yapıya tutunur. Ardından, gram negatif bakterilerin plak yüzeyindeki gram pozitif bakterilere bağlanması sonucunda ikincil bakteri kümeleşmesi ve olgunlaşma görülür. Bu aşamada erken dönemde Fusobacterium nucleatum, Prevotella loesheii, Prevotella intermedia, Capnocytophaga ochracea, geç dönemde

Porphyromonas gingivalis ve Treponema denticola gibi bakterilerin bölgede çoğalmaya başladığı gözlenir [15] [16].

Mikrobiyal dental plağın olgunlaşmasıyla diş etinde klinik enflamasyon belirtileri başlar ve gingivitis oluşur. Periodontitise eğilimli bireylerde; gingivitis başlangıcındaki bağışıklık sisteminin yanıtı yeterli koruma sağlayamadığında, bakteri ve bakteri ürünleri daha derin dokulara penetre olur ve subgingival plak oluşur [16].

Periodontitiste görülen mikroflora, gram negatif anaerobik basiller, koklar ve anaerobik spiroketlerden meydana gelir. Konak metabolizmasında, mikroorganizmaların periodontal dokularda hastalık oluşturmasını önlemek adına birçok savunma mekanizması rol oynar [16]. Sağlıklı diş eti yüksek oranda kollajen fibriller, proteoglikan, albumin içeren organize bir yapıya sahiptir. Bağ dokusunda makrofaj, lökosit ve çok sayıda plazma hücresi vardır. Diş eti epiteli bakterilere karşı mekanik bariyer görevi görür. Bağlantı epiteli, dentritik hücreler, langerhans hücreleri ve epitel hücreleri aracılığıyla konak savunmasına katkıda bulunur. Lökosit ve keratinositler mikroorganizma üremesini ve penetrasyonunu engellemeye çalışır. Periodontal cebin duvarına komşu çok sayıda B hücresi ve plazma hücresi antijene özgül antikor üretimi ile bakterilerin fagosite edilmesini sağlar. Epitel ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksindeki yenilenme hızı, hasar görmüş dokuların tamirini sağlar [17]. Tükürüğün içerisindeki savunma elemanlarından olan salgısal IgA, aglutinin, lizozim, özellikli antikorlar ve tükürüğün direkt yıkayıcı etkisi, oral kavitedeki mikroorganizmaları, diş eti oluğu sıvısında bulunan antikor, kompleman gibi serum içeriği de subgingival plak mikroorganizmalarını öldürerek konak savunmasında önemli bir görev üstlenir [18].

Periodontal Hastalık Gelişiminin Aşamaları

Periodontal hastalık gelişimi genel anlamda dört aşamada incelenebilir:

Akut Bakteri Atağı

Mikrobiyal dental plaktaki patojen mikroorganizmalar, doku içerisine penetre olabilecek sayıda doku için toksik olabilecek ürün salgılayabilir. Bu ürünler ve bağlantı epiteli tarafından salgılanan IL-1, prostoglandin E2 ve matriksmetaloproteinazları gibi mediatörler bağlantı epitelini aşarak bağ dokusuna ulaşır. Bağ dokusunda buna yanıt inflamasyon belirtileri olarak meydana gelir. Nötrofiller mikrobiyal plak alanına göç için sinyal aldıktan sonra sonra damar dışına çıkarak bağ dokusunu, bağlantı epitelini aşar ve dişeti oluğuna gelir. Lipopolisakkaritler bağ dokusunda bulunan çeşitli hücrelerden inflamatuar mediatörlerin salgılanmasını sağlayarak endotel hücrelerini aktive hale getirebilir [19].

Akut Enflamatuvar Yanıt

Mevcut bakterilerin varlığı ve çok sayıda mediyatörün etkisiyle damar geçirgenliği ve lökositleri aktive edici ajanların salınımı artar. Akut faz proteinleri (c-reaktif protein, ferritin, fibrinojen, serum amiloid protein vb.) dahil olmak üzere plazma içeriği diş eti oluğuna geçer. Bu aşamada bakteri ürünlerine karşı spesifik olmayan bir yanıt verilmektedir. Nötrofillerin dişeti oluğuna göçü, serum proteinlerinin damar dışına geçişi, epitel hücre proliferasyonu ve mononükleer hücrelerin dokularda toplanması söz konusudur [20].

Bağışık Yanıt

İnflamatuvar yanıtın erken fazından sonra dokuda mononükleer hücre miktarında artış gözlenmektedir. Zaman içerisinde dokuda T ve B lenfositler baskın hale gelmektedir. Belirli sitokinlerin etkisiyle çoğalan T lenfositler CD4+ ve CD8+ T hücrelerini oluşturuken B lenfositler de antikor üreten plazma hücrelerini meydana getirmektedir [20]. Bir önceki akut inflamatuar yanıt sırasında baskın hücre grubu olan makrofajlara ve serum proteinlerine ek olarak ortama T hücreleri, B hücreleri ve plazma hücreleri de eklenmektedir. Bakteri ve ürünleriyle karşılaşan makrofajlar IFNγ, TNF-α, TGF-β, IL1-β, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 gibi çok sayıda sitokin, kemokin, MIP (macrophage inflammatory protein), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressedandsecreted) , MMP ve PGE2 salgılar. Bu sitokinlerin oluşturduğu etki daha fazla sayıda monosit ve lenfositin bölgede toplanmasıyla sonuçlanır [21]. Makrofajlar ürettikleri mediatörler ile doku yıkımına sebep olurken, aynı zamanda CD4+ T hücrelerini aktive etmektedir. Bu T hücreleri de ortama çeşitli biyokimyasal ürünler ve bir takım kemotaktik maddeler salar. Bu aşamada; dokudaki lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar artar ve bu artış sonucunda fibroblast metabolizmasında kollajen sentezi azalır [20], [21].

Düzenleme ve Çözülme Safhası

Dokularda mononükleer hücre aktivitesindeki artış sonucu ataşman kaybı oluşur ve inflamatuar mediatörlerin salınımı artarken fibroblast tarafından salınan ürünler dokuda yıkıma sebep olur. Bu ortam periodontal hastalığın başlangıcı ve gelişimi için uygun bir ortamdır. Kronik bakteri varlığı devam eden periodontal dokularda bulunan çok sayıda T lenfosit ve makrofaj, ürettikleri sitokinler aracılığıyla kollajen ve kemik kaybına neden olmaktadır [20], [21]. Sigara kullanımı, belirli sistemik hastalıklar, genetik faktörler, nötrofil fonksiyonları, savunma sistemi ve fibroblast fonksiyonları üzerinde negatif etki oluşturarak yapım ve yıkım sistemleri arasındaki dengeyi negatif etkilemektedir [20].

Doku Yıkım Mekanizması

Periodontal Yıkım

Periodontal yıkım süreci birbirini izleyen kısa süreli aktif, uzun süreli stabil dönemlerden oluşmaktadır. Bölgede kolonize olan bakterilerin yıkım ürünleri ve monosit hücre aktivasyonu sonrası meydana gelen periodontal yıkım; bağlantı epitelinin apikale göçü, periodontal ligamentin yıkımı ve alveol kemiği yıkımı süreçlerinden oluşmaktadır [22].

Bağlantı Epitelinin Apikale Göçü

Bakterilerden salgınan endotoksinlerin etkisi ve savunma hücrelerinden salgılanan bir takım sitokinlerin (IL-1, IFN-α, IFN-γ, TGF-β) oluşturduğu indirekt etki, keratinositlerin üzerinde sitotoksik etki yaratarak hücre hasarı oluşturur. Bu hücrelerin zarar görmesiyle bağlantı epitelinin apikale göçü gerçekleşmektedir [21] [22].

Bağ Dokusu Yıkımı

Kollojen dokusu, bağışıklık hücrelerinin fibroblastlar üzerindeki etkisi ve bakterilerin direkt sitotoksik etkisi nedeniyle hasarlanır. Bunun sonucunda kollojen matriksinde yıkım oluşur. Kollajenin yıkımı, konak (MMP-1, MMP-8, MMP-9, MMP-13, MMP-18) ve bakteri kaynaklı kollagenaz enzimleriyle gerçekleşmektedir. Devam eden doku yıkımı PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü), TGF-β, IL-1 sitokinler ile kompanse edilmeye çalışılsa da sonuç yıkım lehine gözlemlenmektedir [22].

Alveol Kemiği Yıkımı

Periodontitiste alveolar kemik yıkımının temel özelliği kemik yapımında bir artış olmadan osteoklastların aktivitesinin artmasıdır [17]. Enflamasyona uğrayan periodontal dokularda osteoklastik aktivite sitokinler ile düzenlenir ve kemik yıkımı iki koşula bağlı olarak gözlenir:

Bunlardan ilki gingival dokulardaki enflamatuvar mediyatör miktarının kemik yıkımında görevli mekanizmaları aktive edebilecek miktarda olmasıdır. İkincisi ise enflamatuvar mediyatörler, kemik yıkımını başlatabilecek kritik mesafeye kadar gingival dokulara penetre olabilmelidir [23].

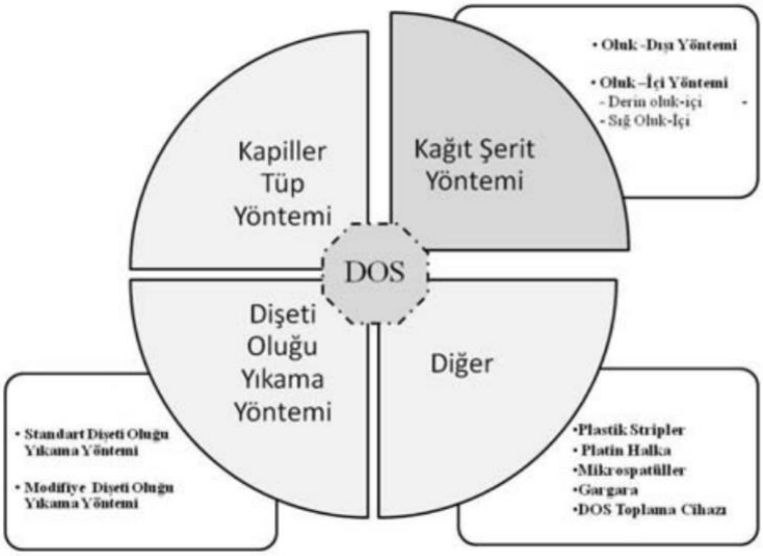
Gingival enflamasyon, kolajen lifler ve kan damarları aracılığıyla derin dokulara ve alveoler kemiğe ilerler ve kemiğe ulaştıktan sonra kemik iliği boşluklarına yayılır ve kemik iliği lökosit ve sıvı eksuda, yeni kan damarları ve prolifere olmuş fibroblastlar ile yer değiştirir. Osteoklastların ve mononükleer fagositler sayıca artar ve bu hücreler kemik yüzeylerinde görülmeye başlar. Kemik iliği boşluklarında rezorpsiyon sonucu trabekülleri çevreleyen kemik incelir ve kemik iliği boşlukları genişler. Bunu takiben kemikte yıkım meydana gelir [24].

3. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS) VE TÜKÜRÜK

3.1 Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)

Sağlıklı durumda serum kaynaklı bir sıvıdır. Diş eti bağ dokusunu ve endotelini kat ederek diş eti oluğu aracılığıyla ağız içerisine akar. İnflamasyon ile birlikte transüdaya dönüşür ve akış hızında ciddi bir oranda artar. Kıvamı ve rengi, inflamasyon derecesine bağlı olarak şeffaftan bulanığa doğru değişebilir [25]. DOS, inflamasyonu durumunda enzimler, konak ve bakteri ürünlerini taşır. Hücresel bileşeninin %70-80'ini nötrofil, %10-20'sini monosit ve makrofajlar, % 5'ini mast hücreleri ve % 5'ini lenfositler oluşturmaktadır [26].

DOS'un içeriğindeki proinflamatuvar sitokinler, matriksmetalloproteinazlar gibi biyokimyasal mediyatörlerin, periodontal dokulardaki metabolik değişimleri gözlemlemek açısından önemli bir kaynak olduğu düşünülmektedir. DOS; yıkama, kapiller tüp, mikropipetler veya filtre kağıtlar aracılığıyla elde edilebilmektedir [26].



Görsel 2: DOS örneğinin alınmasında kullanılan yöntemler

3.2 Tükürük

Tükürük ağız içindeki birleşik sıvının genel adı olmakla birlikte renksiz, kokusuz, hafif bulanık ve az kıvamlı bir sıvıdır. Tükürük, major ve minor tükürük bezleri salgılarından başka diş eti oluğu sıvısı, mikroorganizma ve virüs ürünleri, epitelyum hücreleri, yiyecek ve içecek artıkları, mideden gelen asidik sıvılar, enzimler, hormonlar, proteinler, DNA, serum ve kan hücreleri ve hatta nasal eksuda gibi tükürük kaynaklı olmayan sıvıları da içerir [27]. Tüm bu sıvılar, tükürüğü tanımlanması zor değişken karmaşık bir sıvı haline getirmektedir. Bu nedenle tükürük, tükürük bezlerinden salgılanan tükürük salgısı terimi yerine, genel tüm ağız içi sıvılarını kapsayan tüm tükürük terimi ile ifade edilmektedir.

Tükürüğün yaklaşık %99'u sudur. %1' i ise büyük organik moleküller (protein, glikoproteinler, lipitler gibi) ve küçük organik moleküllerin (glikoz, üre gibi) yanı sıra, sodyum, kalsiyum, fosfat gibi elektrolitlerden oluşur. Günlük salgı miktarı kişilere göre değişmekle birlikte genel olarak 500-1500 ml arasındadır. Tükürük salgılanması, uyaran ile salgılanma ve dinlenme halinde salgılanma açısından farklılık gösterir. Ayrıca çiğneme, gıda ve nörolojik uyaranlarda komponentlerin miktarını etkilemektedir. Tükürüğün pH'ı 6.7-7.4 arasında değişir. Tükürük periodontal hastalık için önemli bir diagnostik göstergedir. Toplanması kolay ve non-invaziv bir yöntemdir. Tükürük içerisinde kronik inflamasyona sebep olan birçok mediyatör ve doku yıkımı ürünleri kolaylıkla saptanabilir. Yapılan çalışmalarda tükürük içerisindeki Alfa2-makroglobin, Beta-glikuronidaz, C reaktif protein ve Katepsin G değerlerinin periodontal hastalığa sahip bireylerde sağlıklı bireylere oranda daha fazla gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte radyografik ve klinik parametreler göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada IL1-β ve MMP-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin tükürük içerisindeki değerlerinin periodontal hastalık derecesiyle korale olduğu gösterilmiştir. [27] [28] [29].

4. KEMİK YIKIMI İLE İLGİLİ BELİRTEÇLER

Kemik yıkımı ile ilişkili belirteçler periodontitise bağlı alveol kemiği kaybı iltahapsal hücrelerden salgılanan lokal mediatörlerle gerçekleşmektedir. Bakteri ürünleri tarafından stimüle edilen monosit, lenfosit, osteoblast, osteoklast, fibroblast gibi hücrelerden salınan sitokinler (IL-1α, IL1β, IL-6, TNF-α, IFN), prostaglandinler ve lökotrienler osteoklastik aktiviteyi hızlandırılar. Bakteri ve ürünleri osteoblastları baskılayabilmektedir [30]. PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü), IGF (insülin benzeri büyüme faktörü), TGF, BMP (kemik morfojenik protein) gibi faktörler de kemik yapımında rol almaktadır. IL-1, PGE2 ve TNF-α preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü, TGF-β ve BMP gibi faktörlerin üretimi, kemik matriksi üretimi, kemik yapımının baskılanması gibi birçok şekilde işlev görürler [30] [31].

4.1 Sitokinler

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilirse de sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler, peptid veya glikoprotein tabiatında olup mol ağırlıkları 6000 ila 60.000 arasında değişmektedir. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Çeşitli sitokinlerin genleri bulunup klonlanmış olup, bu sayede sitokinlerin daha fazla miktarda yapımı mümkün olmuştur. Bu sitokinlerden biri diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olabildiği için sitokinlerin etkisi birbirine benzeyebilir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır [32].

Proinflamatuvar sitokinler:

IL-1

TNF-α

IL-8

IL-12

IL-6

IL-2

IL-17

IL -18

IFN-γ

Antiinflamatuarsitokinler:

IL-1ra

IL-4

IL-10

IL-13

IL-11

TGF-β (Transforme edici büyüme faktörü - β)

4.1.1 IL-1

IL-1 protein ailesi IL-1a, IL-1β, IL-1ra ve IL-18'i de içeren dokuzdan fazla proteinden oluşur. IL-1 a, IL-1β özgül bir reseptöre bağlanarak agonist çalışırlar. Patolojik durumlarda birçok hücre IL-1 üretimi yapsa da, esas olarak monositler ve lenfositler tarafından salgılanmaktadır. IL-1 güçlü bir proinflamatuvar sitokin olup endotel hücrelerinden selektin ekspresyonunu stimüle ederek PMNL'lerin transendotelyal geçişini hızlandırır ve erken inflamatuvar yanıtta önemli fonksiyona sahiptir. Dişeti oluğu sıvısında artmış IL-1 seviyesi, gingivitis oluşumu ve şiddetli periodontitis ile ilişkili bulunmuştur [33]. Şiddetli kronik periodontitis hastalarında IL-1β artışıyla birlikte, azalmış IL1a seviyeleri gözlenmiştir [34].

4.1.2 IL-1 α

İnterlökin-1α, hücre içi transkripsiyonel düzenleyici bir sitokin olup, proinflamatuvar etkiye sahiptir. Bu protein, vücudu bakteri ve virüs gibi yabancı istilacılardan korumada kritik bir rol oynar. Aynı zamanda kemik erimesinde, artık ihtiyaç duyulmayan kemik dokusunun parçalanmasında ve çıkarılmasında rol oynar [35].

4.1.3 IL-1β

IL-1 β, proinflamatuvar bir sitokindir ve makrofaj, NK hücreleri, monositler ve nötrofiller dahil olmak üzere birçok hücre tarafından eksprese edilir. IL-1β, osteoklastik aktiviteyi ve inflamasyona bağlı kemik rezorpsiyonunu uyararak periodonsiyumda immün yanıtların başlatılmasında ve düzenlenmesinde çok önemlidir [36]. Orta ve derin cep bölgelerinde daha yüksek IL-1β seviyeleri gösterilmiştir, bu da diş eti dokularında ve diş eti kreviküler sıvısında iltihaplanma derecesi ile IL-1β seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir [37].

4.1.4 IL-4

IL-4, B lenfositlerinin büyümesi ve çoğalması için anahtar bir sitokindir. Esas olarak Th-2 hücrelerin-den daha az miktarda makrofajlar, monositler, mast hücreleri, bazofiller, fibroblastlar ve endotel hücrelerinden salgılanır [38]. IL-4, B lenfositleri üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir.IL-4'ün antiinflamatuvar etkisi TNF- α, IL-1 α, IL-1 β, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkili bir şekilde inhibe etmesinden kaynaklanır [27] [39]. Ayrıca antiinflamatuvar özellikteki IL-1 antagonisti üretimini arttırır. IL-4 miktarının

düşük olduğu alanlarda periodontitis gelişiminin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu sahalarda makrofajların kalıcı birikimini takiben periodonsiyumun artan yıkımı gözlenmektedir. Yani dişeti bölgesinde IL-4'ün azlığı iltihaplanmada temel bir rol oynar. Periodontal hastalığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında sağlıklı grubun dişeti oluk sıvısında daha fazla IL-4 gözlenmektedir [38]. Bu durum, IL-4'ün periodontal sağlıkta önemli bir rol oynadığının kanıtlarındandır.

4.1.5 IL-6

T lenfositleri, B lenfositleri, monositler, makrofajlar, keratinositler gibi çok çeşitli hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. Genelde kendi kendilerine üretilmezler, üretilmeleri için TNF- α gibi bir uyaran gereklidir. IL-6, genel olarak B hücre farklılaşmalarında, T hücre ol-gunlaşmalarında, akut faz proteinlerinin sentezlenmesinde rol oynar. Tükürükte bulunan IL-6'nın ana kaynağının diş eti oluk sıvısı olduğu görüşü desteklenmektedir. Periodontitis varlığında IL-6'nın yükseldiği, uzun vadeli tedaviler sonucu ise düştüğü bilinmektedir [39].

4.1.6 IL-8

İnterlökin-8, periodontal hastalıklarda ilgi gören önemli bir kemokindir. IL-8; endotelyal hücrelerden, gingival fibroblastlardan, nötrofillerden, monositlerden ve gingival oluktaki fagositlerden salınan inflamatuvar bölgelerdeki nötrofillerin güçlü bir kemoatraktan sitokin ve aktivatörüdür. Eşsiz koordine edilmiş IL-8 ekspresyonu, nötrofillerin yüksek düzeyde vaskülarize olmuş diş eti dokusun-dan dişeti aralığına geçişini kolaylaştırır [40].

4.1.7 IL-10

IL-10, B lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler ve CD8 + T hücreleri gibi çok sayıda hücre türü tarafından üretilmektedir [41]. IL-10, hem immünoproliferatif hem de inflamatuvar tepkileri baskılayan güçlü bir antiinflamatuvar sitokindir. IL-10, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini azaltarak periodontal hastalığın seyrinde rol oynar. IL-10'un osteoklast oluşumunu inhibe ettiği ve osteoblast oluşumunu aktive etmekte rol aldığı bilinmektedir [36].

4.1.8 IL-11

IL-11 bir anti-inflamatuvar sitokindir. In vitro yoluyla IL-6 ve IL-1 β gibi güçlü proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltması yoluyla immun yanıtı önemli şekilde etkilediği gösterilmiştir. IL-11'in periodontal hastalığın ilerleyişinde tedavi edici moleküllere aday olabileceği belirtilmiştir [42].

IL-11'in dişeti oluk sıvısında tespit edilebildiği ve dişeti oluk sıvısında IL-11 seviyelerinin sağlıklıdan periodontitis bölgelerine doğru giderek azaldığı görülmüştür [43].

4.1.9 IL-12

IL-12, T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını sağlayarak ve patojene karşı uzun vadeli korumaya aracılık ederek bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynayan güçlü bir

sitokindir. Kemik yıkımına yol açan çeşitli iltihaplı hastalıkların patogenezinde güçlü bir yıkıcı uyarıcı olarak gösterilmiştir [44]. Enflamatuvar sitokinlerin birikimi, osteoblast ve osteoklast aktivitelerini değiştirerek kemiğin yeniden şekillenmesini etkiler. IL-12, birçok enflamatuvar hastalığın patogenezinde güçlü yıkıcı uyarıcılardan biridir [45]. Periodontitiste, serumda ve dişeti oluk sıvısında artmış IL-12 seviyesi, periodontal hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, IL-12'nin periodontitiste kesin rolü hala belirsizdir [44], [45].

4.1.10 IL-17

IL-17, proinflamatuvar bir sitokindir, Th17 hücreleri ve nötrofiller tarafından üretilir. IL-17, ilk olarak 2004 yılında periodontitisli hastaların dişeti dokularında rapor edilmiştir. IL-17'nin nötrofillerin inflamatuvar bölgelerde aktifleştirilmesinde rol aldıkları açıkça gösterilmiştir [46].

IL-17, endotelyal, epitelyal hücreler ve fibroblastları; IL-1β, IL-6, TNF-α, matriksmetalloproteinazlar gibi inflamatuar mediyatörleri üretmeleri için aktifleştirir ve ayrıca RANK reseptörlerini aktifleştirerek osteoklastogenezde rol oynar [47].

4.1.11 IL-18

IL-1 ligand süper ailesinin bir üyesi olan interlökin-18, öncelikle APC'ler ve ayrıca osteoblastlar, adrenal korteks hücreleri ve oral epitel hücreleri tarafından üretilir [42]. Periodontal hastalık dahil çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda görülmektedir. IL-18, kemotaktik, proinflamatuar ve anjiyojenik özelliklerinden dolayı periodontal hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir ayrıca bu sitokin nötrofil aktivasyon oranlarını da arttırır [42].

4.1.12 IL-23

IL-23, IL-12 ailesine ait olan, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. Bu salgılanma mikroorganizmalar ve ürünleriyle karşılaştıktan sonra gerçekleşir. Bu sitokin, Th17 hücrelerinin farklılaşmasından sorumludur, IL-17 üretmek için Th 17 hücrelerini uyarır [42]. IL-23 ve IL-17 salgılanmasındaki korelasyon hakkında artan kanıtlar bulunmaktadır. IL 23 de tıpkı IL-17 gibi doku örneklerinde, tükürükte ve farklı tipte periodontal hastalığa sahip hastaların DOS'unda tespit edilmiştir [47], [42].

4.1.13 IL-32

Proinflamatuar bir sitokin olan interlökin-32, öncelikli olarak doğal katil (NK) hücreler, monositler, epitel hücre hatları ve T hücreleri tarafından eksprese edilir [48]. IL-32, inflamasyon ajanlarının üre-timini, hücre farklılaşmasını uyarır. antiinflamatuvar ve proinflamatuvar hücrelerin farklılaşmasında rolü vardır. Ayrıca TNF- α'nın güçlü bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir. Buna ilaveten IL-32, otonom RANKL oluşumuna ihtiyaç duymadan osteoklast üretimini uyarır. IL-32'nin periodontal hastalıklarda ve özellikle kronik periodontitiste önemli rolü olduğu belirtilmiştir [49]

4.1.14 MIP-1a

MIP-1α, makrofajlar, fibroblastlar, epitel hücreleri ve endotelyal hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan kemokindir. İnflamatuvar hücrelerin alınması, yara iyileşmesi, kök hücrelerin inhibisyonu ve efektör bağışıklık tepkisinin sürdürülmesi gibi çeşitli biyolojik işlevleri yeri-ne getirirler. Aynı zamanda kemik erimesini harekete geçirir hücreler ve doğrudan kemik yıkımına neden olur. İnflamasyonda ve kemik erimesinde sayıları yükselen bu kemokinler periodontitis, multiple miyelom, Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi hastalıkların patogenezinde rol oynar [50].

4.1.15 MMP 8

Matriksmetalloproteinazlar (MMP), organogenezis, büyümeden ve normal doku yenilenmesi sırasında ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkılmasından sorumlu enzim grubudur. Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların özellikli endojen doku inhibitörleri arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin yıkılmasına ve patofizyolojik olayların oluşmasına neden olmaktadır [51]. MMP'ler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositleri, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezenşimal hücreler ve osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipleri tarafından salınırlar [52]. MMP'ler, periodontal durumla ilişkili anahtar proteazlardır. Bütün MMP tipleri arasında MMP-8, periodontitisli hastalarda görülen ana kolajenazdır, dişeti oluk sıvısındaki kollajenolitik aktivitenin % 90 - 95'inden sorumludur [53]. MMP-8, kemik iliğindeki PMNL olgunlaşma-sı sırasında sentezlendikten sonra glikozillenir ve spesifik subsellüler granüllerde depolanır. MMP-8 nötrofillerin dışında, sitokinle uyarılmış mezenşimal hücreler, gingivalfibroblastlar, endotelyalhüc-reler, odontoblastlar, epitel hücreleri, makrofajlar, kanserli hücreler ve plazma hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından da sentezlenilmektedir [54].

4.1.16 Epidermal büyüme faktörü (EGF)

EGF periodontal dokuların farklılaşmasında ve epitelin proliferasyonunda işlev gören küçük bir polipeptit büyüme faktörüdür [55]. İltihaplı insan dişeti dokularında EGF bağlanma kapasitesi artar, bu durum periodontal sağlık durumunda dişeti oluğu sıvısında daha düşük konsantrasyonda EGF bulunmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında proliferasyonu regüle ettiği de düşünülmektedir [56].

4.1.17 İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etki göstererek ilerletici bir faktör olarak rol oynarlar. Preosteoblastların hem proliferasyonunu hem de osteositlere farklılaşmasını ve tip I kollajen sentezini stimule ederler. Periodontal ligament fibroblastları üzerinde IGF reseptörleri bulunmaktadır. IGF insan periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu doz ve zamana bağlı olarak stimule eder [57]. IGF daha çok PDGF ile kullanıldığında etkili olabildiğini göstermiştir [58].

4.1.18 Fibroblast büyüme faktörü (aFGF, bFGF)

FGF'ler periodontal dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotatik ve anjiojenik etki gösterirler [59]. bFGF birincil olarak insan periodontal ligamentindeki fibroblastlardan ve endotelyal hücrelerde üretilir, kronik periodontal inflamasyon varlığında düzeyleri azalır [60]. Periodontal ligament hücrelerinin büyümesini indükleyerek yara iyileşmesinde bir rol oynayabileceği belirtilmiştir [57].

4.1.19 Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β)

TGF- β Yara iyileşmesi, immün yanıtın regülasyonu, iltihap ve embriyogenezis ile ilgilidir. TGF β'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen endotelyal hücreler, T hücreleri, makrofajlar ve trombositler gibi pek çok hücre ve doku tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyici olan TGFβ'nın osteoblastların ve prekürsörlerinin farklılaşma fonksiyonlarında ve tip I kollajen gibi ekstraselüler matriks komponentlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. TGF-β reseptörleri periodontal hücreler ve dokulardan ekspresse olur ve rejenere olan dokularda artış gösterir. Bu nedenle periodontal tamir ve yara iyileşmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [57].

4.1.20 Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

PDGF'nin birincil kaynağı trombositlerdeki α granülleridir ama monositler, aktive olmuş makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve kemik matriksi gibi diğer doku ve hücrelerden de salınabilirler. Diğer büyüme faktörlerinden bağımsız olarak osteoblastların ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir [57]. PDGF, mezenkimal kökenli alan hücreler için çok kuvvetli bir mitojen olmasının yanında kemotaktik işlev gören bir büyüme faktörüdür. Monositler, dişeti ve periodontal ligament fibroblastları gibi hücrelerin kemotaksisini de uyarır. Yara iyileşmesinde rol alan en önemli hormonlardan biridir [57].

4.1.21 TNF-α

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), makrofajlar tarafından salınan proinflamatuar bir sitokindir. Periodontitis nedeniyle yaşanan kemik kaybında önemli rolü vardır. TNF-α , hem sağlıkta hem de periodontitiste tükürük ve diş eti oluğu sıvısında tespit edilebilir. Periodontitiste gözlenen artan TNF-α miktarının, doku yıkımı ve immün yanıt ile yakından ilişkisi vardır [42].

5. CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİ

Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin tanımına göre Cerrahi olmayan periodontal tedavi; supragingival ve subgingival diş taşları ve biyofilmin uzaklaştırılması, kötü restorasyonlar gibi hazırlayıcı faktörlerin giderilmesi ve çürüklerin tedavisi yapılarak kapsamlı günlük plak kontrolünün uygulandığı, gerekiyorsa periodontal-sistemik durum arası ilişkinin kontrol altına alındığı bir tedavi anlayışıdır [61]. Periodontal tedaviler içinde ilk sırada

uygulanan tedavidir. Cerrahi olmayan periodontal tedavide hasta ve hekim işbirliği halindedir ve tedavide hastanın özverisi de önemli bir rol oynar. Kişi tarafından günlük plak kontrolünün sağlanır, hekim tarafından ise supra ve subgingival bakteriyel plak biyofilmlerinin ve diş taşlarının uzaklaştırılılır, gerekli durumlarda ise kemoterapötik ajanlardan yararlanılıp, ağız içinde biyofilm oluşmasına elverişli olan çürük lezyonları, kusurlu restorasyonlar gibi alanların elimine edildiği bir yol haritası izlenir [62] [63]. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontal tedavinin kritik bir aşamasıdır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile bakteri yan ürünlerinin ortamdan uzaklaştırılması, bu sayede kök yüzeyi pürüzlülüğünün ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır. Bu pürüzlülüğün kaldırılmasıyla mikrobiyal etkenler, diş eti ve periodontal hastalıkların oluşumunu kolaylaştıracak faktörler mümkün olduğunca iyileştirilir veya tamamen elimine edilir. Bu uygulamalar sonrasında hastalığın ilerlemesini durdurmak, diş ve çevre dokularını sağlıklı haline geri döndürmek ve bu sağlık halinin devamlılığını sağlayabilmek amaçlanmaktadır [62], [64].

Bu tedavi sonucunda; periodontal cep derinliği ile dişeti iltihabının azalması ve bağlantı epitelinin tekrar oluşumu beklenen sonuçlar arasındadır. Yapılan klinik çalışmalar, periodontal enfeksiyonların tedavisinde cerrahi olmayan yaklaşımın etkili olduğunu belirtmiştir [65]. Cerrahi olmayan periodontal tedavi tek başına uygulanabileceği gibi, ileri cerrahi tedaviler için bir hazırlık aşamasını da oluşturabilir. Periodontal cerrahi sonrası uzun dönem başarı, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sağlanan biyofilmin kontrolünün korunmasıyla ilişkilidir. Tedavi sırasında veya sonrasında biyofilm kontrolü sağlanamayan bireylerde hangi cerrahi tedavi yöntemin uygulandığına bağlı olmaksızın, ataşman kaybının devam ettiği görülmüştür [65].

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sırasında hekim, tüm periodontal tedavinin başarısı için kritik unsurlar olan; tedaviye verilen yanıtı görme, evde yapılan ağız bakımı konusunda hastayı motive etme fırsatı da bulacaktır. Bu bilgilerden yola çıkarak, periodontal tedavinin temelinde, Cerrahi olmayan periodontal tedavinin bulunduğu söylenebilir. Çünkü hastalığın durdurulabilmesinin ilk şartı; başlamasına sebep olan etiyolojik faktörlerin ortamdan uzaklaştırılmasıdır Dolayısıyla, hastanın bilgisi, algısı, psikolojik durumu ve ağız içi durumunun uygulanacak diğer tedavi yöntemlerine hazırlanması ve elde edilen sağlık durumunun devamlılığı için cerrahi olmayan periodontal tedavinin gerekli ve önemli olduğu kabul edilmiştir [66].

Cerrahi olmayan periodontal tedavi kapsamına giren tedaviler aşağıda belirtilmiştir [66].

- Ağız bakımı ve eğitimi
- Diş ve kök yüzeyi temizliği
- Dişeti ile uyumsuz protez ve restorasyonların düzeltilmesi
- Ortodontik diş hareketi
- Çürük lezyonlarının tedavisi
- Oklüzal travmanın tedavisi
- Ümitsiz dişlerin çekimi
- Gerekli durumlarda plak mikroorganizmalarının tespiti ve buna uygun kemoterapötik ajanların kullanımı

1- Ağız Bakımı ve Eğitimi

Ağız bakımı ve eğitiminde yararlanılan ajanlar aşağıda verilmiştir [66].

- Diş fırçalama
- Diş macunları
- Arayüz temizliği
- Kimyasal plak kontrolü
- Kemoterapötik ajanlar

2- Diş ve Kök Yüzey Temizliği

Periodontolojide kullanılan aletler aşağıda listelenmiştir: [67]

- Periodontalproblar
- Explorerlar
- Diş ve kök yüzey temizliği için kullanılan aletler
- Temizleme ve parlatmada kullanılan aletler
- Periodontal endoskop
- Periodontal cerrahide kullanılan aletler

a- Eksizyon ve insizyon yapan aletler
b- Cerrahi küretler
c- Periost elevatörleri
d- Cerrahi chisel, kemik file
e- Portegü, doku pensi ve makaslar

3- Plak Birikimini Kolaylaştıran Faktörlerin Düzeltilmesi

Ağız içinde dental plak birikimini kolaylaştırarak, periodontal dokularda hastalığa neden olabilen çeşitli faktörler aşağıda belirtilmiştir: [68]

- Diş taşı
- İatrojenik faktörler

a. Restorasyon kenar ve konturları
b. Materyaller
c. Hareketli protez tasarımları
d. Restoratif diş hekimliği prosedürleri

- Maloklüzyon
- Ortodontik tedavi ile ilgili periodontal komplikasyonlar
- Gömülü 3. büyük azı diş çekimi

- Alışkanlıklar

  a. Ağız içi takılarla olan travmalar
  b. Diş fırçası travması
  c. Kimyasal irritasyon

- Tütün çiğnemek

- Radyoterapi

Ayrıca COPT planı oluşturulurken dikkate alınması gereken bazı unsurlar vardır: [69]

- Genel sağlık ve tedaviye tolerans

- Mevcut diş sayısı

- Subgingival diş taşı miktarı

- Sondalanabilir cep deriniliği

- Ataşman kaybı

- Furkasyon tutulumları

- Dişlerin pozisyonları

- Restorasyonların uyumu

- Gelişimsel anormallikler

- Bölgeye erişimin önündeki fiziksel engeller

- Hastanın iş birliği ve hassasiyeti

6. PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİ SONUCU SİTOKİN VE BÜYÜME FAKTÖRLERİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Periodontitis üzerine yapılan çalışmalarda doku yıkımı ve yapımına etkili olan sitokinler ile dual etkili olduğu düşünülen sitokinler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Periodontitis gelişiminde etkili sitokinler

PERİODONTİTİSTE DOKU YIKIMINDA GÖREV ALAN SİTOKİNLER	**PERİODONTİTİSTE DOKU YAPIMINDA GÖREV ALAN SİTOKİNLER**	**İKİLİ İŞLEVLİ SİTOKİNLER**
IL-1 β **IL-8** **IL-12** **IL-17** **IL-23** **IL-32** **TNF- α** **MMP-8** **VEGF**	**IL-4** **IL-10** **TGF- β**	**IL-6**

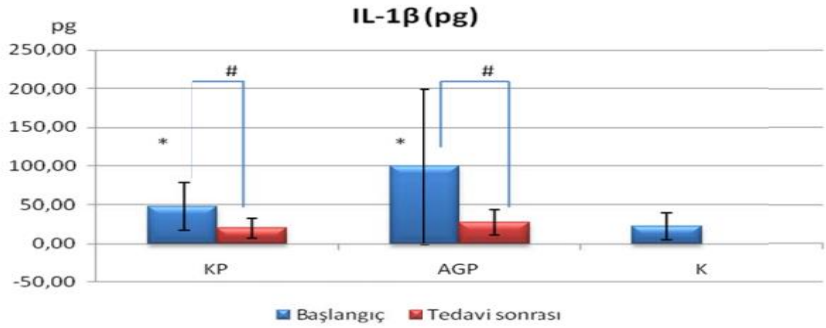
6.1 IL-1β

IL-1β periodonsiyumda immün yanıtların başlatılmasında ve düzenlenmesinde rolü olan önemli bir sitokindir. DOS'taki L-1β konsantrasyonunun toplam miktarı, periodontal hastalığın şiddeti ile yakından ilişkili görülmektedir [70].

IL-1β, periodontal hastalığa sebep olabileceği düşünülen ana sitokinlerden biridir. Yapılan bazı çalışmaların sonucuna göre, hafif periodontitis grubunda DOS'taki IL-1β düzeylerinin artış göstermediği bildirilmiştir [71]. Orta dereceli periodontitis grubunda ise IL-1β değerlerinin önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası IL-1β değerlerinin değişimine dair kapsamlı araştırmalar ve çeşitli görüşler mevcuttur. Birçok araştırma IL-1β değerinin DOS miktarının cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası düştüğünü öne sürmektedir [72], [73], [74], [75]. Yakın tarihli bir makale, generalize agresif periodontitis hastalarının periodontal tedavisinin, DOS'ta IL-1β'de istatistiksel olarak anlamlı azalmalara yol açtığını göstermiştir [76]. Yapılan başka bir çalışmada azitromisin kullanımının periodontal olarak sağlıklı deneklerde IL-1β, gibi proinflamatuvar sitokinlerin DOS seviyelerini azaltabileceğini öne sürülmüştür [77].

Araştırmalar genel olarak periodontal hastalıklarda biyofilm uzaklaştırılıp, klinik durum iyileştiğinde IL-1β düzeylerinde azalma gözlendiği konusunda hemfikirdir [11]. Yine yakın tarihli bir araştırmada, 11 çalışmanın Meta-analizin sonuçları, tükürük IL-1βseviyelerinin SRP tedavisinden önce ve sonra önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir [78]. Hacettepe Üniversitesinde yapılan bir araştırmaya göre IL-1β seviyelerinin kıyaslaması aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

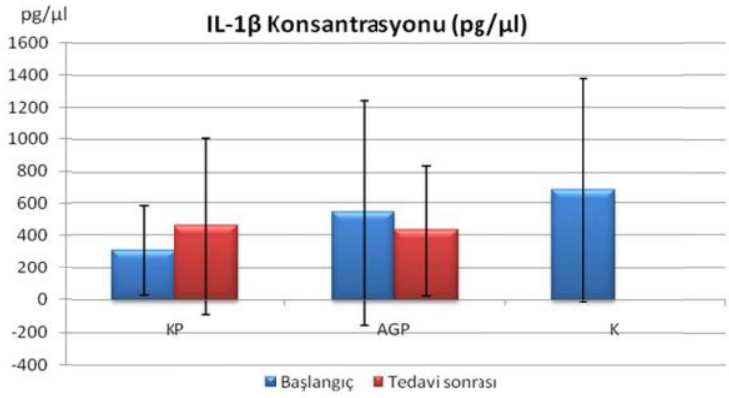
Görsel 3: IL-1β miktarlarının cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası değişim seviyeleri



Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası IL-1β total miktarları

*= p<0.05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında

#= p<0.05 Tedavi öncesi-sonrası değerler kıyaslandığında

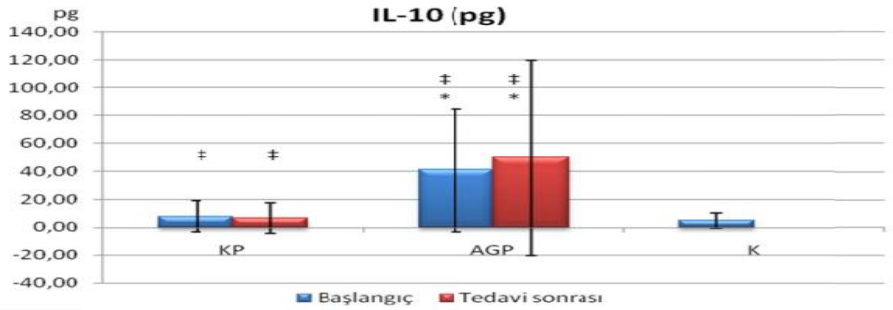


Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası IL-1β konsantrasyonları

6.2 IL-10

IL-10 güçlü bir antiinflamatuvar sitokindir ve periodontal inflamasyonun kontrolünde ve gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [75]. IL-10 DOS'ta sağlıklı ve periodontal olarak hastalıklı bölgelerden izole edilebilmekte, ancak saptanabilme oranı cep derinliğine ve farklı klinik durumlara göre değişkenlik gösterebilmektedir [79], [75] [76].Başlangıçta, kronik periodontitisli hasta grubunun dişeti oluğu sıvısında ve tükürüğünde IL-10 seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük oranda tespit edilmiştir [76], [80]. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye yanıtın değerlendirildiği çalışmalarda çeşitli sonuçlar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda agresif periodontitis hastalarında cerrahi olan ve olmayan periodontal tedaviler sonucu DOS'ta IL-10 düzeylerinde fark gözlenmemiştir [76], [81]. Benzer sonuçlar kronik periodontitis hasta gruplarında da tespit edilmiştir [75]. Başka bir çalışmada ise, tek seansta tüm çene derin diş taşı temizliği ve kök düzeltmesinden sonra üçüncü ayda IL-10 seviyelerinde artış saptanmıştır [82]. Yapılan çalışmalarda periodontitis ile IL-10 arasında ters veya IL-10'un etkilenmediği bir ilişki ön plana çıkmaktadır. Hacettepe Üniversitesinde yapılan bir araştırmaya göre IL-1β seviyelerinin kıyaslaması aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

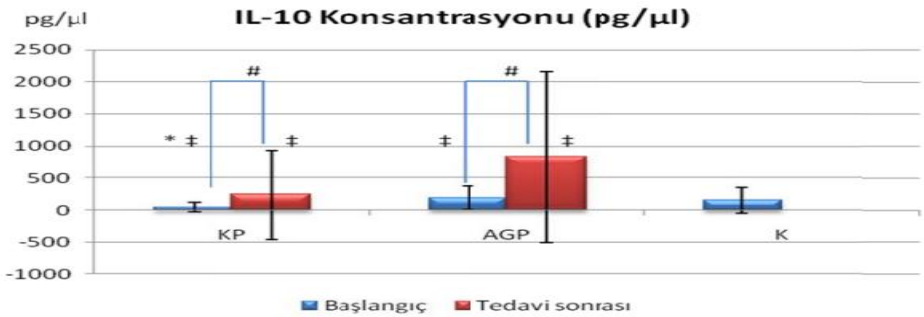
Görsel 4: IL-10 miktarlarının tedavi öncesi ve sonrası değişim seviyeleri. (cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası).



4. 14. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası IL-10 total miktarları

*= p<0.05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında

‡= p<0.05 Periodontitis grupları birbirine göre kıyaslandığında



18. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası IL-10 konsantrasyonları

*= p<0.05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında

#= p<0.05 Tedavi öncesi-sonrası değerler kıyaslandığında

‡= p<0.05 Periodontitis grupları birbirine göre kıyaslandığında

6.3 IL-4

IL-4'ün, periodontal hastalığa sahip bireylerin tükürüğünün başlangıç seviyesinde yüksek değerler gösterdiği gözlemlenmiştir [83]. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası IL-4 miktarının değişimine ait çeşitli bulgular mevcuttur. Kaohsiung Medical University'de yapılan bir çalışmaya göre cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra toplam IL-4 miktarı değişmemiştir ancak IL-4 konsantrasyonu önemli ölçüde azalmıştır [84]. Bu sonuçtan farklı olarak, başka bir araştırmanın sonuçlarına göre DOS'ta şiddetli inflamasyon bölgelerinden saptanabilir bir IL-4 bildirilmemiştir [85]. Ancak Kaohsiung Medical University sonuçlarına göre IL-4 periodontal tedaviden sonra tespit edilebilir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar, IL-4'ün periodontal hastalıkta lokal inflamasyon derecesinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği konusunda hemfikirdir [85]. Giannopoulou ve ark., dişeti oluğu sıvındaki IL-4 miktarı ve periodontal durum arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir, yani sağlıklı grubun DOS'undaki IL-4 miktarı periodontitisli hastaların DOS'undaki IL-4 miktarından fazladır [86]. Bu çalışmaya göre periodontal hastalık ve IL-4 miktarı negatif ilişkilidir. Zong ve ark. yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre kronik periodontitli hastalarda kan serumu IL-4 seviyesinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirilmiştir [87]. Bununla birlikte, cerrahi olmayan periodontal tedavi ile sulküler kanama indeksindeki ve sondlama derinliğindeki iyileşmeye rağmen, IL-4 konsantrasyonunda önemli bir değişiklik

saptanmamıştır [87]. Tsai ve ark. yapmış olduğu çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviden önce ve sonra IL-4 miktarındaki değişimler tablo 3'te gösterilmiştir.

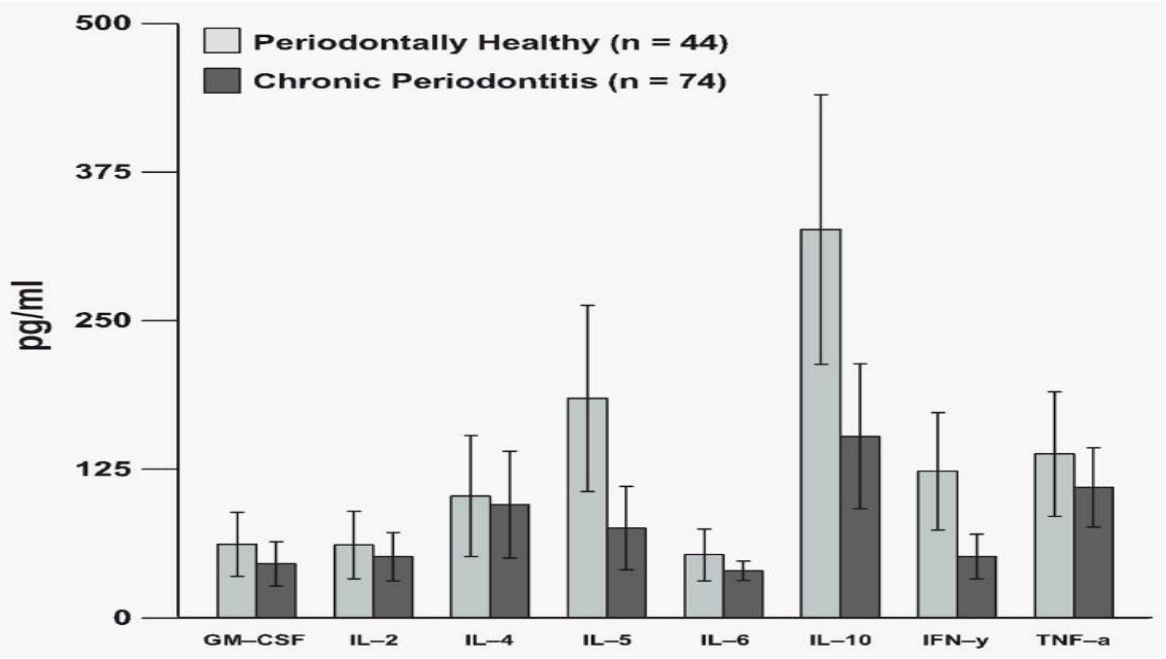
Tablo 3: Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin DOS'taki IL-4 ve IFN- γ ve üzerine Etkisi

	GCF (μL) ($n=47$)	IL-4 (pg) ($n=47$)	IFN-γ (pg) ($n=47$)	IL-4 (pg/μL) ($n=47$)	IFN-γ (pg/μL) ($n=47$)
Baseline	1.039 ± 0.349	0.159 ± 0.175	0.179 ± 0.259	0.163 ± 0.201	0.188 ± 0.250
Post-NSPT	0.342 ± 0.232	0.127 ± 0.121	0.120 ± 0.180	0.463 ± 0.667	0.377 ± 0.798
Difference	−0.697 ± 0.384	−0.032 ± 0.195	−0.069 ± 0.203	0.301 ± 0.619	0.189 ± 0.649
$p^{\dagger}$	< 0.0001	0.2606	0.0235	0.0017	0.0514

6.4 IL-6

Periodontitisi olan hastalarda, başlangıç DOS ve tükürük miktarlarında IL-6 oranlarının sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bilinmektedir [71], [88], [89], [49], [90], [91], [92], [93]. Serebral Palsili hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin inflamatuar belirteçler IL-6 üzerindeki etkisini analiz eden bir çalışmada tedavinin uygulanmasından üç ay sonra IL-6 konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığı fark edilmiştir [94]. Aynı zamanda beyin felçli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası IL-6 düzeyindeki düşüşe ilişkin bulgular, yapılan önceki çalışmaları desteklemektedir [94], [95], [96]. Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, sistemik olarak sağlıklı erişkinlerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal sonuçları iyileştirdiğini ve serum IL-6 düzeylerini düşürdüğünü düşündürmektedir [97]. IL-6'nın proinflamatuvar olarak düşünüldüğü bu çalışmaların aksine yeni bir araştırma yapılmıştır. Araştırmanın bulgularından bazıları, IL-6'nın periodontitisteki rolüne ilişkin mevcut anlayışla uyumlu değildir [98]. Bu çalışmaların birinde tedavinin DOS düzeylerinde azalma ile sonuçlanacağı düşünülmüştür ancak IL-6'nın güçlü bir antiinflamatuar sitokin olarak da hareket edebileceğine dair kanıtlar vardır [99], [100]Tedaviden sonra IL-6'nın DOS seviyelerindeki artışının alternatif bir açıklaması, DOS içeriğinin iltihaplı periodontal dokulardaki belirli biyobelirteçlerin seviyelerini tam olarak yansıtamayabileceği gerçeğinde yattığı düşünülmektedir [101]. Ayrıca mekanik tedaviye yanıt vermeyen kemik içi ceplere bitişik dişeti bağ dokusunda IL-6 seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, DOS'daki IL-6 seviyeleri, tedaviye yanıt vermeyen bölgelere göre tedaviye yanıt veren bölgelerde önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. IL-6'nın iltihaplı dokulara lokalize olduğunu ve bunun DOS'a salım hızının düşmesine neden olduğu öne sürülmüştür [97].

Tablo 4: Kronik Periodontitisli hastalar ve sağlıklı kontrollerde GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ, TNF- α değerlerinin ölçümü.



6.5 IL-8

IL-8, nötrofiller için kemoatraktan bir sitokin olup enflamatuar cevabın ana aracısı bir role sahiptir. Diş taşı temizliği, kök yüzeyi düzleştirmesi ve oral hijyen eğitiminden sonra periodontitisli hastaların dişeti oluk sıvısında IL-8 seviyesinde kontrol grubuyla anlamlı bir fark görülmemiştir [89]. Başka bir çalışmada ise cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası periodontitisli hastalarda IL-8 seviyesi daha yüksek bulunmuştur [101]. Yakın tarihli çalışmalarda ise bu iki sonuçtan da farklı olarak agresif ve orta ila şiddetli kronik periodontitli deneklerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin dişeti oluk sıvısındaki IL-8 miktarını azalttığını göstermiştir [102].Bu sonuçlara göre periodontitisli hastaların hastaların tükürüğünde ve dişeti oluk sıvısında IL-8'in sağlıklı bireylerinkiyle kıyaslandığında yükseldiğini ve böylece tükürük IL-8 sekresyonunun azaltılmasının cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini artırabileceğini göstermiştir [70].

6.6 IL-12

IL-12 hakkında yapılan çalışmalar çok farklı sonuçlar göstermekle birlikte hala etkileri aydınlatılmaya muhtaç bir sitokindir. Mevcut çalışmaların sonuçları tedaviden sonra deneklerde DOS içerisinde artan seviyelerle birlikte tükürükte çok az miktarda IL-12 göstermiştir [103], [104]. Tsai ve ark [103] yapmış olduğu çalışmaların sonucunda DOS seviyelerindeki toplam IL-12 miktarının kronik periodontitiste, gingivitis ve sağlıklı deneklere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Yine bu bulguları destekleyen Yücel ve ark. [45] yapmış olduğu çalışmaya göre de IL-12'nin toplam miktarının, kronik periodontitis deneklerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır Bu

araştırmacılar, IL-12'nin inflamatuvar periodontal hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Başka bir çalışma, artan inflamasyonla birlikte seviyelerin düştüğü DOS'ta çok az IL-12 konsantrasyonlarının saptandığını göstermiştir [104]. Artan inflamasyonla birlikte artan miktarlarda DOS olması sebebiyle IL-12 konsantrasyonunun azalması (aslında miktarında bir azalma mevcut değildir.) teorisi sağlıklı bölgelerdeki yüksek konsantrasyonlu IL-12'yi açıklayabilir [105], [106]. Ekspresyon paterni değişken olmasına rağmen, bu bulgular IL-12 ile periodontal hastalık arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [105], [106].

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin sonuçlarının incelendiği bir çalışmada periodontitis hastalarının ve kontrol grubunun tüm tükürük örneklerinde saptanabilir IL-12 seviyeleri bulunmuştur. Başlangıçta periodontitisli hastalarda ortalama IL-12 seviyeleri kontrollere göre daha düşük saptanırken, aynı grupta tedavi sonrası IL-12 seviyeleri anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. IL-12 düzeylerinde artış, her iki grupta da tedaviden sonra yüksek seviyelerde gözlemlenmiştir [107]. Bu yükseliş Tablo 7'de gösterilmektedir. Yapılan bir grup çalışmada ise bu bulgulara zıt bir sonuç olarak periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası tükürük ve DOS'ta IL-12'de anlamlı bir fark bulunmamıştır [93].

Tablo 5: Periodontitisli bireylerde ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası IL-12 değerlerindeki değişim

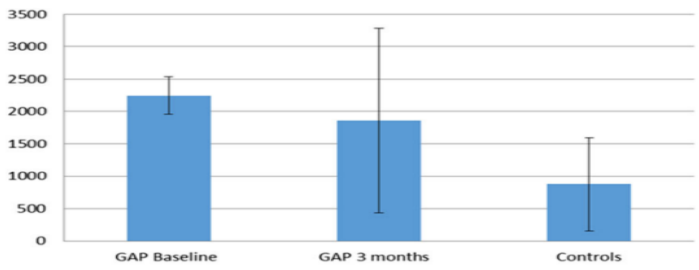
özellikleri	Kontrol(n=25) Ortalama±SD (min-maks)	Periodontitis (n=25)	
		terapiden önce	terapiden sonra
YAŞ(yıl)	34 (30-45)	38(30-45)	38(30-45)
GI	0.04±0.12(0-0.42)	1.84±.22	1,23±,47
PI	0.10±.14(0-0.54)	1.78±.22	1.12±.22
BOP	3.80±2.53(0-7.80)	89,26±10,57	35,47±19,84
PPD	1,86±0,27	3,32 ± 0,50	2.67±.50
MEHL	0	3,99±0,62	3,34±1,48
IL-12	9.18±4.94(1.15-26.54)#	9,79±5,70 (0,38-22,31)*#	15,93±12,09(5.76-65.76)*#

6.7 IL-17

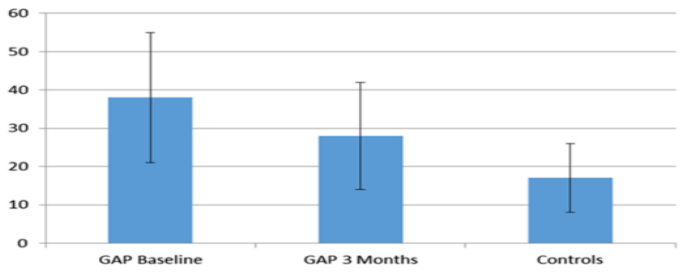
Periodontitisli hastalarda inflame dişeti dokusunda IL-17 seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur [36], [108]. Benzer şekilde DOS IL-17 miktarları ve serumdaki IL-17 miktarları da yüksek bulunmuştur [35], [109]. Periodontal tedavi sonrası IL-17 ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Kronik periodontitisli ve generalize agresif periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası serumdaki IL-17 miktarında azaltma bildirilmiştir [110]. Bunu destekleyen başka bir çalışmanın sonucuna göre dişta şı temziliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi öncesi kronik periodontitisli hastalarda daha yüksek IL-17 seviyeleri belirtilirken sağlıklı kontrollerde ve tedavi sonrasında daha az oranlarda IL-17 tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan farklı olarak Ay ve ark. generalize agresif periodontitisli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda DOS 'ta IL-17 miktarında önemli bir fark olmadığını belirtmiştir. Çifçibaşı ve ark [47] tarafından yapılan çalışmada GAP'ta IL-23, IL-17 ve MPO serum seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek miktarda gözlenmiştir. göre dişta şı temziliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesini takip eden 3. ayda serum IL-17, IL-23 ve MPO seviyeleri önemli ölçüde azaldığı ve normal değerlere yaklaştığı fakat bu azalmaya rağmen IL-17 ve 23 değerlerinin hala

sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu belirtilmiştir. Bahsedilen değişimler tablo 8, 9 ve 12'de gösterilmiştir.

Tablo 6: IL-17 değerlerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'daki değişimi.



Tablo 7: IL-17 değerlerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası serumdaki değişimi.



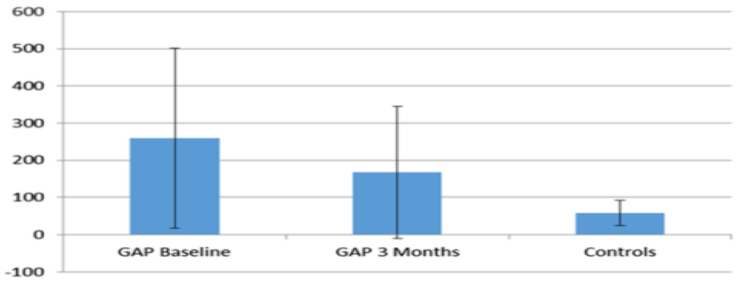
6.8 IL-23

Generalize agresif periodontitis ve sistemik periodontitisli hastaların serumunda IL-23 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur [28].Bulguları destekleyen başka bir çalışmada Generalize agresif periodontitis grubu ve sağlıklı kontroller arasında DOS'ta hastalarda IL-23 konsantrasyonlarında kayda değer artış saptanmıştır. Bu artışın da IL-23'ün periodontal yıkımın patogenezindeki olası rolünü öne sürdüğü düşünülmektedir [27], [111].

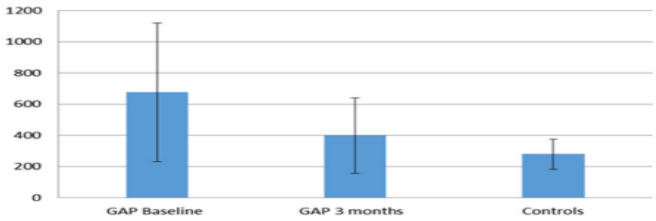
Bu bulgulara zıt olarak Duarette ve ark. [110] yapmış olduğu bir çalışmada serum IL-23 değerleri kıyaslandığında generalize agresif periodontitis, sistemik periodontitis hastalarında ve sağlıklı kontrol gurubunda SRP öncesi ve sonrasında kayda değer bir fark bulunmadığı belirtilmektedir. Çifçibaşı ve ark [47]. tarafından yapılan çalışmada GAP'ta tıpkı IL-17 gibi, IL-23, serum seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek miktarda gözlenmiştir. SRP'yi takip eden 3. ayda serum IL-23 seviyeleri önemli ölçüde azaldığı ve normal değerlere yaklaştığı fakat

bu azalmaya rağmen IL-23 değerlerinin hala sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu belirtilmiştir. Bahsedilen değişimler tablo 8,9 ve 10'da gösterilmiştir.

Tablo 8: IL-23'ün tedavi öncesi ve sonrası DOS'daki miktarının değişiminin incelenmesi.



Tablo 9: IL-23'ün tedavi öncesi ve sonrası serumdaki miktarının değişiminin incelenmesi



Tablo 10: IL-17 ve IL-23'ün tedavi öncesi ve sonrası serumdaki değişim miktarları:

Serum Levels of MPO, IL-17, and IL-23 in Study Groups

	GAP (n=19) baseline, mean±SD (median)	GAP (n=19) 3 months, mean±SD (median)	Controls (n=22), mean±SD (median)
IL-17 (pg/mL)	37.56±17.41 (32.80)*	27.69±13.86 (26.40)#	17.07±9.17 (16.80)
IL-23 (pg/mL)	258.63±241.75 (138.17)*	168.39±177.75 (84.14)**, ##	58.35±33.61 (54.03)
MPO (pg/mL)	3209.79±917.75 (3311)*	2190.58±619.24 (2003.60)	1870.63±347.99 (1849)

6.9 IL-32

IL-32 yeni keşfedilmiş bir sitokin olarak değerlendirilmektedir [70]. Proinflamatuvar özellik gösteren bu sitokin diğer sitokinlere göre daha az araştırmaya sahip olsa da cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sonuçlar birbirleriyle korelasyon göstermektedir [70].

Kronik periodontitisli bireylerde tükürük ve DOS'ta IL-32 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecelerde yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunda IL-32 seviyeleri, cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra, tedavi öncesi sonuçlar ile kıyaslandığında seviyelerin

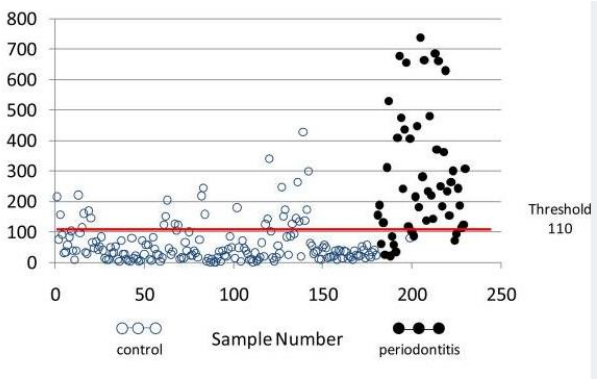
düşüş gösterdiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmalarda IL-32 ile TNF α'nın pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [112]

6.10 MMP-8

MMP-8'in tükürük ve serum miktarının sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitisli hastalarda daha fazla olduğu belirtilmiştir [42], [113]. MMP-8 hastalık durumu ile en yüksek korelasyon gösteren tükürük biyobelirteçlerdendir.

Periodontitis patolojisinde önemli yere sahip olan MMP-8'in yapılan çalışmalar sonrası cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası oranlarının anlamlı bir değişiklik göstermemesi ya da minimal bir azalma göstermesi ilginçtir. Yapılan çalışmalarda SRP'den sonra hastaların 4-16 haftalık süreçlerde kontrol edilmesine rağmen tedavi öncesi değerlerle anlamlı bir fark bulunamamıştır [114]. Periodontitisli gebe kadınlarda yapılan başka bir çalışmaya göre de cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası serum biyobelirteç düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir [115].

Tablo 11: MMP değerlerinin sağlıklı kontrollerde ve periodontitisli hastalarda değişimi



Sağlıklı deneklerde (kontrol) ve periodontitis hastalarında (**A**) tükürük IL-1β, MMP-8 ve IL-6 ve (B **)** tükürük PGE2 , TNFa, IFNa ve albümin düzeylerinin dağılımı. Açık daireler (○), 30 sağlıklı denekten 6 ayrı tükürük numunesi için ölçümleri gösterir. 6 numune, her konu için sırayla çizilir. İçi dolu daireler (●), 50 kronik yetişkin periodontitis hastasının her birinden bir numuneyi belirtir. Yatay çizgi, sağlıklı örneklerden belirlenen ve her bir analiz için de ayrıntılı olan eşik değerini tanımlar.

6.11 TNF-α

TNF-α, makrofajlar tarafından salınan proinflamatuar bir sitokindir. Periodontitis patolojisinde çok önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. TNF-α'nın en etkili sitokinlerden biri olduğunu ve birçok ciddi ve kalıcı inflamatuar rahatsızlığın patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermiştir [27].

Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli hastaların, DOS ve tükürükteki TNF-α seviyeleri, kontrol grubundaki hastalardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur Yapılan çalışmaların genel kanısı cerrahi olmayan periodontal tedaviler sonucu TNF-α değerlerinin DOS ve tükürükte azalış gösterdiğidir [89]. TNF-a'nın azalması, kanama indeksinin ve plak indeksinin azalması ile anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermiştir [115]. Yapılan başka bir çalışmaya göre cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası TNF-α'nın DOS'taki seviyelerinde bir değişiklik bulunmamıştır [116].

Tablo 12: Kontrol grubu ve tedavi edilen grupta TNF-alfa Il-6 ve CRP değerlerinin kıyası

	Treatment group (n = 40) Mean ± SD				Control group (n = 35) Mean ± SD			
	Baseline	3 months	Δ	*P*	Baseline	3 months	Δ	*P*
TNF-α (pg/mL)	39.88 ± 33.83	28.99 ± 16.56	12.20 ± 35.59#	0.048	49.61 ± 69.60	50.64 ± 86.33	-8.51±43.71	0.917
Il-6 (pg/mL)	38.61 ± 21.87	31.40 ± 20.32	7.58 ± 22.20#	0.049	39.12 ± 24.31	42.56 ± 23.81	-8.16 ± 26.66	0.111
CRP (mg/L)	2.61 ± 3.16	2.06 ± 2.54	0.69 ± 1.29#	0.007	2.96 ± 3.55	2.94 ± 3.62	0.06 ± 1.08	0.741

Δ: Change between baseline and 3months within a group.
P: *P* value for change between baseline and 3 months within a group (Wilcoxon's signed-rank test).
#: *P* = 0.047, 0.015, 0.032 for TNF-α, IL-6 and CRP respectively when compared with control group 3 months after non-surgical periodontal therapy (Mann-Whitney U-test).

6.12 TGF-β

TGF-β, anahtar bir fibrojenik sitokin olarak kabul edilmektedir [117]. Ayrıca pleiotropik özelliklere sahip çok işlevli bir sitokindir ve matrisi yıkan proteazların baskılanması yoluyla hücre dışı matris proteinlerinin yıkımını inhibe eder, hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle edip hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkiler sergiler [118]. Yapılan çalışmalarda, başlangıç periodontal tedavilerinden sonra TGF-β düzeylerinin DOS'ta önemli ölçüde azaldığını gösterilmiştir [119]. Değişimler TGF-β düzeylerinin dişeti bağ dokularındaki fibrotik değişikliklere katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [120]. Bu değişimler Tablo 13'te periodontal başlangıç tedavisi sonucu değişen TGF-β seviyeleri gösterilmektedir.

Yapılan çalışmalar birbirerini desteklemekte olup birçok çalışmada TGF-β seviyelerinin, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi dahil olmak üzere cerrahi olmayan periodontal tedavilerden 4 hafta sonra önemli ölçüde azalma gösterdiği görülmüştür. Azalan TGF-β seviyelerinin, dişeti büyümesi ve fibrozis seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [119], [121].

Tablo 13: TGF-β ve diğer sitokinlerin başlangıç periodontal tedavi öncesi ve sonrasındski değişimleri

	GİT			KP			* Başlangıçta grup içi karşılaştırma
	taban çizgisi	Sonrasında	P-değeri	taban çizgisi	Sonrasında	P-değeri	P-değeri
IL-1α	799.1 [1191.2]	683.4 [629.7]	0.25	332.7 [795.7]	370.7 [607.1]	0.48	0.38
IL-1β	73.9 [120.0]	53.8 [68.2]	0.02	46.3 [78.8]	23.6 [33.6]	0.79	0.18
IL-6	2.0 [2.1]	1.2 [1.7]	0.21	1.8 [3.2]	1.8 [0.6]	0.42	0.67
IL-8	218,8 [155.0]	222.0 [112.7]	0.66	161.1 [171.8]	106.5 [94,1]	0.33	0.97
ICAM-1	2007.3 [2856.1]	2157.3 [557.7]	0.42	2255.0 [3246,7]	2038.8 [2310.5]	0.92	0,72
MMP-1	71.0 [92.5]	108.1 [76.8]	0.48	69.3 [52,0]	63.6 [90.2]	0.66	0.92
MMP-3	214.4 [395.9]	206.4 [326.5]	0.48	202.5 [178.1]	91.4 [108.7]	0.13	0.20
MMP-12	142.1 [338.6]	322,5 [370.9]	0.13	231.2 [377.0]	109.1 [162.3]	0,51	0.40
MMP-13	611.6 [3143.6]	1444.0 [2742.7]	0.79	1073.4 [1780.8]	811.9 [1582.1]	0.29	0,72
TGF-β	4.4 [5.6]	3.1 [3.1]	0.01	4.1 [5.1]	1.7 [1.3]	0.29	0.49
TNF-α	1.3 [0.6]	1.8 [1.2]	0.79	1.8 [2.4]	1.4 [1.2]	0.88	0,53
VEGF-A	6.6 [9.9]	7.1 [8.1]	0.25	6.3 [6.7]	6.7 [4.9]	0.33	0,41

. Tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra GCF biyobelirteçlerinin protein seviyeleri (pg/ml) (medyan IQR).

6.13 VEGF

İnsanlarda diş eti fibroblast hücrelerinin, periodontopatojen bakterilere karşı VEGF üretimini arttırdığı düşünülmektedir [92]. Periodontitisli hastalarda hastalıklı bölgelerden toplanan total VEGF miktarı ve DOS hacminin, klinik olarak sağlıklı bölgelerden toplananlardan daha fazla olduğu rapor edilmiştir [122], [123]Bununla birlikte periodontal ataşmanın aktif yıkımı ile ilişkili olan PGE2'nin VEGF sentezinin güçlü bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir. PGE2'ye ek olarak, IL-1 ve TNF-α'nın da VEGF'nin uyarılmasında rol oynadığı tespit edilmiştir [124]. Tüm bu bilgiler ışığında, bu molekülün kronik inflamatuvar periodontal hastalıkta önemli rol oynadığı belirtilmiştir [122]. Generalize agresif periodontitisli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada başlangıçta hastalarının orta ve derin cep bölgelerindeki VEGF seviyelerinin sağlıklı kontrol bölgelerininkinden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin, incelenen tüm klinik parametrelerde iyileşmeye yol açtığı ve hem orta hem de derin cep bölgelerinde tedaviden 3 ay sonra, başlangıç seviyesine göre toplam VEGF miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açtığı belgelenmiştir [124]. Yapılan başka bir çalışmada ise, DOS seviyelerinde VEGF total miktarlarının tüm gruplarda zamanla azaldığı tespit edilmiştir. Grupların kıyaslanmasını temel alan bu çalışmada bazı gruplarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası VEGF seviyelerinde anlamlı fark gözlenirken bazı gruplarda gözlenen fark anlamlı bulunmamıştır [115]. Yapılan çalışmalarda genel olarak ortak kanaat serum ve DOS'daki toplam VEGF seviyelerinin, periodontitisli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra serum ve DOS VEGF düzeylerinde azalma gözlendiğidir [125].

Tablo 14: Çalışma gruplarındaki DOS VEGF total miktarlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	Başlangıç Ortalama ± Ss	**1.ay** Ortalama ± Ss	**3.ay** Ortalama ± Ss	p değeri
Grup 1	15,65 ± 8,24	13,08 ± 3,81	11,86 ± 3,64	0,135
Grup 2	17,63 ± 9,51	11,40 ± 2,92*	9,99 ± 2,53*	**0,004**
Grup 3	17,57 ± 6,81	14,57 ± 6,10	12,71 ± 4,05*	**0,020**
Grup 4	20,43 ± 10,62	13,92 ± 7,76*	12,31 ± 4,50*	**<0,001**
p değeri	0,403	0,297	0,115	

Genel olarak tüm IL'lerin DOS ve tükürükteki miktarlarının tedavi öncesi ve sonrası kıyaslaması tablo 15'de belirtilmiştir.

Tablo 15: Tüm IL'lerin DOS, serum ve tükürükteki miktarlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin kıyaslaması

		Control		NG + GP		PD + GP		T2DM + GP		p-value among groups**
		Median (25–75%)	p-Value*	Median (25–75%)	p-Value*	Median (25–75%)	p-Value*	Median (25–75%)	p-Value*	
IL-1β	Serum	−0.01 (−0.14; 0.14)^{A}	0.48	0.01 (−0.09; 0.16)^{A}	0.63	0.01 (−0.02; 0.19)^{A}	0.26	0.01(−0.02; 0.35)^{A}	0.60	0.32
	Saliva	1.46 (−16.27; 37.24)^{A}	0.69	−43.27 (−93.47; −6.83)^{B}	<0.01	−83.76 (−103.23; −13.89)^{B}	<0.01	−51.40 (−72.75; −8.68)^{B}	<0.01	<0.01
	GCF	−276.53 (−3533.53; 900.24)^{A}	0.39	−8239.58 (−38693.97; −3061.17)^{B}	<0.01	−3957.10 (−13235.18; −2165.92)^{B}	<0.01	−9018.98 (−13495.31; −74.12)^{B}	<0.01	<0.01
IL-2	Serum	0.00 (−0.60; 0.00)^{A}	0.38	−0.18 (−0.54; 0.35)^{A}	0.55	0.00 (−0.66; 0.15)^{A}	0.78	0.00 (−0.38; 0.05)^{A}	0.44	0.91
	Saliva	−0.21 (−0.69; 5.02)^{A}	0.42	0.40 (−7.74; 8.08)^{A}	0.82	−2.97 (−8.48; 3.17)^{A}	0.23	−0.88 (−3.3; 2.54)^{A}	0.39	0.29
	GCF	66.24 (−36.72; 270.41)^{A}	0.06	131.76 (43.48; 199.52)^{A}	0.02	96.50 (−59.47; 218.38)^{A}	0.06	12.18 (−33.39; 123.52)^{A}	0.21	0.49
IL-6	Serum	−0.40 (−0.84; 0.54)^{A}	0.36	0.48 (−1.70; 8.95)^{A}	0.46	−0.01 (−0.36; 8.92)^{A}	0.51	0.16 (−0.15; 3.98)^{A}	0.06	0.18
	Saliva	0.14 (−6.47; 13.44)^{A}	0.73	−0.92 (−21.71; 3.22)^{A}	0.30	−3.06 (−17.32, 6.13)^{A}	0.28	0.12 (−2.18; 3.07)^{A}	0.86	0.58
	GCF	36.48 (−6.97; 96.11)^{A}	0.20	−17.23 (−144.51; 23.88)^{A}	0.19	−59.49 (−242.01; 41.20)^{A}	0.06	−41.34 (−134.10; 96.95)^{A}	0.69	0.16
IL-8	Serum	−25.85 (−102.64; 15.08)^{A}	0.15	206.57 (−99.06; 613.14)^{A}	0.14	24.32 (−59.11; 468.21)^{A}	0.21	19.86 (−1.34; 768.42)^{A}	0.03*	0.07
	Saliva	−94.46 (−1327.85; 1901.91)^{A}	0.82	−184.08 (−1221.92; 731.00)^{A}	0.65	−278.25 (−2965.76; 9803.98)^{A}	0.92	−1291.36 (−9631.41; 0.00)^{A}	0.07	0.37
	GCF	39119.20 (−11783.69; 133841.02)^{A}	0.10	480.61 (−94788.22; 121880.00)^{A}	0.92	−7209.80 (−139724.09; 34608.14)^{A}	0.49	2553.40 (−26080.92; 81006.00)^{A}	0.47	0.51
IL-5	Serum	0.00 (−0.43; 0.02)^{A}	0.58	−0.02 (−0.47, 0.12)^{A}	0.55	0.01 (−0.02; 0.17)^{A}	0.30	0.00 (−0.11; 0.07)^{A}	0.72	0.57
	Saliva	0.30 (−0.78; 1.44)^{A}	0.36	0.56 (−0.40; 0.81)^{A}	0.39	−0.40 (−1.99; 0.52)^{A}	0.69	0.19 (−0.72; 0.58)^{A}	0.69	0.64
	GCF	4.31 (−2.95; 14.22)^{A}	0.04	2.74 (−3.75; 3.10)^{A}	0.95	1.69 (−4.08; 6.79)^{A}	0.49	2.75 (−7.24; 8.94)^{A}	0.53	0.47
IL-4	Serum	0.00 (−1.50; 0.55)^{A}	0.53	0.00 (−1.28; 1.92)^{A}	0.82	0.00 (0.00; 0.58)^{A}	0.57	0.00 (−0.74; 0.55)^{A}	0.95	0.79
	Saliva	1.24 (−1.33; 2.66)^{A}	0.28	0.40 (−3.88; 9.45)^{A}	0.69	−2.24 (−8.24; 2.81)^{A}	0.33	0.26 (−7.28; 1.77)^{A}	0.60	0.51
	GCF	40.99 (−6.39; 116.89)^{A}	<0.01	95.42 (23.83; 115.43)^{A}	0.06	50.39 (−24.52; 101.31)^{A}	0.03	38.11 (−25.91; 124.25)^{A}	0.06	0.78
IL-10	Serum	0.24 (−0.94; 1.72)^{A}	0.73	0.04 (−0.90; 1.11)^{A}	0.91	−0.01 (−0.80; 0.52)^{A}	0.80	0.00 (−2.69; 1.74)^{A}	0.85	0.94
	Saliva	−0.39 (−2.30; 2.78)^{A}	0.97	0.07 (−6.17; 1.84)^{A}	0.60	−0.11 (−2.02; 4.6)^{A}	0.65	−0.26 (−4.86; 1.28)^{A}	0.57	0.83
	GCF	29.28 (16.72; 70.69)^{A}	0.10	35.96 (23.95; 86.44)^{A}	0.17	28.60 (12.85; 61.23)^{A}	0.77	49.86 (16.12; 159.59)^{A}	0.12	0.08
IFN-γ	Serum	0.00 (−0.17; 0.11)^{A}	0.72	−0.06 (−0.23; 0.00)^{A}	0.15	0.00 (0.00; 0.06)^{A}	0.28	0.00 (−0.30; 0.03)^{A}	0.87	0.19
	Saliva	0.00 (−0.34; 0.61)^{A}	0.59	0.00 (−0.38; 0.94)^{A}	0.92	−0.15 (−0.83; 0.58)^{A}	0.39	0.12 (0.00; 0.70)^{A}	0.18	0.67
	GCF	0.00 (0.00; 0.00)^{A}	0.31	−12.58 (−29.95; −0.69)^{B}	<0.01	−3.59 (−11.38; 0.00)^{AB}	0.01	−0.78 (−9.00; 0.00)^{AB}	0.05	<0.01
GM-CSF	Serum	−0.07 (−14.11; 3.00)^{A}	0.77	0.01 (−7.53; 1.76)^{A}	0.97	0.08 (−0.44; 0.69)^{A}	0.59	0.00 (−2.71; 2.75)^{A}	0.69	0.94
	Saliva	0.36 (−6.03; 8.32)^{A}	0.86	−0.35 (−8.72; 2.14)^{A}	0.65	−0.26 (−6.27; 2.03)^{A}	0.42	0.34 (−0.66; 2.38)^{A}	0.57	0.95
	GCF	43.99 (−5.67; 208.70)^{A}	0.30	8.03 (−45.58; 27.94)^{A}	0.82	−8.70 (−49.50; 44.74)^{A}	0.77	−13.61 (−100.85; 27.07)^{A}	0.33	0.12
TNF-α	Serum	−0.12 (−2.02; 0.97)^{A}	0.43	−0.14 (−2.42; 1.21)^{A}	0.86	0.03 (0.00; 1.21)^{A}	0.10	0.00 (−0.19; 0.68)^{A}	0.64	0.45
	Saliva	0.65 (−3.51; 8.81)^{A}	0.65	1.26 (−9.44; 8.37)^{A}	0.69	−5.33 (−8.78; 2.64)^{A}	0.15	0.24 (−9.21; 2.67)^{A}	0.07	0.43
	GCF	−30.05 (−90.74; 20.60)^{A}	0.25	−129.39 (−349.19; −73.84)^{A}	0.05	−126.52 (−260.01; 62.55)^{A}	0.06	−11.84 (−236.53; 25.00)^{A}	0.10	0.34

SONUÇ

Periodontal hastalık; diş eti kanaması, halitosis, dentin hassasiyeti, diş mobilitesinde artış ve diş kaybı meydana getirerek bireylerin yaşam kalitesini etkilemektedir. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin başarısı ve başarılı durumun devamlılığının sağlanması hem periodontal dokuların sağlığı hem de hastanın genel sağlığı üzerine etkilidir. Yapılan çalışmalar sonucunda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda hastaların tükürük, DOS ve serumunda bulunan sitokin ve büyüme faktörlerinin değişiminin, bireyin ve kemiğin iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında kemik metabolizmasıyla ilişkili sitokinlerin DOS, serum ve tükürük değerlerinde çeşitli değişimler gözlenmiştir. Bu değişimlerin incelendiği çalışmaların genelinde kemik yıkımına sebebiyet veren sitokinlerin(IL-1β, IL-8 IL-12, IL-17, IL-23, IL-32, TNF α, MMP-8, TGF-β, VEGF) tedavi sonrası azaldığı, kemik yapımını ve iyileşmeyi indükleyen sitokinlerin(IL-4, IL-10) ise miktarının anlamlı olarak arttığı sonucuna varılmıştır. Tedavi sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinde azalış, antienflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış saptanmaktadır.

Bazı çalışmaların sonuçları bulunan bu ortak sonuçlara ters biçimdedir veya herhangi anlamlı bir artış veya azalış göstermeyen sitokin ve büyüme faktörleri mevcuttur. Bu karmaşa da henüz birçok sitokin ve büyüme faktörüyle ilgili yapılan çalışmaların yetersiz olduğunu, dünya genelinde ortak bir görüşe varılamadığını göstermektedir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontal sağlığı sağlamada hala en önemli tedavi konumundadır ve yapılan çalışmalarda biyokimyasal farklılıklar gözlense de tedavinin etkililiği ve periodontal sağlık üzerindeki rolü tartışmasızdır.

KAYNAKLAR

[1] P. P.M., «DetectionandDiagnosis of PeriodontalConditionsAmenablePrevention.,» *BMC Oral Health.* , cilt 15, p. 5, 2015.

[2] N. MJ., «Classification Diseases and Conditions Affecting the Periodontium.,» %1 içinde *Carranza's Clinical Periodontology*, 9 dü., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2003, pp. 64-73.

[3] S. Demir, *Cerrahi olmayan Periodontal Tedaviler,* İstanbul, 2020.

[4] A. L. Dumitrescu ve J. Kobayashi, Genetic variants in periodontal health and disease, Berlin: Springer, 2010, pp. 2-10.

[5] J. A. O. T. G. F. S. B. Lang NP, «Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease?,» *J Clin Periodontol.* , cilt 13, no. 6, pp. 590-596, Jul 1986.

[6] F. TF, «Periodontitis,» *Ann Periodontol.* , cilt 4, no. 1, pp. 32-38, Dec 1999.

[7] N. M. Nagy RJ, «Chronic periodontitis,» %1 içinde *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*, 2018.

[8] P. Sandallı, Periodontoloji, 2 dü., İstanbul: Erler Matbaacılık, 2007, p. 105.

[9] A. GC., «Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.,» *Ann Periodontol.,* cilt 4, no. 1, pp. 1-6, Dec 1999 .

[10] A. G. B. T. C. I. J. S. K. K. M. B. P. P. S. M. T. M. Caton JG, «A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 45, no. Suppl 20, pp. 51-58, Jun 2018 .

[11] S. Offenbacher, «Periodontal Diseases: Pathogenesis,» *Annals of Periodontology,* cilt 1, no. 1, pp. 821-878, November 1996.

[12] R. Genco, K. Kornman, R. Williams, S. Offenbacher, J. Zambon ve M. Listgarten, «Consensus report periodontal diseases :Pathogenesis and microbial factors.,» *Annals of Periodontology,* cilt 1, no. 1, pp. 926-932, November 1996.

[13] S. S. Socransky ve A. D. Haffajee, «The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts.,» cilt 63, no. 45, pp. 322-331, 1992.

[14] D. Graves , «Cytokines that promote periodontal tissue destruction,» cilt 79, no. 85, pp. 1585-1591, 2008.

[15] A. N. Bahn, «Microbial Potential in the Etiology of Periodontal Disease,» *Journal of Periodontology,* cilt 41, no. 11, pp. 603-610, November 1970.

[16] F. R. Saglie, C. T. Smith, M. G. Newman, F. A. Carranza, J. H. Pertuiset, L. Cheng, E. Auil ve R. J. Nisengard, «The presence of bacteria in the oral epithelium in periodontal

disease. II. Immunohistochemical identification of bacteria,» *Journal of Periodontology,* cilt 57, no. 8, pp. 492-500, August 1986.

[17] S. Seguier, G. Godeau ve N. Brousse, «Collagen fibers and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: a comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis,» *Journal of Periodontology,* cilt 71, no. 7, pp. 1079-1085, July 2000.

[18] T. Morelli, M. Stella, S. P. Barros, J. T. Marchesan, K. L. Moss, K. Ning Yu, M. B. Aspiras, M. Ward ve S. Offenbacher, «Salivary biomarkers in a biofilm overgrowth model,» *Journal of Periodontology,* cilt 85, no. 12, pp. 1770-1778, December 2014.

[19] G. P. Garlet, «Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints,» *Journal of Dental Research,* cilt 89, no. 12, pp. 1349-1363, December 2010.

[20] K. S. Kornman, R. C. Page ve M. S. Tonetti, «The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players,» *Periodontology 2000,* cilt 14, no. 1, pp. 33-53, June 1997.

[21] Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ., «Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss,» *Journal of Periodontology,* cilt 65, no. 3, pp. 260-267, March 1994.

[22] Hirschfeld, L., & Wasserman, B.H, «A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients.,» *Journal of periodontology,* cilt 49 , no. 5, pp. 225-237, 1978.

[23] D. L. Cochran, «Inflammation and bone loss in periodontal disease,» *Journal of periodontology,* cilt 79, no. (8 Suppl), pp. 1569-1577, August 2008 Aug;.

[24] Belibasakis GN, Bostanci N., «The RANKL-OPG system in clinical periodontology.,» *Journal of Clinical Periodontology.,* cilt 39, no. 3, pp. 239-248, March 2012.

[25] L. IB., «Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests.,» *Annals of Periodontology,* cilt 2, no. 1, pp. 123-137, Mar 1997.

[26] G. G., «Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator- II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids,» *Journal of medicine and life,* cilt 6, no. 1, p. 7–13., 2013.

[27] B. D. Frodge, J. L. Ebersole, R. J. Kryscio, M. V. Thomas ve C. S. Miller, «Bone Remodeling Biomarkers of Periodontal Disease in Saliva,» *Journal of Periodontology,* cilt 79, no. 10, pp. 1913-1919, October 2008.

[28] K. S., Tükürük bezi hastalıkları, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1997.

[29] Çınar U., Alkan Z., Özdoğan H.C., Turgut S. , « Boyun diseksiyonu ve radyoterapi sonrası tükürük akımında meydana gelen değişiklikler,» *Türk ORL Arşivi,* no. 38, pp. 116-119, 2000.

[30] S. GJ., «Importance of the host response in the periodontium.,» *Journal of Clinical Periodontology,* cilt 18, no. 6, pp. 421-426, July 1991.

[31] Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T., «Cytokines differentially regulate CXCL10 production by interferon-gamma-stimulated or tumor necrosis factor-alpha-stimulated human gingival fibroblasts,» *Journal of Periodontal Research,* cilt 44, no. 2, pp. 225-231, Apr 2009.

[32] M. K. M. K. Yavuz BAYKAL, «Interleukins,» *Turkiye Klinikleri J Med Sci.,* cilt 18(2), pp. 77-84, 1998.

[33] Ebersole JL, Singer RE, Steffensen B, Filloon T, Kornman KS., «Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites,» *J Periodontal Res.,* cilt 28, no. 6 Pt 2, pp. 543-546, Nov 1993.

[34] Di Paolo NC, Shayakhmetov DM., «Interleukin 1α and the inflammatory process.,» cilt 17, no. 8, pp. 906-913, 19 Jul 2016.

[35] K. Govindarajan, S. Muthukumar ve S. Rangarao, «Relationship between interleukin 1α levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease and periodontal inflamed surface area: A correlative study,» cilt 19, no. 6, pp. 618-623, 2015.

[36] Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G., «Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide,» *J Exp Med,* cilt 178, no. 6, pp. 2207-2211, 1 Dec 1993.

[37] E. P. Görgün, H. Toker ve Ö. Poyraz, «Effect of Non-surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid Interleukin-1beta and Interleukin-37 in Different Periodontal Diseases,» cilt 22, no. (Suppl), pp. 110-118, 2021.

[38] Fujihashi K, Kono Y, Beagley KW, Yamamoto M, McGhee JR, Mestecky J, Kiyono H., «Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues.,» cilt 64, no. 5 Suppl, pp. 400-406, May 1993.

[39] Irwin CR, Myrillas TT., «The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease.,» cilt 4, no. 1, pp. 43-47, March 1998.

[40] Finoti LS, Nepomuceno R, Pigossi SC, Corbi SC, Secolin R, Scarel-Caminaga RM., «Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis.,» cilt 96, no. 22, June 2017.

[41] O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C., «Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease.,» *Immunol Rev.,* no. 223, pp. 114-131, June 2008.

[42] O. G. Shaker ve N. A. Ghallab, «IL-17 and IL-11 GCF Levels in Aggressive and Chronic Periodontitis Patients: Relation to PCR Bacterial Detection,» *Mediators of Inflammation,* 26 Nov 2012.

[43] Prasad R, Suchetha A, Lakshmi P, Darshan MB, Apoorva SM, Ashit GB., «Interleukin-11 - its role in the vicious cycle of inflammation, periodontitis and diabetes: A

clinicobiochemical cross-sectional study.,» *J Indian Soc Periodontol.,* cilt 19, no. 2, pp. 159-163.

[44] B. P. P. Issaranggun Na Ayuthaya, «Influence of Exogenous IL-12 on Human Periodontal Ligament Cells. In: Sasaki, K., Suzuki, O., Takahashi,,» *N. (eds) Interface Oral Health Science,* 2017.

[45] B. E. G. S. O. H. Yücel OO, «Interleukin-11, interleukin-1beta, interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 35, no. 5, pp. 365-370, May 2008.

[46] Eskan MA, Jotwani R, Abe T, Chmelar J, Lim JH, Liang S, Ciero PA, Krauss JL, Li F, Rauner M, Hofbauer LC, Choi EY, Chung KJ, Hashim A, Curtis MA, Chavakis T, Hajishengallis G., «The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss.,» *Nat Immunol.,* cilt 13, no. 5, pp. 465-473, 25 March 2012.

[47] Cifcibasi E, Koyuncuoglu C, Ciblak M, Badur S, Kasali K, Firatli E, Cintan S., «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.,» cilt 38, no. 5, pp. 1959-1968., Oct 2015.

[48] «IL-32: Mide Enflamasyonu, Mide Kanseri ve Kronik Gergedan Sinüzitine Yönelik Yeni Bir Pluripotent Inflammatory Interleukin».

[49] B. U. B. D. Ş. G. B. Öngöz Dede F, «Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment.,» *J Periodontal Res.,* cilt 52, no. 3, pp. 397-407, Jun 2017.

[50] K. J. Nisha, A. Suresh, A. Anilkumar ve S. Padmanabhan, «MIP-1α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease,» *The Saudi Dental Journal,* cilt 30, no. 4, pp. 292-298, 2018.

[51] Z. Y. S. P. A. D. S. J. J. P. Li W, «Association of Common Variants in MMPs with Periodontitis Risk,» *Disease Markers,* 19 April 2016.

[52] M. Ö. Uslu ve Ş. D. Eltas, «Periodontal Hastalıklarda MMP-8'in Rolü,» *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.,* cilt 12, no. Suppl 12, pp. 80-85, Nov 2015.

[53] K. L. F. R. M. S. Massova I, «Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification.,» *FASEB J,* cilt 12, no. 12, pp. 1075-1095, Sep 1998.

[54] L. X. Y. H. H. L. Zhang L, «Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis.,» *Medicine (Baltimore),* cilt 97, no. 3, Jan 2018.

[55] H. M. S. L. T. I. Nordlund L, «Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptors in human gingival epithelia.,» *J Periodontal Res.,* cilt 26, no. 4, pp. 333-338, Jul 1991.

[56] S. H. V. D. T. K. H. Fujita T, «Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells.,» *Cell Biol Int.,* cilt 28, no. 4, pp. 281-286, 2004.

[57] A. Berberoğlu, «Periodontal Dokuların İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü,» *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi,* cilt 31, no. 3, pp. 114-121, 2007.

[58] M. C. V. I. Dereka XE, «Role of growth factors on periodontal repair.,» *Growth Factors,* cilt 24, no. 4, pp. 260-267, Dec 2006.

[59] M. S. M. Y. I. K. T. S. T. A. A. T. O. H. Takayama S, «Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells.,» *J Periodontal Res.,* cilt 32, no. 8, pp. 667-675, Nov. 1997.

[60] J. T. C. T. Gao J, «Immunolocalization of basic fibroblast growth factor (bFGF) in human periodontal ligament (PDL) tissue.,» *J Periodontal Res,* cilt 31, no. 4, pp. 260-264, May 1996.

[61] American Academy of Periodontology, «Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support.,» *J Periodontol.,* cilt 71, no. 5 Suppl, pp. 853-855, May 2000.

[62] American Academy of Periodontology, «Parameters of Care,» *J Periodontol.,* cilt 71, no. (5 Suppl)-ii, , pp. 847-83., May 2000.

[63] American Academy of Periodontology., «Comprehensive periodontal therapy: a statement by the American Academy of Periodontology,» *J Periodontol.,* cilt 82, no. 7, pp. 943-949, July 2011.

[64] L. S. M. J. H. A. Dentino A, «Principles of periodontology,» *Periodontol 2000.,* cilt 61, no. 1, pp. 16-53, Feb 2013.

[65] B. B. Yurtbilir, *İleri kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası kemik yapım yıkım parametrelerinin karşılaştırmalı olarak incelenmes,* 2015.

[66] K. Elley, L. Gold, A. Burls ve M. Gray, «Scale and Polish for Chronic Periodontal Disease.,» University of, Birmingham, 2001.

[67] H. H. T. P. R. K. F. A. C. 2. ,. C. ,. E. P. s. 5.-5. MICHAEL G. NEWMAN, CARRANZA, , Carrranza'sClinicalPeriodontology , , sayfa 531-554, Elsiver, Philedelphia, 2019.

[68] H. H. T. P. R. K. F. A. MICHAEL G. NEWMAN, CARRANZA, Carrranza'sClinicalPeriodontology ,, 978-0- 323-18824-1, sayfa 331, Elsiver, Philedelphia, , 2015.

[69] D. Perry, P. Beemsterboer ve G. Essex, Periodontology for the Dental Hygienist, Saunders, 2013.

[70] K. K. K. H. Kim JY, «The Potential Impact of Salivary IL-1 on the Diagnosis of Periodontal Disease: A Pilot Study.,» *Healthcare (Basel).,* cilt 9, no. 6, p. 729, 13 June 2021.

[71] M. V. D. A. B. L. S. I. Sánchez GA, «1β and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 40, no. 12, pp. 1112-1117, Dec. 2013.

[72] G. J. S. R. L. I. Engebretson SP, «GCF IL-1beta profiles in periodontal disease.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 29, no. 1, pp. 48-53, Jan 2002.

[73] R. B. T. R. F. R. G. A. F. C. Rosalem W, «Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic, and microbiologic findings.,» *J Periodontol.,* cilt 82, no. 7, pp. 979-989, July 2011.

[74] S. G. B. J. O. S. Zhong Y, «Gingival crevicular fluid interleukin-1beta, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 34, no. 4, pp. 285-293, April 2007.

[75] D. E. A. M. Goutoudi P, «Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis.,» *J Dent. ,* cilt 32, no. 7, pp. 511-520, Sep 2004 .

[76] P. O. E. K. Toker H, «Effect of periodontal treatment on IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 35, no. 6, pp. 507-513, 2008.

[77] E. T. L. B. M. C. W. J. Ho W, «Azithromycin decreases crevicular fluid volume and mediator content.,» *J Dent Res.,* cilt 89, no. 8, pp. 831-835, Aug 2010.

[78] H.-N. K. Ji-Youn Kim, «Changes in Inflammatory Cytokines in Saliva after Non-Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Int. J. Environ. Res. Public Health,* cilt 18, no. 1, p. 194, 2021.

[79] A. A. B. A. J. O. S. A. Gamonal J, «Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment.,» *J Periodontol.,* cilt 71, no. 10, pp. 1535-45., Oct 2000.

[80] B. U. B. D. Ş. G. B. Öngöz Dede F, «Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment,» *J Periodontal Res,* cilt 52, no. 3, pp. 397-407, June 2017.

[81] A. d. F. M. G. L. M. M. F. M. H. A. v. d. de Lima Oliveira, «Effects of periodontaltherapy on GCF cytokines in generalizedaggressiveperiodontitissubjects.,» *J ClinPeriodontol,* cilt 39(3), pp. 295-302, .(2012) ..

[82] B. S. S. E. N. F. J. G. R. C. M. Del Peloso Ribeiro E, «Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 35, no. 9, pp. 789-798, Sep 2008.

[83] K. H. Kim JY, «Changes in Inflammatory Cytokines in Saliva after Non-Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis.,» *Int J Environ Res Public Health.,* cilt 18, no. 1, p. 194, 29 Dec 2020.

[84] K. C. H. Y. H. K. W. Y. H. C. Tsai CC, «Changes in gingival crevicular fluid interleukin-4 and interferon-gamma in patients with chronic periodontitis before and after periodontal initial therapy.,» *Kaohsiung J Med Sci.,* cilt 23, pp. 1-7, Jan 2007 Jan.

[85] N. K. H. I. T. Y. I. T. M. K. M. K. Kabashima H, «Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-4 in gingival crevicular fluid of patients with inflammatory periodontal disease.,» *J Oral Pathol Med.,* cilt 25, no. 8, pp. 449-455, Sep 1996.

[86] K. J. M. A. Giannopoulou C, «Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 30, no. 2, pp. 145-153, Feb 2003.

[87] Y. P. Q. X. Y. X. Zong M, «[Changes of circulating IFN-gamma, IL-4 in patients with chronic periodontitis before and after periodontal initial therapy].,» *Shanghai Kou Qiang Yi Xue,* cilt 14, no. 2, pp. 131-133, Apr 2005.

[88] L. C. P. Y. Yang X, «Periodontal Status and Periodontal Pathogen Quantity on Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine and Interleukin-17 Levels.,» *J Periodontol.,* cilt 87, no. 5, pp. 591-600, May 2016.

[89] L. Y. K. R. D. D. 3. E. J. M. C. Sexton WM, «Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 38, no. 5, pp. 434-441, May 2011.

[90] Y. R. P. K. Kaushik R, «Salivary interleukin-1β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study.,» *J Periodontol.,* cilt 82, no. 9, pp. 1353-1359, Sep. 2011.

[91] S. M. Prakasam S, «Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis.,» *Oral Dis.,* cilt 20, no. 2, pp. 171-177, March 2014.

[92] N. A. G. M. B. P. G. M. Rangbulla V, «Salivary IgA, Interleukin-1β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients.,» *Chin J Dent Res.,* cilt 20, no. 1, pp. 43-51, 2017.

[93] C. C. W. D. H. W. C. S. C. C. L. C. C. C. H. Y. Shyu KG, «Change of scaling-induced proinflammatory cytokine on the clinical efficacy of periodontitis treatment.,» *ScientificWorldJournal.,* 25 March 2015.

[94] M. C. S. C. S. M. d. S. A. F. L. T.-S. J. N. A. G. R. Marcaccini AM, «Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects.,» *J Periodontol.,* cilt 80, no. 4, pp. 594-602, April 2009.

[95] F. C. C. I. F. R. Vidal F, «Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension.,» *J Periodontol.,* cilt 80, no. 5, pp. 786-791, May 2009.

[96] C. S. T. M. P. M. S. R. S. G. G. M. D. F. Graziani F, «Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 37, no. 9, pp. 848-854, Sep 2010.

[97] C. R. L. S. R. V. B. J. G.-F. I. P. A. Lobão WJM, «Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy.,» *An Acad Bras Cienc.,* cilt 91, no. 2, 23 May 2019.

[98] A. G. S. T. L. H. K. L. B. H. Emingil G, «The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis.,» *J Periodontol.,* cilt 75, no. 1, pp. 106-115, Jan 2004.

[99] S. H. S. P. Balto K, «Interleukin-6 deficiency increases inflammatory bone destruction,» *Infect Immun,* cilt 69, no. 2, pp. 744-750, Feb 2001.

[100] d. F. M. G. L. e. a. x. de Lima Oliveira AP, «Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. 7.,» *J Clin Periodontol.,* pp. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.0181, 2012;39(3):295-302. .

[101] P. S. J. R. Guillot JL, «Gingival interleukin-6 concentration following phase I therapy.,» *J Periodontol.,* cilt 66, no. 8, pp. 667-72, Aug 1995.

[102] T. K. J. G. J. S. B. K. C. J. B. K. G. J. Thunell DH, «A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy.,» *J Periodontal Res.,* cilt 45, no. 1, pp. 148-152, Feb 2010.

[103] T. C. H. Y. H. K. W. Y. H. C. Tsai IS, «Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease.,» *Cytokine,* cilt 31, no. 1, pp. 34-40, 7 Jul 2005.

[104] G. E. B. M. S. G. Orozco A, «Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis.,» *Oral Microbiol Immunol.,* cilt 21, no. 4, pp. 256-260, 2 Aug 2006.

[105] B. W. R. M. P. J. B. J. O. S. Champagne CM, «Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases.,» *Periodontol 2000,* cilt 31, pp. 2003;31:167-180., 2003.

[106] Y. N. B. A. E. K. Hatipoğlu H, «Impact of the distinct sampling area on volumetric features of gingival crevicular fluid.,» *J Periodontol.,* cilt 78, no. 4, pp. 705-715., Apr. 2007.

[107] A. Sharma, «Effect of PeriodontalTherapy on Salivary Interleukin-12 Levels in ChronicPeriodontitis.,» *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.* , p. doi:10.7860/jcdr/2014/10598.5073, (2014). .

[108] K.-K. N. K. A. N. F. N. K. Y. K. Y. N. H. M. Y. J. T. N. Ohyama H, «The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis.,» *J Dent Res.,* cilt 88, no. 7, pp. 633-638, Jul 2009.

[109] K. T. B. C. S. R. P. D. T. J. Schenkein HA, «IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis.,» *J Dent Res.,* cilt 89, no. 9, pp. 943-947, Sep. 2010.

[110] d. R. M. S. E. M. M. F. M. F. L. B. M. F. M. Duarte PM, «Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study.,» *J Periodontol.,* cilt 81, no. 7, pp. 1056-1063, Jul 2010.

[111] P. M. K. B. Himani GS, «Gingival crevicular fluid and interleukin-23 concentration in systemically healthy subjects: their relationship in periodontal health and disease.,» *J Periodontal Res.,* cilt 49, no. 2, pp. 237-45., Apr 2014.

[112] D. Y. D. YILDIRIM, «PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA DİŞETİ OLUĞU SIVISI RANKL, IL-1β, IL-10, OPG DÜZEYLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KIYASLANMASI; DHA VERİLEN SIÇANLARDA DİŞETİ RANKL mRNA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ,» 2013.

[113] C.-R. V. M.-M. F. R. C. I.-M. R. Melguizo-Rodríguez L, «Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies.,» *Int J Mol Sci.,* cilt 21, no. 14, p. 5173, 21 Jul 2020.

[114] K. J. H. A. B. T. S. J. S. C. R. L. T. H. S. A. G. W. Ramseier CA, «Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease.,» *J Periodontol.,* cilt 80, no. 3, pp. 436-446, Mar 2009.

[115] D. F, «Kronik Periodontitis Hastalarında Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak LanapVeDdlt Kullanımının Klinik, Biyokimyasal Ve Radyografik Parametreler Üzerine Etkileri,,» 2018.

[116] G. M. G. N. G. R. V. P. V. L. H. S. R. M. Kaur M, «Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: a pilot study.,» *J Periodontol.,* cilt 85, no. 12, pp. 1684-1692, Dec; 2014.

[117] M. Radwan-Oczko, M. Boratynska, M. Zietek ve T. Dobosz, «Transforming growth factor-β1 gene expression and cyclosporine A-induced gingival overgrowth: A pilot study,» *Journal Of Clinical Periodontology,* cilt 35, no. 5, pp. 371-378, June 2008.

[118] R. Teles, D. Sakellari, F. Teles, A. Konstandinidis, R. Kent, S. Socransky ve A. Haffajee, «Relationships Among Gingival Crevicular Fluid Biomarkers, Clinical Parameters of Periodontal Disease, and the Subgingival Microbiota,» *Journal of Periodontology,* cilt 81, no. 1, pp. 89-98, January 2010.

[119] Z. E. D. X. Johnson RB, «Synergistic enhancement of collagenous protein synthesis by human gingival fibroblasts exposed to nifedipine and interleukin-1-beta in vitro.,» *J Oral Pathol Med.,* cilt 29, no. 1, pp. 8-12, Jan 2000.

[120] T. Shimizu, T. Kubota, M. Iwasaki ve T. Morozumi, «Changes in Biomarkers after Initial Periodontal Treatment in Gingival Crevicular Fluid from Patients with Chronic Periodontitis Presenting with Drug-Induced Gingival Overgrowth,» *Open Journal of Stomatology,* cilt 06, no. 02, pp. 64-72, Jan 2016.

[121] J.-B. L. D. M. R. M. H. D. Kim SS, «Nifedipine induces periostin expression in gingival fibroblasts through TGF-beta.,» *J Dent Res.,* cilt 92, no. 11, pp. 1022-1028, Nov 2013.

[122] D. V. Prapulla, P. B. Sujatha ve A. R. Pradeep, «Gingival Crevicular Fluid VEGF Levels in Periodontal Health and Disease,» cilt 78, no. 9, pp. 1783-1787, 01 September 2007.

[123] G. G. P. H. M. Y. B. B. H. Ünlü F, « Expression of VascularEndothelialGrowthFactor in Human PeriodontalTissues :,» *J Periodontol,* 2003.

[124] F. B. L. B. L. e. a. Aşa Romano, «. Biomarkerlevels in gingivalcrevicularfluid of generalizedaggressiveperiodontitispatientsafternon-surgicalperiodontaltreatment.,» *Clin Oral Invest 22,* Cilt %1 / %2https://doi.org/10.1007/s00784-017-219, p. 1083–1092 , 2018.

[125] Ç. C. D. D. B. U. &. G. B. Türer, «. Effect of Non-SurgicalPeriodontalTreatment on GingivalCrevicularFluidand Serum Endocan, VascularEndothelialGrowthFactor-A, andTumorNecrosisFactor-Alpha Levels.,» *Journal of Periodontology,,* cilt 88(5), p. 493, 2017.

[126] Y. D. Yıldırım, *Periodontitisli Hastalarda Dişeti Oluğu Sıvısı Rankl, IL-1β, IL-10, Opg Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kıyaslanması; DHA verilen Sıçanlarda Dişeti Rankı mRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi,* Ankara, 2013.

[127] Y. D. Yıldırım, *Periodontitisli Hastalarda Dişeti Oluğu Sıvısı Rankl, Il-1B, Il-10, Opg Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kıyaslanması; Dha Verilen Sıçanlarda Dişeti Rankl Mrna Düzeylerinin Değerlendirilmes,* Ankara, 2013.

[128] Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, Yang W., «Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases.,» *Biomed Res Int.,* 16 Feb 2014.

[129] A. M. H. M. G. C. S. T. K. Y. Beklen A, «MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis.,» *J Dent Res.,* cilt 86, no. 4, pp. 347-351, Apr 2007.

[130] d. F. M. G. L. e. a. de Lima Oliveira AP, «Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects.,» *J Clin Periodontol.,* cilt 39, no. 3, pp. 295-302, 2012.

[131] M. B. Khawar, M. H. Abbasi ve N. Sheikh, «IL-32: A Novel Pluripotent Inflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis,» *Mediators of Inflammation,* p. 8, 2016.

[132] N. A. G. Olfat G. Shaker, «IL-17 and IL-11 GCF Levels in Aggressive and Chronic Periodontitis Patients: Relation to PCR Bacterial Detection,» *Mediators of Inflammation,,* p. 7, 2012.

[133] S. A. L. P. D. M. A. S. A. G. Prasad R, «Interleukin-11 - its role in the vicious cycle of inflammation, periodontitis and diabetes: A clinicobiochemical cross-sectional study.,» *J Indian Soc Periodontol.,* cilt 19, no. 2, pp. 159-163, Mar-Apr 2015.

[134] T. Allen, Dorland's Illustrated Medical Dictionary:, 30th Edition dü., Philadelphia,: W. B. Saunders, 2004.

[135] M. G. Newman, H. Takei, P. Klokkevold ve F. Carranza, Carrranza’sClinical Periodontology, Philedelphia: Elsiver, 2019, pp. 551-554.

GÖRSEL VE TABLO KAYNAKLARI

Tablo 1: Demirel Korkud, Çekici Ali, Periodonal Hastalıkların Tanı Kriterleri Ve Sınıflaması Çalıştayı,Şubat 2020

Görsel 1: Humphrey, Linda & Fu, Rongwei (Rochelle) & Buckley, David & Freeman, Michele & Helfand, Mark. (2008). Periodontal Disease And Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review And Meta-Analysis. Journal Of General İnternal Medicine. 23. 2079-86. 10.1007/S11606-008-0787-6.

Tablo 2: Https://Www.Researchgate.Net/Figure/Pro-And-Anti-İnflammatory-Cytokines-Balance-Iga_Fig1_305405169

Görsel 2: Jag.Journalagent/Eudfd/Pdfs/EUDFD-91885-REVIEW-HATIPOGLU.Pdf

Görsel3:Openaccess.Hacettepe.Edu.Tr:8080/Xmlui/Bitstream/Handle/11655/1118/A12e3f61-5761-4568-Adb0-20103421414a.Pdf;Sequence=1

Görsel4:Http://Www.Openaccess.Hacettepe.Edu.Tr:8080/Xmlui/Bitstream/Handle/11655/1118/A12e3f61-5761-4568-Adb0-20103421414a.Pdf;Sequence=1

Tablo 3: Tsai CC, Ku CH, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Changes İn Gingivalcreviculardfluid İnterleukin-4 And İnterferon-Gamma İn Patientswithchronicperiodontitisbeforeandafterperiodontalinitialtherapy. *Kaohsiung J Medsci*. 2007;23(1):1-7. Doi:10.1016/S1607-551X(09)70367-5

Tablo 4: Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivarycytokinelevels İn Subjectswithchronicperiodontitisand İn Periodontallyhealthyindividuals: A Cross-Sectionalstudy. J Periodontalres. 2009 Jun;44(3):411-7. Doi: 10.1111/J.1600-0765.2008.01119.X. Epub 2009 Feb 6. PMID: 19210336; PMCID: PMC2712869.

Tablo 5: Sharma, A. (2014). *Effect Of Periodontal Therapy On Salivary Interleukin-12 Levels İn Chronic Periodontitis. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.* Doi:10.7860/Jcdr/2014/10598.5073

Tablo 6: Cifcibasi, E., Koyuncuoglu, C., Ciblak, M., Badur, S., Kasali, K., Firatli, E., & Cintan, S. (2015). *Evaluation Of Local And Systemic Levels Of Interleukin-17, Interleukin-23, And Myeloperoxidase İn Response To Periodontal Therapy İn Patients With Generalized Aggressive Periodontitis. Inflammation, 38(5), 1959–1968.* Doi:10.1007/S10753-015-0176-3

Tablo 7: Cifcibasi, E., Koyuncuoglu, C., Ciblak, M., Badur, S., Kasali, K., Firatli, E., & Cintan, S. (2015). *Evaluation Of Local And Systemic Levels Of Interleukin-17, Interleukin-23, And Myeloperoxidase İn Response To Periodontal Therapy İn Patients With Generalized Aggressive Periodontitis. Inflammation, 38(5), 1959–1968.* Doi:10.1007/S10753-015-0176-3

Tablo 8: Cifcibasi, E., Koyuncuoglu, C., Ciblak, M., Badur, S., Kasali, K., Firatli, E., & Cintan, S. (2015). *Evaluation Of Local And Systemic Levels Of Interleukin-17, Interleukin-23, And Myeloperoxidase İn Response To Periodontal Therapy İn Patients With Generalized Aggressive Periodontitis. Inflammation, 38(5), 1959–1968.* Doi:10.1007/S10753-015-0176-3

Tablo 9: Cifcibasi, E., Koyuncuoglu, C., Ciblak, M., Badur, S., Kasali, K., Firatli, E., & Cintan, S. (2015). *Evaluation Of Local And Systemic Levels Of Interleukin-17, Interleukin-23, And Myeloperoxidase İn Response To Periodontal Therapy İn Patients With Generalized Aggressive Periodontitis. Inflammation, 38(5), 1959–1968.* Doi:10.1007/S10753-015-0176-3

Tablo 10: Cifcibasi, E., Koyuncuoglu, C., Ciblak, M., Badur, S., Kasali, K., Firatli, E., & Cintan, S. (2015). *Evaluation Of Local And Systemic Levels Of Interleukin-17, Interleukin-23, And Myeloperoxidase İn Response To Periodontal Therapy İn Patients With Generalized Aggressive Periodontitis. Inflammation, 38(5), 1959–1968.* Doi:10.1007/S10753-015-0176-3

Tablo 11: Ebersole, JL, Schuster, JL, Stevens, J. *Et Al.* Tükürük Analitlerinin Kalıpları Kronik Yetişkin Periodontitis'i Sağlıktan Ayırmak İçin Tanı Kapasitesi Sağlar. *J Clinımmunol* **33,** 271–279 (2013). Https://Doi.Org/10.1007/S10875-012-9771-3

Tablo 12: Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect Of Non-Surgical Periodontal Therapy On Serum Levels Of TNF-A, IL-6 And C-Reactive Protein İn Periodontitis Subjects With Stable Coronary Heart Disease. Chin J Dent Res. 2013;16(2):145-151.

Tablo 13: Shimizu, T. , Kubota, T. , Iwasaki, M. , Morozumi, T. And Yoshie, H. (2016) Changes İn Biomarkers After Initial Periodontal Treatment İn Gingival Crevicular Fluid From Patients With Chronic Periodontitis Presenting With Drug-Induced Gingival Overgrowth. *Open Journal Of Stomatology*, **6**, 64-72. Doi: 10.4236/Ojst.2016.62008.

Tablo 14: Dadaş F. Kronik Periodontitis Hastalarında Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Lanap Ve Ddlt Kullanımının Klinik, Biyokimyasal Ve Radyografik Parametreler Üzerine Etkileri

Tablo 15: Rabelo, M. De S., Gomes, G. H., Foz, A. M., Stadler, A. F., Cutler, C. W., Susin, C., & Romito, G. A. (2020). *Short-Term Effect Of Non-Surgical Periodontal Treatment On Local And Systemic Cytokine Levels: Role Of Hyperglycemia. Cytokine, 155360.* Doi:10.1016/J.Cyto.2020.155360