



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞ ETİ
OLUĞU SIVISI VE SERUM BİYOBELİRTEÇ
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Asena KADAYIF

DANIŞMAN

Prof. Dr. Burcu KARADUMAN

Kasım, 2025



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞ ETİ
OLUĞU SIVISI VE SERUM BİYOBELİRTEÇ
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Asena KADAYIF

DANIŞMAN
Prof. Dr. Burcu KARADUMAN

Kasım, 2025

Tez Onay Sayfası



BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Asena KADAYIF



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca akademik ve klinik tecrübesini benimle içtenlikle paylaşan, her zaman daha iyisini başarmam için beni cesaretlendiren, mesleki, akademik ve kişisel gelişimimde büyük katkıları bulunan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Burcu KARADUMAN'a,

Periodontolojiye olan ilgimi keşfetmemi sağlayan, mesleğime karşı merak ve sevgimi uyandıran; bilgi, vizyon ve ilhamıyla yolculuğuma yön veren değerli hocam Doç. Dr. Başak BIYIKOĞLU'na,

Teorik ve pratik gelişimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa Yılmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Ege Selman'a,

Doktora yolculuğumun ilk gününden itibaren yanımda olan, her anımı paylaştığım ve her zorluğun üstesinden birlikte geldiğim değerli arkadaşım, dostum Dt. Özge Elif Taşçı'ya,

Her zaman yanımda olan, sevgisi, sabrı ve fedakârlıklarıyla bana güç veren canım annem Zümrüt KADAYIF'a ve babam Hasan KADAYIF'a, desteğini daima hissettiren ablam Merve KAHRAMAN ve ikizim Yusuf Bozkurt KADAYIF'a,

En zor anlarımda elimden tutup bana güç veren, tüm huysuzluklarıma katlanıp sevgisiyle her şeyi daha kolay ve anlamlı kılan canım eşim Bora CAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, Biruni Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından Biruni-BAP-2021-01-07 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İç Kapak	-
Tez Onay Sayfası	-
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGE / SEMBOL ve KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
RESİM LİSTESİ	xiii
TÜRKÇE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	xiv
İNGİLİZCE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	4
2.2. Periodontal Sağlık	5
2.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis	6
2.4. Periodontitis	7
2.4.1. Periodontitis Evreleri	9
2.4.2. Periodontitis Dereceleri	10
2.5. Periodontal Hastalık Patogenezi	12
2.6. Adipoz Doku	14
2.7. Adiponektin	15
2.8. Kompleman C1q Tümör Nekroz Faktörü İlişkili Protein (CTRP)	16
2.8.1. CTRP-1	17
2.9. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)	18
2.10. İnterlökin-10 (IL-10)	19
2.11. Periodontal Hastalıklarda Teşhis Yöntemleri	20
2.11.1. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)	20
2.11.1.1. DOS Oluşum Teorileri	21
2.11.1.2. DOS Toplama Yöntemleri	21
2.11.1.3. DOS Hacminin Belirlenmesi	22

2.11.2. Serum	23
2.12. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi (COPT).....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Gücünün Hesaplanması	27
3.2. Hasta Seçimi.....	27
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	27
3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	28
3.5. Çalışma Planı	28
3.6. Periodontal Klinik Ölçümler	28
3.6.1. Tüm Ağız Plak Skoru (PS).....	30
3.6.2. Sondalama Derinliği (SD).....	30
3.6.3. Gingival Marjin Pozisyonu (GMP).....	30
3.6.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS).....	30
3.6.5. Sondalamada Kanama.....	30
3.6.6. Rezidüel Cep Yüzdesi.....	31
3.6.7. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	31
3.7. Örneklerin Toplanması.....	31
3.7.1. Diş Eti Oluğu Sıvısının Toplanması	31
3.7.2. Serum Örneklerinin Toplanması.....	32
3.8. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi.....	32
3.9. Biyokimyasal Analiz.....	33
3.9.1. DOS ve Serum Örneklerinin Hazırlanması ve CTRP-1, TNF- α ve IL-10 Seviyelerinin Belirlenmesi.....	33
3.10. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
4. BULGULAR	38
4.1. Demografik Veriler	38
4.2. Klinik Veriler	38
4.2.1. Çalışma gruplarına ait tüm ağız parametrelerinin başlangıç değerlerinin karşılaştırılması	40
4.2.2. Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerinin başlangıç değerlerinin karşılaştırılması	41
4.2.3. Çalışma gruplarına ait tüm ağız parametrelerinin COPT sonrası 3. ay değerlerinin karşılaştırılması.....	43
4.2.4. Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerinde COPT sonrası 3. ay değerlerinin	

karşılaştırılması	43
4.2.5. Çalışma gruplarına ait tüm ağız klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay değerlerinin grup içi karşılaştırılması.....	44
4.2.6. Çalışma gruplarına ait örnek toplanan bölgelerdeki klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay değerlerinin grup içi karşılaştırılması	46
4.2.7. Tüm ağız ve örnek bölgelerinin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay arasındaki klinik parametre değişimlerinin (Δ) gruplar arasında kıyaslanması	47
4.2.8. P grubundaki cep sayısı ve cep yüzdesi (%) değişkenlerinin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay değerlerinin kıyaslanması	48
4.3. Biyokimyasal Veriler	49
4.4. Korelasyonlar	54
4.4.1. Klinik veriler ve biyokimyasal verilerin başlangıç değerleri arasındaki ilişki	54
4.4.2. Klinik veriler ve biyokimyasal verilerin 3. ay değerleri arasındaki ilişki.....	57
4.5. Regresyon Analizi.....	60
4.6. Alıcı İşlem Karakteristik Analizi	63
4.6.1. Biyokimyasal verilerin periodontal sağlık ve gingivitis ayırt etme yetenekleri	63
4.6.2. Biyokimyasal verilerin periodontal sağlık ve periodontitis ayırt etme yetenekleri	66
4.6.3. Biyokimyasal verilerin gingivitis ve periodontitis ayırt etme yetenekleri.....	69
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	90
I. KAYNAKÇA	92
II. EKLER	92
Ek-1: Etik Kurul Onayı	118
Ek-2: Hastane İzin Belgesi.....	120
Ek-3: Gönüllü Olur Formu.....	122
Ek-4: Hasta Anamnez Formu.....	124
Ek-5: Periodontal İndeks Formu	125
III. İNTİHAL RAPORU	126

SİMGE / SEMBOL ve KISALTMALAR LİSTESİ

AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
AHE	Ağız Hijyen Eğitimi
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
COPT	Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi
CRP	C-Reaktif Protein
CTRP	Kompleman C1q Tümör Nekroz Faktörü İlişkili Protein
DOS	Diş Eti Oluğu Sıvısı
DOS _K	Diş Eti Oluğu Sıvısı Konsantrasyon
DOS _T	Diş Eti Oluğu Sıvısı Total
DPT	Destekleyici Periodontal Tedavi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EFP	Avrupa Periodontoloji Derneği
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorbent Analizi
Gİ	Gingival İndeks
GMP	Gingival Marjin Pozisyonu
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
ICC	Grup İçi Korelasyon Katsayısı
IFN- γ	İnterferon Gama
IL	İnterlökin
KAK	Klinik Ataşman Kaybı
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
KDa	Kilodalton
L	Litre
LPS	Lipopolisakkarit
mL	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
OPG	Osteoprotegerin
P	Periodontitis
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
pg	Pikogram

Pİ	Plak İndeksi
SD	Sondalama Derinliği
SK	Sondalamada Kanama
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
RANK	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligandı
RKK	Radyografik Kemik Kaybı
ROC	Receiver Operating Characteristic
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
TIMP	Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
TNF- α	Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
α	Alfa
β	Beta
μ L	Mikrolitre

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 2.1.	Periodontal hastalıkların sınıflandırılması (Caton et al., 2018).....	4
Tablo 2.2.	Klinik periodontal sağlığı etkileyen faktörler (Lang and Bartold., 2018). .	5
Tablo 2.3.	Periodontal sağlık ve dental plak kaynaklı gingivitisin tanı kriterleri (Chapple et al., 2018).	7
Tablo 2.4.	Periodontitisin evreleri (Tonetti et al., 2018).....	11
Tablo 2.5.	Periodontitisin dereceleri (Tonetti et al., 2018)	12
Tablo 3.1.	Çalışma Planı	29
Tablo 4.1.	Gruplara göre demografik verilerin kıyaslanması	38
Tablo 4.2.	Çalışma gruplarına ait tüm ağız başlangıç parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.3.	Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerinin başlangıç parametrelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.4.	Çalışma gruplarının COPT sonrası 3. ay tüm ağız parametrelerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.5.	Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerinin COPT sonrası 3. ay klinik parametrelerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.6.	Tüm ağız klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay karşılaştırılması	45
Tablo 4.7.	Örnek bölgelerdeki klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay karşılaştırılması	46
Tablo 4.8.	Tüm ağız ve örnek bölgelerinin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay arasındaki klinik parametre değişimlerinin (Δ) gruplar arasında kıyaslanması	47
Tablo 4.9.	P grubundaki cep sayısı ve cep yüzdesi (%) değişkenlerinin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay değerlerinin kıyaslanması	48
Tablo 4.10.	Çalışma gruplarının biyokimyasal verilerinin başlangıç, COPT sonrası 3. ay ve dönemler arasındaki değişimlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 4.11.	Tüm ağız başlangıç klinik ve serum biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	55
Tablo 4.12.	Örnek bölgelerinin başlangıç klinik ve DOS biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	56
Tablo 4.13.	Tüm ağız COPT sonrası klinik ve serum biyokimyasal parametrelerin	

korelasyonu	58
Tablo 4.14. Örnek bölgelerinin COPT sonrası klinik ve serum biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	59
Tablo 4.15. Biyokimyasal parametrelerin gingivitis ve periodontitis ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi	61
Tablo 4.16. Periodontal Sağlıklı ve Gingivitis Grubu İçin ROC Analizi	64
Tablo 4.17. Periodontal Sağlıklı ve Periodontitis Grubu İçin ROC Analizi	67
Tablo 4.18. Gingivitis ve Periodontitis Grubu İçin ROC Analizi	70



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 2.1.	Periodontitis patogenezi (Page and Kornman, 1997)	13
Şekil 2.2.	CTRP ailesinin yapısal organizasyonu (Schäffler et al., 2012).	17
Şekil 3.1.	Standart dilüsyonu işlemi a. CTRP-1 için standart dilüsyonu b. TNF- α için standart dilüsyonu c. IL-10 için standart dilüsyonu	35
Şekil 4.1.	Gingivitis grubuna ait DOS biyokimyasal parametrelerin ROC eğrileri A. DOS _K ve DOS _T ROC eğrisi, B. Serum ROC eğrisi	66
Şekil 4.2.	Periodontitis grubuna ait biyokimyasal parametrelerin ROC eğrileri A. DOS _K ve DOS _T ROC eğrisi, B. Serum ROC eğrisi.	69
Şekil 4.3.	Periodontitis grubuna ait biyokimyasal parametrelerin ROC eğrileri A. DOS _K ve DOS _T ROC eğrisi, B. Serum ROC eğrisi	72

RESİM LİSTESİ

Resim No	Resim Adı	Sayfa No
Resim 3.1.	DOS toplama örneği	32
Resim 3.2.	ELISA uygulaması a. Plakalar 37°C’de etüv cihazında inkübe edildi b. 60 dk sonunda kuyucukların yıkama solüsyonu ile yıkanması c. 350 µL stop solüsyonunun eklenmesi ile reaksiyon durdurulması d. Plakalardaki kuyucukların optik dansitesinin mikropalak okuyucuda ölçülmesi	36
Resim 4.1.	Grup S’ye ait temsili bir hastanın a. Başlangıç radyografik görüntüsü, b. Ağız içi klinik görüntüsü.....	39
Resim 4.2.	Grup G’ye ait temsili bir hastanın a. Başlangıç radyografik görüntüsü, b. Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, c. 3. ay ağız içi klinik görüntüsü.	39
Resim 4.3.	Grup P’ye ait temsili bir hastanın a. Başlangıç radyografik görüntüsü, b. Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, c. 3. ay ağız içi klinik görüntüsü.	40

TÜRKÇE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER

Kadayıf, A. (2025). Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Diş Eti Oluğu Sıvısı ve Serum Biyobelirteç Düzeylerine Etkisi. Doktora Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.

Bu klinik çalışmanın amacı, sistemik olarak sağlıklı, sigara içmeyen, periodontal olarak sağlıklı (S), gingivitis (G) ve evre III derece B periodontitis (P) tanılı bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin (COPT) ardından diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve serumdaki kompleman C1q tümör nekroz faktörü ilişkili protein-1 (CTRP-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin (IL)-10 düzeylerindeki değişimleri değerlendirmek ve bu biyobelirteçlerin periodontal hastalıkların tanısındaki ayırt edici gücünü belirlemektir. Çalışmaya 69 birey dâhil edildi (S: n=25, G: n=23, P: n=25). Tüm katılımcılarda başlangıç ve COPT sonrası dönemde periodontal klinik parametreler (plak skoru, sondalama derinliği, klinik ataşman seviyesi, sondalamada kanama ve gingival marjin pozisyonu) ölçülmüş; DOS ve serum örneklerinde CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeyleri enzime bağlı immünosorbent analizi (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Bulgular, COPT sonrası tüm gruplarda klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu ve özellikle DOS düzeylerindeki CTRP-1, TNF- α ve IL-10'un periodontal sağlık ve hastalık gruplarını ayırt etmede yüksek tanısal doğruluk gösterdiğini ortaya koymuştur. ROC analizinde DOS TNF- α ve IL-10'un mükemmel ayırt edicilik sağladığı, CTRP-1'in ise yüksek doğrulukla periodontitisin tanımlanmasında rol oynadığı belirlenmiştir. Serum düzeylerinde ise ayırt edicilik sınırlı kalmıştır. Ayrıca DOS biyobelirteç düzeyleri ile periodontal enflamasyon göstergeleri arasında güçlü korelasyonlar bulunmuştur. Bu sonuçlar, CTRP-1, TNF- α ve IL-10'un DOS düzeylerinin periodontal hastalıkların tanısında ve tedavi yanıtının izlenmesinde klinik olarak değerli biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Adipokin; Biyobelirteç; Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi; CTRP-1; Diş Eti Oluğu Sıvısı; Gingivitis; Periodontal Sağlık; Periodontitis; Serum.

İNGİLİZCE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER

Kadayıf, A. (2025). Effect of Non-surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid and Serum Biomarker Levels. PhD Thesis, Biruni University Graduate Education Institute, Istanbul.

The aim of this clinical study was to evaluate the changes in complement C1q tumor necrosis factor-related protein 1 (CTRP-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-10 (IL-10) levels in gingival crevicular fluid (GCF) and serum following non-surgical periodontal therapy (NSPT) in systemically healthy, non-smoking, periodontally healthy individuals (S), individuals with gingivitis (G), and stage III grade B periodontitis (P), and to determine the discriminatory power of these biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. Sixty-nine subjects were included in the study (S: n=25, G: n=23, P: n=25). Periodontal clinical parameters (plaque score, probing depth, clinical attachment level, gingival recession, and bleeding on probing) were measured in all participants at baseline and after NSPT. CTRP-1, TNF- α , and IL-10 levels were analyzed in GCF and serum samples by ELISA. Findings revealed improvements in periodontal clinical parameters in all groups after NSPT. Notably, GCF levels of CTRP-1, TNF- α , and IL-10 demonstrated high diagnostic accuracy in distinguishing between periodontal health and disease groups. ROC analysis revealed excellent discrimination by GCF TNF- α and IL-10, while CTRP-1 showed high accuracy in identifying periodontitis. The discriminatory power of these biomarkers was limited in serum samples. Furthermore, strong correlations were found between GCF biomarker levels and indicators of periodontal inflammation. These results suggest that GCF levels of CTRP-1, TNF- α , and IL-10 may serve as clinically valuable biomarkers in the diagnosis of periodontal disease and in monitoring treatment response.

Key words: Adipokine; Biomarker; CTRP-1; Gingival Crevicular Fluid; Gingivitis; Non-Surgical Periodontal Therapy; Periodontal Health; Periodontitis; Serum.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalıklar; dişleri destekleyen dokuları etkileyen, kronik ve multifaktöriyel enflamatuvar hastalıklar olup, erişkin nüfusun büyük bir kısmında görülmektedir (Graves et al., 2011; Caton et al., 2018). Hastalığın temel nedeni, mikrobiyal dental plağın neden olduğu mikrobiyal disbiyozistir. Ancak hastalığın ilerleyişi yalnızca mikrobiyal faktörlerle sınırlı kalmaz; konağın immün yanıtı, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve sistemik durumlar da belirleyici unsurlar arasında yer almaktadır (Kinane et al., 2017).

Gingivitis; diş etiyle sınırlı, mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılmasıyla gerileyen ve ataşman kaybının görülmediği enflamatuvar bir hastalıktır (Murakami et al., 2018). Enflamasyon devam ettiği ve/veya kontrol altına alınmadığında, ataşman kaybı ile birlikte alveoler kemik yıkımı gelişebilmektedir (Trombelli et al., 2018). Bu nedenle gingivitis, periodontitisin başlangıcı açısından kritik bir ön koşul olarak kabul edilmektedir.

Periodontitis; periodontal cep oluşumu, klinik ataşman kaybı ve bağ doku ile alveolar kemik yıkımıyla karakterizedir ve tedavi edilmediğinde diş kaybına yol açabilmektedir (Papapanou et al., 2018). Günümüzde periodontitisin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi sistemik hastalıklarla olan ilişkisi yoğun şekilde araştırılmaktadır. Bu nedenle periodontal hastalıkların patogenezinde rol alan biyobelirteçlerin tespit edilmesi, hem erken tanı hem de tedavi takibi açısından önemlidir.

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), güçlü bir proenflamatuvar mediyatör olup doku yıkımı, osteoklast aktivasyonu ve periodontal dokulardaki immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Graves & Cochran, 2003). Hem sağlıklı bireylerde hem de periodontitisli hastalarda tükürük, serum ve diş eti oluğu sıvısında (DOS) saptanabilmektedir (Teles et al., 2009; Gomes et al., 2016). Periodontitiste artan TNF- α düzeyleri, periodontal doku yıkımı ile ilişkili bulunmuştur (Buduneli & Kinane, 2011).

İnterlökin (IL) -10 ise, anti-enflamatuvar özellikleriyle immün sistemi dengeleyerek aşırı enflamasyonu baskılamaktadır (Moore et al., 2001). Başlıca T ve B hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından eksprese edilmektedir (Gemmell et al., 1997). IL-10; IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve interferon-gama (IFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamaktadır (Zhang et al., 2014). Yapılan birçok çalışma IL-

10'un periodontal hastalıklarda anti-enflamatuar ve immün yanıtı baskılayıcı etkisini kanıtlamıştır (Goutoudi et al., 2004; Zhang et al., 2014).

Adipokinler, beyaz yağ dokusundan (adipoz doku) salınan ve enerji metabolizması ile immün sistem arasındaki etkileşimleri düzenleyen aktif proteinlerdir (Ouchi et al., 2011). Geçmişte, adipokinlerin rolünün glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi gibi metabolik aktivitelerle sınırlı olduğu düşünülse de, günümüzde immünoenflamatuar hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadıkları kabul edilmektedir (Checa-Ros et al., 2024). Adipokin sınıfına dahil olan adiponektin ile yapısal ve biyokimyasal benzerlikleri nedeniyle paralog olarak tanımlanan kompleman C1q/tümör nekroz faktörü ilişkili protein-1 (CTRP-1), enerji metabolizması, insülin duyarlılığı ve enflamatuar süreçlerin düzenlenmesinde etkili olup, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi sistemik durumlarla ilişkili bulunmuştur (Kim et al., 2006; Lu et al., 2016). CTRP-1'in TNF- α ve IL-6 gibi primer proenflamatuar sitokinlerin salınımını düzenlediği gösterilmiştir (Schäffler and Buechler, 2012; Zhang et al., 2023). Son çalışmalar ise, CTRP-1'nin hem proenflamatuar hem de anti-enflamatuar yolları dengeleyen immünomodülatör olabileceğini göstermektedir (Schäffler et al., 2007).

Periodontal hastalıkların sebep olduğu enflamasyon; koroner kalp hastalığı, diyabet ve diğer sistemik hastalıkların riskini arttırmaktadır. Serum CTRP-1 seviyelerinin diyabet ve koroner arter hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Seldin et al., 2012; Pan et al., 2014; Lu et al., 2016). Bu sistemik hastalıkların periodontal hastalıklarla da çift yönlü ilişki içerisinde bulunması (Chapple et al., 2013; Schenkein et al., 2013), CTRP-1'in periodontal hastalık patogeneğinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bulgular dahilinde günümüze kadar CTRP-1 seviyeleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi doğrudan ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

Mevcut bilgiler doğrultusunda çalışmamızın temel amacı; periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve evre III derece B periodontitisli bireylerde, serum ve DOS örneklerindeki CTRP-1, IL-10 ve TNF- α seviyelerini karşılaştırmak, cerrahi olmayan periodontal tedavinin (COPT) klinik parametreler ve biyobelirteçler üzerindeki etkilerini incelemektir. Böylece CTRP-1'in periodontal hastalık teşhisinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olup olmadığı araştırılacaktır. Çalışmamızın sıfır hipotezi, COPT öncesi ve COPT sonrası çalışma

gruplarından elde edilecek serum ve DOS CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir fark olmayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

2017 yılında Avrupa Periodontoloji Derneği (EFP) ve Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından gerçekleştirilen Dünya Çalıştayı'nda, yeni Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflaması geliştirilmiştir. Bu sınıflamada, periodontal hastalıkları dört ana başlık altında toplanmıştır (Tablo 2.1.):

- 1) Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar,
- 2) Periodontitis,
- 3) Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar,
- 4) Peri-implant hastalıklar ve durumlar.

Tablo 2.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması (Caton et al., 2018).

Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	Periodontal Sağlık - Diş Eti Sağlığı
	Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis
	Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları
Periodontitis	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
	Periodontitis
	Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontitis
Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	Periodontal Desteleyici Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar
	Periodontal Apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar
	Mukongingival Deformiteler ve Durumlar
	Travmatik Oklüzal Kuvvetler
	Diş ve Protez ile İlişkili Faktörler
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar	Peri-implant Sağlık
	Peri-implant Mukozitis
	Peri-implantitis
	Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.2. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık; sondalamada kanama (SK), ödem, eritem gibi enflamasyon belirtilerinin bulunmadığı, ayrıca kemik ve ataşman kaybının da olmadığı durumdur (Chapple et al., 2018). Fizyolojik kemik seviyesi, mine-sement sınırının 1.0-3.0 mm apikalinde gözlemlenmektedir. 2017 Dünya Çalıştayı'nda belirlenen sınıflamaya göre, periodonsiyumun yapısal ve klinik durumuna göre farklı periodontal sağlık durumları da tanımlanmıştır (Lang and Bartold, 2018):

- Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda klinik periodontal sağlık,
- Azalmış periodonsiyumda klinik periodontal sağlık:
 - **Stabil periodontitisli hasta:** Periodontitis tedavisi sonrası periodontal olarak stabil hale gelmiş ve kontrol altında olan hastalarda görülen diş eti sağlığıdır.
 - **Periodontitis olmayan hasta:** Periodontitis geçmişi olmayan, ancak diş eti çekilmesi veya kron boyu uzatma gibi cerrahi işlemler nedeniyle azalmış periodonsiyuma sahip hastalarda görülen diş eti sağlığıdır.

Klinik periodontal sağlığı etkileyen faktörler, mikrobiyal faktörler, konakla ilişkili faktörler ve çevresel faktörler olarak üç ana grupta toplanmaktadır (Tablo 2.2.). Bu faktörler, periodontal hastalıkların gelişimi ve tedavisi açısından da önemli rol oynamaktadır.

Tablo 2.2. Klinik periodontal sağlığı etkileyen faktörler (Lang and Bartold, 2018).

Mikrobiyal Faktörler	Konakla İlişkili Faktörler	Çevresel Faktörler
• Supragingival plak • Subgingival plak	• Lokal Predispozan Faktörler ○ Periodontal cep ○ Dental restorasyonlar ○ Kök anatomisi ○ Diş pozisyonu • Sistemik Modifiye Edici Faktörler ○ Konak savunma mekanizması ○ Sistemik sağlık ○ Genetik	• Sigara kullanımı • İlaç kullanımı • Stres • Beslenme

Başarıyla tedavi edilmiş ve stabil hale gelmiş periodontitis hastalarında periodontitisin tekrar gelişme riski yüksektir. Ancak, periodontitis geçmişi bulunmayan hastalarda, periodontitisin gelişme riski ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (Chapple et al., 2018).

2.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis

Gingivitis, mikrobiyal dental plağın birikimi sonucu gelişen geri dönüşümlü diş eti enflamasyonudur (Kinane et al., 2017, Trombelli et al., 2018). Diş etinde eritem, ödem, kanama, diş eti büyümesi ve hassasiyet, dental biyofilm kaynaklı gelişen gingivitisin yaygın klinik belirtileridir. Radyografik kemik veya klinik ataşman kaybı (KAK) gözlenmez (Murakami et al., 2018). Hastalar tarafından ağrı, ağız kokusu, yemek yemede zorluk ve diş etlerinde şiş ve kızarıklık görüntü de bildirilmiştir (Chapple et al., 2018). Gingivitis diş kaybına doğrudan neden olmaz, ancak tedavisi periodontitis gelişimini önlemede etkili bir adımdır (Tonetti et al., 2015). Yeni sınıflamaya göre diş eti hastalıkları ve durumları, dental biyofilm kaynaklı olmayan diş eti hastalıkları ve dental biyofilm kaynaklı gingivitis olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.1.).

Dental biyofilm kaynaklı olmayan diş eti lezyonları genellikle sistemik hastalıkların belirtisi olarak gelişmektedir ve yeni sınıflama sistemine göre, genetik ve gelişimsel bozukluklar, belirli enfeksiyonlar, enflamatuvar ve immün lezyonlar, reaktif süreçler, neoplazmlar, endokrin, beslenme ile ilişkili ve metabolik hastalıklar, travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar gibi etiyolojik faktörlere göre sınıflandırılmaktadır (Holmstrup et al., 2018).

Dental biyofilm kaynaklı gingivitis, sağlam bir periodonsiyumda veya azalmış periodonsiyumda ya da tedavi edilmiş periodontitis hastalarında gelişebilmekte ve 3 alt sınıfa ayrılmaktadır (Tablo 2.3.):

- Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda gingivitis,
- Periodontitis geçmişi olmayan hastada azalmış periodonsiyumda gingivitis,
- Tedavi edilmiş periodontitis hastasında azalmış periodonsiyumda gingivitis.

Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda gingivitis ve periodontitis geçmişi olmayan hastada azalmış periodonsiyumda gingivitis; tüm ağız SK $\geq 10\%$ ve sondalama derinliği (SD) ≤ 3 mm olarak tanımlanmıştır. Lokalize gingivitiste SK 10% -

%30, generalize gingivitiste ise SK >%30'dur. Tedavi edilmiş periodontitis hastasında azalmış periodonsiyumda diş eti enflamasyonu ise; SD ≤ 3 mm ve SK ≥ 10 olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2. 3. Periodontal sağlık ve dental plak kaynaklı gingivitisin tanı kriterleri (Chapple et al., 2018).

Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyum	Sağlık	Gingivitis
Ataşman kaybı	Yok	Yok
Sondalama derinliği	≤ 3 mm	≤ 3 mm
Sondalamada kanama	< 10	≥ 10
Radyografik kemik kaybı	Yok	Yok
Azalmış Periodonsiyum (Periodontitis geçmişi olmayan hastalar)		
Ataşman kaybı	Var	Var
Sondalama derinliği	≤ 3 mm	≤ 3 mm
Sondalamada kanama	< 10	≥ 10
Radyografik kemik kaybı	Olabilir	Olabilir
Azalmış Periodonsiyum (Tedavi edilmiş stabil periodontitisli hastalar)		
Ataşman kaybı	Var	Var
Sondalama derinliği	≤ 4 mm*	≤ 3 mm
Sondalamada kanama	< 10	≥ 10
Radyografik kemik kaybı	Var	Var

*Tedavi edilen ve stabil bir periodontitis hastasında klinik sağlık eşiği ≤ 4 mm olarak kabul edilmiştir.

2.4. Periodontitis

Periodontitis; dişleri destekleyen dokularda, dental biyofilm ile başlayan, ilerleyici yıkımla karakterize kronik enflamatuar bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde konak immün yanıtı ile mikrobiyal disbiyozis arasındaki bozulmuş denge önemli rol oynamaktadır. Bu süreç, periodontal ataşman kaybı, alveoler kemik rezorpsiyonu ve diş kaybıyla sonuçlanabilmektedir (Tonetti et al., 2018).

Periodontitis, küresel ölçekte en yaygın kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre yetişkin nüfusun yaklaşık %45-

50'sinde çeşitli derecelerde periodontitis görülmektedir; ileri formlarının prevalansı ise %10-15 civarındadır (Kassebaum et al., 2014). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre de periodontitis, diş kaybının başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Periodontitis prevalansının; yaşın ilerlemesi, sistemik hastalıkların varlığı, sigara kullanımı ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü gibi faktörlerle birlikte arttığı belirtilmektedir (Kassebaum et al., 2014; Nazir et al., 2020; Chen et al., 2021). Nazir et al. (2020), periodontal hastalığın küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu, prevalansın yaşla birlikte arttığını ve gelir düzeyine bağlı eşitsizlikler gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada, düşük gelirli ülkelerde diş taşı prevalansı daha yüksek bulunurken, yüksek gelirli ülkelerde daha derin periodontal ceplerin yaygın olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Chen et al. (2021) ise, şiddetli periodontitisin 2019 yılında yaklaşık 1.1 milyar kişiyi etkilediğini ortaya koymuştur. Artışın en önemli nedenleri arasında nüfus büyümesi ve yaşlanma bulunurken, son yıllarda yaşa özgü prevalans hızındaki yükseliş de dikkat çekmektedir. Bu bulgular, periodontitisin halen küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir.

1999 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflamasındaki agresif ve kronik periodontitisin hastalık nedenlerinin, klinik belirtilerinin ve patobiyolojilerinin benzer olması ve hastaların periodontal yıkım şiddetinin ve yaygınlığının belirlenememesi nedeniyle hastalıkların epidemiyoloji, etiyoloji ve patogenezi ile ilişkili bilgilerin güncellenmesi amacıyla 2017 Dünya Çalıştayı'nda, AAP ve EFP tarafından yapılan yeni sınıflamada, periodontitis üç ana başlık altında sınıflandırılmıştır (Caton et al., 2018; Tonetti et al., 2018):

- 1) Nekrotizan periodontal hastalıklar,
- 2) Sistemik hastalıkların belirtisi olarak ortaya çıkan periodontitis ve
- 3) Periodontitis.

Nekrotizan periodontal hastalıklar, ağrı, kanama ve interdental papillerde ülserasyon bulgularıyla karakterize periodontal hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Hastalıkların yaygınlık ve şiddeti; bireyin konak savunma mekanizması, sistemik ve lokal predispozan faktörler tarafından etkilenmektedir (Herrera et al., 2018).

Down Sendromu, Ehler-Danlos Sendromu, enflamatuar kemik iliği hastalıkları ve diyabet gibi çeşitli sistemik hastalıklar, ataşman kaybına ve kemik yıkımına neden olabilmektedir. Bu tür durumlar, periodontal enfeksiyona karşı immün yanıtını değiştirerek periodontal enflamasyonu doğrudan etkileyebilmekte veya periodontal

dokularda metabolik değişiklikler meydana getirebilmektedir. Güncel sınıflama sisteminde, bu gibi durumlar periodontal destekleyici dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar olarak sınıflandırılmıştır (Albandar et al., 2018).

Periodontitis tanı kriterleri, birbirine komşu olmayan dişlerde interdental KAK ≥ 2 mm olması ya da ≥ 2 dişte bukkal veya oral bölgede SD ≥ 3 mm ve KAK ≥ 3 mm olmasıdır. Travma sonucu diş eti çekilmesi, servikal bölgede çürük bulunması, malpozisyon veya 3. molar diş çekimine bağlı 2. molar dişin distalinde KAK, ve vertikal kök kırığı durumlarında meydana gelen KAK, periodontitis ile ilişkilendirilmemelidir (Tonetti et al., 2018).

2.4.1. Periodontitis Evreleri

Periodontitisin sınıflandırılmasında, hastalığın evresi de tanımlanmaktadır (Tablo 2.4.). Evre (I, II, III ve IV), periodontal hastalığın şiddetini ve karmaşıklığını belirlemektedir (Papapanou et al., 2018). Periodontitisin evrelendirilmesinde; KAK, radyografik kemik kaybı (RKK), furkasyon tutulumunun varlığı, kemik kaybının paterninin (vertikal veya horizontal) niteliği ve kaybedilen diş sayısı gibi parametreler temel alınmaktadır.

Evre I periodontitis, ataşman kaybının erken aşamasını ifade eder ve gingivitisten periodontitise geçişi temsil eder. En fazla kayıp olan bölgelerde interdental KAK 1-2 mm, maksimum SD ≤ 4 mm'dir. Horizontal kemik kaybı görülür, RKK koronal üçlüde ve %15'ten azdır. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı yoktur.

Evre II periodontitis, orta düzeyde veya yerleşik periodontitis olarak tanımlanır. En fazla kayıp olan bölgelerde interdental KAK 3-4 mm, maksimum SD ≤ 5 mm'dir. Horizontal kemik kaybı görülür ve RKK %15-33 arasındadır. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı yoktur.

Evre III periodontitis, şiddetli periodontitis olarak tanımlanır, en fazla kayıp olan bölgelerde interdental KAK ≥ 5 mm, maksimum SD ≥ 6 mm'dir. Orta ve apikal üçlüde kemik kaybı bulunurken, evre II periodontitise ek olarak; ≥ 3 mm vertikal kemik kaybı, sınıf II ya da III furkasyon tutulumu mevcuttur. Periodontal hastalığa bağlı en fazla dört diş kaybı görülür.

Evre IV periodontitis, ileri düzey periodontitis olarak adlandırılır. En fazla kaybın yaşandığı bölgelerde interdental KAK ≥ 5 mm ve maksimum SD ≥ 6 mm'dir . Orta ve apikal bölgelerde kemik kaybı gözlenirken, evre III'e ek olarak çiğneme disfonksiyonu, sekonder oklüzal travma, ileri derece kret defektleri, posterior diş

kaybına bağılı kapanış bozuklukları, dişlerde malpozisyon ve ağızda 20'den az diş varlığı görülebilir. Periodontal hastalığa bağılı diş kaybı ≥ 5 'tir. Evreye ek olarak periodontal hastalığın yaygınlığı lokalize ($\leq 30\%$), generalize ($> 30\%$) ya da molar/keser tutulumu olarak tanımlanır.

2.4.2. Periodontitis Dereceleri

Periodontitisin derecelendirilmesi, hastalığın ilerleme hızını yansıtan bir sınıflandırmadır. Buna göre derece A yavaş seyirli, derece B orta düzeyde ilerleyen ve derece C hızlı ilerleyen olguları tanımlamaktadır (Tablo 2.5.). Değerlendirme yapılırken uzun dönem takiplerle elde edilen direkt kanıtlar; kemik kaybı yüzdesi/yaş oranı; fenotipik özellikler gibi indirekt kanıtlar; ayrıca sigara kullanımı, diyabet varlığı ve bireyin enflamatuvar yük düzeyi gibi derecelendirmeyi etkileyen risk faktörleri dikkate alınmaktadır.

- Derece A, yavaş ilerleyen periodontitis olarak tanımlanır, beş yıllık takiplerde ataşman veya kemik kaybı yoktur. Kemik kaybı yüzdesi ile yaş oranı < 0.25 'tir. Yoğun plak miktarına oranla doku yıkımı düşük seviyededir. Sigara kullanımı veya diyabet gibi risk faktörleri mevcut değildir.
- Derece B, orta hızda ilerleyen periodontitis olarak tanımlanır, beş yıllık takiplerde ataşman veya kemik kaybı > 2 mm'dir. Kemik kaybı yüzdesi ile yaş oranı 0.25-1.0 arasındadır ve bu kayıp çoğunlukla plak miktarıyla orantılıdır. Günlük sigara tüketimi 10 adetten azdır ve glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesi ≥ 7.0 'den düşük ve kontrol altındadır.
- Derece C, hızlı ilerleyen periodontitis olarak tanımlanır. Beş yıllık takiplerde ataşman veya kemik kaybı ≥ 2 mm'dir. Kemik kaybı yüzdesi ile yaş oranı > 1.0 ve plak birikimine orantısız düzeyde fazla kemik kaybı bulunur. Günlük sigara tüketimi ≥ 10 adet ve HbA1c seviyesi ≥ 7.0 'dır (Tonetti et al., 2018).

Derecelendirme sistemi, ilave risk faktörlerinin varlığında değişiklik gösterebilmektedir (Tonetti et al., 2018). Periodontitisin A veya B derecesine sahip hastalar, sigara kullanımı ve diyabet gibi risk faktörlerinin varlığı halinde daha yüksek ilerleme riski taşıdıkları kabul edilerek üst derecelere yeniden sınıflandırılabilir.

Tablo 2. 4. Periodontitisin evreleri (Tonetti et al., 2018)

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hastalığın Şiddeti	İnterdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlüde (<%15)	Koronal üçlüde (%15 - %33)	Orta veya apikal üçlüde	Orta veya apikal üçlüde
	Periodontitis nedenli diş kaybı	Yok	Yok	≤4 diş	≥5 diş
Hastalığın Karmaşıklığı	Lokal özellikler	Maks. SD ≤4 mm Horizontal kemik kaybı	Maks. SD ≤5mm Horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak; Maks. SD ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3mm Sınıf II ya da III furkasyon defekti Orta derece kret defekti	Maks. SD ≥6 mm Evre III'e ek olarak; Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma İleri derece kret defekti <20 diş sayısı
Hastalığın Yaygınlığı	Lokalize ≤%30 (etkilenen diş sayısı) Generalize >%30 (etkilenen diş sayısı) Molar/ keser tutulumu				

KAK: Klinik ataşman kaybı, Maks: Maksimum, SD: Sondalama derinliği.

Tablo 2. 5. Periodontitisin dereceleri (Tonetti et al., 2018)

Periodontitis Dereceleri			Derece A	Derece B	Derece C
Birincil Kriterler	Direkt Kanıt	KAK	5 yılda kemik kaybı yok	5 yılda <2 mm kemik kaybı	5 yılda ≥2 mm kemik kaybı
	İndirekt Kanıt	% Kemik kaybı/Yaş	<0.25	0.25-1	>1.0
		Vaka fenotipi	Şiddetli biyofilm miktarına oranla düşük yıkım	Şiddetli biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Şiddetli biyofilm miktarına oranla yüksek yıkım
Dereceyi modifiye eden durumlar	Risk faktörleri	Sigara	Yok	Günde <10 adet	Günde ≥10 adet
		Diyabet	Yok	HbA1C <%7.0	HbA1C ≥%7.0
Periodontitisin sistemik etkisi	Enflamatuvar durum	CRP	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	KAK/kemik kaybı indikatörleri	Tükürük, DOS, Serum	?	?	?

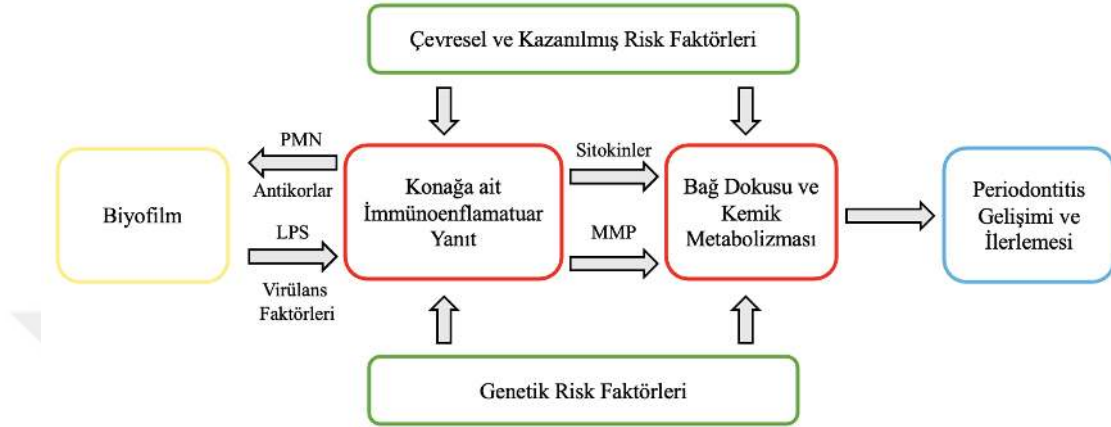
CRP: C-reaktif protein, DOS: Diş eti oluğu sıvısı, HbA1C: Glikolize hemoglobin, KAK: Klinik ataşman kaybı, L: litre, mg: miligram, mm: milimetre.

2.5. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontitis, periodonsiyumun ilerleyen enflamatuvar yıkımı ile tanımlanan, dental biyofilmle ilişkili kronik multifaktöriyel bir hastalıktır. Mikrobiyal dengenin bozulması sonucu; periodontal cebe komşu bağ dokuda immün hücreler aktive olur ve kolajen lifler parçalanır, birleşim epiteli apikale yer değiştirir ve alveoler kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir (Kinane et al., 2017; Caton et al., 2018; Graves et al., 2011).

Mikrobiyal dental plak primer etken olarak kabul edilmişse de, çevresel faktörler, sistemik durumlar ve konak yanıtı gibi birçok değişkenin de periodontal patogeneizde rol oynadığı bilinmektedir (Page and Kornman, 1997). Şekil 2.1.'de

periodontitisin gelişim sürecinde etkili olan risk faktörleri ile konağa ait etkenler gösterilmektedir. Genetik yatkınlık, diyabet, sigara kullanımı, stres ve ağız hijyen alışkanlıkları gibi unsurlar hastalığın seyrini ve şiddetini belirleyen başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (Kinane et al., 2006; Meyle et al., 2015).



PMNL: Polimorfonükleer lökosit, LPS: Lipopolisakkarit, MMP: Matriks-metalloproteinaz.

Şekil 2. 1. Periodontitis Patogenezi (Page and Kornman, 1997).

Periodontal sağlığın korunmasında konak yanıtı ile mikrobiyal flora arasında dinamik bir denge söz konusudur. Mikrobiyal disbiyozis sonucu, periodontal dokuların florası aerobik gram-pozitif türlerden, daha patojenik olan gram-negatif anaeroblara kayar. Özellikle geç kolonize olan kırmızı kompleks bakteriler olarak tanımlanan *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola*, periodontal yıkımın şiddetiyle güçlü şekilde ilişkilidir (Socransky et al., 1998). Periodontal patojenlerin; lipopolisakkarit (LPS), bakteri enzimleri ve toksinleri, konak dokuya invazyon, bakteri DNA'ları ve fimbrialar gibi virülans faktörleri konak dokularına zarar vererek enflamatuvar süreci başlatmaktadır (Madianos et al., 2005).

İmmün yanıtın erken safhasında, epitel hücreleri ve nötrofiller gibi doğal bağışıklık hücreleri enflamasyonun kontrolü için devreye girer. Bu dönem, periodontal hastalıkların başlangıç evresi olan gingivitisini temsil etmektedir. Ancak patojen yükün artmasıyla bu ilk savunma hattı yetersiz kalır. Bakteriyel ürünler, epitelyal bariyer bütünlüğünü bozarak fibroblastların, makrofajların ve dendritik hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Bu hücrelerden salınan interlökin (IL)-1 Beta (IL-1 β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), IL-6 ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi mediyatörler;

kolajen yıkımını indükleyen matriks metalloproteinazları (MMP) aktive ederken, aynı zamanda osteoklastogenezisi de başlatır (Graves et al., 2008; Takayanagi, 2005).

Enflamatuar cevabın ilerlemesiyle, birleşim epitelinin koronal kısmı kök yüzeyinden ayrılır ve epitelin apikal migrasyonu ile periodontal cep oluşur. Bu durum, lokal doku yapısının bozulmasına ek olarak, konak savunmasının kontrolsüz enflamatuar tepkisiyle daha da derinleşir. Nötrofillerin fagositoz sonrası gerçekleştirdiği degranülasyon, çevre dokularda yıkıcı etki gösteren oksidatif ürünlerin salınımına neden olmaktadır (Van Dyke and Serhan, 2003; Ohlrich et al., 2009).

İlerlemiş lezyonlarda, periodontal bağ dokuda B ve T lenfositler baskın hale gelir ve bağışıklık sistemi aracılığıyla oluşan kronik enflamasyon osteoklast aktivasyonunu artırır. Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B (RANK)/Reseptör aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligandı (RANKL)/Osteoprotegerin (OPG) dengesinde RANKL lehine gelişen değişim, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu hızlandırır. Bu süreçte osteoblastların aktivitesinin baskılanması da yeni kemik oluşumunu engelleyerek rezorpsiyonu ilerletmektedir (Takayanagi, 2005; Bartold and Van Dyke, 2013).

Periodontitisin ilerlemesinde, sadece bağışıklık hücreleri değil; diş eti hücreleri de rol oynamaktadır. Gingival fibroblastlar, endotelyal hücreler ve periodontal ligament hücreleri; proenflamatuar sitokinler, kemokinler ve prostaglandinler üreterek hem enflamasyonun hem de doku yıkımının ilerlemesine neden olmaktadır (Yucel-Lindberg and Bage, 2013). Dolayısıyla periodontal hastalıklarda gözlenen doku hasarı, yalnızca bakteriyel invazyonun değil, aynı zamanda konak immün sisteminin dengesiz ve yıkıcı yanıtının da bir sonucudur.

2.6. Adipoz Doku

Adipoz dokunun başlıca görevi enerji depolama ve termogenez olarak kabul edilmiş olsa da günümüzde adipoz kaynaklı hormonların salgılandığı en büyük endokrin organ olarak tanımlanmaktadır (Trayhurn and Beattie, 2001; Coelho et al., 2013).

Adipoz doku, mezodermal kökenli multipotent kök hücrelerinden türetilen preadipositleri içermektedir ve otokrin, parakrin ve endokrin düzeyde etkili olan, adipokin olarak adlandırılan çeşitli biyoaktif moleküller salgılamaktadır (Coelho et al., 2013). Adipokinler, molekül yapıları ve işlevleri açısından çeşitlilik gösterir ve

bağışıklık sistemi, kan basıncı homeostazı, glikoz ve lipid metabolizması, enerji ve metabolik homeostaz gibi birçok biyolojik süreçte rol oynamaktadırlar (Trayhurn, 2005; Trayhurn and Wood, 2004; Tiaka et al., 2011). Adipoz dokuyu oluşturan temel hücreler olan adipositlerden salgılanan bazı adipokinler;

- **Klasik Sitokinler:** TNF- α , IL-6 ve IL-8,
- **Hormon Benzeri Proteinler:** Adiponektin, Leptin, Rezistin, Visfatin,
- **Büyüme Faktörleri:** Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β),
- **Vasküler Hemostaz Proteinleri:** Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1),
- **Kan Basıncı Düzenleyicileri:** Anjiyotensinojen,
- **Anjiyogenez:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF),
- **Akut Faz ve Stres Yanıtı Proteinleri:** C-Reaktif protein (CRP) olarak tanımlanmaktadır (Clemente Suárez et al., 2023; Zhang et al., 2023).

2.7. Adiponektin

Adiponektin, adipoz dokudan sentezlenen 30 kDa molekül büyüklüğünde bir adipokindir. Anti-enflamatuar, anti-diyabetik ve anti-aterojenik özelliklere sahiptir (Seldin et al., 2014). Yapılan çalışmalar, adiponektinlerin sistemik enflamatuar hastalıklar ve metabolik hastalıklar üzerinde anti-enflamatuar etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Wang et al., 2021). Adiponektinler, makrofajların fagositik etkilerini engellediği ve TNF- α ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımı inhibe ettiği gösterilmiştir (Wulster et al., 2004; El Husseny et al., 2017; Wang et al., 2021).

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, adipoz doku kaynaklı bir hormon olan adiponektin ve periodontitis arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Adiponektin reseptörleri, oral epitel hücrelerinde, diş eti fibroblastlarında, periodontal bağ doku hücrelerinde ve osteoblastlarda bulunmaktadır (Kraus et al., 2012; Iwayama et al., 2012). Periodontitisli hastaların periodontal dokularında adiponektin reseptörlerinin ekspresyonu sağlıklı bireylerin periodontal dokularına göre daha düşük bulunmuştur (Yamaguchi et al., 2010). Ayrıca diş eti oluğu sıvısı (DOS) adiponektin seviyelerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT) sonrasında arttığı ve adiponektinin anti-enflamatuar özellikte olduğu gösterilmiştir (Fairlin et al., 2021). Leptin, resistin, visfatin gibi adipoz doku kaynaklı diğer adipokinlerin de periodontal hastalık ile ilişkisi kanıtlanmıştır (Türer et al., 2016; Akram et al., 2017; Karthikeyan et al., 2021).

Akram et al. (2017) tarafından yapılan bir meta-analiz sonucuna göre; periodontal olarak sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında, periodontitis hastalarının serum ve DOS resistin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Türer et al. (2016) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise; serum ve DOS visfatin konsantrasyonunun, periodontitisli hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Serum resistin seviyelerinin periodontitis varlığında arttığı ve periodontitisin şiddetiyle pozitif korele olduğu gösterilmiştir (Furugen et al., 2008, Saito et al., 2008). Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireylerde COPT sonrası serum resistin seviyesinin düştüğü görülmüştür (Devanoorkar et al., 2012).

Son yıllarda yeni adipokinlerin tanımlanması, adipoz dokunun fonksiyonel çeşitliliğini daha da ortaya koymuştur. Özellikle adiponektin benzeri yapıya sahip kompleman C1q tümör nekroz faktörü ilişkili proteinler (CTRP) ailesi metabolizma ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Wang et al., 2017). Kemerin; hem metabolik regülasyonda hem de immün-enflamatuar süreçlerde rol oynarken (Bozaoglu et al., 2007; Goralski et al., 2007); omentin insülin duyarlılığını artırıcı ve anti-enflamatuar etkiler göstermektedir (Pan et al., 2010). Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4), olgun adipoz doku hücrelerinden salgılanmakta ve makrofajlarda proenflamatuar sitokin sekresyonunu uyarak adipoz dokudaki antijen sunan hücreleri aktive etmektedir (Florez-Cortez et al., 2022).

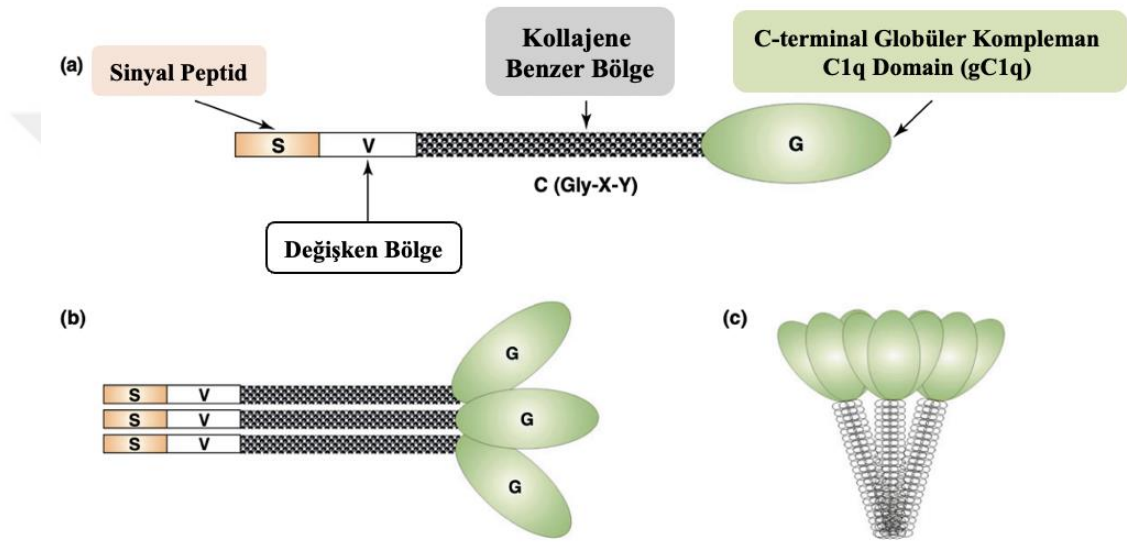
2.8. Kompleman C1q Tümör Nekroz Faktörü İlişkili Protein (CTRP)

Adiponektine benzeyen yapısı ve biyokimyasal özellikleri nedeniyle paralog olarak adlandırılan CTRP'ler, ilk kez 2004 yılında Wong et al. (2004) tarafından tanımlanmıştır. CTRP ailesi farklı işlevlere ve yapıya sahip 15 üyeden oluşmaktadır. CTRP'ler adiponektinler ile benzer olarak; N terminalde sinyal peptid, kısa değişken bölge, kolajene benzer bölge ve kompleman komponenti olan C1q ile homolog olan C-terminal globüler alandan oluşan 4 temel yapıdan oluşmaktadır (Şekil 2.2.).

CTRP'ler, obezite, hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gibi hastalıkların oluşturduğu kronik enflamasyon durumunda anti-enflamatuar özellik göstermektedirler (Wang et al., 2017). Bu nedenle CTRP'lerin birçok enflamatuar hastalıkta terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir. Adiponektinlerden 1-2 kat daha az dolaşımda bulunan CTRP'ler enzime bağlı immünosorbent analizi (ELISA) ile serumda tespit edilebilmektedirler (Wang et al., 2017).

2.8.1. CTRP-1

CTRP-1, 35 kDa molekül ağırlığında bir glikoprotein olup, belirli antikorların varlığında serumda tespit edilebilmektedir (Kim et al., 2006). Enflamasyonda, yağ ve glikoz metabolizmasında, vazodilatasyon gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır (Wong et al., 2004; Kim et al., 2006). Tip 2 diyabet, prediyabet, koroner arter hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve ateroskleroziste serum kan seviyelerinde CTRP-1'in arttığı gözlemlenmiştir (Seldin et al., 2012; Pan et al., 2014; Lu et al., 2016). Mevcut kanıtlar CTRP-1'in enflamasyonu düzenlediğine işaret etmektedir.



Şekil 2. 2. CTRP ailesinin yapısal organizasyonu (Schäffler et al., 2012).

(a) CTRP monomerik protein domain yapısı. S, N-terminal sinyal peptit; V, kısa değişken alan; C, kolajen domain kolajen üçlü (Gly-X-Y) yapı; G, C-terminal globüler alan (gC1q). (b) Monomerik CTRP proteinlerinin oluşturduğu homotrimerik CTRP protein yapısı. (c) Trimerik CTRP proteinleri, nonamerler (9 monomer) ve dodekamerler (12 monomer) gibi daha yüksek düzey üç boyutlu yapılar oluşturur.

Gram (-) bakterilerin hücre duvarlarında bulunan LPS'ler; TNF- α ve IL-1 β gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimini indüklemektedir (Yasuda et al., 2011). Kim et al. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, LPS'lerin; TNF- α ve IL-1 β üzerinden CTRP-1 üretimini uyardığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda CTRP-1'in metabolik bir hormon olduğu da bulunmuştur. CTRP-1'in anormal sentezinin; yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kaslarında insülin direncine neden olarak glikoz metabolizmasını değiştirdiği düşünülmektedir (Seldin et

al., 2014). Spesifik bir CTRP-1 reseptörü henüz tarif edilmemiştir, ancak hayvan çalışmaları CTRP-1 enjeksiyonunun kan glikoz seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (Seldin et al., 2014). Serum CTRP-1 konsantrasyonlarının sistemik sağlıklı bireylere göre tip II diyabetli bireylerde belirgin olarak daha yüksek olduğu ve serum CTRP-1 düzeylerinin insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tip II diyabetli hastalarda serum CTRP-1 seviyelerindeki bu yüksekliğin, bozulmuş glikoz metabolizmasına cevap olarak anti-enflamatuar etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Pan et al., 2014).

Adiponektin ve benzeri diğer adipoz doku kaynaklı hormonların periodontal hastalık ile ilişkisi doğrulanmıştır. CTRP-1'in gerek diyabet gerek aterosklerozla olan ilişkisi ve bu iki hastalığın da periodontal hastalıklarla olan çift yönlü ilişkisi sebebiyle CTRP-1 ile periodontal hastalık arasında da ilişki olabileceği hipotezi akla gelmektedir.

Diyabet ve periodontal hastalıklar; kronik ve multifaktöriyel hastalıklardır. Yapılan çalışmalar diyabetin periodontitis için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Mealey et al., 2003; Chapple et al., 2013). Tip II diyabetik hastalarda periodontitis gelişme riski diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında üç kat daha fazladır (Shlossman et al., 1990; Emrich et al., 1991).

Tip II diyabet ile benzer şekilde, CTRP-1 seviyelerinin ateroskleroza sahip hastalarda da arttığı çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Lu et al., 2016). Periodontal plak ve aterom plakların yapısı birbirine benzemektedir (Seymour et al., 2007). Schenkein et al. (2013) periodontal plak ile benzer olarak ateromplaklarda da periodontal patojenler olan *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Tannerella forsythia* tespit etmişlerdir. Bu durum; iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan olası mekanizmalardandır.

2.9. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)

TNF- α ; monositler, polimorfonükleer lökositler (PMNL), diş eti ve periodontal ligament fibroblastları, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilen proenflamatuar etkili bir sitokindir (Graves ve Cochran, 2003). Gram-negatif anaerobik bakterilerin hücre duvarından salgılanan LPS, konak hücrelerini uyarak periodontal doku tahribatına yol açan proteolitik enzimlerin yanı sıra TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımını da indüklemektedir (Kinane et al., 2011; Yasuda et al., 2011).

TNF- α 'nın sentezi, ikincil mediyatörleri de uyararak; enflamatuvar yanıtın artmasına, periodontal fibroblastları aktive ederek kolejenaz ve MMP üretimini artması ile yumuşak doku hasarına (Meikle et al., 1989) ve RANKL ekspresyonu ile osteoklastları uyararak kemik rezorpsiyonuna yol açmaktadır (Bertolini et al., 1986; Graves and Cochran, 2003).

TNF- α , periodontitis patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. TNF- α 'nın artmış konsantrasyonu periodontitiste doku yıkımı ile korelasyon göstermektedir (Rossomando et al., 1993; Meyle and Chapple, 2015). Periodontitisli bireylerin tükürük ve DOS TNF- α konsantrasyonunun, gingivitisli ve periodontal sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Rossomando et al., 1990; Graves and Cochran, 2003; Afacan et al., 2019). COPT'nin serum TNF- α seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda, serum TNF- α seviyelerinin azaldığı bildirilmiş olsa da (Saraswathi et al., 2020; Medara et al., 2020) anlamlı bir değişim olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Teles et al., 2009).

Tutuş et al. (2025), periodontal sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli hastalarda TNF- α düzeylerini DOS, tükürük ve serumda karşılaştırmıştır. Çalışmada tüm biyolojik sıvılarda TNF- α seviyeleri periodontal sağlık grubuna göre gingivitis grubunda, gingivitis grubuna göre ise periodontitis grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, TNF- α 'nın periodontal enflamasyon şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğunu ve hastalık progresyonunun biyokimyasal göstergesi olabileceğini göstermektedir (Tutuş et al., 2025).

2.10. İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10, T lenfositler, monositler, keratonositler ve aktive edilmiş B-lenfositler tarafından salgılanan, proenflamatuvar yanıtı düzenleyerek baskılayan ve enflamasyonun çözülmesini destekleyen anti-enflamatuvar özellikli bir sitokindir (Cicek Ari et al., 2016; Saraiva et al., 2010). IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek enflamatuvar yanıtı modüle etmektedir (Cassatella et al., 1993; Mosser and Zhang, 2008). IL-10, MMP'lerin salınımını baskılamakta ve makrofajlardan matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP) üretimini artırarak doku yıkımını önlenmektedir (Lacraz et al., 1995). Bununla beraber, RANKL ekspresyonunu azaltarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmekte ve osteoblastik kemik oluşumunu düzenleyerek kemik homeostazında kritik bir rol oynamaktadır (Zhang et al., 2014; Wang et al., 2017).

IL-10, periodontal hastalıklarda enflamasyonu kontrol altına alarak immün yanıt üzerinde düzenleyici ve baskılayıcı etki göstermektedir. Periodontal sağlıklı ve hastalıklı bölgelerde, serum, tükürük, doku örnekleri veya DOS'ta tespit edilebilmektedir. Kronik periodontitisli hastaların serum, DOS veya doku örneklerinde, IL-10 düzeylerinin periodontal olarak sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Górska et al., 2003; Escalona et al., 2016).

Gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde periodontitisli bireylere göre serum IL-10 seviyelerinin daha yüksek olduğu, gingivitis ve sağlıklı hastalarda arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Passoja et al., 2010). Periodontitisli ve sağlıklı hastalarda DOS IL-10 seviyelerini karşılaştıran başka bir çalışmada ise, DOS IL-10 seviyesi periodontitisli hastalarda daha fazla bulunmuştur (Cebesoy et al., 2024).

IL-10 seviyelerinin COPT'den sonra arttığını gösteren çalışmalar (Gamonal et al., 2000; Del Peloso Ribeiro et al., 2008; Chatzopoulos et al., 2017; Yılmaz et al., 2023) bulunmakla beraber, tedavi sonrası anlamlı fark tespit etmeyen çalışmalar da (Goutoudi et al., 2004; Toker et al., 2008; Cebesoy et al., 2024) mevcuttur.

2.11. Periodontal Hastalıklarda Teşhis Yöntemleri

Periodontitis vakalarının erken ve doğru belirlenebilmesi, fonksiyonel ve estetik kayıpların önüne geçilmesi açısından kritiktir. Tanı sürecinde sıklıkla SD, SK, süpürasyon varlığı ve marjinal kemik kaybı gibi klinik ve radyografik göstergeler birlikte değerlendirilmektedir (Heitz-Mayfield, 2008). Ancak bu parametrelerin çoğu mevcut hastalık aktivitesini tam olarak yansıtmamaktadır (Buduneli and Kinane, 2011). Aktif periodontal lezyonların belirlenebilmesi için periodontal dokularda ve ağız içi biyolojik sıvılarda ölçülen biyobelirteç düzeyleri tanıya katkı sağlayabilmektedir. Bu nedenle sağlık ile hastalık durumlarını ayırt edebilmek ve hastalığın prognozunu öngörebilmek amacıyla yeni tanısal biyobelirteçler önem arz etmektedir (Buduneli and Kinane, 2011; Li and Wang, 2014). Periodontal hastalıklarla ilişkili biyobelirteçler; diş eti dokusu, serum, DOS ve tükürükte tespit edilebilmektedir.

2.11.1. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS, Brill and Krasse (1958) tarafından hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar ile tanımlanan serum kaynaklı biyolojik bir sıvıdır. DOS, kaynağını diş eti

kapillerinden alır ve birleşim epitelinden sızarak diş eti oluşuna ulaşır (AlRowis et al., 2014). DOS, sağlıklı diş etinde transüda olarak az miktarda bulunurken mekanik, kimyasal veya bakteriyel uyaranlar sonucu hacmi artar ve kompozisyonu değişir. DOS akış hızı; periodontal enflamasyon varlığında artmakta ve DOS içeriği enflamatuvar eksüdaya dönüşmektedir (Barros et al., 2016).

DOS; sert yiyeceklerin tüketimi, diş fırçalama, diş eti masajı, ovülasyon, hamilelik ve kontraseptif kullanımı gibi faktörler sonucu da artmaktadır. Oklüzyon kaynaklı travma DOS akış hızını artırmaz. Sigara tüketimi DOS akışını geçici olarak arttırırsa da uzun vadede azalma gözlemlenir. DOS akış hızını etkileyen faktörler arasında günlük sirkadyen ritim ve periodontal tedavi de yer almaktadır (Bissada et al., 1967; Lindhe et al., 1968; Griffiths, 2003; Dutra et al., 2022).

DOS; sitokinler, proteinler, proteinazlar, fosfatazlar, elektrolitler, organik moleküller, spesifik antikorlar, bakteriyel ürünlere karşı üretilen antikorlar, bakteri ve konak kaynaklı enzimleri içeren kan, konak dokuları ve subgingival biyofilm kaynaklı moleküllerin birleşiminden oluşan karmaşık bir yapıdır (Barros et al., 2016).

2.11.1.1. DOS Oluşum Teorileri. Alfano (1974)'ya göre, iki farklı mekanizma ile DOS oluşmaktadır. Birinci teori, sağlıklı diş etinde de az miktarda subgingival plak bulunur ve yan ürünler oluşur. Bu ürünler fagositozla veya deskuame epitel hücrelerine tutunarak ortamdan uzaklaştırılır. Yan ürünlerin birikimi, bazal membranda ve hücreler arası alanlardaki ozmotik basıncı artırarak sıvı akışını başlatır. Diğer bir teori ise plak birikimine bağlı klasik enflamasyonun sonucu olarak iltihabi eksüdasyon başlamaktadır.

Pashley (1964)'e göre, DOS varlığı sıvının kapillerden dokuya geçişi ve diş eti lenfatikleri ile dokudan uzaklaştırılması arasındaki dengeye bağlıdır. Kapillerlerden sıvı üretimi, lenfatik geri alımdan fazla olduğunda, bu sıvı ya ödem olarak birikir ya da DOS olarak bölgeden uzaklaşmaktadır.

2.11.1.2. DOS Toplama Yöntemleri. DOS toplanırken kullanılabilecek birçok yöntem mevcuttur. Bu yöntemler:

- **Diş Eti Oluğu Yıkama Yöntemi:** Miktarı ve içeriği bilinen standart izotonik sıvı ile diş eti oluşu yıkanır ve mikropipet yardımıyla geri toplanır. Bir başka yöntemde ise yine miktarı ve içeriği bilinen bir sıvı ile diş eti oluşu sıvısı yıkanır ancak geri toplama hastalara özel tüplü akrilik plaklar ile yapılır (Cimasoni, 1974). Yöntemin

dezavantajı DOS hacmi ve içeriği kesin olarak tayin edilemeyebilir ve alt çenede alınacak örneklerde tükürük kontaminasyon riski yüksektir.

- **Kapiller Tüp Yöntemi:** Belirli çap ve uzunluktaki kalibre edilmiş tüpler diş eti oluşuna yerleştirilir ve diş eti oluşu yıkama yönteminin aksine DOS seyreltilmeden aspire edilerek toplanır (Salonen et al., 1991). DOS miktarının az olması nedeniyle toplanması için uzun zaman gerekmektedir ve kapiller tüp diş eti oluşuna travmatik etki yaratıp DOS hacminin doğru belirlenebilmesini zorlaştırabilmektedir.

- **Kağıt Şerit Yöntemi:** Bu yöntemde, diş eti oluşuna kağıt şeritler yerleştirilmektedir. Tekniğin uygulanması kolaydır ve bölgeye özgü inceleme yapılmasına olanak tanır. Kağıt şeridin konumuna göre 2 ayrı tekniği vardır.

Oluk dışı teknikte, kağıt şerit diş eti oluşuna paralel yerleştirilir. Travma riski az olsa da plak ve tükürük kontaminasyonu riski yüksektir (Lindhe et al., 1968).

Oluk içi teknik de kendi içinde ikiye ayrılmaktadır:

- Derin oluk içi yöntemde, kağıt şerit diş eti oluşunun tabanına direnç hissedilene kadar yerleştirilir.
- Sığ oluk içi yöntemde ise, kağıt şerit diş eti oluşunun girişine (yaklaşık 1 mm olacak şekilde) yerleştirilir (Loe and Holm-Pedersen, 1965).

Literatürde ideal DOS toplama süresi tanımlanmamıştır, ancak kan veya tükürük kontaminasyonu ve travma oluşturma riskini azaltmak için DOS'un 30 saniyede toplanması önerilmektedir (Nazar Majeed et al., 2016).

2.11.1.3. DOS Hacminin Belirlenmesi. DOS hacim ölçümü için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler;

- **Kağıt şeritlerde oluşan ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi;** yüzey alanı belirlenmiş kağıt şeritler ninhidrin (renkli boya) ile boyanarak ıslanmış yüzey alanı özel kalibre büyütmeleler kullanılarak incelenir (Griffiths, 2003). Hasta başında uygulama zordur, boyanan kağıt şeritler hesaplanacak hacmi etkileyebilir ve inceleme sırasında örneklerin buharlaşma riski yüksektir.

- **Kağıt şeritlerin tartılması;** standart boyutlardaki kağıt şeritler örnek alımından önce ve sonrasında hassas terazi ile tartılarak hacim hesaplanır. Bu süreçte de kağıt şeritlerdeki sıvının buharlaşma riski yüksektir (Güner ve Tüter, 2023).

- **Periotron cihazı kullanılması;** DOS hacmi elektriksel kapasitans değişimleri ile ölçülür. Kullanılmadan önce cihazın kalibre edilmesi gerekmektedir.

Kalibrasyon, belli hacimlerdeki sıvının kağıt şeritler ile cihaza okutulması sonucu kalibrasyon eğrisinin oluşturulması amaçlamaktadır (Griffiths, 2003). Bu sayede kağıt şeritlerdeki sıvı hacmi, Periotron skoru veya mikrolitre (μL) cinsinden hesaplanır. Teknik hızlıdır ve ölçüm sırasında DOS hacmini etkilemez. Periotron cihazının, 1.0 mL'den daha fazla hacimleri hesaplayamaması bu yöntemin dezavantajıdır.

DOS, non-invaziv yöntemler ile birden fazla bölgeden kolayca toplanabilen ve içeriğinde periodontal hastalıklardaki potansiyel biyobelirteçleri barındıran ağız içi tanı sıvısı olarak kullanılmaktadır (Barros et al., 2016).

2.11.2. Serum

Serum, kanın antikoagülan tüpler ile santrifüj edilmesiyle elde edilen pıhtılaşma faktörlerini içermeyen, hücresiz sarı sıvı kısmıdır. Serumun içinde; su, albümin, globulinler, lipoproteinler, aminoasitler, enzimler, hormonlar, iyonlar ve tuzlar gibi çeşitli bileşenler ile düşük molekül ağırlıklı maddeler yer almaktadır (Lima-Oliveira et al., 2018).

Periodontitiste etken patojen bakteriler, konak savunma mekanizmasını uyarak bakteri ürünleri ve enflamatuar araçlar üretir ve bu moleküller birleşim epitelini aşarak sistemik dolaşıma katılmakta ve düşük dereceli kronik enflamasyona yol açmaktadır (Kinane, 2001; Loss BG, 2005). Periodontal hastalığa sahip bireylerin serum örneklerinde yapılan çalışmalar, hastalık patogenezinde rol alan çeşitli enflamatuar belirteçlerin dolaşıma katıldığını göstermiştir. Serum, vücutta çok sayıda protein ve küçük molekülün taşıyıcısı olması nedeniyle tanısal açıdan büyük önem taşımaktadır. Günümüzde klinik testlerin önemli bir kısmı serum metabolitlerinin analizine dayanmaktadır (Zhang et al., 2012).

DOS'un aksine, serum biyobelirteçleri bölgesel değil sistemik düzeyde bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle periodontitisin tanı ve takibinde önemli bir potansiyel taşımaktadır (Stathopoulou et al., 2015). Ayrıca, periodontal hastalıkların tetiklediği sistemik enflamatuar yanıt ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde de yol göstericidir (D'Aiuto et al., 2004; Andreu et al., 2021).

2.12. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi (COPT)

COPT'nin amacı, periodontal dokulardaki enfeksiyonun kontrol altına alınması, periodontal dokuların uzun dönemde stabilitesinin sağlanması ve oluşabilecek ataşman kaybının önlenmesi için SD, SK değerlerinin ve süpürasyonun

azaltılmasıdır (Feres et al., 2012; Sanz et al., 2020).

EFP S3 Seviye Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre cerrahi olmayan periodontal tedavi 3 basamaktan oluşmaktadır (Sanz et al., 2020):

- Tedavinin birinci basamağı; supragingival biyofilm ve plak kontrolünün sağlanması için davranış değişikliklerinin kazandırılmasını ve profesyonel mekanik plak temizliğinin yapılmasını içermektedir. Bu amaçla; ağız hijyeni eğitimi (AHE) verilmesi, plak tutulumunu arttıran çapraşıklık, diş eksiklikleri ve çürükler, hatalı restorasyon kenarları ve periodontal hastalıklarla ilişkili risk faktörleri (sigara kullanımı, diyabet gibi) değerlendirilmelidir (Sanz et al., 2020).
- Tedavinin ikinci basamağında ise; subgingival biyofilm ve diş taşlarının kaldırılması hedeflenmektedir (subgingival enstrümantasyon). Temel amaç, kök yüzeyindeki sert ve yumuşak eklentilerinin el aletleri ve/veya ultrasonik aletler ile kaldırılmasıyla artmış cep derinliklerinin ve enflamasyonunun azaltılmasıdır (Sanz et al., 2020; Suvan et al., 2020). Subgingival enstrümantasyona ek olarak fiziksel ve kimyasal ajanlar (Salvi et al., 2020), konak yanıtını yönlendiren lokal/sistemik ajanlar (Donos et al., 2019), lokal subgingival antimikrobiyaller (Herrera et al., 2020) ve sistemik antimikrobiyaller kullanılabilir (Teughels et al., 2020).
- Tedavinin üçüncü basamağı, birinci ve ikinci basamak tedavilere yeterli yanıt alınamayan bölgelerin (sondalama ile kanayan ve SD ≥ 4 mm olan veya SK görülmeyen ve SD ≥ 6 mm olan) tedavisini amaçlamaktadır (Sanz et al., 2020).

COPT sonrasında iyileşme süreci büyük oranda uzun bağlantı epiteli ile gerçekleşmektedir. Klinik ve histolojik çalışmalar, bu epitelin tedaviden sonraki ilk haftada oluşmaya başladığını ve yaklaşık 2 hafta içerisinde birleşim epitelinin yeniden şekillendiğini göstermektedir (Waerhaug, 1978). Bununla birlikte granülasyon dokusunun olgunlaşması ve kolajen liflerin yerini alması daha uzun zaman almaktadır; tam olgunlaşma ise 4-6 hafta civarında gözlenmektedir (Biagini et al., 1988; Kaldahl et al., 1988). Klinik olarak iyileşme; enflamatuvar hücre infiltrasyonunun azalması, DOS'ta azalma, ödem ve eritemin azalması ile tanımlanmaktadır (Newman et al., 2018). Periodontal ceplerin kapanması, yumuşak dokunun temizlenmiş kök yüzeyine yeniden tutunması ve marjinal dokuda çekilmeler iyileşme sürecinin tipik bulgularıdır (Badersten et al., 1981; Badersten et al., 1984).

COPT sonrası yeniden değerlendirme genellikle 4-6 hafta sonra yapılmakta ve bu sürede bağ dokusunun optimal iyileşme gösterdiği kabul edilmektedir. COPT'nin başarısı klinik parametrelerle değerlendirilmektedir. Literatürde COPT sonrası

periodontal ceplerde $SD \leq 4$ mm ve SK bulunmaması, cep kapanması olarak ifade edilmekte ve tedavi başarısındaki temel kriterler arasında yer almaktadır (Loos and Needleman, 2020; Sanz et al., 2020; Kinane et al., 2017; Tomasi et al., 2023). Orta derinlikteki cepler $SD=4-6$ mm ve derin cepler ise $SD > 6$ mm olarak tanımlanmaktadır (Suvan et al. 2020). COPT sonrası $SD \geq 5$ mm ve SK (+) olan bölgeler ise rezidüel cep olarak adlandırılmaktadır (Matulienė et al., 2008; Chapple et al., 2018; Loos and Needleman, 2020). Lang and Tonetti (2003), periodontal risk değerlendirmesinde rezidüel cep varlığının hastalık progresyonu için temel bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. COPT sonrası elde edilen klinik iyileşmenin sürdürülebilirliği düzenli destekleyici periodontal tedavi (DPT) uygulamalarına bağlıdır. Ancak tedavinin sonlanım noktalarına ($SD \leq 4$ mm ve SK (-) veya derin periodontal cep (≥ 6 mm) bulunmaması) ulaşamamışsa, tedavinin üçüncü aşamasına geçilmesi gerekmektedir. Bu aşama, ikinci basamak tedaviye yeterli yanıt vermeyen bölgelerde daha fazla subgingival enstrümantasyona erişim sağlamak veya periodontitisin karmaşık lezyonlarının (kemik içi defektler, furkasyon lezyonları) rejeneratif ya da rezektif cerrahi yaklaşımlarla tedavi edilmesini amaçlamaktadır (Sanz et al., 2020). Tedavi sonlanım hedefine ulaşılan hastalara ise DPT uygulanmalıdır. DPT'nin amacı periodonsiyumu, oklüzyonu ve estetiği uzun dönem sağlıklı şekilde korumaktır (Ramseier et al., 2019). Bu kapsamda supragingival ve subgingival mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması ve AHE tekrarlanması temel uygulamalar arasındadır. Periodontal hastalık öyküsü olan bireylere idame tedavi genellikle 2-6 ay aralıklarla uygulanmakta, seans aralıkları ise bireyin medikal geçmişi, sigara alışkanlığı, rezidüel cep varlığı ve ağız hijyeni gibi risk faktörleri dikkate alınarak belirlenmektedir (Sanz et al., 2015; Trombelli et al., 2015; Sanz et al., 2020).

Klinik ataşman seviyesi (KAS) ve SD gibi ölçütlerin yanı sıra, tükürük ve DOS'ta enflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin azalması da tedavinin etkinliğini destekleyen biyokimyasal göstergeler olarak bildirilmiştir (Dede et al., 2013; Keles Yucel et al., 2020). Bu nedenle COPT başarısının objektif olarak değerlendirilebilmesi için biyobelirteçlere yönelik araştırmalar önemini korumaktadır (Haririan et al., 2021).

Mevcut literatürden elde edilen veriler doğrultusunda çalışmamızın temel amacı; periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve evre III derece B periodontitisli bireylerde serum ve DOS CTRP-1, IL-10 ve TNF- α düzeylerini karşılaştırmak ve COPT'nin bu biyobelirteçler üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Bu sayede CTRP-1'in periodontal hastalıkların tanısında ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde

potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılacaktır. Çalışmamızın sıfır hipotezi, COPT öncesi ve COPT sonrası çalışma gruplarından elde edilecek serum ve DOS CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir fark olmayacağıdır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2023-Eylül 2024 tarihleri arasında Biruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran gönüllü katılımcılar dahil edildi. Çalışma, Biruni Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile etik açıdan onaylandı (Karar numarası: 2015-KAEK-79-23-07, karar tarihi: 27.09.2023) (Ek-1). Çalışma için Biruni Üniversitesi Diş Hastanesi'nden gerekli kurum izni alındı (Ek-2).

3.1. Çalışma Gücünün Hesaplanması

Toplam örneklem büyüklüğü, Cohen yöntemi kullanılarak 0.4 etki büyüklüğü, %90 güç ve .05 hata payı ile G-Power (Versiyon 3.1.9.2 Heinrich Heine University, Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak $n=63$ olarak hesaplandı. Bireylerin çalışmadan ayrılması veya devam edememesi durumları göz önüne alınarak $n=69$ (her bir grupta $n=23$) olarak belirlendi.

3.2. Hasta Seçimi

- **Periodontal Sağlıklı Grup (Grup S):** periodontal hastalık geçmişi olmayan ve anatomik olarak bozulmamış periodonsiyuma sahip, $SD \leq 3$ mm, $SK < \%10$, klinik ataşman ve radyolojik kemik kaybı olmayan bireyler bu gruba dahil edildi (Lang and Bartold, 2018).
- **Dental Biyofilme Kaynaklı Gingivitis Grup (Grup G):** periodontal hastalık geçmişi olmayan ve anatomik olarak bozulmamış periodonsiyuma sahip, $SD \leq 3$ mm, $SK > \%30$, klinik ataşman ve radyolojik kemik kaybı olmayan bireyler bu gruba dahil edildi (Trombelli et al., 2018).
- **Evre 3 Derece B Periodontitis Grup (Grup P):** en az 5 dişte KAK ≥ 5 mm, radyografik olarak hem yatay hem de dikey kemik kayıplarının gözlemlenmesi ve periodontitise bağlı olarak kaybedilen diş sayısının ≤ 4 olması kriterleri esas alındı. Evre B sınıflandırması için, en fazla kemik kaybı gözlenen dişteki kemik kaybı ile bireyin yaşı arasındaki oranın 0.25 ile 1 arasında olması koşulu arandı (Tonetti et al., 2018).

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Sistemik olarak sağlıklı,
- Vücut kitle indeksi değeri ≤ 29.9 kg/m² olan,

- En az 20 dişe sahip bireyler çalışmaya dahil edildi.

3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük,
- Periodontal dokuları, periodontal hastalık seyrini ve periodontal tedaviye yanıtı etkileyebilecek sistemik hastalığa sahip,
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş,
- Son 6 ay içinde bağışıklık sistemini etkileyebilecek ilaç veya antibiyotik kullanmış olan,
- Sigara, elektronik sigara, tütün veya alkol tüketen,
- Hamilelik veya laktasyon döneminde olan bireyler çalışmadan hariç tutuldu.

3.5. Çalışma Planı

Çalışma planı **Tablo 3.1.'de** gösterilmektedir. Dahil edilen tüm bireylere çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (Ek-3) alındı. Sistemik ve dental anamnez bilgileri (Ek-4) kaydedildikten sonra ağız içi fotoğrafları çekildi. Klinik indeks ve ölçümler alındı (Ek-5). En az 24 saat sonra DOS ve serum örnekleri toplandı. S grubuna herhangi bir periodontal tedavi uygulanmadı. G ve P gruplarına dahil edilen hastalara ise COPT'nin birinci basamağı kapsamında supragingival enstrümantasyon uygulandı ve modifiye Stillman tekniği ile diş fırçalama (Stillman, 1932), diş ipi veya ara yüz fırçası kullanımını kapsayan AHE verildi. 1 hafta sonra G grubundaki hastalarda varsa kalan plak ve diş taşları temizlendi ve oral hijyenleri kontrol edildi. P grubundaki hastalara ise ikinci basamak tedavi dahilinde subgingival enstrümantasyon yapıldı. Subgingival enstrümantasyon her seansta iki yarım çeneye uygulanmak üzere, bir hafta ara ile toplam iki seansta tamamlandı. COPT sonrası 3. ayda periodontal klinik ölçümler tekrarlandı, DOS ve serum örnekleri toplandı. COPT sonrası 3. ayda periodontal klinik ölçümler tekrarlandı ve DOS ile serum örnekleri aynı bölgelerden, aynı yöntem kullanılarak yeniden toplandı.

3.6. Periodontal Klinik Ölçümler

Tüm periodontal klinik parametreler tek bir kalibre araştırmacı (A.K) tarafından değerlendirildi ve kaydedildi. Araştırmacının kalibrasyonu için çalışmaya

dahil edilmeyen 10 bireyden (5 periodontal sağlıklı, 5 evre 3 derece B generalize periodontitis) birer gün ara ile SD ölçüldü ve grup içi korelasyon katsayısı (ICC) 0.995 (0.982-0.999) olarak bulundu.

Araştırmacı tarafından UNC-15 periodontal sondası (University of North Carolina, Hu-Friedy Ins. Co., ABD) kullanılarak 20 yaş dişleri hariç tüm dişlerin altı farklı noktasından (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) tüm ağız plak skoru (PS), SD, gingival marjin pozisyonu (GMP), KAS ve SK ölçümleri yapıldı. Periodontal hastalığın varlığı ve şiddeti, klinik ölçümler doğrultusunda değerlendirildi. Klinik ölçümler; başlangıçta ve COPT'den 12 hafta sonra örnek toplama işleminden en az 24 saat önce olacak şekilde gerçekleştirildi.

Tablo 3.1. Çalışma Planı

Zaman	Çalışma Grupları			Hasta Sayısı
	Grup S	Grup G	Grup P	
-1. Hafta	Anamnez bilgilerinin toplanması ve gönüllü onam formunun imzalatılması Ağız içi fotoğrafların çekilmesi Klinik ölçümlerin yapılması Çalışma gruplarının belirlenmesi			Çalışmaya dahil edilen hastalar n=89
0. Gün	AHE verilmesi, DOS ve serum toplanması	AHE verilmesi, DOS ve serum toplanması ve COPT'ye başlanması	AHE verilmesi, DOS ve serum toplanması ve COPT'ye başlanması	Dahil edilme kriterlerine uymayan hastalar hariç tutuldu n=10
1. Hafta		COPT'nin tamamlanması		Çalışmadan ayrılan hastalar n=6
2. Hafta			COPT'nin tamamlanması	
12. Hafta		Ağız içi fotoğrafların çekilmesi Klinik ölçümlerin yapılması DOS ve serum toplanması		

AHE: Ağız hijyen eğitimi, COPT: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, DOS: Diş Eti Oluğu Sıvısı, G: Gingivitis, P: Periodontitis, S: Periodontal sağlıklı.

3.6.1. Tüm Ağız Plak Skoru (PS)

Her dişin 6 bölgesindeki (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) plak varlığında pozitif (+) veya negatif (-) olarak skarlama yapıldı. Her hasta için plak yüzdesi hesaplandı (O'Leary et al., 1972).

$$PS = \text{Plak Olan Diş Yüzeylerinin Sayısı} / \text{Diş Sayısı} \times 6 \times 100$$

3.6.2. Sondalama Derinliği (SD)

Her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) diş eti kenarı ve sulkus tabanı arasındaki mesafe milimetre değerinden ölçüldü. Her hasta için ortalama SD değerleri hesaplandı.

$$\text{Ortalama SD} = \text{Tüm Dişlerin SD Toplamı} / \text{Diş Sayısı} \times 6$$

3.6.3. Gingival Marjin Pozisyonu (GMP)

Her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) mine-sement sınırı ve gingival marjin arasındaki mesafe milimetre değerinden ölçüldü (Cairo F., 2011). Tüm dişlerden ölçülen diş eti çekilme değerleri toplam diş yüzeyine bölünerek ortalama diş eti çekilmesi hesaplandı.

$$\text{Ortalama GMP} = \text{Diş Eti Çekilme Miktarının Toplamı} / \text{Diş Sayısı} \times 6$$

3.6.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Her dişin 6 bölgesindeki (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) mine-sement birleşimi ile cep tabanına kadar olan mesafe milimetre değerinden ölçüldü. Tüm dişlerden ölçülen KAS toplam diş yüzeyine bölünerek ortalama KAS hesaplandı.

$$\text{Ortalama KAS} = \text{Tüm Dişlerdeki KAS Değerlerinin Toplamı} / \text{Diş Sayısı} \times 6$$

3.6.5. Sondalamada Kanama

Her dişin 6 bölgesindeki (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) cep derinliği ölçümünden 30 saniye sonra periodontal cepte kanama olup olmamasına göre pozitif (+) ya da negatif (-) olarak skarlama yapıldı (Ainamo and Bay, 1975). Her hasta için SK yüzdesi hesaplandı.

$$SK (\%) = \text{Kanayan Diş Yüzeylerinin Sayısı} / \text{Diş Sayısı} \times 6 \times 100$$

3.6.6. Rezidüel Cep Yüzdesi

Her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) yapılan SD ölçümlerinde; $SD \geq 5$ mm ve SK (+) olan bölgeler rezidüel cep, $SD 4-6$ mm olan bölgeler orta derinlikte cep ve $SD \geq 6$ mm olan bölgeler derin cep olarak kaydedildi. Rezidüel cep yüzdesi ise toplam ölçüm yapılan diş bölgelerine göre belirlendi ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Rezidüel Cep (\%)} = \text{Rezidüel Cep Sayısı} / \text{Toplam Cep Sayısı} \times 100$$

3.6.7. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

DSÖ standartlarına göre vücut kitle endeksi kişi tarafından beyan edilen kilosunun boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edildi.

$$VKİ = \text{Kilo (kg)} / \text{Boy Uzunluğunun Karesi (m}^2\text{)}$$

3.7. Örneklerin Toplanması

3.7.1. Diş Eti Oluğu Sıvısının Toplanması

Katılımcılardan DOS örnekleri günlük sirkadyen hacim değişiminin standardizasyonu için sabah 9.00-11.00 saatleri arasında toplandı. En az 24 saat önce alınmış periodontal indeksler incelendi ve tüm ağız hastalık ve/veya sağlık durumu yansıtması için her kadrandan bir interproksimal diş yüzeyi örnek bölgesi olarak seçildi. Örnek alınacak diş yüzeylerinde;

- Grup P için en derin SD olan diş yüzeyi,
- Grup G için klinik enflamasyonun görüldüğü ve SK (+) olan diş yüzeyi ve
- Grup S için ise klinik enflamasyonun görülmediği SK (-) olan diş yüzeyi

seçildi ve bir hasta için toplam 4 adet kağıt şerit ile DOS toplandı (Gürsel et al., 2023).

Çürük veya protetik restorasyona sahip dişler çalışma dışı bırakıldı. Örnek alınacak diş yüzeyinde supragingival plak var ise diş etinde irritasyon yaratmadan kretuar (Hu-Friedy, Şikago, IL, ABD) ile temizlendi ve tükürük kontaminasyonunun engellenmesi amacıyla pamuk rulolar ile izole edilip hava ile nazıkçe kurutuldu. Sterilize edilmiş standart boyuttaki kağıt şeritler (Periopaper, Oraflow Inc.) oluk içi yöntem ile diş eti sulkusun/cebin ortalama 1-2 mm içine yerleştirildi ve 30 sn tutularak DOS örnekleri toplandı (Resim 3.1.) (Gürsel et al., 2023). Kan, tükürük veya plak ile kontamine olmuş kağıt şeritler toplam DOS hacmini etkileyebileceğinden ekarte edildi (Barros et al., 2016). Kontamine olan kağıt şeritler yerine, aynı dişten tekrar örnek

alınmadı. Aynı derinliğe sahip başka periodontal sulkus/cep mevcutsa örnekler aynı seans toplanırken, aynı derinlikte başka sulkus/cep bulunmaması durumunda 24 saat sonra aynı bölgeden yeniden örnekleme gerçekleştirildi (Azimi et al., 2024). G ve P grubunda DOS örnekleri COPT sonrası 12. haftada yenilendi.

Kağıt şeritler ile toplanan örneklerde DOS hacmi; önceden kalibre edilmiş Periotron cihazı 8010™ (Oroflow, NY, ABD) ile skorlar ölçüldü ve standart eğriye göre μL cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Ölçüm sonrasında hastaya ait tüm kağıt şeritler tek bir eppendorf tüpüne yerleştirildi ve analiz gününe kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.



Resim 3.1. DOS toplama örneği

3.7.2. Serum Örneklerinin Toplanması

Günlük sirkadyen hacim değişiminin etkisini ortadan kaldırmak için sabah 9.00 -11.00 saatleri arasında jel içeren vakumlu kan tüpleri (BD Vacutainer®, NJ, ABD) ile hastaların sağ veya sol ön kol kübital bölgesinden 8 cc kan alındı ve santrifüj edilene kadar oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Tüplere alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dk boyunca santrifüj edildi ve eppendorf tüplerinde analiz gününe kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. G ve P grubunda serum örnekleri COPT sonrası 12. haftada yenilendi.

3.8. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

İşlemler deneyimli bir araştırmacı tarafından (Ö.E.T.) gerçekleştirildi. Tedavi protokolü 2021 yılında yayınlanan EFP S3 seviye klinik uygulama kılavuzuna uygun

olarak gerçekleştirildi ve sadece G ve P grubundaki hastalara uygulandı (Sanz et al., 2020). Birinci basamak periodontal tedavi dahilinde, el aletleri ve orta modda su irigasyonu ile güç ayarlı ultrasonik alet (EMS Minimaster, Nyon, İsviçre) kullanılarak tüm ağız diş yüzey temizliği (supragingival enstrümantasyon) ve polisaj yapıldı ve seans sonu tüm hastalara modifiye Stillman tekniği ile diş fırçalama, diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımını içeren AHE verildi. 1 hafta sonra G grubundaki hastaların birinci basamak periodontal tedavisi tamamlanırken P grubundaki hastalara ikinci basamak periodontal tedavi doğrultusunda, Gracey küretler (Hu Friedy, Chicago, IL, ABD) ve ultrasonik alet (EMS Minimaster, Nyon, İsviçre) kullanılarak subgingival enstrümantasyon yapıldı ve 1 hafta ara ile 2 seansta COPT tamamlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ilave antimikrobiyal ajan veya antibiyotik verilmedi. Çalışma süresi içerisinde antibiyotik ya da antienflamatuvar ilaç kullanmış olan bireyler çalışma dışı bırakıldı (Tablo 3.1.).

3.9. Biyokimyasal Analiz

Tüm hastaların COPT öncesi ve sonrası örnekleri toplandıktan sonra DOS ve serum CTRP-1, TNF- α ve IL-10 konsantrasyonları için ELISA kitleri (Sunred Biotechnology, Çin) kullanıldı. Analizler Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti'ne ait biyokimya laboratuvarında yapıldı. Analizden 1 gün önce tüm örnekler +4 °C'de 24 saat, analiz günü ise oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi.

3.9.1. DOS ve Serum Örneklerinin Hazırlanması ve CTRP-1, TNF- α ve IL-10 Seviyelerinin Belirlenmesi

Oda sıcaklığına getirilen DOS örneklerine 100 μ L fosfat tampon çözeltisi (PBS) eklenerek 30 dakika boyunca bekletildi. Serum örneklerine ise herhangi bir ek işlem uygulanmadı. ELISA kitlerinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla çeşitli dilüsyon konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Buna göre; CTRP-1 için 16 ng/mL, 8 ng/mL, 4 ng/mL, 2 ng/mL, 1 ng/mL ve 0 ng/mL (Şekil 3.1.a), TNF- α için 480 ng/L, 240 ng/L, 120 ng/L, 60 ng/L, 30 ng/L ve 0 ng/L (Şekil 3.1.b), IL-10 için ise 1600 pg/mL, 800 pg/mL, 400 pg/mL, 200 pg/mL, 100 pg/mL ve 0 pg/mL (Şekil 3.1.c) konsantrasyonlarında dilüsyonlar hazırlandı.

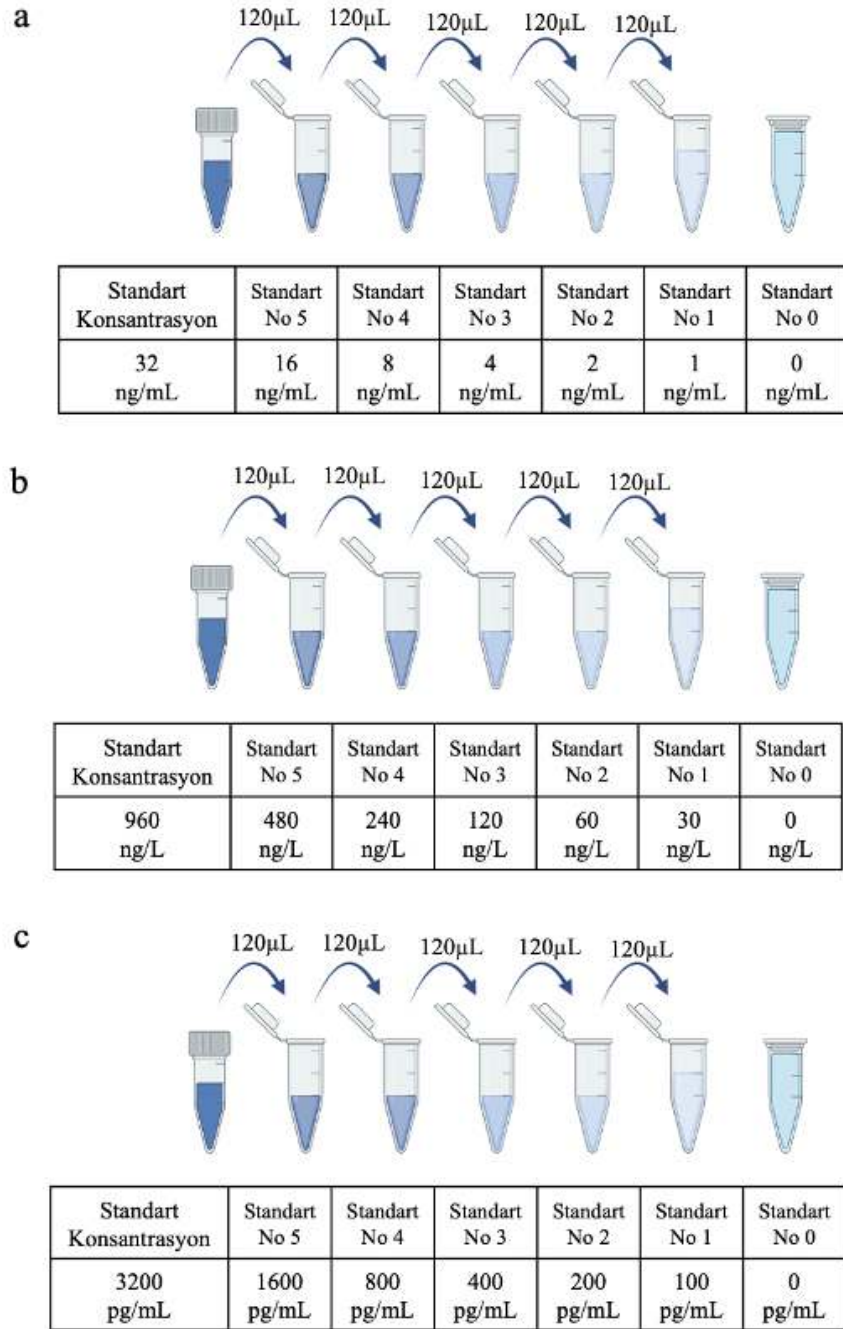
Hazırlanan standart çözeltilerden 50 μ L, örneklerden ise 40 μ L olacak şekilde uygun kuyucuklara pipetleme yapıldı. Örnek kuyucuklarına, standart kuyucuklar hariç olmak üzere, ayrıca 10 μ L biyotin eklendi. Ardından, hem standart hem de örnek

kuyucuklarına 50 µL HRP solüsyonu ilave edilerek toplam hacim 100 µL'ye tamamlandı. Tüm plakalar 37°C'de bulunan etüv cihazında 60 dakika boyunca inkübe edildi (Resim 3.2.a).

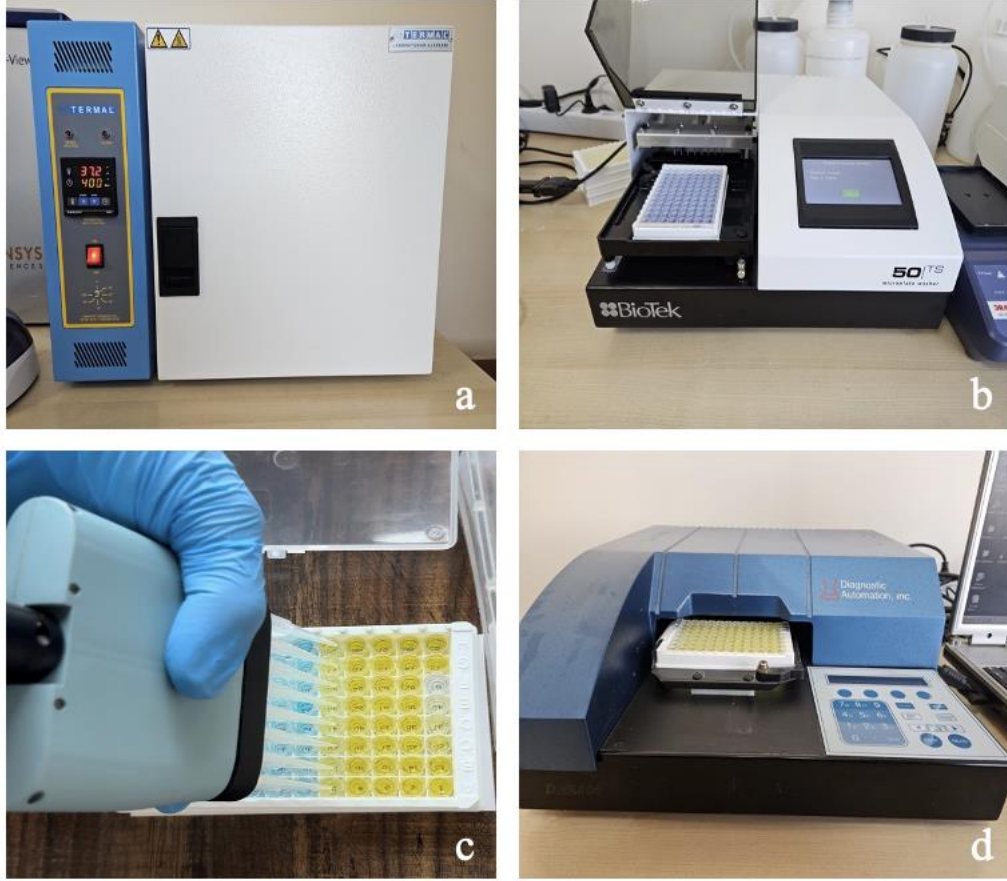
İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar yıkama solüsyonu ile beş kez yıkandı (Resim 3.2.b). Yıkama işleminin ardından tamamen kurutulan kuyucuklara 50 µL kromojen A solüsyonu ve 50 µL kromojen B solüsyonu eklendi. Bu karışım tekrar 37°C'de etüv cihazında 15 dakika süreyle inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Bu işlem sonucunda kuyucuklardaki renk mavi iken sarıya döndü (Resim 3.2.c).

Son olarak, plakalardaki kuyucukların optik dansite değerleri, mikropalak okuyucu cihazı (Diagnostic Automation, Inc., ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçüldü (Resim 3.2.d). Üretici firma talimatlarına göre; kullanılan ELISA kitlerinin hassasiyet düzeyleri CTRP-1 için 0.085 ng/mL, TNF-α için 2.827 ng/L ve IL-10 için 9.012 pg/mL olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda total sitokin miktarları, DOS konsantrasyonu x DOS hacmi formülü ile hesaplandı (Tsai et al., 1995; Becerik et al., 2012).



Şekil 3. 1. Standart dilüsyonu işlemi a. Kompleman C1q tümör nekroz faktörü ilişkili protein-1 C1/q (CTRP-1) için standart dilüsyonu b. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) için standart dilüsyonu c. İnterlökin (IL) -10 için standart dilüsyonu.



Resim 3. 2. Enzime bağı immünosorbent analizi (ELISA) uygulaması a. Plakalar 37°C’de etüv cihazında inkübe edildi, b. 60 dk sonunda kuyucukların yıkama solüsyonu ile yıkanması c. 350 µL stop solüsyonunun eklenmesi ile reaksiyon durdurulması d. Plakalardaki kuyucukların optik dansitesinin mikropalak okuyucuda ölçülmesi.

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma sahip olmayan bağımsız iki grubun kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi, üç grubun kıyaslanmasında Kruskal-Wallis testi (K-W) kullanıldı. K-W testi sonrası anlamlı çıkan değişkenlerin post-hoc kıyaslamaları Dunn testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımlı grubun kıyaslanmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında kıyaslanmasında Fisher-Freeman-Halton testi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Biyokimyasal verilerin hasta ve sağlıklı grubu ayırt etmedeki durumu alıcı işlem karakteristikleri analizi (Receiver Operating Characteristic, [ROC]) ile incelendi. Kesim noktasının belirlenmesi Youden J indeksine göre yapıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS Statistics (Release 24.0, IBM Inc., ABD) programında .05 anlamlılık seviyesi ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlandı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışma gruplarına ait demografik veriler Tablo 4.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Gruplara göre demografik verilerin kıyaslanması

Demografik Veriler	Grup P ¹ (n=25)	Grup G ² (n=23)	Grup S ³ (n=25)	p	p ^{1-2*}	p ^{1-3*}	p ^{2-3*}
Cinsiyet							
Kadın	17(%68)	12(%52.2)	17(%68)	.429 ^b	-	-	-
Erkek	8(%32)	11(%47.8)	8(%32)				
VKİ (kg/m ²)	27.30 (20.50-29.60)	23.70 (19.30-28.60)	21.50 (18.40-29.20)	<.001 ^a	.022	<.001	.387
Yaş	42 (24-58)	30 (21-45)	28 (19-57)	<.001 ^a	.001	<.001	1

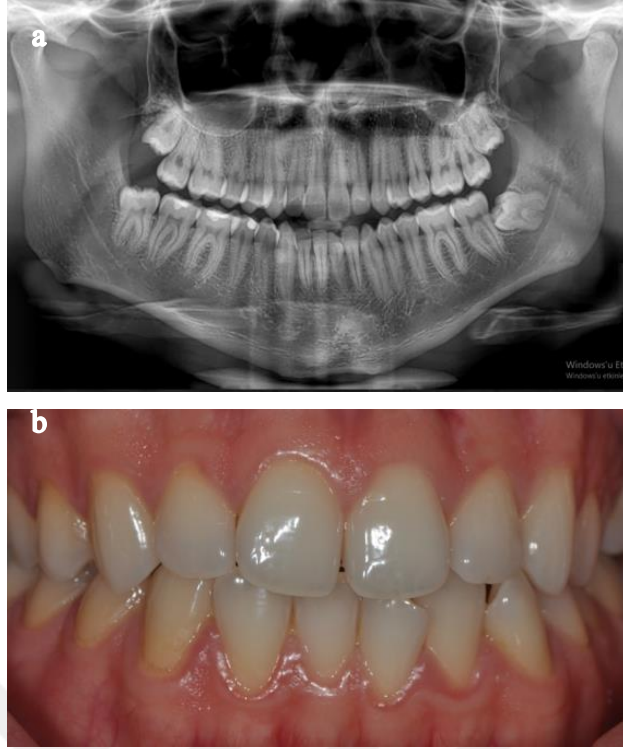
G: Gingivitis, S: Sağlıklı, P: Periodontitis, VKİ: Vücut kitle indeksi. ^a Kruskal-Wallis testi, ^b Fisher-Freeman-Halton testi, *Dunn testi. Veriler n (%) ve medyan (minimum-maksimum) olarak açıklanmıştır. **İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.**

Katılımcıların 46 (%63)'sı kadın 27 (%37)'si erkektir. Yaş ortalaması ise 34.56±9.56 (min:19-maks:58) olarak belirlenmiştir. Cinsiyet üç grup arasında homojen dağılmıştır (p=.429). VKİ ortalaması 24.33±3.25 (minimum:18.40-maksimum:29.60)'tir.

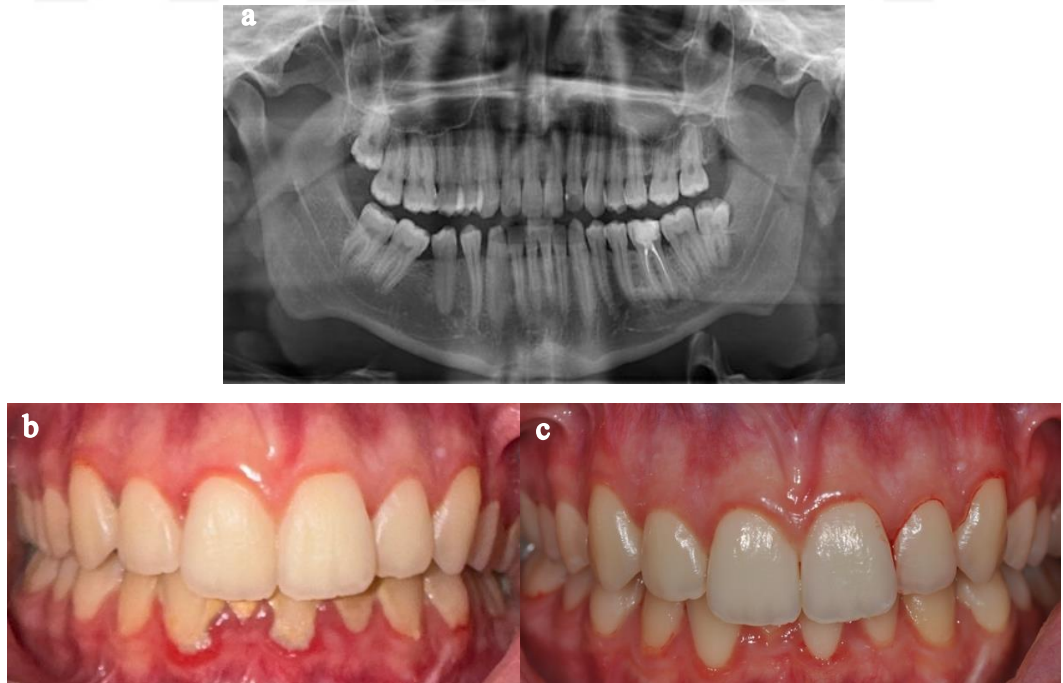
VKİ ve yaş değişkenleri gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahiptir (p<.001). P grubunun yaş ve VKİ değişkenleri G ve S grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=.001, p=.022 ve p<.001, p<.001).

4.2. Klinik Veriler

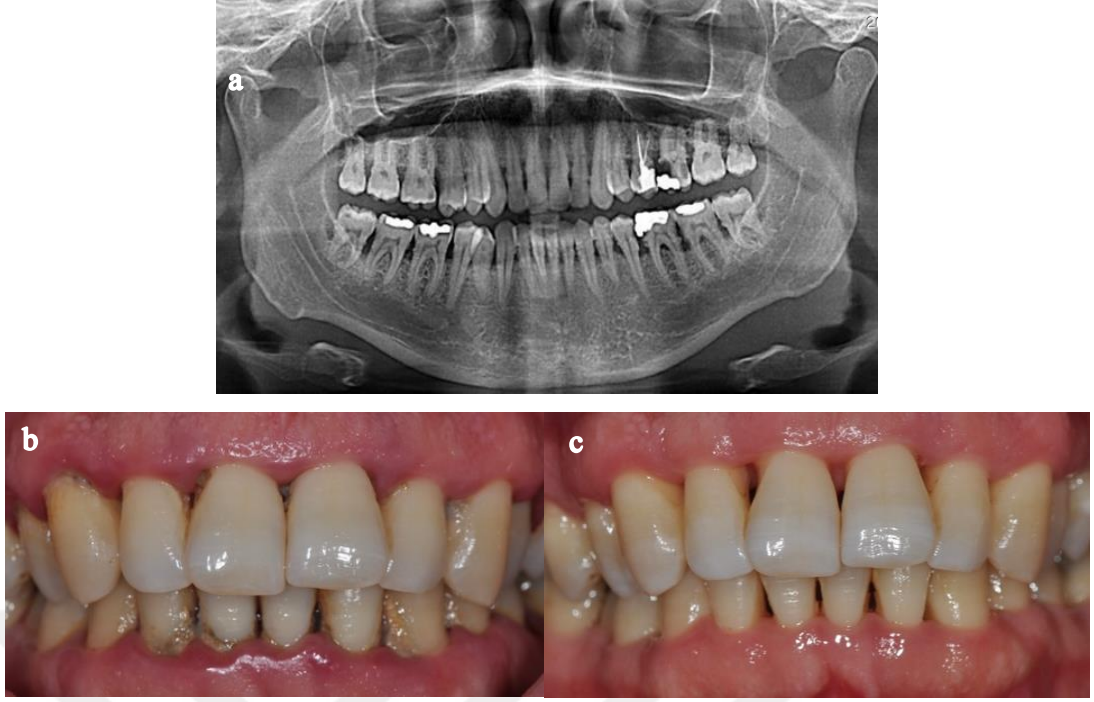
S grubuna ait temsili bir hastanın radyografik görüntüsü ve ağız içi klinik fotoğrafı Resim 4.1.'de gösterilmektedir. G ve P gruplarına ait temsili birer hastanın başlangıç ve COPT sonrası 3. ay radyografik görüntüsü ve ağız içi klinik fotoğrafı Resim 4.2. ve 4.3.'te gösterilmektedir.



Resim 4.1. Grup S'ye ait temsili bir bireyin a. Başlangıç radyografik görüntüsü, b. Ağız içi klinik görüntüsü.



Resim 4.2. Grup G'ye ait temsili bir bireyin a. Başlangıç radyografik görüntüsü, b. Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, c. 3. ay ağız içi klinik görüntüsü.



Resim 4.3. Grup P'ye ait temsili bir bireyin a. Başlangıç radyografik görüntüsü, b. Başlangıç ağız içi klinik görüntüsü, c. 3. ay ağız içi klinik görüntüsü.

4.2.1. Çalışma Gruplarına Ait Tüm Ağız Parametrelerinin Başlangıç Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına ait tüm ağız klinik parametrelerinin başlangıç değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarına ait tüm ağız başlangıç parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup P ¹ (n=25)	Grup G ² (n=23)	Grup S ³ (n=25)	p ^a	p ^{1-2*}	p ^{1-3*}	p ^{2-3*}
Diş Sayısı	25 (20-28)	28 (24-28)	28 (22-28)	.002	.005	.010	1
PS (%)	62.10 (18.05-100)	63.40 (10-100)	5.80 (0-35.70)	<.001	1	<.001	<.001
SD (mm)	3.90 (3.10-5.20)	2.30 (2.10-2.70)	2 (1.60-2.50)	<.001	<.001	<.001	.020
GMP (mm)	0.06 (0-0.42)	-	-				
KAS (mm)	4.10 (3.20-5.20)	2.30 (2.10-2.70)	2 (1.60-2.50)	<.001	<.001	<.001	.020
SK (%)	80.30 (53.10-100)	78.80 (49-100)	5.80 (0-9.50)	<.001	1	<.001	<.001

G: Gingivitis, GMP: Gingival marjin pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, P: Periodontitis, PS: Tüm ağız plak skoru, S: Sağlıklı; SD: Sondalama derinliği, SK (%): Sondalamada kanama yüzdesi. ^aKruskal-Wallis testi, ^{*}Dunn testi. Veriler medyan (minimum-maksimum) ile açıklanmıştır. **İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.**

Tüm ağız diş sayısı başlangıç değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahipti (p=.002). S ve G gruplarının diş sayısı, P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=.005 ve p=.010).

PS ve **SK** başlangıç değerleri; P ve G gruplarında, S grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p<.001, p<.001 ve p<.001, p<.001).

SD ve **KAS** başlangıç değerleri P grubunda, G ve S gruplarına kıyasla (tümü için p<.001) ve G grubunda ise S grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=.020 ve p=.020).

4.2.2. Çalışma Gruplarına Ait Örnek Bölgelerinin Başlangıç Değerlerinin Karşılaştırılması

Örnek bölgelerinde başlangıç klinik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 4.3.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerinin başlangıç parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup P ¹ (n=25)	Grup G ² (n=23)	Grup S ³ (n=25)	p ^a	p ^{1-2*}	p ^{1-3*}	p ^{2-3*}
DOS Hacmi (µL)	2.59 (0.32-4.15)	1.90 (1.51-2.75)	1.25 (0.62-1.90)	<.001	.018	<.001	<.001
PS (%)	75 (0-100)	75 (0-100)	0 (0-25)	<.001	1	<.001	<.001
SD (mm)	6 (3-7.50)	2.50 (2-3.25)	2 (1-2.25)	<.001	<.001	<.001	.004
GMP (mm)	0 (0-1)	-	-				
KAS (mm)	6.37 (3.50-8.50)	2.50 (2-3.25)	2 (1-2.25)	<.001	<.001	<.001	.004
SK (%)	100 (100-100)	100 (100-100)	0 (0-0)	<.001	1	<.001	<.001

G: Gingivitis, GMP: Gingival marjin pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, P: Periodontitis, PS: Tüm ağız plak skoru, S: Sağlıklı; SD: Sondalama derinliği, SK (%): Sondalamada kanama yüzdesi, µL: mikrolitre. ^aKruskal-Wallis testi, ^{*}Dunn testi. Veriler medyan (minimum-maksimum) ile açıklanmıştır. **İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.**

DOS hacmi başlangıç değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi (p<.001). P grubunda G ve S grubuna kıyasla, G grubunda ise S grubuna kıyasla DOS hacmi (µL) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p<.018, p<.001 ve p<.001).

PS ve SK başlangıç değerleri G ve P gruplarında S grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p<.001, p<.001).

SD başlangıç değerleri; P grubunda G ve S grubuna kıyasla ve G grubunda S grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p<.001, p<.001 ve p=.004).

KAS başlangıç değerleri P grubunda G ve S gruplarına kıyasla ve G grubunda S grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p<.001, p<.001 ve p=.004).

4.2.3. Çalışma Gruplarına Ait Tüm Ağız Parametrelerinin COPT sonrası 3. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına ait tüm ağız klinik parametrelerin tedavi sonrası 3. ay karşılaştırılması Tablo 4.4.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının COPT sonrası 3. ay tüm ağız parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup P (n=25)	Grup G (n=23)	p*
Diş Sayısı	25 (20-28)	27 (24-28)	.001
PS (%)	15 (1-40)	13 (5-27.10)	.148
SD (mm)	3.10 (2.50-4.10)	2 (1.90-2.40)	<.001
GMP (mm)	0.17 (0-1.18)	-	
KAS (mm)	3.40 (2.70-4.70)	2 (1.90-2.40)	<.001
SK (%)	28 (3-54)	14.50 (5-28.50)	<.001

G: Gingivitis, GMP: Gingival marjin pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, P: Periodontitis, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK (%): Sondalamada kanama yüzdesi. *Kruskal-Wallis testi. Veriler medyan (minimum-maksimum) ile açıklanmıştır. **İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.**

Tüm ağız diş sayısı G grubunda P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=.001).

SD, KAS ve SK değerleri P grubunda G grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p<.001, p<.001 ve p<.001).

PS ise gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahip değildi (p=.148).

4.2.4. Çalışma Gruplarına Ait Örnek Bölgelerinde COPT sonrası 3. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerindeki klinik parametrelerin tedavi sonrası 3. ay karşılaştırılması Tablo 4.5.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerinin COPT sonrası 3. ay klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Grup P (n=25)	Grup G (n=23)	P*
DOS Hacmi (µL)	1.46 (0.77-1.87)	1.11 (0.80-1.82)	<.001
PS	0 (0-75)	0 (0-25)	.920
SD (mm)	3.50 (2-6.25)	2 (1.75-2.50)	<.001
GMP (mm)	0.25 (0-2)	-	
KAS (mm)	4 (2-7)	2 (1.75-2.50)	<.001
SK (%)	25 (0-75)	0 (0-25)	<.001

G: Gingivitis, GMP: Gingival marjın pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, P: Periodontitis, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK (%): Sondalamada kanama yüzdesi, µL: mikrolitre. *Mann Whitney U test, Veriler medyan (minimum-maksimum) ile açıklanmıştır. İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.

DOS hacmi değeri P grubunda G grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<.001$).

SD, KAS ve SK değerleri P grubunda G grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$). PS değerleri ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=.920$).

4.2.5. Çalışma Gruplarına Ait Tüm Ağız Klinik Parametrelerin Başlangıç ve COPT Sonrası 3. Ay Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına tüm ağız ait klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay karşılaştırılması Tablo 4.6.'da gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Tüm ağız klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. Ay karşılaştırılması

GRUPLAR	Tüm Ağız	Başlangıç	3. ay	p*
Grup P (n=25)	Diş Sayısı	25 (20-28)	24 (20-28)	0.33
	PS (%)	62.10 (18.05-100)	15 (1-40)	<.001
	SD (mm)	3.90 (3.10-5.20)	3.10 (2.50-4.10)	<.001
	GMP (mm)	0.06 (0-0.42)	0.17 (0-1.18)	.001
	KAS (mm)	4.10 (3.20-5.20)	3.40 (2.70-4.70)	<.001
	SK (%)	80.30 (53.10-100)	28 (3-54)	<.001
Grup G (n=23)	Diş Sayısı	28 (24-28)	27 (24-28)	.157
	PS (%)	63.40 (10-100)	13 (5-27.10)	<.001
	SD (mm)	2.30 (2.10-2.70)	2 (1.90-2.40)	<.001
	KAS (mm)	2.30 (2.10-2.70)	2 (1.90-2.40)	<.001
	SK (%)	78.80 (49-100)	14.50 (5-28.50)	<.001

*G: Gingivitis, GMP: Gingival marjin pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, P: Periodontitis, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK (%): Sondalamada kanama yüzdesi. *Wilcoxon testi, Veriler medyan (minimum-maksimum) ile açıklanmıştır. İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.*

P grubunda diş sayısı, PS, SD, KAS ve SK değerleri başlangıçta 3. aya kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunurken GMP başlangıçta 3. aya göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p=.033, p<.001, p<.001, p<.001, p<.001 ve p=.001).

G grubunda tüm ağız değişkenleri başlangıç ve 3.aya göre kıyaslandığında ise PS, SD, KAS ve SK değerleri başlangıçta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p<.001, p<.001 ve p<.001). Diş sayısı anlamlı bir farklılığa sahip değildi (p=.157).

4.2.6. Çalışma Gruplarına Ait Örnek Toplanan Bölgelerdeki Klinik Parametrelerin Başlangıç ve COPT Sonrası 3. Ay Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına ait örnek bölgelerdeki klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay karşılaştırılması Tablo 4.7.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Örnek bölgelerdeki klinik parametrelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay karşılaştırılması

GRUPLAR	Örnek Bölgeler	Başlangıç	3. ay	p*
Grup P (n=25)	DOS Hacmi (µL)	2.59 (0.32-4.15)	1.46 (0.77-1.87)	<.001
	PS (%)	75 (0-100)	0 (0-75)	<.001
	SD (mm)	6 (3-7.50)	3.50 (2-6.25)	<.001
	GMP (mm)	0 (0-1)	0.25 (0-2)	<.001
	KAS (mm)	6.37 (3.50-8.50)	4 (2-7)	<.001
	SK (%)	100 (100-100)	25 (0-75)	<.001
Grup G (n=25)	DOS Hacmi (µL)	1.90 (1.51-2.75)	1.11 (0.80-1.82)	<.001
	PS (%)	75 (0-100)	0 (0-25)	<.001
	SD (mm)	2.50 (2-3.25)	2 (1.75-2.50)	<.001
	KAS (mm)	2.50 (2-3.25)	2 (1.75-2.50)	<.001
	SK (%)	100 (100-100)	0 (0-25)	<.001

G: Gingivitis, GMP: Gingival marjin pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, P: Periodontitis, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK (%): Sondalamada kanama yüzdesi, µL: mikrolitre. *Wilcoxon testi, Veriler medyan (minimum-maksimum) ile açıklanmıştır. İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.

P grubunda örnek bölgelerin DOS hacmi, PS, SD, GMP, KAS ve SK değişkenleri başlangıçta anlamlı olarak daha yüksek bulunurken GMP anlamlı olarak daha düşük bulundu (hepsi için p<.001).

G grubunda ise örnek bölgelerin DOS hacmi, PS, SD, KAS ve SK değişkenleri başlangıçta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (hepsi için $p<.001$).

4.2.7. Tüm Ağız ve Örnek Bölgelerinin Başlangıç ve COPT Sonrası 3. Ay Arasındaki Klinik Parametre Değişimlerinin (Δ) Gruplar Arasında Kıyaslanması

Çalışma gruplarına ait tüm ağız ve örnek bölgelerin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay arasındaki klinik parametre değişimlerinin (Δ) gruplar arasında kıyaslanması Tablo 4.8.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Tüm ağız ve örnek bölgelerinin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay arasındaki klinik parametre değişimlerinin (Δ) gruplar arasında kıyaslanması

$\Delta 0-3$			
Tüm Ağız	Grup P (n=25)	Grup G (n=23)	p*
Diş Sayısı	0 (-2:1)	0 (-1:0)	.171
PS (%)	-53.80 (-73:-10.05)	-52.50 (-84:-3)	.451
SD (mm)	-0.90 (-1.90:0.20)	-0.20 (-0.40:-0.10)	<.001
GMP (mm)	0.10 (-0.09:1.15)	-	
KAS (mm)	-0.80 (-1.50:0.50)	-0.20 (-0.40:-0.10)	<.001
SK (%)	-56 (-74:-4.50)	-60.90 (-88:-36.50)	.045
Örnek Bölgeleri	Grup P (n=25)	Grup G (n=23)	p*
DOS Hacmi (μ L)	-1.27 (-2.38:1.41)	-0.67 (-1.78:-0.33)	.004
PS (%)	-50 (-100:25)	-75 (-100:0)	.615
SD (mm)	-2.50 (-4.25:0.75)	-0.25 (-1:0)	<.001
GMP (mm)	0.25 (-1:1.25)	-	
KAS (mm)	-2.50 (-5:0.50)	-0.25 (-1:0)	<.001
SK (%)	-75 (-100:-25)	-100 (-100:*75)	<.001

G: Gingivitis, GMP: Gingival marjin pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, P: Periodontitis, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK (%): Sondalamada kanama yüzdesi, μ L: mikrolitre. *Mann-Whitney U test, Veriler medyan (minimum-maksimum) ile açıklanmıştır. İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.

Tüm ağız değişkenlerinin başlangıç ve 3. ay klinik parametre değerleri arasındaki değişim gruplar arasında değerlendirildiğinde; diş sayısı ve PS gruplar

arasında benzerdi (sırasıyla $p=.171$ ve $p=.451$).

SD ve KAS başlangıç ve 3. ay değerleri arasındaki değişim P grubunda G grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunurken, SK'daki değişim ise G grubunda P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulundu (hepsi için $p<.001$).

Örnek bölgelerdeki değişkenlerinin başlangıç ve 3.ay arasındaki değişim DOS hacmi, SD ve KAS değerleri P grubunda G grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunurken, SK değişimi ise G grubunda P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla $p=.004$, $p<.001$, $p<.001$ ve $p<.001$). PS değişimi ise gruplar arasında benzer bulundu ($p=.615$).

4.2.8. P Grubundaki Cep Sayısı ve Cep Yüzdesi (%) Değişkenlerinin Başlangıç ve COPT Sonrası 3. Ay Değerlerinin Kıyaslanması

P grubundaki cep sayısı ve cep yüzdesi (%) değişkenlerinin başlangıç ve 3. ay değerlerinin grup içinde kıyaslanmasına yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.9.'da verilmiştir.

Tablo 4.9. P grubundaki cep sayısı ve cep yüzdesi (%) değişkenlerinin başlangıç ve COPT sonrası 3. ay değerlerinin kıyaslanması

Cep Sayısı	Başlangıç	3. ay	p*
SD 4-6 mm	85 (40-128)	41 (23-82)	<.001
SD > 6 mm	6 (0-25)	0 (0-14)	<.001
≥ 5 mm SK (+)	50 (20-83)	8 (0-40)	<.001
Cep Yüzdesi	Başlangıç	3. ay	p*
% SD 4-6 mm	54.30 (24.60-82)	28.60 (15.30-54.66)	<.001
% SD > 6 mm	3.71 (0-16.60)	0 (0-8.65)	<.001
% ≥ 5 mm SK (+)	32.36 (13.50-55)	5.36 (0-26.66)	<.001

SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama. *Wilcoxon testine ait değerlerdir. Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak açıklanmıştır. İstatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edildi.

SD 4-6 mm, SD >6mm ve ≥ 5 mm SK (+) başlangıç değerleri 3. aya kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$ ve $p<.001$).

%SD 4-6 mm, %SD >6mm ve %SD ≥ 5 mm SK (+) değerleri de benzer şekilde

başlangıç değerleri 3.aya kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$ ve $p<.001$).

4.3. Biyokimyasal Veriler

Tablo 4.10.'da tüm çalışma gruplarının biyokimyasal verilerinin başlangıç, COPT sonrası 3. ay ve dönemler arasındaki değişimlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.



Tablo 4.10. Çalışma gruplarının biyokimyasal verilerinin başlangıç, COPT sonrası 3. ay ve dönemler arasındaki değişimlerinin karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Zaman	Grup P ¹ (n=25)	Grup G ² (n=23)	Grup S ³ (n=25)	p ^{1-2-3*}	p ^{1-2**}	p ^{1-3**}	p ^{2-3**}
CTRP-1 DOS_K (pg/μL)	Başlangıç	8.47 (6.67-9.90)	9.26 (6.93-14.66)	8.99 (7.39-13.43)	.050			
	3. ay	8.51 (5.04-10.80)	8.39 (6.87-11.29)	-		.796 ^b		
	p^a	.716	.026	-				
	Δ0-3	0.007 (-3.47:2.43)	-0.68 (-5.33:2.13)	-		.235 ^b		
CTRP-1 DOS_T (pg/30sn)	Başlangıç	22 (14.31-33.75)	17.82 (12.61-24.24)	10.49 (4.73-14.94)	<.001	.095	<.001	<.001
	3. ay	11.86 (5.48-18.25)	9.41 (6.86-14.36)	-		.861 ^b		
	p^a	<.001	<.001	-				
	Δ0-3	-9.70 (-24.99:0.36)	-8.38 (-14.13:-3.97)	-		.170 ^b		
CTRP-1 Serum (ng/mL)	Başlangıç	3.70 (2.62-7.58)	5.49 (2.98-27.26)	4.83 (1.52-19.64)	<.001	<.001	.003	1
	3. ay	3.91 (2.41-10.71)	5.49 (2.74-23.91)	-		<.001 ^b		
	p^a	.098	.260	-				
	Δ0-3	0.40 (-1.80:3.13)	0.53 (-7.24:4.59)	-		.703 ^b		

CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluğu sıvısı sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluğu sıvısı sitokin total miktarı, G: Gingivitis, ng: Nanogram, mL: Mililitre, S: Sağlıklı, sn: Saniye, P: Periodontitis, pg: Pikogram, μL: Mikrolitre. *Kruskal-Wallis testi, **Dunn testi, ^aWilcoxon testi, ^bMann-Whitney U testi. Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak açıklanmıştır. *p*<.05 istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.

Tablo 4.10. Çalışma gruplarının biyokimyasal verilerinin başlangıç, COPT sonrası 3. ay ve dönemler arasındaki değişimlerinin karşılaştırılması (Devam)

Biyokimyasal Parametreler	Zaman	Grup P ¹ (n=25)	Grup G ² (n=23)	Grup S ³ (n=25)	p ^{1-2-3*}	p ^{1-2**}	p ^{1-3**}	p ^{2-3**}
TNF- α DOS _K (pg/ μ L)	Başlangıç	0.24 (0.19-0.30)	0.24 (0.11-0.40)	0.19 (0.13-0.34)	.018	1	.046	.043
	3. ay	0.23 (0.18-0.32)	0.20 (0.12-0.26)	-		.011 ^b		
	p ^a	.021	.011	-				
	Δ 0-3	-0.01 (-0.09-0.12)	-0.03 (-0.19:0.09)	-		.146 ^b		
TNF- α DOS _T (pg/30sn)	Başlangıç	0.63 (0.38-1.07)	0.46 (0.23-0.65)	0.26 (0.15-0.32)	<.001	.020	<.001	<.001
	3. ay	0.34 (0.20-0.49)	0.24 (0.14-0.31)	-		<.001 ^b		
	p ^a	<.001	<.001	-				
	Δ 0-3	-0.33 (-0.69:0.01)	-0.23 (-0.40:0.02)	-		.044 ^b		
TNF- α Serum (ng/L)	Başlangıç	91.24 (58.07-268.58)	129.05 (58.63-877.91)	149.71 (72.02-635.51)	.001	.015	.002	1
	3. ay	108.44 (22.50-282.28)	123.45 (73.84-810.47)	-		.270 ^b		
	p ^a	.006	.584	-				
	Δ 0-3	20.70 (-72.94:138.15)	5.30 (-203.18:191.63)	-		.279 ^b		

DOS_K: Diş eti oluğu sıvısı sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluğu sıvısı sitokin total miktarı, G: Gingivitis, L: Litre, ng: Nanogram, mL: Mililitre, S: Sağlıklı, sn: Saniye, P: Periodontitis, pg: Pikogram, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, μ L: Mikrolitre. *Kruskal-Wallis testi, **Dunn testi, ^aWilcoxon testi, ^bMann-Whitney U testi. Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak açıklanmıştır. $p < .05$ istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.

Tablo 4.10. Çalışma gruplarının biyokimyasal verilerinin başlangıç, COPT sonrası 3. ay ve dönemler arasındaki değişimlerinin karşılaştırılması (Devam)

Biyokimyasal Parametreler	Zaman	Grup P ¹ (n=25)	Grup G ² (n=23)	Grup S ³ (n=25)	p ^{1-2-3*}	p ^{1-2**}	p ^{1-3**}	p ^{2-3**}
IL-10 DOS _K (pg/μL)	Başlangıç	1.01 (0.97-1.31)	0.94 (0.79-1.30)	0.67 (0.50-0.84)	<.001	.554	<.001	<.001
	3. ay	0.83 (0.35-1.12)	0.92 (0.51-1.14)	-		.081 ^b		
	p ^a	.003	.605	-				
	Δ0-3	-0.09 (-0.78:1.02)	0.01 (-0.46:0.24)	-		.028 ^c		
IL-10 DOS _T (pg/30sn)	Başlangıç	2.68 (1.57-3.56)	1.81 (1.25-2.68)	0.88 (0.42-1.14)	<.001	.004	<.001	<.001
	3. ay	1.26 (0.63-1.77)	1.06 (0.64-1.55)	-		.016 ^b		
	p ^a	<.001	<.001	-				
	Δ0-3	-1.48 (-2.25:-0.11)	-0.78 (-1.91:-0.13)	-		<.001 ^c		
IL-10 Serum (pg/mL)	Başlangıç	374.96 (209.83-944.46)	442.54 (224.69-2406.98)	403.39 (209.01-1351.02)	<.001	.004	<.001	.569
	3. ay	701.33 (134.15-1108.06)	385.85 (245.44-3489.17)	-		.065 ^b		
	p ^a	<.001	.670	-				
	Δ0-3	335.67 (-583.70:737.28)	1.74 (-216.23:1498.75)	-		.011 ^c		

DOS_K: Diş eti oluğu sıvısı sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluğu sıvısı sitokin total miktarı, G: Gingivitis, IL-10: İnterlökin-10, mL: mililitre, S: Sağlıklı, sn: saniye, P: Periodontitis, pg: pikogram, μL: mikrolitre. *Kruskal-Wallis testi, **Dunn testi, ^aWilcoxon testi, ^bMann-Whitney U testi. Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak açıklanmıştır. p<.05 istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edilmiştir.

Başlangıç biyokimyasal parametreler incelendiğinde;

CTRP-1 DOS konsantrasyon (DOS_K) başlangıç değerleri gruplar arası anlamlı bir farklılığa sahip değildi ($p=.050$).

CTRP-1 DOS total (DOS_T) başlangıç değerleri S grubunda G ve P gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken, G ve P grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$ ve $p=.095$).

CTRP-1 serum başlangıç değeri ise S ve G gruplarında P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, S ve G grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=.003$, $p<.001$ ve $p=1$).

TNF- α DOS_K başlangıç değerleri S grubunda G ve P gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, G ve P grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=.046$, $p=.043$ ve $p=1$).

TNF- α DOS_T başlangıç değerleri P grubunda G ve S gruplarına kıyasla, G grubunda ise S grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=.020$, $p<.001$ ve $p<.001$).

TNF- α serum başlangıç değerleri S ve G gruplarında P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, S ve G grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=.015$, $p=.002$ ve $p=1$).

IL-10 DOS_K başlangıç değerleri G ve P gruplarında S grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<.05$). G ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>.05$).

IL-10 DOS_T başlangıç değerleri ise P grubunda G ve S gruplarına kıyasla, G grubunda ise S grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=.004$, $p<.001$ ve $p<.001$).

IL-10 serum başlangıç değeri S ve G gruplarında P grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, S ve G grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p<.001$, $p=.004$ ve $p=.569$).

COPT sonrası 3. ay biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde;

CTRP-1 DOS_K ve CTRP-1 DOS_T değerleri G ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildi (sırasıyla $p=.796$ ve $p=.861$).

CTRP-1 serum değerleri ise G grubunda P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<.001$).

TNF- α DOS_K ve TNF- α DOS_T değerleri P grubunda G grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=.011$ ve $p<.001$).

TNF- α serum değerleri P ve G grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildi ($p=.270$)

IL-10 DOS_K ve IL-10 serum değerleri G ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildi (sırasıyla $p=.081$ ve $p=.065$).

IL-10 DOS_T değerleri P grubunda G grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=.016$).

Biyokimyasal parametrelerin başlangıç ve 3. ay değerlerinin değişimleri incelendiğinde;

CTRP-1 DOS_K, DOS_T ve serum başlangıç ve 3. ay değişiminde P ve G grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=.235$, $p=.170$ ve $p=.703$).

TNF- α DOS_K ve serum başlangıç ve 3. ay değişiminde P ve G grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, TNF- α DOS_T değişimi P grubunda G grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=.146$, $p=.279$ ve $p=.044$).

IL-10 DOS_K başlangıç ve 3. ay değişimi G grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, IL-10 DOS_T ve serum değişimi P grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=.028$, $p<.001$ ve $p=.011$).

4.4. Korelasyonlar

4.4.1. Klinik Veriler ve Biyokimyasal Verilerin Başlangıç Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışma gruplarının tüm ağız ve örnek bölgelerinin başlangıç biyokimyasal parametrelerin klinik parametreler ile korelasyonu Tablo 4.11. ve Tablo 4.12.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.11. Tüm ağız başlangıç klinik ve serum biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Tüm Ağız		CTRP-1 Serum (ng/mL)	TNF- α Serum (ng/L)	IL-10 Serum (pg/mL)
Diş Sayısı	r	0.090	0.191	0.046
	p	.447	.105	.701
PS (%)	r	-0.149	-0.309	-0.113
	p	.209	.008	.341
SD (mm)	r	-0.432	-0.487	-0.247
	p	<.001	<.001	.035
GMP (mm)	r	-0.221	0.070	-0.228
	p	.290	.740	.273
KAS (mm)	r	-0.437	-0.485	-0.246
	p	<.001	<.001	.036
SK (%)	r	-0.202	-0.332	-0.101
	p	.086	.004	.394
CTRP-1 Serum	r	1	0.712	0.738**
(ng/mL)	p		<.001	<.001
TNF-α Serum	r		1	0.679**
(ng/L)	p			<.001
IL-10 Serum	r			1
(pg/mL)	p			

*CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, GMP: Gingival marjın pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, IL-10: İnterlökin-10, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK: Tüm ağız sondalamada kanama yüzdesi, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa. Spearman korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, * $p < .05$ istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edildi.*

Tüm ağız verilerin korelasyonları incelendiğinde;

- PS değeri ile TNF- α serum değeri arasında negatif zayıf korelasyon ($p = .008$),
- SD değeri ile CTRP-1 serum, TNF- α serum ve IL-10 serum değerleri arasında negatif orta düzeyde korelasyon (sırasıyla $p < .001$, $p < .001$ ve $p = .035$),
- KAS değeri ile CTRP-1 serum, TNF- α serum ve IL-10 serum değerleri arasında negatif orta düzeyde korelasyon (sırasıyla $p < .001$, $p < .001$ ve $p = .036$),
- SK değeri ile TNF- α serum arasında negatif orta düzeyde korelasyon ($p = .004$),
- CTRP-1 serum değeri ile TNF- α serum ve IL-10 serum değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon (sırasıyla $p < .001$ ve $p < .001$) ve
- TNF- α serum değeri ile IL-10 serum değeri arasında pozitif güçlü korelasyon olduğu tespit edildi ($p < .001$).

Tablo 4.12. Örnek bölgelerinin başlangıç klinik ve DOS biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Örnek Bölgeleri		CTRP-1 DOS _K (pg/μL)	CTRP-1 DOS _T (pg/30sn)	TNF-α DOS _K (pg/μL)	TNF-α DOS _T (pg/30sn)	IL-10 DOS _K (pg/μL)	IL-10 DOS _T (pg/30sn)
DOS Hacmi (μL)	r	-0.193	0.874	0.091	0.815	0.557	0.893
	p	.101	<.001	.441	<.001	<.001	<.001
PS (%)	r	-0.056	0.669	0.239	0.605	0.597	0.675
	p	.637	<.001	.041	<.001	.001	<.001
SD (mm)	r	-0.189	0.743	0.181	0.695	0.677	0.819
	p	.110	<.001	.126	<.001	<.001	<.001
GMP (mm)	r	-0.574	-0.336	-0.042	-0.092	-0.168	-0.255
	p	.003	.101	.841	.660	.421	.218
KAS (mm)	r	-0.163	-0.166	0.028	0.041	-0.249	-0.038
	p	.448	.437	.898	.849	.240	.861
SK (%)	r	-0.110	0.800	0.333	0.778	0.762	0.822
	p	.356	<.001	.004	<.001	<.001	<.001
CTRP-1 DOS _K (pg/μL)	r	1	0.089	-0.125	-0.211	-0.024	-0.144
	p		.452	.291	.073	.837	.224
CTRP-1 DOS _T (pg/30sn)	r		1	0.136	0.801	0.628	0.896
	p			.253	<.001	<.001	<.001
TNF-α DOS _K (pg/μL)	r			1	0.523	0.295	0.217
	p				<.001	.011	.065
TNF-α DOS _T (pg/30sn)	r				1	0.608	0.871
	p					<.001	<.001
IL-10 DOS _K (pg/μL)	r					1	0.782
	p						<.001
IL-10 DOS _T (pg/30sn)	r						1
	p						

CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluğu sıvısı sitokin konsantrasyon miktarı, DOS_T: Diş eti oluğu sıvısı sitokin total miktarı, GMP: Gingival marjin pozisyonu, IL-10: İnterlökin-10, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama yüzdesi, TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-Alfa, μL: Mikrolitre. Spearman korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, ***p<.05 istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edildi.**

Örnek bölgelerindeki korelasyonlar incelendiğinde;

- DOS hacmi ile IL-10 DOS_K değeri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon; CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T, ve IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$ ve $p<.001$),
- PS değeri ile TNF- α DOS_K değeri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon ($p=.041$); CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T, IL-10 DOS_K ve IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$, $p=.001$ ve $p<.001$),
- SD değeri ile CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T, IL-10 DOS_K ve IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$ ve $p<.001$),
- GMP değeri ile CTRP-1 DOS_K değeri arasında negatif orta düzeyde korelasyon ($p<.003$),
- SK değeri ile TNF- α DOS_K değeri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon ($p=.004$); CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T, IL-10 DOS_K ve IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$ ve $p<.001$),
- CTRP-1 DOS_T ile TNF- α DOS_T, IL-10 DOS_K ve IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$ ve $p<.001$),
- TNF- α DOS_K ile TNF- α DOS_T ve IL-10 DOS_K değerleri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon (sırasıyla $p<.001$ ve $p=.011$),
- TNF- α DOS_T ile IL-10 DOS_K ve IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon (sırasıyla $p<.001$ ve $p<.001$) ve
- IL-10 DOS_K ile IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon olduğu tespit edildi. ($p<.001$).

4.4.2. Klinik Veriler ve Biyokimyasal Verilerin 3. Ay Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışma gruplarının tüm ağız ve örnek bölgelerinde COPT sonrası biyokimyasal parametrelerin klinik parametreler ile korelasyonu Tablo 4.13. ve Tablo 4.14.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.13. Tüm ağız COPT sonrası klinik ve serum biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Tüm Ağız		CTRP-1 Serum	TNF- α Serum	IL-10 Serum
Diş Sayısı	r	-0.040	-0.023	-0.255
	p	.789	.875	.08
PS (%)	r	-0.130	-0.056	-0.063
	p	.377	.704	.672
SD (mm)	r	-0.381	-0.063	0.249
	p	.008	.670	.088
GMP (mm)	r	-0.307	-0.416	0.156
	p	.136	.038	.457
KAS (mm)	r	-0.412	-0.116	0.234
	p	.004	.432	.109
SK (%)	r	-0.326	-0.102	0.049
	p	.024	.488	.741
CTRP-1 Serum	r	1	0.529	0.140
(ng/mL)	p		<.001	.344
TNF-α Serum	r		1	0.478
(ng/L)	p			.001
IL-10 Serum	r			1
(pg/mL)	p			

*CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, GMP: Gingival marjın pozisyonu, KAS: Klinik ataşman seviyesi, IL-10: İnterlökin-10, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK: Tüm ağız sondalamada kanama yüzdesi, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa. Spearman korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, * $p<.05$ istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edildi.*

Tüm ağız verilerin korelasyonları incelendiğinde;

- SD değeri ile CTRP-1 serum değeri arasında negatif zayıf korelasyon devam etti ($p=.008$),
- GMP değeri ve TNF- α serum değeri arasında negatif orta düzeyde korelasyon görüldü ($p<.038$),
- KAS değeri ile CTRP-1 serum değeri arasında negatif orta düzeyde korelasyon devam etti ($p=.004$),
- SK değeri ile CTRP-1 serum değeri arasında negatif orta düzeyde korelasyon görüldü ($p=.024$),
- CTRP-1 serum değeri ile TNF- α serum değeri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon devam etti ($p<.001$) ve
- TNF- α serum değeri ile IL-10 serum değeri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon olduğu tespit edildi ($p=.001$).

Tablo 4.14. Örnek bölgelerinin COPT sonrası klinik ve serum biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Örnek Bölgeleri		CTRP-1 DOS _K (pg/ μ L)	CTRP-1 DOS _T (pg/30sn)	TNF- α DOS _K (pg/ μ L)	TNF- α DOS _T (pg/30sn)	IL-10 DOS _K (pg/ μ L)	IL-10 DOS _T (pg/30sn)
DOS Hacmi (μ L)	r	-0.026	0.828	-0.026	0.828	-0.352	0.694
	p	.860	<.001	.860	<.001	.014	<.001
PS	r	0.139	0.132	0.139	-0.004	0.334	0.125
	p	.346	.372	.346	.979	.020	.396
SD (mm)	r	0.104	0.489	0.104	0.489	-0.272	0.329
	p	.483	<.001	.483	.001	.062	.022
GMP (mm)	r	-0.254	-0.102	-0.254	-0.102	0.361	0.252
	p	.221	.626	.221	.626	.077	.224
KAS (mm)	r	0.259	0.294	0.259	0.294	-0.083	0.120
	p	.211	.154	.211	.154	.693	.567
SK (%)	r	-0.087	0.167	-0.087	0.167	0.002	0.299
	p	.557	.257	.557	.257	.998	.039
CTRP-1 DOS _K (pg/ μ L)	r	1	0.464*	-0.102	-0.075	-0.053	0.020
	p		.001	.490	.612	.721	.892
CTRP-1 DOS _T (pg/30sn)	r		1	-0.001	0.668	-0.323	0.629
	p			.994	<.001	.025	<.001
TNF- α DOS _K (pg/ μ L)	r			1	0.528	-0.059	0.016
	p				<.001	.693	.915
TNF- α DOS _T (pg/30sn)	r				1	-0.296	0.594
	p					.041	<.001
IL-10 DOS _K (pg/ μ L)	r					1	0.308
	p						.033
IL-10 DOS _T (pg/30sn)	r						1
	p						

CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluşu sıvısı sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluşu sıvısı sitokin total miktarı, GMP: Gingival marjın pozisyonu, IL-10: İnterlökin-10, KAS: Klinik ataşman seviyesi, mm: Milimetre, PS: Tüm ağız plak skoru, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama yüzdesi, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, μ L: Mikrolitre. Spearman korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, * $p < .05$ istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile ifade edildi.

Örnek bölgelerindeki korelasyonlar incelendiğinde;

- DOS hacmi ile CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T ve IL-10 DOS_T değerleri arasında pozitif güçlü korelasyon devam ederken; IL-10 DOS_K değeri ile korelasyonu zayıf negatife döndü (sırasıyla $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$ ve $p=.014$),
- PS değeri ile sadece IL-10 DOS_K değeri arasındaki pozitif orta düzeyde korelasyon devam etti ($p=.020$),
- SD değeri ile CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T ve IL-10 DOS_T değerleri arasındaki pozitif orta düzeyde korelasyon devam etti (sırasıyla $p<.001$, $p=.001$; $p=.022$),
- SK değeri ile IL-10 DOS_T arasındaki pozitif zayıf korelasyon devam etti ($p=.039$),
- CTRP-1 DOS_K değeri ile CTRP-1 DOS_T değeri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon görüldü ($p=.001$),
- CTRP-1 DOS_T değeri ile TNF- α DOS_T ve IL-10 DOS_T değerleri arasındaki pozitif güçlü korelasyon devam etti (sırasıyla $p<.001$ ve $p<.001$),
- TNF- α DOS_K değeri ile TNF- α DOS_T değeri arasındaki pozitif orta düzeyde korelasyon devam etti ($p<.001$),
- TNF- α DOS_T değeri ile IL-10 DOS_T değeri arasındaki pozitif güçlü korelasyon devam ederken; IL-10 DOS_K değeri ile arasındaki korelasyon zayıf negatife döndü (sırasıyla $p<.001$; $p=.041$) ve
- IL-10 DOS_K değeri ile IL-10 DOS total değeri arasındaki pozitif orta düzeyde korelasyon devam etti ($p<.033$).

4.5. Regresyon Analizi

Biyokimyasal parametrelerin çalışma grupları ile aralarındaki regresyon analizi Tablo 4.15.'te gösterilmektedir. Referans olarak sağlıklı grup seçilmiştir.

Tablo 4.15. Biyokimyasal parametrelerin gingivitis ve periodontitis ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi

	Gingivitis		Periodontitis	
	Yaşa göre düzenlenmemiş fark oranı (95% GA)	Yaşa göre düzenlenmiş fark oranı (95% GA)	Yaşa göre düzenlenmemiş fark oranı (95% GA)	Yaşa göre düzenlenmiş fark oranı (95% GA)
DOS_K	0.999	1.002	0.54	0.593
CTRP-1	(0.692-1.442)	(0.694-1.447)	(0.319-0.920)	(0.3251-0.82)
(pg/ μ L)	.996	.991	.023	.089
DOS_T	3.793	4.107	5.11	5.364
CTRP-1	(1.530-9.405)	(1.564-10.782)	(2.012-13.006)	(1.993-14.383)
(pg/30sn)	.004	.004	<.001	<.001
Serum	1.05	1.059	0.541	0.622
CTRP-1	(0.953-1.168)	(0.954-1.175)	(0.332-0.884)	(0.379-1.002)
(ng/mL)	.305	.285	.014	.061
DOS_K	2.99	7.66	1.21	2.231
TNF-α	(11.143-18.040)	(5.089-11.15)	(1.286-3.829)	(2.753-12.80)
(pg/ μ L)	.019	.026	.045	.035
DOS_T	6.60	7.153	5.39	2.976
TNF-α	(7.854-21.553)	(9.762-21.524)	(1.541-2.882)	(4.612-27.116)
(pg/30sn)	<.001	<.001	<.001	<.001
Serum	1.001	1.001	0.984	0.987
TNF-α	(0.998-1.004)	(0.998-1.004)	(0.970-0.997)	(0.972-1.002)
(ng/L)	.659	.635	.017	.090
DOS_K	3.708	3.472	1.002	2.083
IL-10	(7.760-17.724)	(.399-18.846)	(1.831-5.481)	(1.948-2.227)
(pg/ μ L)	<.001	<.001	<.001	<.001
DOS_T			0.273	0.874
IL-10	-	-	(0.266-0.279)	(0.214-0.356)
(pg/30sn)			<.001	<.001
Serum	1.001	1.001	0.998	0.999
IL-10	(1-1.002)	(1-1.002)	(0.996-1.001)	(0.997-1.002)
(pg/mL)	.115	.104	.216	.566

Lojistik regresyon analizi, referans grup: sağlıklı grup. CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluğu sıvısı sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluğu sıvısı sitokin total miktarı, GA: Güven aralığı, IL-10: İnterlökin-10, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa. ***p<.05 istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi.***

Tablo 4.15. Biyokimyasal parametrelerin gingivitis ve periodontitis ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi (Devamı)

	VKİ'ye göre düzenlenmemiş fark oranı (95% GA)	VKİ'ye göre düzenlenmiş fark oranı (95% GA)	VKİ'ye göre düzenlenmemiş fark oranı (95% GA)	VKİ'ye göre düzenlenmiş fark oranı (95% GA)
DOS_K	0.999	1.043	0.54	0.606
CTRP-1	(0.692-1.442)	(0.710-1.532)	(0.319-0.920)	(0.325-1.128)
(pg/μL)	.996	.829	.023	.114
DOS_T	3.793	3.571	5.11	4.834
CTRP-1	(1.530-9.405)	(1.468-8.691)	(2.012-13.006)	(1.939-12.048)
(pg/30sn)	.004	.005	<.001	.001
Serum	1.05	1.056	0.541	0.589
CTRP-1	(0.953-1.168)	(0.953-1.171)	(0.332-0.884)	(0.353-0.983)
(ng/mL)	.305	.297	.014	.043
DOS_K	2.99	2.705	1.21	6.92
TNF-α	(11.143-18.040)	(1.484-4.032)	(1.286-3.829)	(0.100-4.048)
(pg/μL)	.019	.043	.045	.334
DOS_T	6.60	7.646	5.39	1.794
TNF-α	(7.854-21.553)	(7.777-8.520)	(1.541-2.882)	(5.044-6.379)
(pg/30sn)	<.001	.001	<.001	<.001
Serum	1.001	1.001	0.984	0.985
TNF-α	(0.998-1.004)	(0.998-1.004)	(0.970-0.997)	(0.970-1)
(ng/L)	.659	.633	.017	.055
DOS_K	3.708	4.346	1.002	4.147
IL-10	(7.760-17.724)	(1.896-9.960)	(1.831-5.481)	(1.545-10.111)
(pg/μL)	<.001	<.001	<.001	<.001
DOS_T			0.273	0.817 (0.633-
IL-10	-	-	(0.266-0.279)	0.756)
(pg/30sn)			<.001	<.001
Serum	1.001	1.001	0.998	0.999
IL-10	(1-1.002)	(1-1.002)	(0.996-1.001)	(0.996-1.001)
(pg/mL)	.115	.122	.216	.282

Lojistik regresyon analizi, referans grup: sağlıklı grup. CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluşu sıvısı sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluşu sıvısı sitokin total miktarı, GA: Güven aralığı, IL-10: İnterlökin-10, TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-Alfa, VKİ: Vücut kitle indeksi. **p<.05. istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi.**

Yaşa göre düzeltilmemiş verilerde gingivitis ile TNF- α DOS_K ve IL-10 DOS_K; CTRP-1 DOS_T ve TNF- α DOS_T seviyelerinin ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla $p=.019$, ve $p<.001$; $p=.004$ ve $p<.001$). Veriler yaşıya göre düzeltilindiğinde ise TNF- α DOS_K ve IL-10 DOS_K; CTRP-1 DOS_T ve TNF- α DOS_T seviyelerinin gingivitis ile ilişkisi devam etti (sırasıyla $p=.026$ ve $p<.001$; $p=.004$ ve $p<.001$).

Yaşa göre düzeltilmemiş verilerde periodontitis ile DOS_K ve DOS_T; CTRP-1, TNF- α ve IL-10, serum CTRP-1 ve TNF- α seviyelerinin ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla $p=.023$, $p=.045$, $p<.001$; $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$; $p=.014$ ve $p=.017$). Veriler yaşıya göre düzeltilindiğinde ise TNF- α DOS_K ve IL-10 DOS_K; CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T ve IL-10 DOS_T seviyelerinin periodontitis ile ilişkisi devam etti (sırasıyla $p=.035$ ve $p<.01$; $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$).

VKİ'ye göre düzeltilmemiş ve düzeltilmiş verilerde gingivitis ile TNF- α DOS_K ve IL-10 DOS_K; CTRP-1 DOS_T ve TNF- α DOS_T seviyelerinin ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla $p=.019$, $p<.001$, $p=.001$, $p<.001$; $p=.043$, $p<.001$, $p=.005$, $p=.001$).

VKİ'ye göre düzenlenmemiş verilerde periodontitis ile DOS_K ve DOS_T CTRP-1, TNF- α ve IL-10; serum CTRP-1 ve TNF- α seviyelerinin ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla $p=.023$, $p=.045$, $p<.001$ ve $p<.001$, $p<.001$, $p<.001$; $p=.014$, $p=.017$). Veriler VKİ'ye göre düzeltilindiğinde ise IL-10 DOS_K; CTRP-1 DOS_T, TNF- α DOS_T ve IL-10 DOS_T ve serum CTRP-1 seviyelerinin periodontitis ile ilişkisi devam etti (sırasıyla $p<.001$; $p=.001$, $p<.001$, $p<.001$ ve $p=.043$).

4.6. Alıcı İşlem Karakteristik Analizi

4.6.1. Biyokimyasal Verilerin Periodontal Sağlık ve Gingivitis Ayırt Etme Yetenekleri

Biyokimyasal parametrelerin tek ve kombinasyon olarak sağlıklı bireyleri gingivitisli hastalardan ayırt etme yeteneklerini hesaplamak için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 4.16. ve Şekil 4.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.16. Sağlıklı ve Gingivitis Grubu İçin ROC analizi

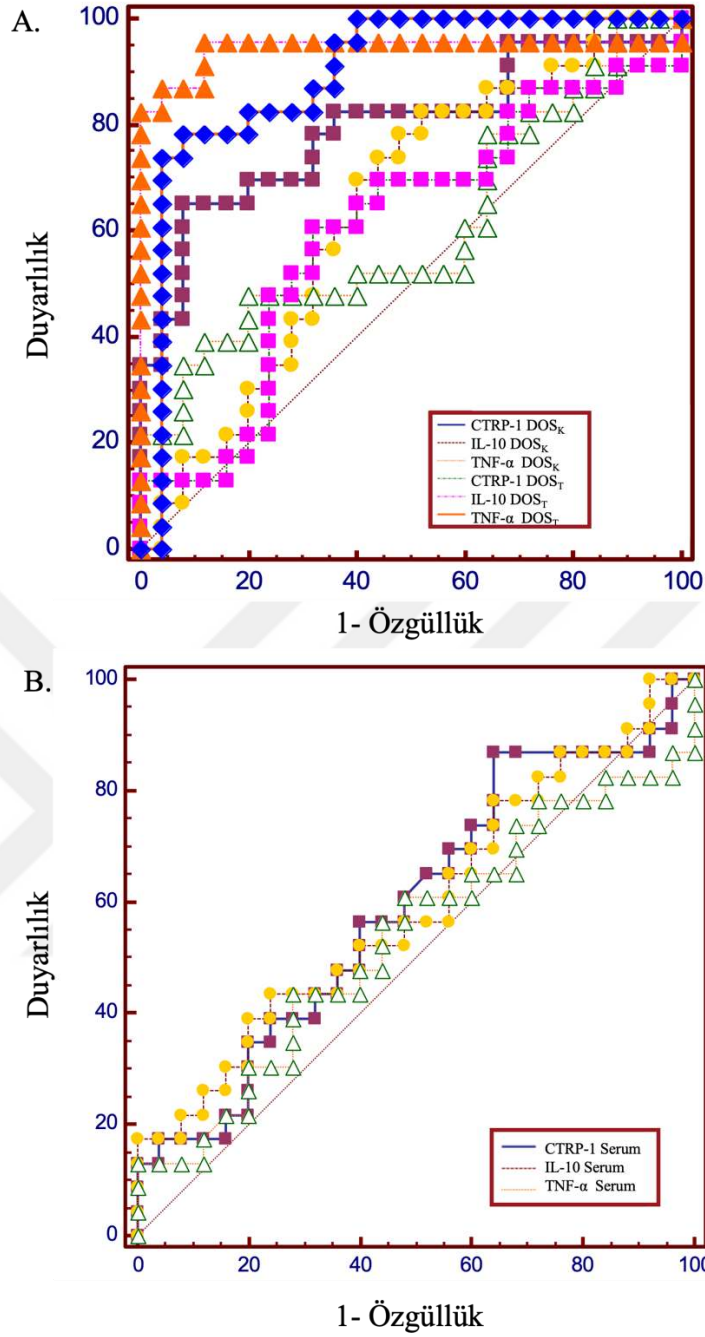
Biyokimyasal Parametreler	AUC	%95 (GA)	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değer	P
CTRP-1 DOS_K (pg/μL)	0.530	0.380-0.675	56.5	60	>9.23	.731
CTRP-1 DOS_T (pg/30 sn)	0.974	0.881-0.999	91.3	96	>14.26	<.001
CTRP-1 Serum (ng/mL)	0.590	0.439-0.730	87	36	>4.34	.282
TNF-α DOS_K (pg/μL)	0.686	0.536-0.812	87	64	>0.20	.023
TNF-α DOS_T (pg/30sn)	0.944	0.838-0.990	91.3	100	>0.32	<.001
TNF-α Serum (ng/L)	0.533	0.383-0.678	43.5	72	≤104.68	.702
IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.990	0.907-1	100	92	>0.785	<.001
IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.926-1	100	100	>1.14	<.001
IL-10 Serum (pg/mL)	0.590	0.438-0.729	43.5	76	>521.98	.286
CTRP-1+TNF-α DOS_K (pg/μL)	0.687	0.537-0.813	87	64	≤0.578	.002
CTRP-1+TNF-α DOS_T (pg/30sn)	1	0.926-1	100	100	≤0	<.001
CTRP-1+TNF-α Serum (ng/mL+ng/L)	0.668	0.517-0.797	82.6	56	≤0.534	.034
CTRP-1+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.995	0.916-1	95.7	100	≤0.060	<.001
CTRP-1+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.926-1	100	100	≤0	<.001
CTRP-1+IL-10 Serum (ng/mL+pg/mL)	0.652	0.501-0.784	60.9	68	≤0.537	.061
TNF-α+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.990	0.907-1	100	88	≤0.835	<.001
TNF-α+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.926-1	100	100	≤0	<.001
TNF-α+IL-10 Serum (ng/L+pg/mL)	0.788	0.646-0.892	65.2	84	≤0.454	<.001
CTRP-1+TNF-α+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.995	0.916-1	95.7	100	≤0.004	<.001
CTRP-1+TNF-α+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.926-1	100	100	≤0	<.001
CTRP-1+TNF-α+IL-10 Serum (ng/mL+ng/L+pg/mL)	0.795	0.654-0.898	65.2	92	≤0.418	<.001

AUC: Eğri altında kalan alan, CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluşu sıvısındaki sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluşu sıvısındaki total sitokin miktarı, GA: güven aralığı, IL-10: İnterlökin-10, L: litre, mL: Mililitre, ng: Nanogram, pg: pikogram, TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-Alfa, μL: mikrolitre. Eşik değer Youden J indeksine göre belirlenmiştir. **p<.05 istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi.**

CTRP-1 DOS_T (AUC: 0.974; p<.001), TNF-α DOS_K (AUC: 0.686; p<.023), TNF-α DOS_T (AUC: 0.944; p<.001), IL-10 DOS_K (AUC: 0.990; p<.001), IL-10 DOS_T (AUC: 1; p<.001) olarak bulundu.

Bunlarla birlikte, CTRP-1+TNF- α DOS_K (AUC: 0.687; p=.002), CTRP-1+IL-10 DOS_K (AUC: 0.995; p<.001), TNF- α +IL-10 DOS_K (AUC: 0.990; p<.001), CTRP-1+TNF- α +IL-10 DOS_K (AUC: 0.995; p<.001), CTRP-1+TNF- α DOS_T (AUC: 1; p<.001), CTRP-1+IL-10 DOS_T (AUC: 1; p<.001), CTRP-1+TNF- α +IL-10 DOS_T (AUC:1; p<.001), CTRP-1+TNF- α serum (AUC:0.668; p=.034), TNF- α +IL-10 serum (AUC: 0.778; p<.001) ve CTRP-1+TNF- α +IL-10 serum (AUC:0.795; p<.001) olarak bulundu.





CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluğu sıvısındaki sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluğu sıvısındaki total sitokin miktarı, IL-10: İnterlökin-10, TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-Alfa.

Şekil 4.1. Gingivitis grubuna ait DOS biyokimyasal parametrelerin ROC eğrileri

A. DOS_K ve DOS_T ROC eğrisi, B. Serum ROC eğrisi

4.6.2. Biyokimyasal Verilerin Periodontal Sağlık ve Periodontitisi Ayırt Etme Yetenekleri

Biyokimyasal verilerin S ve P grubundaki ayırt ediciliği için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 4.17. ve Şekil 4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.17. Periodontal Sağlık ve Periodontitis Grubu İçin ROC Analizi

Biyokimyasal Parametreler	AUC	%95 (GA)	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değer	p
CTRP-1 DOS_K (pg/μL)	0.655	0.507-0.784	72	64	≤8.90	.054
CTRP-1 DOS_T (pg/30 sn)	0.998	0.926-1	100	96	>14.26	<.001
CTRP-1 Serum (ng/mL)	0.786	0.648-0.890	72	84	≤4.1	<.001
TNF-α DOS_K (pg/μL)	0.716	0.571-0.834	100	56	>0.198	.001
TNF-α DOS_T (pg/30sn)	1	0.929-1	100	100	>0.325	<.001
TNF-α Serum (ng/L)	0.784	0.645-0.888	88	72	≤107.43	<.001
IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.939	0.833-0.987	92	100	>0.847	<.001
IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.929-1	100	100	>1.14	<.001
IL-10 Serum (pg/mL)	0.610	0.461-0.744	88	40	≤445.77	.180
CTRP-1+TNF-α DOS_K (pg/μL)	0.750	0.608-0.862	80	72	≤0.522	.001
CTRP-1+TNF-α DOS_T (pg/30sn)	1	0.929-1	100	100	≤0	<.001
CTRP-1+TNF-α Serum (ng/mL+ng/L)	0.790	0.652-0.893	92	64	≤0.465	<.001
CTRP-1+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.950	0.849-0.992	92	100	≤0.397	<.001
CTRP-1+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.929-1	100	100	≤0	<.001
CTRP-1+IL-10 Serum (ng/mL+pg/mL)	0.802	0.665-0.901	76	80	≤0.411	<.001
TNF-α+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.944	0.840-0.989	92	100	≤0.356	<.001
TNF-α+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.929-1	100	100	≤0	<.001
TNF-α+IL-10 Serum (ng/L+pg/mL)	0.858	0.730-0.940	100	64	≤0.567	<.001
CTRP-1+TNF-α+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.949	0.847-0.991	92	100	≤0.283	<.001
CTRP-1+TNF-α+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	1	0.929-1	100	100	≤0	<.001
CTRP-1+TNF-α+IL-10 Serum (ng/mL+ng/L+pg/mL)	0.891	0.771-0.962	100	72	≤0.643	<.001

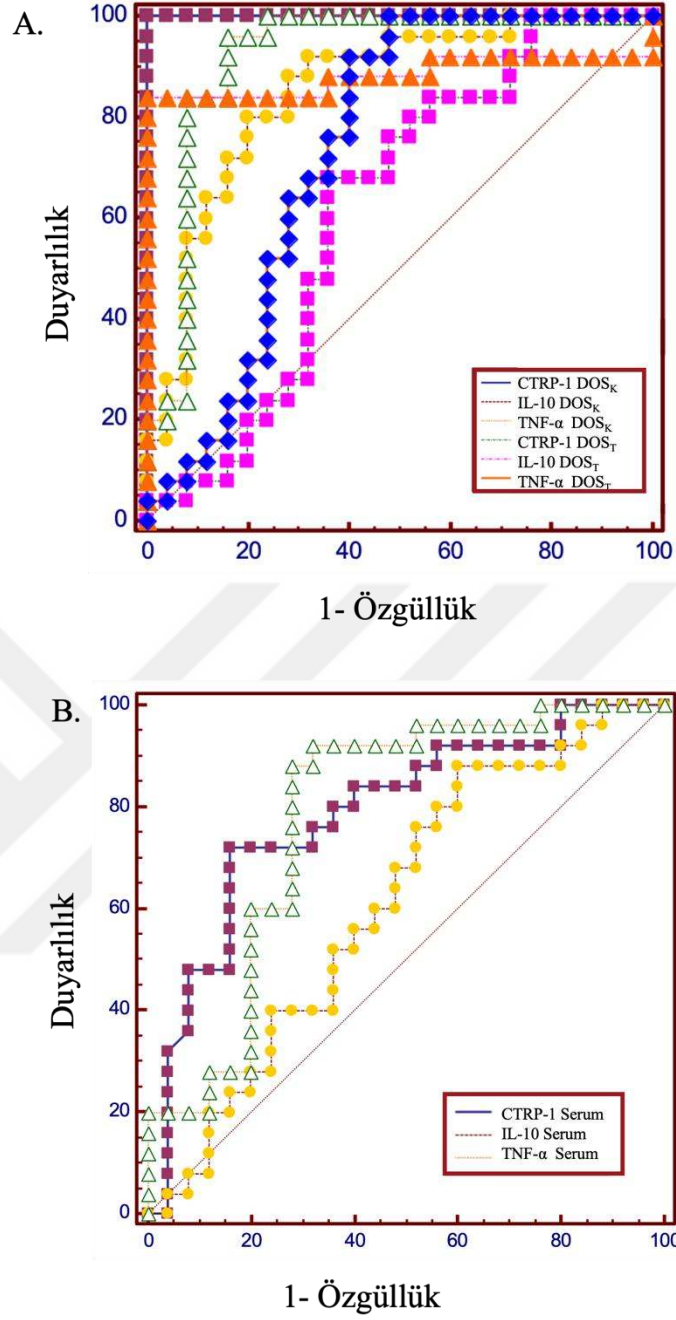
AUC: Eğri altında kalan alan, CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluşu sıvısındaki sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluşu sıvısındaki total sitokin miktarı, GA: güven aralığı, IL-10: İnterlökin-10, L: litre, mL: Mililitre, ng: Nanogram, pg: pikogram, TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-Alfa, μL: mikrolitre. Eşik değer Youden J indeksine göre belirlenmiştir. *p*<.05 istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi.

CTRP-1 DOS_T (AUC:0.998; *p*<.001), CTRP-1 serum (AUC:0.786; *p*<.001), TNF-α DOS_K (AUC:0.716; *p*=.001), TNF-α DOS_T (AUC:1; *p*<.001), TNF-α serum (AUC:0.784; *p*<.001), IL-10 DOS_K (AUC:0.939; *p*<.001), IL-10 DOS_T'nin (AUC:1;

p<.001) olarak bulundu.

Bununla birlikte CTRP-1+TNF- α DOS_K (AUC: 0.750; p=.001), CTRP-1+IL-10 DOS_K (AUC: 0.950; p<.001), TNF- α +IL-10 DOS_K (AUC: 0.944; p<.001), CTRP-1+TNF- α +IL-10 DOS_K (AUC: 0.949; p<.001), CTRP-1+TNF- α DOS_T (AUC: 1; p<.001), CTRP-1+IL-10 DOS_T (AUC: 1; p<.001), TNF- α +IL-10 DOS_T (AUC: 1, p<.001), CTRP-1+TNF- α +IL-10 DOS_T (AUC:1; p<.001), CTRP-1+TNF- α serum (AUC:0.790; p=.<001), CTRP-1+IL-10 serum (AUC:0.802; p<.001), TNF- α +IL-10 serum (AUC: 0.858; p<.001) ve CTRP-1+TNF- α +IL-10 serum (AUC:0.891; p<.001) olarak bulundu.





CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluşu sıvısındaki sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluşu sıvısındaki total sitokin miktarı, IL-10: İnterlökin-10, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa.

Şekil 4.2. Periodontitis grubuna ait biyokimyasal parametrelerin ROC eğrileri A. DOS_K ve DOS_T ROC eğrisi, B. Serum ROC eğrisi.

4.6.3. Biyokimyasal Verilerin Gingivitis ve Periodontitisi Ayırt Etme Yetenekleri

Biyokimyasal verilerin G ve P grubundaki ayırt ediciliği için yapılan ROC eğrisi ve analiz sonuçları Tablo 4.18. ve Şekil 4.3.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.18. Gingivitis ve Periodontitis grubu için ROC analizi

Biyokimyasal Parametreler	AUC	%95 (GA)	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değer	p
CTRP-1 DOS_K (pg/μL)	0.694	0.544-0.819	80	60.9	≤8.99	.015
CTRP-1 DOS_T (pg/30 sn)	0.762	0.617-0.873	64	91.3	>20.46	.002
CTRP-1 Serum (ng/mL)	0.823	0.686-0.918	76	87	≤4.29	<.001
TNF-α DOS_K (pg/μL)	0.526	0.377-0.672	96	30.4	≤0.275	.771
TNF-α DOS_T (pg/30sn)	0.817	0.679-0.914	72	82.6	>0.552	<.001
TNF-α Serum (ng/L)	0.729	0.581-0.847	92	56.5	≤111.47	.002
IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.697	0.547-0.821	68	82.6	>0.99	.019
IL-10 DOS_T (pg/30sn)	0.911	0.793-0.974	80	91.3	>2.22	<.001
IL-10 Serum (pg/mL)	0.668	0.517-0.797	88	47.8	≤445.77	.038
CTRP-1+TNF-α DOS_K (pg/μL)	0.703	0.553-0.826	88	52.2	≤0.565	.010
CTRP-1+TNF-α DOS_T (pg/30sn)	0.831	0.695-0.924	72	100	≤0.331	<.001
CTRP-1+TNF-α Serum (ng/mL+ng/L)	0.824	0.687-0.919	76	87	≤0.380	<.001
CTRP-1+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.711	0.563-0.833	80	65.2	≤0.495	.007
CTRP-1+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	0.910	0.791-0.973	80	91.3	≤0.341	<.001
CTRP-1+IL-10 Serum (ng/mL+pg/mL)	0.850	0.718-0.937	84	82.6	≤0.438	<.001
TNF-α+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.591	0.440-0.731	64	60.9	≤0.477	.288
TNF-α+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	0.913	0.795-0.975	84	91.3	≤0.424	<.001
TNF-α+IL-10 Serum (ng/L+pg/mL)	0.722	0.574-0.841	88	60.9	≤0.427	.005
CTRP-1+TNF-α+IL-10 DOS_K (pg/μL)	0.717	0.568-0.837	88	52.2	≤0.571	.004
CTRP-1+TNF-α+IL-10 DOS_T (pg/30sn)	0.913	0.795-0.975	84	91.3	≤0.431	<.001
CTRP-1+TNF-α+IL-10 Serum (ng/mL+ng/L+pg/mL)	0.849	0.716-0.936	76	87	≤0.342	<.001

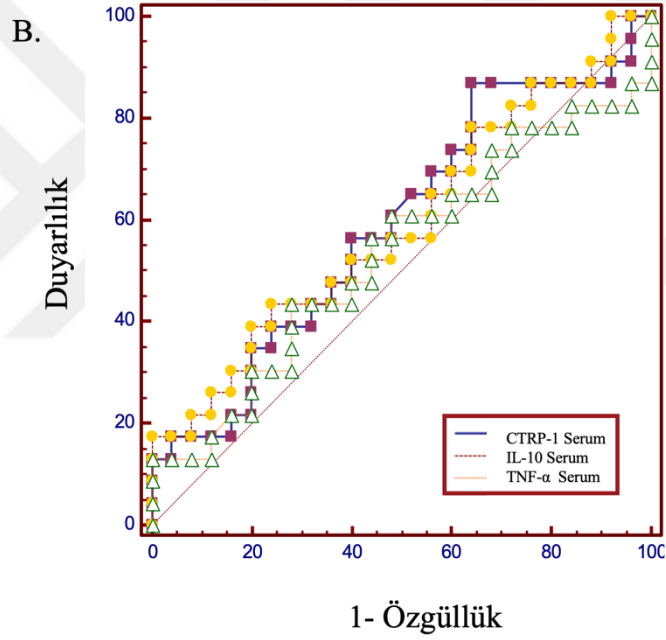
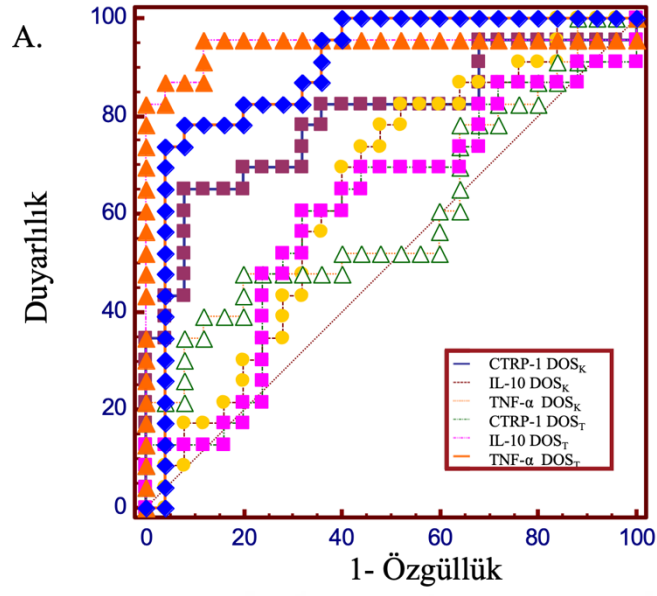
AUC: Eğri altında kalan alan, CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K: Diş eti oluşu sıvısındaki sitokin konsantrasyonu, DOS_T: Diş eti oluşu sıvısındaki total sitokin miktarı, GA: güven aralığı, IL-10: İnterlökin-10, L: litre, mL: Mililitre, ng: Nanogram, pg: pikogram, TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-Alfa, μL: mikrolitre. Eşik değer Youden J indeksine göre belirlenmiştir. **p<.05 istatistiksel anlamlılık kalın yazı tipi ile belirtildi.**

CTRP-1 DOS_K (AUC:0.694; p=.0015), CTRP-1 DOS_T (AUC:0.762; p=.002), CTRP-1 serum (AUC:0.823; p<.001), TNF-α DOS_T (AUC: 0.875; p<.001), TNF-α

serum (AUC:0.729; $p=0.002$) IL10 DOS_K (AUC:0.697; $p<0.019$), IL10 DOS_T (AUC:0.911; $p<0.001$), IL-10 serum (AUC:0.668; $p=0.038$) olarak bulundu.

Bununla beraber CTRP-1+TNF- α DOS_K (AUC: 0.703; $p=0.001$), CTRP-1+IL-10 DOS_K (AUC: 0.711; $p=0.007$), CTRP-1+TNF- α +IL-10 DOS_K (AUC: 0.717; $p=0.004$), CTRP-1+TNF- α DOS_T (AUC: 0.831; $p<0.001$), CTRP-1+IL-10 DOS_T (AUC: 0.910; $p<0.001$), TNF- α +IL-10 DOS_T (AUC: 0.913, $p<0.001$), CTRP-1+TNF- α +IL-10 DOS_T (AUC:0.913; $p<0.001$), CTRP-1+TNF- α serum (AUC:0.824; $p<0.001$), CTRP-1+IL-10 serum (AUC:0.850; $p<0.001$), TNF- α +IL-10 serum (AUC: 0.722; $p=0.005$) ve CTRP-1+TNF- α +IL-10 serum (AUC:0.849; $p<0.001$) olarak bulundu.





CTRP-1: C1q/TNF ilişkili protein 1, DOS_K : Diş eti oluşu sıvısındaki sitokin konsantrasyonu, DOS_r : Diş eti oluşu sıvısındaki total sitokin miktarı, IL-10: İnterlökin-10, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa.

Şekil 4.3. Periodontitis grubuna ait biyokimyasal parametrelerin ROC eğrileri A. DOS_K ve DOS_r ROC eğrisi, B. Serum ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada farklı periodontal hastalıklarda DOS ve serum CTRP-1, TNF- α ve IL-10 seviyelerini karşılaştırmak ve COPT'nin bu sitokin seviyelerine olan etkisini incelemek hedeflendi. Çalışmada, lokal ve sistemik yanıtların karşılaştırılması için DOS ve serum örnekleri toplanmıştır. Bilgimiz dahilinde periodontal sağlıklı, gingivitisli ve evre 3 derece B periodontitisli bireylerin DOS ve serum CTRP-1, TNF- α ve IL-10 seviyelerini ve COPT'nin bu seviyelere etkisini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, enflamatuvar solunum sistemi hastalıkları, romatoid artrit ve kanser gibi sistemik hastalıklar, periodontal hastalığın durumunu, DOS sitokin seviyelerini ve COPT sonrası doku yanıtını etkilemektedir (Könönen et al., 2019; Fischer et al., 2020). Bu nedenle çalışmaya sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Bununla birlikte, hamilelik ve laktasyon döneminde olan bireylerin fizyolojik, immünolojik ve hormonal değişimleri periodontal hastalık riskini arttırmakta ve hastalık seyrini etkilemektedir. DOS içeriğini ve miktarını da değiştirebileceğinden hamile veya laktasyon döneminde olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir (Figuro et. al., 2010; Mariotti and Mawhinney, 2013).

Periodontal hastalıkların gelişiminde genetik, çevresel ve kazanılmış risk faktörleri önemli rol oynamaktadır (Papapanou et al., 2018). Çevresel faktörlerden biri olan sigara kullanımı, periodontal hastalıkların sıklığını ve şiddetini artırırken konak yanıtını da olumsuz etkilemektedir. Ayrıca sigara, subgingival biyofilmdeki patojenlerin sayısını artırmakta, nötrofil migrasyonunu geciktirerek hastalığın şiddetini arttırmaktadır (Shchipkova et al., 2010; Könönen et al., 2019). Sigara, aynı zamanda DOS akış hızını azaltmakta ve DOS sitokin seviyelerini de etkilemektedir (Newman and Carranza, 2019, s. 239; Kumar et al., 2011). Sigara içen bireylerde tedavi sonrası iyileşme, sigara içmeyenlere göre daha sınırlı olmaktadır (Chang et al., 2021). Bu olumsuz etkiler nedeniyle çalışmamıza sigara içen bireyler dahil edilmemiştir.

Sistemik antibiyotikler, dolaşım yoluyla oral dokulara ulaşarak diş eti bağ dokusunda patojenlere karşı etkilidir (Herrera et al., 2008; Teughels et al., 2020). Anti-enflamatuvar ilaçlar, periodontal dokularda PGE₂ üretimini baskılayarak konak yanıtını modüle eder ve bu nedenle periodontal hastalık patogenezinde önemli bir ilaç grubu olarak kabul edilmektedir (Salvi and Lang, 2005). İmmüsupresif ve steroid ilaçların periodontal hastalıklarda konak yanıtını değiştirdiği; fenitoin, siklosporin ve bazı

kalsiyum kanal blokerlerinin diş eti büyümesine sebep olduğu bilinmektedir (Seymour and Heasman, 1988). Çalışmamızda son 6 ayda antibiyotik, anti-enflamatuar ve/veya immünsupresif ilaç kullanan bireyler, konak yanıtı ve DOS içeriği değişebileceğinden dolayı çalışmaya dahil edilmemiştir.

DSÖ tarafından yapılan sınıflamaya göre VKİ'si; 18.50-24.99 arasında olan bireyler normal kilolu, 25-29.9 arasında olanlar fazla kilolu, ≥ 30 olanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir. Artan adipoz doku tarafından salgılanan sitokinler ve hormonların, aşırı enflamatuar yanıtı tetikleyerek periodontal doku yıkımına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (Dalla Vecchia et al., 2005). Bu nedenle çalışmaya VKİ ≤ 29.9 olan bireyler dahil edilmiştir.

Periodontal hastalıkların patogenezindeki histopatolojik ve klinik değişimleri temsil edebilmek için çalışmamıza periodontal sağlıklı, generalize gingivitis ve periodontitis evre 3 derece B tanısı konmuş bireyler dahil edilmiştir. Gingivitiste enflamasyon sadece diş etiyle sınırlıdır, KAK ve RKK yoktur (Murakami et al., 2018). Periodontitisin evrelerinde: evre 1, gingivitisten periodontitise geçişin başladığı ve ataşman kaybının ortaya çıktığı; evre 2, evre 1'e kıyasla daha ileri düzeyde klinik ataşman ve kemik kaybının görüldüğü orta şiddetteki periodontitis vakalarını temsil etmektedir. Evre 3 ise hastalığın belirgin ataşman kaybıyla karakterize edildiği daha ciddi bir aşamadır. Evre 4, kökün apikal 1/3'üne kadar ulaşan kemik kayıplarının yanı sıra çiğneme fonksiyonunun kaybı, çoklu diş kayıpları ve ileri derecede diş mobilitesi ile multidisipliner tedavi gerektirmektedir (Tonetti et al., 2018). Çalışmamızda COPT'ye verilen yanıtın doğru değerlendirilebilmesi ve karmaşık tedavi gerektiren durumların hariç tutulması için periodontitis grubuna evre 3 periodontitisli bireyler ile hastalığın ilerleme hızına göre, biyofilm birikimiyle orantılı doku yıkımının gözlemlendiği derece B periodontitis vakaları çalışmaya dahil edilmiştir (Tonetti et al., 2018).

COPT, periodontal dokulardaki enflamasyonu azaltmak, periodontal cepleri kontrol altına almak ve sağlıklı periodonsiyuma ulaşmak için uygulanan ilk basamak tedavi yaklaşımıdır. Güncel klinik rehberler, COPT'nin yalnızca erken evre periodontitisin değil, aynı zamanda orta ve ileri evre periodontitis olgularında da ilk tercih olarak uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır (Sanz et al., 2020; Papapanou et al., 2018). Bu yaklaşımda; supragingival ve subgingival plağın mekanik olarak uzaklaştırılması ve hastaya özgü AHE yer almaktadır (Sanz et al., 2020).

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, COPT'nin PS, SD, GMP, KAS ve SK gibi periodontal parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermektedir (Suvan et al., 2020; Tomasi et al., 2022). Bununla birlikte, yalnızca ağız hijyenine yönelik yaklaşımların klinik başarıda yetersiz kaldığı; subgingival mekanik tedavi eklenmediği takdirde enflamasyonun ve patojenik bakterilerin kısa sürede geri dönebileceği bildirilmektedir (Trombelli et al., 2020). Ayrıca yapılan çalışmalar, etkili bir COPT uygulamasının ardından DPT sağlanmazsa patojen mikroorganizmaların yaklaşık 60 gün içerisinde yeniden kolonize olabileceğini ve tedavi öncesi mikrobiyal profile dönebildiğini ortaya koymuştur (Mombelli, 2018). Bu nedenle, uzun dönem tedavi başarısı için COPT sonrası düzenli DPT'nin sağlanması büyük önem taşımaktadır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, periodontal hastalığa sahip hastalarda; AHE verilmiş ve ardından supragingival ve subgingival bakteriyel plak, el aletleri (kretuar ve küretler) ve ultrasonik cihazlar kullanılarak mekanik olarak uzaklaştırılmıştır. Bu protokol, güncel periodontal tedavi kılavuzlarında önerilen, COPT yaklaşımı ile uyumlu olup, periodontal enflamasyonun kontrol altına alınmasına yönelik ilk basamak uygulamaları içermektedir.

COPT sonrası gerçekleştirilen yeniden değerlendirme; uygulanan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi, hastanın ağız hijyeninin kontrolü ve cerrahi periodontal tedavi ihtiyacının belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır (Segelnick ve Weinberg, 2006). Yapılan çalışmalarda, COPT sonrasında bağlantı epitelinin yaklaşık 2 hafta içinde yeniden oluştuğu, ancak bağ dokusunun tam olarak iyileşmesinin 8 haftaya kadar sürebileceği bildirilmiştir (Biagini et al., 1988; Claffey and Polyzois, 2004). KAS kazancı ve SD azalması gibi iyileşme parametrelerinde en belirgin değişikliklerin tedaviyi takip eden ilk 4 hafta içerisinde görüldüğü; ancak periodontal dokuların tam olgunlaşmasının 9-12 ay sürebileceği ifade edilmektedir (Lowenguth ve Greenstein, 1995). EFP tarafından yayımlanan klinik rehberine göre ise, temel tedavinin ikinci adımını takiben yeniden değerlendirme genellikle 6-12 hafta içinde yapılmalı ve bu aşamada tedaviye verilen yanıt, hastanın ağız hijyen seviyesi ve cerrahi gereksinimi gözden geçirilmelidir (Sanz et al., 2020). Bu doğrultuda yürütülen çalışmamızda, başlangıçta tüm bireylerden; COPT'den 3 ay sonra ise gingivitisli ve evre 3 derece B periodontitisli bireylerden klinik periodontal ölçümler tekrarlanmış ve biyokimyasal analizler için DOS ve serum örnekleri toplanmıştır.

Periodontal hastalığın teşhisini ve COPT'nin etkinliğini değerlendirebilmek için çalışmamızda; PS, SD, GMP, KAS ve SK seviyeleri değerlendirilmiştir. PS, diş

yüzeyindeki plak varlığının hesaplanması ile ağız hijyeninin değerlendirilmesini sağlamaktadır (O'Leary, 1972). SD, diş eti kenarı ile periodontal cep tabanı arasındaki mesafenin periodontal sonda ile ölçülmesiyle belirlenirken; KAS, mine-sement sınırı ile periodontal sulkus tabanı arasındaki mesafenin ölçümü ile tespit edilir. Her iki parametre de periodontal hastalıkların varlığı ve şiddeti hakkında bilgi sağlamaktadır (Page and Eke, 2007). SK ise diş etindeki enflamasyonun seviyesini belirler ve yüzde olarak kaydedilir (Ainamo and Bay, 1975). Literatürde klinik çalışmalarda periodontal ölçümler dişlerin dört (Yakar et al., 2019) ya da altı (Afacan et al., 2019; Akkaya et al., 2022) bölgesinden kaydedildiği görülmektedir. Benzer şekilde çalışmamızda da klinik ölçümler her dişin altı bölgesinden UNC-15 periodontal sondası (University of North Carolina, Hu-Friedy Ins. Co., ABD) ile ölçülmüştür.

Periodontal hastalığa etki eden sistemik ve çevresel birçok faktör nedeniyle hastalık geçmişini veya tedavi yanıtını izlemek için klinik parametrelerin yeterli olup olmadığı tartışmalıdır (Van der Weijden and Timmerman, 2002; Zhang et al., 2009). Bu nedenle bazı biyobelirteçler klinik parametrelerin yanı sıra hastalıkla ilgili verileri doğrulamak için değerli olabilmektedir. Biyobelirteçlerin periodontitisin erken tespitine katkıda bulunabileceği ve periodontitis evre ve derecesinin daha iyi değerlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Tonetti et al., 2018). Bu nedenlerden dolayı günümüzde periodontal hastalık aktivitesinin ve konak yanıtının belirlenmesinde dokular, DOS, serum ve tükürükte bulunan biyobelirteçler incelenmektedir.

DOS, diş eti kapillerlerinden köken alır ve birleşim epiteli boyunca sızarak diş eti oluşuna ulaşır. DOS içeriğinde bulunan enflamatuar mediyatörlerin miktarı, periodontal hastalık aktivitesi için önemli risk göstergeleri olarak kabul edilmektedir (Kinney et al., 2014; Barros et al., 2016). Çeşitli çalışmalar, DOS içeriğindeki enflamatuar belirteçlerin belirlenmesi ve miktarının ölçümü için, periodontal olarak sağlıklı ve hastalıklı bireyleri ya da farklı periodontal hastalıklara sahip hastaları karşılaştırmış veya periodontal tedavinin etkilerini değerlendirmiştir (Teles et al., 2025). Literatürde, DOS hacminin periodontal enflamasyon varlığında arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda COPT öncesi DOS hacmi P grubunda; S ve G gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Afacan et al., 2020; Branco de Almeida et al., 2021; Gür et al., 2023; Gürsel et al., 2024).

DOS örneklerinin toplanmasında; kapiller tüp (Puklo et al., 2008), diş eti oluşu yıkama (Manjeu et al., 2022) ve kağıt şerit yöntemi (Afacan et al., 2020; Akkaya et al.,

2021; Gür et al., 2023; Gürsel et al., 2024; Uzun Saylan et al., 2025) olmak üzere üç farklı teknik kullanılmaktadır. Yaygın olarak tercih edilen yöntemlerden biri olan kağıt şerit yöntemi; basit, hızlı uygulanabilir ve travma riskinin az olmasıyla tekrarlayan ölçümlere olanak sağlaması nedeniyle çalışmamızda da tercih edilmiştir.

Kağıt şerit tekniğinde sulkusa yerleştirilecek kağıdın konumuna göre iki farklı uygulama yöntemi mevcuttur; oluk içi yöntemde kağıt şerit sulkus içine yerleştirilirken, oluk dışı yöntemde kağıt şerit sulkusa paralel dışarıdan yerleştirilmektedir (Griffiths, 2003). Oluk içi yöntemde, kağıt şerit sulkusun 1-2 mm derinine yerleştirilirken (Loe and Holm-Pedersen, 1965; Akkaya et al., 2021), derin oluk içi yöntemde kağıt şerit sulkusun tabanına direnç hissedilene kadar yerleştirilmektedir (Brill, 1962; Cebesoy et al., 2024; Uzun Saylan et al., 2025). Çalışmamızda, kağıt şeritler sulkus içerisine yaklaşık 1-2 mm derinliğine nazıkçe yerleştirilerek örnekler toplanmıştır. Bu yöntem hem yeterli hacimde DOS elde edilmesini sağlamakta hem de sulkusta travma oluşturma riskini en aza indirmektedir.

Klinik periodontal ölçümler alınırken, sulkusta kanama ve/veya irritasyon meydana gelebileceğinden, DOS toplanması klinik değerlendirmelerin tamamlanmasından en az 24 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Literatürde ideal DOS toplama süresi belirtilmemiştir. Yapılan çalışmalarda; 5 sn (Hancock et al., 1979; Griffiths et al., 1992), 15 sn (Oates et al., 2002; Giannopoulou et al., 2003), 20 sn (Hattingh and Ho, 1980), 30 sn (Taşdemir et al., 2020; Ceylan et al., 2022; Gürsel et al., 2024; Aydoğdu et al., 2025) ve 1 dk (Awawdeh et al., 2002; Tang et al., 2009) örnek toplama süresi bildirilmiştir. Ancak hem yeterli örnek hacminin sağlanması hem de sulkus travma riskinin en aza indirgenmesi amacıyla çalışmamızda ideal örnek toplama süresi 30 sn olarak belirlenmiştir.

Literatürde DOS örneği toplanacak bölgelerin; tek köklü dişlerden (Bostanci et al., 2007), çok köklü dişlerden (Tutuş et al., 2025) veya diş kökü farketmeksizin periodontal olarak en derin cebe sahip bölgelerden (Akkaya et al., 2021; Cebesoy et al., 2024; Gürsel et al., 2024) alındığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise; periodontitis grubunda; protetik ya da restoratif işlem görmemiş, SK gözlenen ve periodontal olarak en derin cebe sahip, gingivitis grubunda; protetik ya da restoratif işlem görmemiş, RKK ve/veya KAK görülmeyen ve SK(+) olan ve sağlıklı grupta ise protetik ya da restoratif işlem görmemiş, SK (-) olan diş bölgeleri örnek bölgeleri olarak seçilmiştir.

DOS'un toplandığı anatomik bölgeler de çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Literatürde, meziobukkal ve distobukkal yüzeylerden (Taşdemir et al., 2020; Akkaya et al., 2021; Gürsel et al., 2024; Sari et al., 2025) veya yalnızca bukkal yüzeyden (Gür et al., 2023; Altaca et al., 2024) ya da dört farklı diş yüzeyinden örneklemeler yapılmıştır (Yakar et al., 2019). Çalışmamızda ise, interproksimal bölgelerdeki KAK'ın periodontal hastalıkların teşhisinde güvenilir parametrelerden biri olarak kabul edilmesi ve hastalık progresyonunu daha doğru yansıtmaları nedeniyle literatürdeki yöntemlerle de uyumlu olarak, en derin cebe sahip dişlerin meziobukkal veya distobukkal yüzeylerinden örneklemeler yapılmıştır (Tonetti et al., 2018; Papapanou et al., 2018; Taşdemir et al., 2020; Akkaya et al., 2021; Gürsel et al., 2024; Sari et al., 2025).

Serum; basit ve hızlı elde edilebilen bir biyolojik sıvı olması nedeniyle çeşitli sistemik ve lokal hastalıkların tanı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır (Zhang et al., 2012). Serumdaki özgül proteinlerin ve biyobelirteçlerin düzeylerindeki değişikliklerin incelenmesi, yalnızca sistemik hastalıkların tanınmasında değil, aynı zamanda periodontal hastalık sürecinde ortaya çıkan sistemik enflamatuvar yanıtın değerlendirilmesine de katkı sağlamaktadır (Gümüş et al., 2014; Stathopoulou et al., 2015). Periodontitis gelişimi sırasında lokal enflamasyon sistemik dolaşıma da yansıdığından, serum biyobelirteçleri periodontal hastalığın yalnızca ağız içi değil, sistemik etkileri hakkında da bilgi verebilmektedir.

ELISA, biyolojik sıvılardaki antijen veya antikorların tespit edilmesinde ve sitokin miktarının ölçülmesinde kullanılan serolojik analiz yöntemidir. İlk olarak Engvall and Perlmann (1971) tarafından geliştirilen bu yöntem, antijen-antikor bağlanmasını göstermek için enzimle işaretli konjugat ve enzim substratının kullanılmasıyla renk değişimi esasına dayanır ve renk yoğunluğu incelenen molekülün miktarını yansıtmaktadır (Chiswick et al., 2012; Konstantinou, 2017). ELISA türleri arasında yer alan sandviç ELISA, yüksek özgüllüğe ve hassasiyete sahip yöntemlerden biridir. Standart ELISA yöntemlerine kıyasla 2-5 kat daha hassastır ve altın standart olarak kabul edilmektedir (Aydin, 2015; Shah and Maghsoudlou, 2016). Çalışmamızda da DOS ve serum örneklerindeki CTRP-1, TNF- α ve IL-10 seviyelerinin analizi için sandviç ELISA yöntemi tercih edilmiştir.

Çalışma gruplarına katılımcılar seçilirken; yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve VKİ'leri dikkate alınmıştır. Çalışma gruplarındaki bireylerin cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır ($p=.429$). Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımlarının eşit olması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini arttırdığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki katılımcıların yaş ortalaması S grubunda 31.1, G grubunda 31.3 ve P grubunda 41.1 olarak hesaplanmıştır. P grubunun yaş ortalaması S ve G gruplarına göre daha yüksek bulunurken ($p<.001$, $p=.001$), S ve G grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=1$). Bu sonuçlar, yaşın periodontal hastalık için önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (Lamster et al., 2016; Clark et al., 2021). Yaşla birlikte periodontitis prevalansının artması ve biyobelirteç seviyelerinin yükselmesi, regresyon analizinde de desteklenmiş ve yaşın hastalık üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Yaşlanmayla beraber bağışıklık sisteminde ortaya çıkan düşük düzeyli kronik enflamasyon, inflamming olarak tanımlanmakta ve bu durum sistemik düzeyde proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile açıklanmaktadır. Bu süreç, immün dengenin bozulmasına ve periodontal dokularda enflamatuvar cevabın kontrolsüz artmasına neden olarak periodontitis gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Clark et al., 2021; Hajishengallis, 2022). Bu nedenle çalışmamızda 65 yaş ve üstü bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda VKİ; gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahipti. P grubunda G ve S gruplarına göre anlamlı bir fark bulunurken; G ve S grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki tüm katılımcılar obezite sınırının altında olmasına rağmen, P grubunda VKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek bulunması, fazla kilolu bireylerde bile artmış sistemik enflamasyonun periodontal dokular üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Lojistik regresyon analizleri, VKİ'den bağımsız olarak bazı biyobelirteçlerde anlamlı farklılıkların olduğunu göstermiştir. Özellikle DOS_T CTRP-1, serum CTRP-1, DOS_T TNF- α ve DOS_T IL-10 düzeylerinde VKİ'ye göre düzenleme yapıldıktan sonra dahi anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Bu durum, periodontal dokulardaki lokal enflamatuvar yanıtın, yalnızca VKİ'ye bağlı sistemik enflamatuvar yükten değil, periodontal hastalığın kendi patogenezinin de kaynaklandığını düşündürmektedir. Çetin et al. (2022) yaptıkları çalışmada, VKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde ileri evre periodontitis görülme riskinin anlamlı derecede arttığını ve VKİ'nin bağımsız bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Elde edilen bulgular, VKİ'nin periodontal hastalık riskinin belirlenmesinde önemli bir değişken olduğunu göstermektedir ve klinik değerlendirmelerde VKİ göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak S grubunun tüm ağız ve örnek alınan bölgelerin PS değerleri G ve P gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur

($p < .001$ ve $p < .001$) (Afacan et al., 2019; Görgülü and Doğan, 2022; Gürsel et al., 2024). Literatürle benzer olarak G ve P gruplarında COPT sonrasında PS değerlerinin başlangıca göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlenmiştir ($p < .001$ ve $p < .001$) (Duzagac et al., 2016; Afacan et al., 2020; Görgülü and Doğan, 2022; Sari et al., 2025). Tüm ağızdaki MDP birikimini değerlendiren PS değerinin G ve P gruplarında tedavi sonrasında S grubuyla benzer sonuç göstermesi, COPT'nin ve AHE'nin etkinliğini ve başarısını kanıtlamaktadır. Tedavi süresince katılımcılara COPT'nin ilk seansından itibaren ve tüm kontrol randevularında AHE yinelenmiş ve ağız bakımına gereken özeni göstermeleri için sürekli motivasyon desteği sağlanmıştır.

Çalışmamızda hem tüm ağızda hem de örnek alınan bölgelerde, P grubunun SD ve KAS değerlerinin öngörüldüğü gibi S ve G gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması hastalığın patolojik sürecine bağlı olarak beklenen bir sonuçtur ve bulgularımız literatür ile uyumludur (Afacan et al., 2020; Meraci et al., 2020; Gürsel et al., 2024; Sari et al., 2025). Periodontal hastalık durumunda bağ doku içeriğindeki enflamatuar hücreler ve mediyatörler artarken, COPT sonrası kolajenden zengin lif sayısı artmaktadır (Caton ve Zander, 1979; Meseli et al., 2017). COPT sonrasında uzun bağlantı epitelinin oluşması ve kolajen fibrillerin sayısındaki artış ile SD değerlerinde azalma ve/veya ataşman kazancı görülmektedir (Lindhe et al., 1982; Caffesse et al., 1995; Meseli et al., 2017). Literatür ile uyumlu olarak, COPT sonrası G ve P gruplarında SD ve KAS değerlerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür (Duzagac et al., 2016; Afacan et al., 2020; Görgülü and Doğan, 2022). Bununla birlikte literatür ile uyumlu olarak, P grubundaki hastalarda COPT sonrası GMP değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Nibali and Cortellini, 2025) ve bu durumun da ödemli dokuların ortadan kalkması ve ataşman kazanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, $SD=4-6$ mm, $SD > 6$ mm ve $SD \geq 5$ mm SK (+) bölgeler ayrıca hesaplanmış ve COPT öncesi ve sonrası ortalama SD değerleri de değerlendirilmiştir. COPT sonrası; P grubunda $SD=4-6$ mm, $SD > 6$ mm ve $SD \geq 5$ mm ve SK (+) olan ceplerin sayısı ve yüzdesi literatür ile uyumlu şekilde anlamlı olarak azalmıştır (Petit et al., 2021; Görgülü and Doğan, 2022; Yilmaz et al., 2023; İyigün et al., 2025). Rezidüel cepler, periodontitisle ilişkili mikroorganizmaların yeniden kolonizasyonuna zemin hazırlayabilen bölgelerdir (Matulienne et al., 2008). Bu nedenle rezidüel ceplerin doğru şekilde belirlenmesi, ortadan kaldırılması, hastaya özgü tedavi planlarının oluşturulması ve düzenli takiplerinin yapılması klinik başarı açısından kritik öneme sahiptir (Citterio et al., 2022; Claffey and Egelberg, 1995; Matulienne et al., 2008). Çalışmamızda COPT

sonrasında $SD \geq 5$ mm ve SK (+) olan bölgelerin devam etmesi durumunda, hastalar DPT programına alınmış, tedaviye yanıt vermeyen bölgelerde ise cerrahi yaklaşımlar uygulanmıştır.

SK, periodontal enflamasyonun belirlenmesinde objektif bir gösterge olarak kabul edilmektedir ve periodontal hastalık ile sağlık durumlarının ayırımında yaygın olarak kullanılmaktadır (Caton et al., 2018). Başlangıçta SK, S grubunda G ve P gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır, ancak G ve P grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Meraci et al., 2020; Keles Yücel et al., 2022). G ve P gruplarında, COPT sonrası gerçekleştirilen SK ölçümlerinde, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Duzagac et al., 2016; Afacan et al., 2020; Görgülü and Doğan, 2022). Lang and Bartold (2018), periodontal sağlık tanımını SK oranının %10'un altında olması şeklinde tanımlamıştır (Lang and Bartold, 2018). Çalışmamızda tedavi sonrası G ve P gruplarında SK değerlerinde COPT sonrası anlamlı bir azalma izlenmiş olsa da, bu azalma periodontal sağlık kriteri olarak kabul edilen %10 eşiğinin üzerinde kalmıştır. Bu nedenle, periodontal sağlığın sürdürülebilir şekilde kontrol altına alınabilmesi için COPT ardından düzenli DPT de büyük önem taşımaktadır (Leow et al., 2022).

Çalışmamız ile uyumlu olarak literatürde yer alan çalışmaların çoğu periodontal hastalığa sahip bireylerde COPT sonrası klinik parametrelerde (PS, SD, KAS ve SK) anlamlı iyileşmeler bildirmektedir (Afacan et al., 2019; Meraci et al., 2020; Görgülü and Doğan, 2022; Gürsel et al., 2024; Sari et al., 2025). COPT sonrasında tüm hastalarda görülen klinik iyileşmeler, uygulanan tedavinin başarısını kanıtlamaktadır.

Sağlıklı diş etinde sınırlı miktarda DOS bulunduğu ve bunun da esasen transüda karakterinde olduğu kabul edilmektedir (Champagne et al., 2003; Lamster et al., 1985; Ebersole et al., 2003). Periodontal hastalık durumunda ise enflamatuar hücre infiltrasyonu ve vasküler permeabilitedeki artışa bağlı olarak DOS hacmi belirgin şekilde artmaktadır (Papapanou, 1998; Borden et al, 1977). Çalışmamızda da benzer şekilde, S grubunda minimal DOS hacmi gözlenirken, G ve P gruplarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Özellikle P grubunda gözlenen yüksek DOS hacmi, periodontal dokulardaki enflamatuar yanıtın şiddetini ve vasküler geçirgenlikteki artışı yansıtmaktadır. Bu bulgu literatürde bildirilen sonuçlarla paralellik göstermektedir (Akkaya et al., 2021; Ceylan et al., 2022; Gür et al., 2023; Gürsel et al., 2024). COPT'nin DOS hacmini anlamlı şekilde azalttığı güncel literatürde de ortaya konmuştur. Örneğin Madruga et al. (2023), DOS hacminin periodontitisin şiddeti ile pozitif korelasyon

gösterdiğini ve özellikle ileri evre periodontitisli bireylerde COPT sonrası belirgin şekilde azaldığını bildirmiştir. Benzer şekilde Hussein et al. (2024), COPT sonrası DOS hacminde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptamış ve bu azalmanın biyobelirteçlerdeki değişimlerle uyumlu olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, COPT sonrası G ve P gruplarındaki DOS hacmindeki azalma klinik parametrelerdeki iyileşme ile uyumdur ve COPT'nin etkinliğini ve periodontal enflamasyonu kontrol altına aldığını da kanıtlamaktadır. Dolayısıyla DOS hacmi, hem periodontal hastalığın aktivitesini hem de tedaviye verilen cevabı değerlendirmek için önemli bir biyolojik belirteç olarak kabul edilmektedir.

Periodontal olarak sağlıklı bölgelerde DOS hacminin düşük olması, sitokinlerin konsantrasyonlarının yüksek hesaplanmasına neden olabilmektedir. Bu durum, sitokinlerin periodontal hastalık patogenezindeki rollerine ilişkin değerlendirmelerde yanılgılara yol açabilmektedir (Emingil et al., 2000). Dolayısıyla, çalışmamızda; CTRP-1, TNF- α ve IL-10 değerleri konsantrasyon yerine total miktar üzerinden değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım ile, DOS hacmindeki bulguların güvenilirliğini artırmak hedeflenmiştir.

CTRP-1; enflamasyon, metabolik regülasyon ve endotel disfonksiyonuyla ilişkilendirilmiş yeni bir adipokin olarak literatürde yer almaktadır (Wong et al., 2008). CTRP-1'in periodontal durumlar dışındaki sistemik hastalıklarla olan ilişkisi, klinik ve deneysel çalışmalarda tutarlı biçimde ortaya konmuştur. Çeşitli sistemik hastalıkların patofizyolojisinde rol aldığı bildirilmiştir ve bu durum immünometabolik regülasyondaki etkisini ortaya koymaktadır (Rodriguez et al., 2016). Tip 2 diyabet, obezite, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi durumlarda dolaşımdaki CTRP-1 seviyelerinin artmış olduğu bildirilmiştir (Pan et al., 2014; Rodriguez et al., 2016). Diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklarda, artmış CTRP-1 düzeyleri insülin direnci, dislipidemi ve düşük dereceli kronik enflamasyon ile pozitif ilişki göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda ise CTRP-1'in endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik ve ateroskleroz ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Lu et al., 2016). Benzer şekilde, hipertansiyon hastalarında gözlenen yüksek CTRP-1 düzeyleri, vasküler disfonksiyon ve buna yol açan enflamatuvar süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Jeon et al., 2008).

Çalışmamızda, periodontal hastalığı olan bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek DOS CTRP-1 seviyeleri gözlenmiştir ve bu bulgular CTRP-1'in periodontal hastalığın patogenezinde potansiyel bir rol oynayabileceğini

düşündürmektedir. Periodontal hastalıktan etkilenen bölgelerde gözlenen artmış DOS CTRP-1 seviyeleri, artmış enflamasyona karşı immün-modülatör bir yanıtı yansıtmaktadır.

CTRP-1'in periodontal hastalıktaki etkisi kanıtlanmamış olsa da, diğer kronik enflamatuvar hastalıklarda TNF- α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler üzerindeki düzenleyici etkisi ile enflamasyonu modüle ettiği gösterilmiştir (Wong et al., 2004; Schäffler et al., 2007; Zhang et al., 2023). COPT sonrası DOS CTRP-1 seviyelerindeki azalma, bu adipokinin periodontal enflamasyon ve tedaviye yanıt sürecindeki rolünü desteklemektedir. Bulgularımız, diğer adipokinlerle ilgili önceki araştırmalarla da uyum göstermektedir. Leptin, visfatin, resistin ve adiponektin gibi adipokinlerin periodontal hastalıklarla ilişkili olduğu ve enflamatuvar ve immün yanıtta rol oynadıkları literatürde gösterilmiştir. DOS resistin ve visfatin düzeylerinin periodontitisli hastalarda periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu ve COPT'den sonra azaldığı gösterilmiştir (Türer et al., 2016; Raghavendra et al., 2012; Fairlin et al., 2021). Öte yandan, periodontitisli hastaların DOS adiponektin ve leptin düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuş ve COPT'den sonra bu seviyelerde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Ahuja et al., 2019; Fairlin et al., 2021). Bu sonuçlar, adipokinlerin periodontal enflamasyon ve COPT'ye yanıt sürecinde enflamatuvar yanıtla bağlı olarak modüle edildiğini göstermekte ve CTRP-1'in de bu süreçte rol oynayabilecek yeni bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu ilişkinin temelinde yer alan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum CTRP-1 düzeyleri incelendiğinde ise farklı bir tablo ortaya çıkmıştır. Başlangıçta G grubunda serum CTRP-1 düzeyleri en yüksek bulunmuş, P grubunda ise daha düşük değerler saptanmıştır. COPT sonrasında P grubunda serum CTRP-1 düzeylerinde artış gözlenmiştir ve G grubu serum düzeylerinde ise anlamlı bir değişim saptanmamıştır. CTRP-1 DOS seviyeleri COPT'ye belirgin şekilde yanıt verirken, serum düzeylerindeki değişim sınırlı kalmıştır. Bu bulgu, CTRP-1'in periodontal enflamasyona karşı daha çok lokal düzeyde bir biyobelirteç olarak işlev görebileceğini, serumdaki seviyelerinin ise daha kompleks sistemik mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

TNF- α , periodontal hastalık patogeneğinde yer alan başlıca proenflamatuvar sitokinlerden biridir ve IL-1 β ile oldukça benzer etkiye sahiptir (Graves and Cochran, 2003). İmmün yanıtta önemli bir rol oynayarak nötrofil aktivitesini artırır ve MMP salınımını uyarır. Ayrıca osteoklast farklılaşmasını stimüle eder ve fibroblast

apoptozisini indükleyerek doku iyileşme potansiyelini sınırlandırmaktadır. (Page et al., 1991; Graves et al., 2011; Madureira et al., 2018).

Yapılan çalışmalar, TNF- α 'nın periodontal enflamasyonun gözlemlendiği diş eti dokularında yoğun şekilde eksprese edildiğini ve DOS'ta yüksek düzeylerde bulunduğunu ortaya koymuştur (Teles et al., 2010; Afacan et al., 2019; Gür et al., 2023). Çalışmamızda DOS TNF- α değerleri en yüksek P grubunda kaydedilmiştir ve COPT sonrasında DOS seviyelerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, lokal enflamasyonun TNF- α üzerinden kontrol altına alınabildiğini göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da, periodontitisli hastalarda DOS TNF- α düzeylerini inceleyen önceki araştırmaların verileri ile benzerlik göstermektedir (Keles Yücel et al., 2021; Rabelo et al., 2021; Ceylan et al., 2022). Madureira et al. (2018) sistematik derlemelerinde, sistemik sağlıklı bireylerde DOS'ta TNF- α düzeylerinin periodontal hastalık varlığında genellikle arttığını bildirmiştir ve bu bulgu TNF- α 'nın tanısız biyobelirteç olarak potansiyelini desteklemektedir. Literatürde, periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS'unda da belirli düzeylerde TNF- α bulunduğunun bildirilmesi (Zhang et al., 2016; Aleksandrowicz et al., 2021), çalışmamızda elde edilen bulgularla paralellik göstermektedir. Stashenko et al. (1991), immünofloresan yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada, sağlıklı diş eti örneklerinde de TNF- α ile pozitif boyanma gösteren hücrelerin varlığını ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda başlangıç serum TNF- α düzeyleri incelendiğinde, en yüksek değerler S ve G gruplarında, en düşük seviye ise P grubunda bulunmuştur. Bulgularımız sonucunda, periodontal hastalık şiddeti ile serum TNF- α düzeyleri arasında beklenen paralellik gözlenmemiştir. Literatürde de serum TNF- α düzeyleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Shapira et al. (1994), lokalize juvenil periodontitisli bireyler ile sağlıklı kontroller arasında serum TNF- α düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmediğini bildirmiştir. Fentoğlu et al. (2011), hem sistemik olarak sağlıklı hem de hiperlipidemik bireylerde serum TNF- α düzeylerini değerlendirmiştir. Her iki ana grupta da serum TNF- α seviyeleri çalışmamızla uyumlu olarak, gingivitisli hastalarda en yüksek, periodontitisli hastalarda ise en düşük bulunmuştur. Bu bulgular, serum TNF- α düzeylerinin periodontal hastalık şiddetinden ziyade enflamasyonun akut evresiyle ilişkili olabileceğini; periodontitis gibi kronikleşmiş hastalıklarda ise düzenleyici mekanizmaların etkisiyle sitokin seviyelerinin daha düşük seyredebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, periodontitisli bireylerde DOS TNF- α seviyelerinin belirgin şekilde artmış olmasına rağmen serum düzeylerinin düşük olması, periodontal

enflamasyonda TNF- α 'nın daha çok lokal dokularda yoğunlaştığını, sistemik dolaşıma yansımalarının ise sınırlı olabileceğini de düşündürmektedir (Sari et al., 2025).

COPT sonrasında G grubunda serum TNF- α düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, P grubunda serum TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. COPT sonrasında serum TNF- α düzeylerine ilişkin bulgular literatürde tutarlılık göstermemektedir. Bazı araştırmalarda tedavi sonrası TNF- α seviyelerinde anlamlı azalmalar bildirilirken (Duzagac et al., 2016; Afacan et al., 2020; Ceylan et al., 2022), bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Altay et al., 2013; Toy et al., 2023; Sari et al., 2025). Sayedyousef et al. (2025) tarafından yapılan çalışmada, genç ve yaşlı, sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında serum TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde genellikle periodontitisli bireylerde serum TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiş olsa da (Tutuş et al., 2025), bizim bulgularımız bu açıdan farklılık göstermektedir. Bu durumun, çalışma popülasyonunun sistemik özellikleri, örneklem büyüklüğü veya TNF- α 'nın farklı biyolojik bölgelerdeki değişken salınımı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, periodontitisin aktif ve pasif evrelerin gözlendiği epizodik bir hastalık olması nedeniyle, örnekleme sırasında hastaların bu evrelerden herhangi birinde bulunmaları mümkündür. Bu durum, biyolojik sıvılarda kemik yıkımını yansıtan moleküllerin düzeylerindeki farklılıkları açıklayabilir (Miller et al., 2006).

COPT öncesinde DOS TNF- α düzeyleri; örnek alınan bölgelerdeki PS, SD ve SK gibi klinik parametreler ile DOS hacmi arasında güçlü pozitif korelasyon gösterirken, COPT sonrasında ise bu ilişkiler zayıflamış ve sadece SD ve DOS hacmiyle anlamlı pozitif korelasyon devam etmiştir. Bulgularımız, DOS TNF- α 'nın periodontal hastalık aktivitesini ve tedavi gereksinimini belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir ve literatürdeki benzer çalışmalarla da uyumludur (Fujita et al., 2012; Zhang et al., 2016; Ceylan et al., 2022; Karci and Sokmen, 2025). Gür et al. (2023) çalışmasında DOS total TNF- α sitokin miktarının tüm klinik periodontal parametrelerle güçlü pozitif korelasyonu olduğunu bildirmiştir. Rossomando et al. (1990) ise, TNF- α 'nın klinik periodontal indekslerle korelasyonunun olmadığını ve TNF- α 'nın klinik semptomların gelişmesinden önce prognostik bir belirteç olmaktan ziyade erken enflamatuvar aktivitenin bir belirtici olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda DOS TNF- α ; S, G ve P gruplarının ayrımında yüksek tanısal değer göstermiştir. ROC analizinde özellikle S-P karşılaştırmasında AUC değerinin 1.0 bulunması, DOS TNF- α 'nın bu iki durumun ayırt edilmesinde mükemmel bir

biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca G-P ayrımında da AUC'nin 0.817 olarak hesaplanması, hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde bu parametrenin anlamlı rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca TNF- α 'nın IL-10 ve CTRP-1 ile kombine edildiğinde tanısal gücünün anlamlı şekilde devam ettiği gözlenmiştir. Sonuç olarak, çalışmamız TNF- α 'nın periodontal hastalıkların tanısında özellikle lokal biyobelirteç olarak güvenilir olduğunu göstermiştir. Serum düzeyleri tek başına sınırlı ayırt ediciliğe sahip olsa da, ROC analizinde yüksek AUC değerleri veren kombinasyon panelleri içinde yer aldığına periodontitis tanısında önemli katkı sunabilecek bir molekül olarak öne çıkmaktadır.

IL-10, aşırı enflamatuvar yanıtları baskılayarak bağışıklık sistemini dengeleyen ve doku homeostazını sürdüren önemli bir anti-enflamatuvar sitokindir (Mosser et al., 2008; Pan et al., 2019). Bu özellikleri sayesinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuvar mediyatörlerin salınımını sınırlandırarak doku yıkımını azaltmakta ve periodontal iyileşme süreçlerini desteklemektedir (Gürsel et al., 2024). Ayrıca, periodontitis ve periapikal lezyonlar gibi kemik kaybı ile seyreden hastalıklarda alveoler kemik homeostazının korunmasında kritik rol üstlendiği ve osteoklast oluşumunu doğrudan baskılayabildiği bildirilmiştir (Claudino et al., 2010). Dolayısıyla IL-10'un hem enflamasyonu azaltıcı hem de kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkileri, kemik dokusunun yeniden şekillenmesinde merkezi bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır (Zhang et al., 2014).

Çalışmamızda DOS IL-10 başlangıç değerleri incelendiğinde, en yüksek P grubunda, ardından G grubunda, en düşük ise S grubunda olduğu gözlenmiştir. Hastalık gruplarında artmış IL-10 düzeylerinin, TNF- α 'yı baskılamak ve immün yanıtı düzenlemek amacıyla olduğu düşünülmektedir. Bulgularımız, IL-10'un enflamasyona karşı koruyucu bir yanıt olarak işlev gördüğünü bildiren diğer çalışmalarla da uyumludur (Rabelo et al., 2021; Cebesoy et al., 2024; Gürsel et al., 2024). Bununla birlikte, Sağlam et al. (2025), yaptıkları çalışmada gingivitis ve periodontitis gruplarında DOS IL-10 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışma sonuçlarımızın tersine Meraci et al. (2020) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, DOS IL-10 değerleri başlangıçta sağlıklı grupta en yüksek bulunurken; gingivitis, evre II ve evre III periodontitis gruplarında ise anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. COPT sonrası IL-10 miktarları gingivitis ve periodontitis gruplarında artmıştır.

Çalışmamızda, COPT sonrasında DOS IL-10 seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu düşüş enflamasyonun azalması sonucu bağışıklık yanıtındaki değişimi yansıtmaktadır. Bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. (Gamonal et al., 2000; Gur et al., 2022). Öte yandan, bazı araştırmalar COPT sonrası periodontal hastalık bölgelerinde DOS IL-10 düzeylerinin arttığını (Del Peloso et al., 2008; Maheshwari et al., 2021) gösterirken; Toker et al. (2008), tedavi sonrasında anlamlı bir değişim olmadığını bildirmiştir. Bu çelişkili veriler, IL-10'un periodontal hastalığındaki çok yönlü rolünün ileri araştırmalarla ortaya konulması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda başlangıç serum IL-10 düzeyleri açısından S ve G grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, P grubunda daha düşük değerler saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde, bazı çalışmalarda serum IL-10 seviyelerinin sağlıklı bireyler ve periodontitisli hastalar arasında farklılık göstermediği (Cetinkaya et al., 2013; Chauhan et al., 2016; Tan et al., 2020), sağlıklı bireylerde daha yüksek olduğu (Passoja et al., 2010; Duzagac et al., 2016; Martins et al., 2019) ya da daha düşük olduğu bildirilmiştir (Andrukhov et al., 2011; Bostanci et al., 2017).

COPT sonrasında P grubunda serum IL-10 seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenirken, G grubunda başlangıç ve tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Literatürde de benzer şekilde COPT sonrasında serum IL-10 seviyelerinde değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Toker et al., 2018; Martins et al., 2019). Bununla birlikte, çalışmamızdan farklı olarak COPT sonrası serum IL-10 seviyesinde artış bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (Duzagac et al., 2016; Torumtay et al., 2016). Torumtay et al. (2016) yaptıkları çalışmada, kronik periodontitisli metabolik sendromlu ve sistemik sağlıklı bireylerde COPT sonrasında serum IL-10 düzeylerinin 3. ve 6. ayda anlamlı olarak arttığını, ancak gruplar arasında bu artış açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tedavi öncesinde DOS IL-10 seviyeleri; örnek alınan bölgelerdeki PS, SD, SK ve DOS hacmi periodontal enflamasyon göstergeleri ile arasında güçlü pozitif korelasyon gösterirken, COPT sonrasında ise bu ilişkiler zayıflamış ve sadece SD, SK ve DOS hacmiyle anlamlı pozitif korelasyon devam etmiştir. Bu bulgular, IL-10'un lokal düzeyde periodontal enflamatuvar yükü doğrudan ilişkili olduğunu ve doku yıkımı arttıkça anti-enflamatuvar yanıtın da düzenleyici bir mekanizma olarak devreye girdiğini düşündürmektedir. Buna karşılık Meraci et al. (2020), DOS IL-10 düzeylerinin periodontal klinik parametrelerle (PS, SD, KAS ve SK)

ters yönde ilişkili olduğunu ve IL-6/IL-10 oranının ise periodontal enflamasyonun şiddetiyle güçlü pozitif ilişki gösterdiğini bildirmiştir. Sonuç olarak, IL-10'un bazı çalışmalarda enflamasyonu dengeleyici bir artış, bazılarında ise enflamatuvar yükte ters korelasyon göstermesi, bu sitokinin periodontal enflamasyondaki rolünün karmaşık olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda DOS IL-10 düzeyleri, hem sağlık-gingivitis hem sağlık-periodontitis hem de gingivitis-periodontitis ayrımlarında yüksek tanısal doğruluk göstermiştir. Buna karşılık serum IL-10 için AUC değerleri 0.590-0.668 düzeyinde kalmış ve klinik açıdan sınırlı bir ayırt edicilik göstermiştir. Gürsel et al. (2024) çalışmasında DOS IL-10 düzeylerinin periodontal durumların ayırt edilmesinde belirgin bir tanısal rol üstlendiğini bildirmiştir. ROC analizine göre periodontitis ile sağlıklı bireylerin ayrımında IL-10'un AUC değeri 0.91 bulunmuş, %86.7 duyarlılık ve %100 özgüllük ile oldukça yüksek bir doğruluk göstermiştir. Bu sonuç, IL-10'un periodontitisin varlığını saptamada güçlü bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Pro- ve anti-enflamatuvar dengeyi yansıtan kombine biyobelirteçlerin beraber değerlendirilmesinin periodontitis progresyonunu öngörmede daha güçlü olduğunu gösterilmiştir (Kinney, 2014; Tomás et al., 2017). Ramseier et al. (2009) ve Ebersole et al. (2015) tarafından yapılan çalışmalar, konak yanıtı ve mikroorganizma nedenli biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesinin periodontitis tanısında başarı oranını artırdığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda da periodontal hastalıkların teşhisi için CTRP-1, TNF- α ve IL-10 sitokinlerinin ve birbirleriyle olan kombinasyonlarının ROC analizi yapıldı. Bu doğrultuda, mevcut çalışmamızda da biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile olan kombinasyonlarının periodontal hastalıkların tanısındaki etkinliği araştırılmıştır. DOS CTRP-1+TNF- α (AUC:1; $p<.001$), DOS CTRP-1+IL-10 (AUC:1; $p<.001$), DOS TNF- α +IL-10 (AUC:1; $p<.001$) ve DOS CTRP-1+TNF- α +IL-10 (AUC:1; $p<.001$) kombinasyonları gingivitis mükemmel derecede ayırt etmiştir. Benzer olarak periodontitis teşhisinde de, DOS CTRP-1 (AUC:0.998; $p<.001$), DOS TNF- α (AUC:1; $p<.001$) ve DOS IL-10 (AUC:1; $p<.001$) mükemmel derecede ayırt etmiştir. DOS CTRP-1+TNF- α (AUC:1; $p<.001$), DOS CTRP-1+IL-10 (AUC:1; $p<.001$), DOS TNF- α +IL-10 (AUC:1; $p<.001$) ve DOS CTRP-1+TNF- α +IL-10 (AUC:1; $p<.001$) kombinasyonları da periodontitis mükemmel derecede ayırt etmiştir. Mevcut literatürde CTRP-1'in TNF- α veya IL-10 ile birlikte kombine edilerek ROC analizi kapsamında değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır.

Güncel literatür periodontal hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılan biyobelirteçlerin genellikle sınırlı tanısal performans sunduğunu göstermektedir (Herrera et al., 2025). En sık çalışılan konak kaynaklı biyobelirteç olan MMP-8 ve aktif MMP-8 için AUC değerleri 0.70-0.90 aralığında bildirilmiştir (Wei et al., 2024; Rakic et al., 2025). Buna karşılık, çalışmamızda değerlendirilen DOS biyobelirteçleri (CTRP-1, TNF- α , IL-10), periodontal sağlık, gingivitis ve periodontitis gruplarını ayırt etmede çok yüksek AUC değerleri (0.998-1.0) göstermiştir. Bu değerler, literatürde bildirilen diğer konak kaynaklı biyobelirteçlerin tanısal doğruluğunun oldukça üzerinde olup, klinik kullanım için güçlü potansiyel ortaya koymaktadır. Özellikle TNF- α ve IL-10'un DOS düzeyleri, periodontal hastalıkların ayırıcı tanısında literatürdeki mevcut testlerin ötesinde yüksek güvenilirlik sunmuştur. Çalışmamız periodontal hastalıkların tanısında DOS biyobelirteç temelli yaklaşımların daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini ve gelecekte klinik pratikte kullanılabilecek yeni nesil tanı panelleri için önemli adaylar olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bulgularımızı farklı zaman noktalarıyla karşılaştırma imkanı sunacak erken (1. veya 2. hafta) ya da daha geç (6. veya 12. ay) dönemlere ait DOS ve serum biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmemiş olması, biyobelirteçlerin zaman içindeki değişim eğilimini ortaya koyma açısından kapsamı sınırlamaktadır. Ayrıca, çalışma popülasyonunun yalnızca sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen bireylerden oluşması sonuçların genellenebilirliğini de sınırlandırmaktadır. Gruplar arasında homojenite sağlamak amacıyla sadece S, G ve P evre 3 derece B hastalarının dahil edilmesi metodolojik açıdan avantaj sağlasa da, periodontitisin tüm evre ve derecelerini kapsayan daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

CTRP-1 gibi yeni nesil adipokinlerin, periodontal hastalıkların erken tanısında, hastalık şiddetinin takibinde ve tedavi başarısının izlenmesinde rutin klinik uygulamalara dahil edilmesi mümkündür. Ancak bunun için daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sistemik olarak sağlıklı ve sigara kullanmayan bireylerde COPT'nin periodontal sağlık, gingivitis ve evre III derece B periodontitis gruplarında DOS ve serum CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeyleri ile klinik parametreler üzerine etkilerini araştıran bu çalışmanın sonuçlarına göre;

- CTRP-1'in DOS düzeyleri literatürde ilk kez bu çalışmada tespit edilmiştir ve yüksek tanısal ayırt edicilik göstermiştir.
- DOS CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeylerinin, gingivitis ve periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu; tedavi sonrası bu biyobelirteç seviyelerinde belirgin düşüşler gerçekleştiği tespit edilmiştir.
- G ve P gruplarında COPT sonrası 3. ayda tüm klinik parametrelerde (PS, SK, SD, KAS) anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Bu durum, COPT'nin periodontal enflamasyonu azaltmada ve doku sağlığını iyileştirmede etkili olduğunu göstermektedir.
- Serum CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeyleri, DOS değerlerine kıyasla daha az değişkenlik göstermiştir. Bununla birlikte, tedavi sonrası belirlenen düşüşler periodontal tedavinin sistemik enflamatuvar yükünü de kısmen azalttığını düşündürmektedir.
- Klinik parametrelerle DOS biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular, söz konusu biyobelirteçlerin periodontal hastalık şiddetini yansıtabileceğini ve tedavi süreçlerinde kullanılabileceğini desteklemektedir.
- ROC analizleri, CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeylerinin periodontal hastalıkları ayırt etmede yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir. CTRP-1 ve IL-10'un kombine değerlendirilmesiyle, sağlıklı bireyler ile hasta grupları arasında %100 duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir. Ayrıca kombine biyobelirteç panelleri kullanıldığında, tek başına biyobelirteçlerden elde edilen sonuçlara kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk elde edilmiştir. Bu durum, periodontal hastalıkların biyokimyasal temelli tanısında, tek bir parametreden ziyade biyobelirteç kombinasyonlarının daha güvenilir bir yaklaşım sağlayabileceğini göstermektedir.

- CTRP-1'in periodontal biyobelirteçler arasında rolünün daha iyi anlaşılması, hem periodontal hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasına hem de kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.



I. KAYNAKÇA

Afacan, B., Keleş Yücel, Z. P., Paşalı, Ç., Atmaca İlhan, H., Köse, T., & Emingil, G. (2020). Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in generalized aggressive periodontitis patients. *Journal of periodontology*, 91(11), 1495–1502.

Afacan, B., Öztürk, V. Ö., Paşalı, Ç., Bozkurt, E., Köse, T., & Emingil, G. (2019). Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontology*, 90(7), 788–797.

Ahuja, C. R., Kolte, A. P., Kolte, R. A., Gupta, M., & Chari, S. (2019). Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid and serum leptin levels in periodontally healthy chronic periodontitis and chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 10(3), e12420.

Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 25(4), 229–235.

Akkaya, H. Ü., Yılmaz, H. E., Narin, F., & Sağlam, M. (2022). Evaluation of galectin-3, peptidylarginine deiminase-4, and tumor necrosis factor- α levels in gingival crevicular fluid for periodontal health, gingivitis, and Stage III Grade C periodontitis: A pilot study. *Journal of periodontology*, 93(1), 80–88.

Akram, Z., Rahim, Z. H., Taiyeb-Ali, T. B., Shahdan, M. S., Baharuddin, N. A., Vaithilingam, R. D., & Safii, S. H. (2017). Resistin as potential biomarker for chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of oral biology*, 73, 311–320.

Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S171–S189.

Aleksandrowicz, P., Brzezińska-Błaszczyk, E., Kozłowska, E., Żelechowska, P., Borgonovo, A. E., & Agier, J. (2021). Analysis of IL-1 β , CXCL8, and TNF- α levels in the crevicular fluid of patients with periodontitis or healthy implants. *BMC oral health*, 21(1), 120.

Alfano M. C. (1974). The origin of gingival fluid. *Journal of theoretical biology*, 47(1), 127–136.

AlRowis, R., AlMoharib, H. S., AlMubarak, A., Bhaskardoss, J., Preethanath, R. S., & Anil, S. (2014). Oral fluid-based biomarkers in periodontal disease - part 2. Gingival crevicular fluid. *Journal of international oral health : JIOH*, 6(5), 126–135.

Altaca, M., Cebesoy, E. I., Kocak-Oztug, N. A., Bingül, I., & Cifcibasi, E. (2024). Interleukin-6, -17, and -35 levels in association with clinical status in stage III and stage IV periodontitis: a cross-sectional study. *BMC oral health*, 24(1), 1015.

Altay, U., Gürgan, C. A., & Ağbaht, K. (2013). Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *Journal of periodontology*, 84(1), 13–23.

Andreu, R., Santos-Del-Riego, S., & Payri, F. (2021). Serum Inflammatory and Prooxidant Marker Levels in Different Periodontal Disease Stages. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(8), 1070.

Andrukhov, O., Ulm, C., Reischl, H., Nguyen, P. Q., Matejka, M., & Rausch-Fan, X. (2011). Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *Journal of periodontology*, 82(6), 885–892.

Awawdeh, L. A., Lundy, F. T., Linden, G. J., Shaw, C., Kennedy, J. G., & Lamey, P. J. (2002). Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth. *European journal of oral sciences*, 110(3), 185–191.

Aydin S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 72, 4–15.

Aydoğdu, A., Yıldırım, Y. D., Ertürk, B., Cicek, B., Cagdas, D., Ünlütürk, U., & Berker, E. (2025). The salivary and GCF AGE/sRAGE-IL-17 axis in periodontitis and diabetes: A pathophysiological perspective on disease progression and inflammation. *Archives of oral biology*, 178, 106370.

Azimi, N., Khanmohammadi, M. M., Mesbahian, S., Khatibzadeh, M., Vatanpour, M., & Moshari, A. (2024). Matrix metalloproteinase 9 level changes in gingival crevicular fluid samples of teeth with acute and chronic apical periodontitis. *Dental research journal*, 21, 52.

Badersten, A., Nilvéus, R., & Egelberg, J. (1981). Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 8(1), 57–72.

Badersten, A., Nilveus, R., & Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *Journal of clinical*

periodontology, 11(1), 63–76.

Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., & Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70(1), 53–64.

Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 203–217

Becerik, S., Öztürk, V. Ö., Atmaca, H., Atilla, G., & Emingil, G. (2012). Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 83(10), 1304–1313.

Bertolini, D. R., Nedwin, G. E., Bringman, T. S., Smith, D. D., & Mundy, G. R. (1986). Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*, 319(6053), 516–518.

Biagini, G., Checchi, L., Miccoli, M. C., Vasi, V., & Castaldini, C. (1988). Root curettage and gingival repair in periodontitis. *Journal of periodontology*, 59(2), 124–129.

Bissada, N. F., Schaffer, E. M., & Haus, E. (1967). Circadian periodicity of human crevicular fluid flow. *Journal of periodontology*, 38(1), 36–40.

Borden, S. M., Golub, L. M., & Kleinberg, I. (1977). The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *Journal of periodontal research*, 12(3), 160–165.

Bostanci, N., Ilgenli, T., Emingil, G., Afacan, B., Han, B., Töz, H., Atilla, G., Hughes, F. J., & Belibasakis, G. N. (2007). Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *Journal of clinical periodontology*, 34(5), 370–376.

Bostanci, V., Toker, H., Senel, S., Poyraz, O., Akpınar, A., Görgün, E. P., & Bakar, O. (2017). Evaluation of IL-1 β , IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial Mediterranean fever. *Clinical oral investigations*, 21(1), 469–475.

Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Walder, K., & Segal, D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687–4694.

Branco-de-Almeida, L. S., Cruz-Almeida, Y., Gonzalez-Marrero, Y., Kudsi, R., de Oliveira, I. C. V., Dolia, B., Huang, H., Aukhil, I., Harrison, P., & Shaddox, L. M.

(2021). Treatment of localized aggressive periodontitis alters local host immunoinflammatory profiles: A long-term evaluation. *Journal of clinical periodontology*, 48(2), 237–248.

Brill, N. (1962). The gingival pocket fluid. Studies of its occurrence, composition and effect. *Acta Odontologica Scandinavica*, 113(Suppl. 20):1-10.

Brill, N., & Krasse, B. O. (1958). The Passage of Tissue Fluid into the Clinically Healthy Gingival Pocket. *Acta Odontologica Scandinavica*, 16(3), 233–245.

Buduneli, N., & Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 38 Suppl 11, 85–105.

Caffesse, R. G., Mota, L. F., & Morrison, E. C. (1995). The rationale for periodontal therapy. *Periodontology* 2000, 9, 7–13.

Cairo, F., Nieri, M., Cincinelli, S., Mervelt, J., & Pagliaro, U. (2011). The interproximal clinical attachment level to classify gingival recessions and predict root coverage outcomes: an explorative and reliability study. *Journal of clinical periodontology*, 38(7), 661–666.

Cassatella, M. A., Meda, L., Bonora, S., Ceska, M., & Constantin, G. (1993). 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. *The Journal of experimental medicine*, 178(6), 2207–2211.

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S1–S8.

Caton, J. G., & Zander, H. A. (1979). The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. *Journal of periodontology*, 50(9), 462–466.

Cebesoy, E. I., Altaca, M., Kocak-Oztug, N. A., Bingöl, I., & Cifcibasi, E. (2024). Associations between interleukin-10, -12, and -18 and periodontal health and disease: a cross-sectional study. *Clinical oral investigations*, 28(8), 458.

Cetinkaya, B., Guzeldemir, E., Ogus, E., & Bulut, S. (2013). Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with

rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 84(1), 84–93.

Ceylan, M., Erbak Yilmaz, H., Narin, F., Tatakis, D. N., & Saglam, M. (2022). Gingival crevicular fluid lipocalin-2 and semaphorin3A in stage III periodontitis: Non-surgical periodontal treatment effects. *Journal of periodontal research*, 57(4), 724–732.

Champagne, C. M., Buchanan, W., Reddy, M. S., Preisser, J. S., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 31, 167–180.

Chang, J., Meng, H. W., Lalla, E., & Lee, C. T. (2021). The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 48(1), 60–75.

Chapple, I. L., Genco, R., & working group 2 of the joint EFP/AAP workshop (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*, 84(4 Suppl), S106–S112.

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., Shapira, L., ... Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S74–S84.

Chatzopoulos, G. S., Doufexi, A. E., & Kouvatsi, A. (2017). Clinical response to non-surgical periodontal treatment in patients with interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 22(4), e446–e457.

Chauhan, A., Yadav, S. S., Dwivedi, P., Lal, N., Usman, K., & Khattri, S. (2016). Correlation of Serum and Salivary Cytokines Level With Clinical Parameters in Metabolic Syndrome With Periodontitis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 30(5), 649–655.

Checa-Ros, A., Hsueh, W. C., Merck, B., González-Torres, H., Bermúdez, V., & D'Marco, L. (2024). Obesity and Oral Health: The Link Between Adipokines and Periodontitis. *TouchREVIEWS in endocrinology*, 20(1), 25–31.

Chen, M. X., Zhong, Y. J., Dong, Q. Q., Wong, H. M., & Wen, Y. F. (2021).

Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990-2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of clinical periodontology*, 48(9), 1165–1188.

Chiswick, E. L., Duffy, E., Japp, B., & Remick, D. (2012). Detection and quantification of cytokines and other biomarkers. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 844, 15–30.

Cicek Ari, V., Ilarslan, Y. D., Erman, B., Sarkarati, B., Tezcan, I., Karabulut, E., Oz, S. G., Tanriover, M. D., Sengun, D., & Berker, E. (2016). Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation*, 39(4), 1547–1557.

Cimasoni G. (1974). The crevicular fluid. *Monographs in oral science*, 3(0), 1–122.

Citterio, F., Gualini, G., Chang, M., Piccoli, G. M., Giraudi, M., Manavella, V., Baima, G., Mariani, G. M., Romano, F., & Aimetti, M. (2022). Pocket closure and residual pockets after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 49(1), 2–14.

Claffey, N., Polyzois, I., & Ziaka, P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontology 2000*, 36, 35–44.

Claffey, N., & Egelberg, J. (1995). Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 22(9), 690–696.

Clark, D., Kotronia, E., & Ramsay, S. E. (2021). Frailty, aging, and periodontal disease: Basic biologic considerations. *Periodontology 2000*, 87(1), 143–156.

Claudino, M., Garlet, T. P., Cardoso, C. R., de Assis, G. F., Taga, R., Cunha, F. Q., Silva, J. S., & Garlet, G. P. (2010). Down-regulation of expression of osteoblast and osteocyte markers in periodontal tissues associated with the spontaneous alveolar bone loss of interleukin-10 knockout mice. *European journal of oral sciences*, 118(1), 19–28.

Clemente-Suárez, V. J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A. I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., Laborde-Cárdenas, C. C., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(5), 1290.

Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science : AMS*, 9(2), 191–200.

Çetin, M. B., Sezgin, Y., Önder, C., & Bakirarar, B. (2022). The relationship between body mass index and stage/grade of periodontitis: a retrospective study. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1937–1945.

D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P. M., Ready, D., & Tonetti, M. S. (2004). Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of dental research*, 83(2), 156–160.

Dalla Vecchia, C. F., Susin, C., Rösing, C. K., Oppermann, R. V., & Albandar, J. M. (2005). Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *Journal of periodontology*, 76(10), 1721–1728.

Dede, F. Ö., Ozden, F. O., & Avcı, B. (2013). 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *Journal of periodontology*, 84(6), 821–828.

Del Peloso Ribeiro, E., Bittencourt, S., Sallum, E. A., Nociti, F. H., Jr, Gonçalves, R. B., & Casati, M. Z. (2008). Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *Journal of clinical periodontology*, 35(9), 789–798.

Devanoorkar, A., Dwarakanath, C. D., Gundanavar, G., Kathariya, R., & Patil, S. R. (2012). Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease and effects of non surgical periodontal therapy on its levels. *Disease markers*, 32(5), 289–294.

Donos, N., Calciolari, E., Brusselaers, N., Goldoni, M., Bostanci, N., & Belibasakis, G. N. (2020). The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22, 199–238.

Dutra, T. P., Sacramento, C. M., Nagay, B. E., Magno, M. B., Marañón-Vásquez, G. A., Maia, L. C., Sallum, E. A., & Ruiz, K. G. S. (2022). Do smokers have a different gingival crevicular fluid cytokine/chemokine profile than nonsmokers in clinically healthy periodontal sites? A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1183–1197.

Duzagac, E., Cifcibasi, E., Erdem, M. G., Karabey, V., Kasali, K., Badur, S., & Cintan, S. (2016). Is obesity associated with healing after non-surgical periodontal therapy? A local vs. systemic evaluation. *Journal of periodontal research*, 51(5), 604–612.

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

Ebersole, J. L., Nagarajan, R., Akers, D., & Miller, C. S. (2015). Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 5, 62.

El Husseney, M. W., Mamdouh, M., Shaban, S., Ibrahim Abushouk, A., Zaki, M. M., Ahmed, O. M., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *Journal of diabetes research*, 2017, 8095926.

Emingil, G., Coker, I., Atilla, G., & Hüseyinov, A. (2000). Levels of leukotriene B4 and platelet activating factor in gingival crevicular fluid in renal transplant patients receiving cyclosporine A. *Journal of periodontology*, 71(1), 50–57.

Emrich, L. J., Shlossman, M., & Genco, R. J. (1991). Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 62(2), 123–131.

Engvall, E., & Perlmann, P. (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*, 8(9), 871–874.

Escalona, L. A., Mastromatteo-Alberga, P., & Correnti, M. (2016). Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Investigacion clinica*, 57(2), 131–142.

Fairlin, P., Raja, S. A. J., James, J. R., Kumar, T. S., Shankar, R., & Divya, S. (2021). Evaluation of Adiponectin and Resistin Levels in Gingival Crevicular Fluid in Patients with Chronic Periodontitis Before and After Treatment: A Clinico-Biochemical Study. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 13(Suppl 2), S1178–S1183.

Fentoğlu, Ö., Köroğlu, B. K., Hiçyılmaz, H., Sert, T., Özdem, M., Sütçü, R., Tamer, M. N., Orhan, H., Ay, Z. Y., Öztürk Tonguç, M., & Kırzioğlu, F. Y. (2011). Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *Journal of clinical periodontology*, 38(1), 8–16.

Feres, M., Soares, G. M., Mendes, J. A., Silva, M. P., Faveri, M., Teles, R., Socransky, S. S., & Figueiredo, L. C. (2012). Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 39(12), 1149–1158.

Figuro, E., Carrillo-de-Albornoz, A., Herrera, D., & Bascones-Martínez, A. (2010). Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on

clinical and immunological parameters. *Journal of clinical periodontology*, 37(3), 220–229.

Fischer, R. G., Lira Junior, R., Retamal-Valdes, B., Figueiredo, L. C., Malheiros, Z., Stewart, B., & Feres, M. (2020). Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Brazilian oral research*, 34(suppl 1), e026.

Flores-Cortez, Y. A., Barragán-Bonilla, M. I., Mendoza-Bello, J. M., González-Calixto, C., Flores-Alfaro, E., & Espinoza-Rojó, M. (2022). Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Molecular medicine reports*, 26(1), 244.

Fujita, Y., Ito, H., Sekino, S., & Numabe, Y. (2012). Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*, 100(2), 215–221.

Furugen, R., Hayashida, H., Yamaguchi, N., Yoshihara, A., Ogawa, H., Miyazaki, H., & Saito, T. (2008). The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *Journal of periodontal research*, 43(5), 556–562.

Gamonal, J., Acevedo, A., Bascones, A., Jorge, O., & Silva, A. (2000). 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. *Journal of periodontology*, 71(10), 1535–1545.

Gemmell, E., Marshall, R. I., & Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 14, 112–143.

Giannopoulou, C., Kamma, J. J., & Mombelli, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*, 30(2), 145–153.

Gomes, F. I., Aragão, M. G., Barbosa, F. C., Bezerra, M. M., de Paulo Teixeira Pinto, V., & Chaves, H. V. (2016). Inflammatory Cytokines Interleukin-1 β and Tumour Necrosis Factor- α - Novel Biomarkers for the Detection of Periodontal Diseases: a Literature Review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 7(2), e2.

Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., Muruganandan, S., & Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *The Journal of biological*

chemistry, 282(38), 28175–28188.

Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., & Madaliński, K. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 30(12), 1046–1052.

Goutoudi, P., Diza, E., & Arvanitidou, M. (2004). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *Journal of dentistry*, 32(7), 511–520.

Görgülü, N. G., & Doğan, B. (2022). Effect of non-surgical periodontal treatment on salivary and serum biomarkers in Stage III Grade B and C periodontitis. *Journal of periodontology*, 93(8), 1191–1205.

Graves D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 79(8 Suppl), 1585–1591.

Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 74(3), 391–401.

Graves, D. T., Li, J., & Cochran, D. L. (2011). Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *Journal of dental research*, 90(2), 143–153.

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

Griffiths, G. S., Sterne, J. A., Wilton, J. M., Eaton, K. A., & Johnson, N. W. (1992). Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *Journal of clinical periodontology*, 19(7), 464–470.

Gur, A. T., Guncu, G. N., Akman, A. C., Pinar, A., Karabulut, E., & Nohutcu, R. M. (2022). Evaluation of GCF IL-17, IL-10, TWEAK, and sclerostin levels after scaling and root planing and adjunctive use of diode laser application in patients with periodontitis. *Journal of periodontology*, 93(8), 1161–1172.

Gümüş, P., Nizam, N., Lappin, D. F., & Buduneli, N. (2014). Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis. *Journal of periodontology*, 85(2), 270–280.

Güner, E., Tüter, G. (2023). Sklerostin ve TWEAK’in Periodontitis Teşhisindeki Rolü. *Selcuk Dent J*, 10(1):130-3.

Gür, B., Afacan, B., Çevik, Ö., Köse, T., & Emingil, G. (2023). Gingival

crevicular fluid periodontal ligament-associated protein-1, sclerostin, and tumor necrosis factor-alpha levels in periodontitis. *Journal of periodontology*, 94(10), 1166–1175.

Gürsel, M., Bayat, T., Dündar, N., Yabancı Tak, A., & Karaduman, B. (2024). Investigating the diagnostic potential of IL-1 β , IL-10, and IL-36 γ in gingival crevicular fluid in patients with different periodontal conditions. *Biomarkers*, 29(3), 118–126.

Hajishengallis, G. (2022). Age-associated periodontitis: Is inflammaging the culprit? *Periodontology 2000*, 90(1), 142–153.

Hancock, E. B., Cray, R. J., & O'Leary, T. J. (1979). The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. *Journal of periodontology*, 50(1), 13–19.

Haririan, H., Andrukhov, O., Laky, M. & Rausch-Fan, X. (2021). Saliva as a Source of Biomarkers for Periodontitis and Periimplantitis. *Frontiers in Dental Medicine*, 2(1), 6876, 38.

Hattingh, J., & Ho, E. (1980). The concentration of proteins in human gingival crevicular fluid. *Journal of periodontal research*, 15(1), 90–95.

Heitz-Mayfield L. J. (2008). Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of clinical periodontology*, 35(8 Suppl), 292–304.

Herrera, D., Alonso, B., León, R., Roldán, S., & Sanz, M. (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of clinical periodontology*, 35(8 Suppl), 45–66.

Herrera, D., Matesanz, P., Martín, C., Oud, V., Feres, M., & Teughels, W. (2020). Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22, 239–256.

Herrera, D., Retamal-Valdes, B., Alonso, B., & Feres, M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S85–S102.

Herrera, D., Tonetti, M. S., Chapple, I., Kebschull, M., Papapanou, P. N., Sculean, A., Abusleme, L., Aimetti, M., Belibasakis, G., Blanco, J., Bostanci, N., Bouchard, P., Buduneli, N., Calciolari, E., Carra, M. C., Chackartchi, T., Dannewitz, B., Danser, M., Deng, K., Derks, J., Dietrich, T., Discepoli, N., Divaris, K., Dommisch, H., Donos, N., Dutzan, N., Eickholz, P., Eren Kuru, B., Faria Almeida, R., Farina, R., Feher, B., Figuero, E., Giannobile, W., Gosset, M., Graziani, F., Gursoy, U. K., Hagenfeld, D.,

Jepsen, K., Jepsen, S., Kumar, P., Laine, M. L., Lambert, F., Lang, N. P., Li, Y., Loos, B., Madianos, P., Matesanz, P., Mealey, B., Molina, A., Montero, E., Nibali, L., Preshaw, P., Rakic, M., Ramseier, C., Salvi, G., Sánchez, N., Sanz-Sánchez, I., Shapira, L., Stavropoulos, A., Tamimi, F., Teughels, W., Tomasi, C., Trombelli, L., Vassilopoulos, S., Verket, A., West, N., Windisch, P., & Sanz, M. (2025). Consensus Report of the 20th European Workshop on Periodontology: Contemporary and Emerging Technologies in Periodontal Diagnosis. *Journal of clinical periodontology*, 52 Suppl 29(Suppl 29), 4–33.

Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S28–S43.

Hussein, H. R., Abdulkareem, A. A., Milward, M. R., & Cooper, P. R. (2024). Ability of gingival crevicular fluid volume, E-cadherin, and total antioxidant capacity levels for predicting outcomes of nonsurgical periodontal therapy for periodontitis patients. *Journal of periodontal research*, 59(2), 289–298.

Iwayama, T., Yanagita, M., Mori, K., Sawada, K., Ozasa, M., Kubota, M., Miki, K., Kojima, Y., Takedachi, M., Kitamura, M., Shimabukuro, Y., Hashikawa, T., & Murakami, S. (2012). Adiponectin regulates functions of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *Journal of periodontal research*, 47(5), 563–571.

İyigün, S., Görgülü, N. G., & Doğan, B. (2025). Changes in MMP-9, T-SOD and SIRT-1 levels after non-surgical periodontal treatment. *BMC oral health*, 25(1), 262.

Jeon, J. H., Kim, K. Y., Kim, J. H., Baek, A., Cho, H., Lee, Y. H., Kim, J. W., Kim, D., Han, S. H., Lim, J. S., Kim, K. I., Yoon, D. Y., Kim, S. H., Oh, G. T., Kim, E., & Yang, Y. (2008). A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. *FASEB journal*, 22(5), 1502–1511.

Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Dyer, J. K., & Bates, R. E., Jr (1988). Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *Journal of periodontology*, 59(12), 783–793.

Karci, B., & Sokmen, K. (2025). Changes in Gingival Crevicular Fluid Endocan (ESM-1) Levels as a Potential Biomarker After Non-Surgical Periodontal Treatment in Periodontitis Patients. *Biomedicines*, 13(5), 1159.

Karthikeyan, B. V., & Pradeep, A. R. (2007). Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *Journal of clinical periodontology*, 34(6), 467–472.

Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*, 93(11), 1045–1053.

Keles Yucel, Z. P., Afacan, B., Atmaca İlhan, H., Kose, T., & Emingil, G. (2022). The trefoil factor family 1 (TFF-1) and 3 (TFF-3) are upregulated in the saliva, gingival crevicular fluid and serum of periodontitis patients. *Oral diseases*, 28(4), 1240–1249.

Keles Yucel, Z. P., & Balli, U. (2021). Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG): A novel acute phase protein expressed in Stage 3 Grade C periodontitis before and after periodontal therapy. *Journal of periodontology*, 92(1), 104–112.

Keles Yucel, Z. P., Keles, G. C., Avci, B., & Cetinkaya, B. O. (2020). Nonsurgical Periodontal Therapy Reduces Salivary and Gingival Crevicular Fluid YKL-40 and IL-6 Levels in Chronic Periodontitis. *Oral health & preventive dentistry*, 18(4), 815–822.

Kim, K. Y., Kim, H. Y., Kim, J. H., Lee, C. H., Kim, D. H., Lee, Y. H., Han, S. H., Lim, J. S., Cho, D. H., Lee, M. S., Yoon, S., Kim, K. I., Yoon, D. Y., & Yang, Y. (2006). Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increases CTRP1 expression in adipose tissue. *FEBS letters*, 580(16), 3953–3960.

Kinane D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25, 8–20.

Kinane, D. F., Preshaw, P. M., Loos, B. G., & Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology (2011). Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 38 Suppl 11, 44–48.

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17038.

Kinney, J. S., Morelli, T., Oh, M., Braun, T. M., Ramseier, C. A., Sugai, J. V., & Giannobile, W. V. (2014). Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of clinical periodontology*, 41(2), 113–120.

Konstantinou G. N. (2017). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1592, 79–94.

Könönen, E., Gursøy, M., & Gursøy, U. K. (2019). Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *Journal of clinical medicine*, 8(8), 1135.

Kraus, D., Winter, J., Jepsen, S., Jäger, A., Meyer, R., & Deschner, J. (2012).

Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells. *PloS one*, 7(2), e30716.

Kumar, P. S., Matthews, C. R., Joshi, V., de Jager, M., & Aspiras, M. (2011). Tobacco smoking affects bacterial acquisition and colonization in oral biofilms. *Infection and immunity*, 79(11), 4730–4738.

Lacraz, S., Nicod, L. P., Chicheportiche, R., Welgus, H. G., & Dayer, J. M. (1995). IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *The Journal of clinical investigation*, 96(5), 2304–2310.

Lamster, I. B., Asadourian, L., Del Carmen, T., & Friedman, P. K. (2016). The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontology 2000*, 72(1), 96–107.

Lamster, I. B., Hartley, L. J., & Vogel, R. I. (1985). Development of a biochemical profile for gingival crevicular fluid. Methodological considerations and evaluation of collagen-degrading and ground substance-degrading enzyme activity during experimental gingivitis. *Journal of periodontology*, 56(11 Suppl), 13–21.

Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S9–S16.

Lang, N. P., & Tonetti, M. S. (2003). Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral health & preventive dentistry*, 1(1), 7–16.

Leow, N. M., Moreno, F., Marletta, D., Hussain, S. B., Buti, J., Almond, N., & Needleman, I. (2022). Recurrence and progression of periodontitis and methods of management in long-term care: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 49 Suppl 24, 291–313.

Li, J. Y., & Wang, H. L. (2014). Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant dentistry*, 23(5), 607–611.

Lima-Oliveira, G., Monneret, D., Guerber, F., & Guidi, G. C. (2018). Sample management for clinical biochemistry assays: Are serum and plasma interchangeable specimens?. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 55(7), 480–500.

Lindhe, J., Attström, R., & Björn, A. L. (1968). Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis-free female dogs. *Journal of periodontal research*, 3(4), 273–278.

Lindhe, J., Westfelt, E., Nyman, S., Socransky, S. S., Heijl, L., & Bratthall, G. (1982). Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A

clinical study. *Journal of clinical periodontology*, 9(2), 115–128.

Loe, H., & Holm-Pedersen, P. (1965). Absence and Presence of Fluid From Normal and Inflamed Gingivae. *Periodontics*, 3, 171–177.

Loos, B. G., & Needleman, I. (2020). Endpoints of active periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22(Suppl 22), 61–71.

Loos B. G. (2005). Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology*, 76(11 Suppl), 2106–2115.

Lowenguth, R. A., & Greenstein, G. (1995). Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 9, 14–22.

Lu, L., Zhang, R. Y., Wang, X. Q., Liu, Z. H., Shen, Y., Ding, F. H., Meng, H., Wang, L. J., Yan, X. X., Yang, K., Wang, H. B., Pu, L. J., Zhang, Q., Chen, Q. J., De Caterina, R., & Shen, W. F. (2016). C1q/TNF-related protein-1: an adipokine marking and promoting atherosclerosis. *European heart journal*, 37(22), 1762–1771.

Madianos, P. N., Bobetsis, Y. A., & Kinane, D. F. (2005). Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of clinical periodontology*, 32 Suppl 6, 57–71.

Madruga, D., Garcia, M. M., Martino, L., Hassan, H., Elayat, G., Ghali, L., & Ceballos, L. (2023). Positive correlational shift between crevicular antimicrobial peptide LL-37, pain and periodontal status following non-surgical periodontal therapy. A pilot study. *BMC oral health*, 23(1), 335.

Madureira, D. F., Lucas De Abreu Lima, I., Costa, G. C., Lages, E. M. B., Martins, C. C., & Aparecida Da Silva, T. (2018). Tumor Necrosis Factor-alpha in Gingival Crevicular Fluid as a Diagnostic Marker for Periodontal Diseases: A Systematic Review. *The journal of evidence-based dental practice*, 18(4), 315–331.

Maheshwari, S., Grover, V., Gupta, J., Kumar, N., & Jain, A. (2021). Effect of non-surgical periodontal therapy on the serum and crevicular fluid interleukin-10 levels in chronic periodontitis - A systematic review and meta-analysis. *International journal of health sciences*, 15(6), 34–46.

Manjeu, J., Babu, S. P. K. K., Kala, C. N., Paul, G. T., Soorya, K. V., & Gandhimadhi, D. (2022). Evaluation of the reactive oxygen metabolite levels in plasma, gingival crevicular fluid, and saliva in generalized chronic periodontitis patients before and after nonsurgical periodontal therapy: A case-control and interventional study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 26(1), 37–43.

Mariotti, A., & Mawhinney, M. (2013). Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontology 2000*, 61(1), 69–88.

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

Matulienė, G., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Schmidlin, K., Brägger, U., Zwahlen, M., & Lang, N. P. (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *Journal of clinical periodontology*, 35(8), 685–695.

Mealey, B. L., & Moritz, A. J. (2003). Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology 2000*, 32, 59–81.

Medara, N., Lenzo, J. C., Walsh, K. A., Darby, I. B., O'Brien-Simpson, N. M., & Reynolds, E. C. (2020). T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva during management of periodontitis. *Cytokine*, 134, 155186.

Meikle, M. C., Atkinson, S. J., Ward, R. V., Murphy, G., & Reynolds, J. J. (1989). Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. *Journal of periodontal research*, 24(3), 207–213.

Meraci, B., Gunpinar, S., & Dundar, N. (2020). Clinical importance of neuregulin-4 and its receptor ErbB4 in periodontal disease pathogenesis. *Oral diseases*, 26(6), 1326–1336.

Meseli, S. E., Kuru, B., & Kuru, L. (2017). Relationships between initial probing depth and changes in the clinical parameters following non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 51(3), 11–17.

Meyle, J., & Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 7–17.

Miller, C. S., King, C. P., Jr, Langub, M. C., Kryscio, R. J., & Thomas, M. V. (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 137(3), 322–329.

Mombelli A. (2018). Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 76(1), 85–96.

Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*, 19, 683–765.

Mosser, D. M., & Zhang, X. (2008). Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunological reviews*, 226, 205–218.

Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S17–S27.

Nazar Majeed, Z., Philip, K., Alabsi, A. M., Pushparajan, S., & Swaminathan, D. (2016). Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Disease markers*, 2016, 1804727.

Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*, 2146160.

Newman, M.G., & Carranza, F.A. (2019). Newman and Carranza' s Clinical Periodontology Thirteenth Edition. Part2: Biologic Basis of Periodontology, Chapter 12: Smoking and Periodontal Disease, 182:186-187.

Nibali, L., & Cortellini, P. (2025). Changes in Osseous Morphology Following Non-Surgical Periodontal Therapy: A Possible Paradigm Shift for the Treatment of Intrabony Defects?. *Journal of clinical periodontology*, 52(6), 836–842.

O'Leary, T. J., Drake, R. B., & Naylor, J. E. (1972). The plaque control record. *Journal of periodontology*, 43(1), 38.

Oates, T. W., Graves, D. T., & Cochran, D. L. (2002). Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 29(2), 137–143.

Ohlrich, E. J., Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. (2009). The immunopathogenesis of periodontal disease. *Australian dental journal*, 54 Suppl 1, S2–S10.

Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews. Immunology*, 11(2), 85–97.

Page R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 26(3 Pt 2), 230–242.

Page, R. C., & Eke, P. I. (2007). Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*, 78 (7 Suppl), 1387–1399.

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

Pan, H. Y., Guo, L., & Li, Q. (2010). Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 88(1), 29–33.

Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*, 11(3), 30.

Pan, X., Lu, T., Wu, F., Jin, L., Zhang, Y., Shi, L., Li, X., & Lin, Z. (2014). Circulating complement-C1q TNF-related protein 1 levels are increased in patients with type 2 diabetes and are associated with insulin sensitivity in Chinese subjects. *PloS one*, 9(5), e94478.

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G. J., Teles, R., Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S173–S182.

Papapanou P. N. (1998). Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *Journal of dental education*, 62(10), 822–839.

Pashley D. H. (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *Journal of periodontal research*, 11(2), 121–134.

Passoja, A., Puijola, I., Knuuttila, M., Niemelä, O., Karttunen, R., Raunio, T., & Tervonen, T. (2010). Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 37(10), 881–887.

Petit, C., Anadon-Rosinach, V., Tuzin, N., Davideau, J. L., & Huck, O. (2021). Influence of Depression and Anxiety on Non-Surgical Periodontal Treatment Outcomes: A 6-Month Prospective Study. *International journal of environmental research and public health*, 18(17), 9394.

Puklo, M., Guentsch, A., Hiemstra, P. S., Eick, S., & Potempa, J. (2008). Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against

periodontogenic bacteria. *Oral microbiology and immunology*, 23(4), 328–335.

Rabelo, M. S., Gomes, G. H., Foz, A. M., Stadler, A. F., Cutler, C. W., Susin, C., & Romito, G. A. (2021). Short-term effect of non-surgical periodontal treatment on local and systemic cytokine levels: Role of hyperglycemia. *Cytokine*, 138, 155360.

Raghavendra, N. M., Pradeep, A. R., Kathariya, R., Sharma, A., Rao, N. S., & Naik, S. B. (2012). Effect of non surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration in periodontal health and disease. *Disease markers*, 32(6), 383–388.

Rakic, M., Calciolari, E., Grant, M. M., Radovanovic, S., Bostanci, N., & Preshaw, P. M. (2025). Host Markers of Periodontal Diseases: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Journal of clinical periodontology*, 52 Suppl 29, 155–181.

Ramseier, C. A., Kinney, J. S., Herr, A. E., Braun, T., Sugai, J. V., Shelburne, C. A., Rayburn, L. A., Tran, H. M., Singh, A. K., & Giannobile, W. V. (2009). Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *Journal of periodontology*, 80(3), 436–446.

Ramseier, C. A., Nydegger, M., Walter, C., Fischer, G., Sculean, A., Lang, N. P., & Salvi, G. E. (2019). Time between recall visits and residual probing depths predict long-term stability in patients enrolled in supportive periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*, 46(2), 218–230.

Rodriguez, S., Lei, X., Petersen, P. S., Tan, S. Y., Little, H. C., & Wong, G. W. (2016). Loss of CTRP-1 disrupts glucose and lipid homeostasis. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 311(4), E678–E697.

Rossomando, E. F., Kennedy, J. E., & Hadjimichael, J. (1990). Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of oral biology*, 35(6), 431–434.

Rossomando, E. F., & White, L. (1993). A novel method for the detection of TNF-alpha in gingival crevicular fluid. *Journal of periodontology*, 64(5 Suppl), 445–449.

Saglam, E., Toraman, A., Savran, L., Saglam, M., & Koseoglu, S. (2025). Meteorin-like levels of oral fluids in periodontal health and diseases: a comparative cross-sectional study. *Clinical oral investigations*, 29(2), 137.

Saito, T., Yamaguchi, N., Shimazaki, Y., Hayashida, H., Yonemoto, K., Doi, Y., Kiyohara, Y., Iida, M., & Yamashita, Y. (2008). Serum levels of resistin and adiponectin

in women with periodontitis: the Hisayama study. *Journal of dental research*, 87(4), 319–322.

Salonen, J. I., & Paunio, K. U. (1991). An intracrevicular washing method for collection of crevicular contents. *Scandinavian journal of dental research*, 99(5), 406–412.

Salvi, G. E., & Lang, N. P. (2005). The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Current pharmaceutical design*, 11(14), 1757–1769.

Salvi, G. E., Stähli, A., Schmidt, J. C., Ramseier, C. A., Sculean, A., & Walter, C. (2020). Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22, 176–198.

Sanz, M., Bäumer, A., Buduneli, N., Dommisch, H., Farina, R., Kononen, E., Linden, G., Meyle, J., Preshaw, P. M., Quirynen, M., Roldan, S., Sanchez, N., Sculean, A., Slot, D. E., Trombelli, L., West, N., & Winkel, E. (2015). Effect of professional mechanical plaque removal on secondary prevention of periodontitis and the complications of gingival and periodontal preventive measures: consensus report of group 4 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*, 42 Suppl 16, S214–S220.

Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., & EFP Workshop Participants and Methodological Consultants (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22(Suppl 22), 4–60.

Saraiva, M., & O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature reviews. Immunology*, 10(3), 170–181.

Saraswathi, I. R., Sadasivan, A., Koshi, E., Vijayakumar, S., Vallabhan, C. G., & Vrinda, S. M. (2020). Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on Serum Level of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Chronic Periodontitis Patients with and without Hypothyroidism. *The journal of contemporary dental practice*, 21(4), 410–415.

Sari, A., Santamaria, P., & Nibali, L. (2025). The effect of non-surgical periodontal treatment on progranulin levels. *Journal of periodontology*, 10.1002/jper.11396. Advance online publication.

Sayedyoucef, H., Yilmaz, O., Ozturk, C., Demir, B., Toygar, H. U., & Balci, N.

(2025). Taurine, Sirtuin-1 and TNF- α levels in different aged adults with periodontitis: a pilot study. *BMC oral health*, 25(1), 1354.

Schäffler, A., & Buechler, C. (2012). CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 23(4), 194–204.

Schäffler, A., Schölmerich, J., & Salzberger, B. (2007). Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends in immunology*, 28(9), 393–399.

Schenkein, H. A., & Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of clinical periodontology*, 40 Suppl 14(0 14), S51–S69.

Segelnick, S. L., & Weinberg, M. A. (2006). Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time?. *Journal of periodontology*, 77(9), 1598–1601. Seldin, M. M., Tan, S. Y., & Wong, G. W. (2014). Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 15(2), 111–123.

Seymour, G. J., Ford, P. J., Cullinan, M. P., Leishman, S., & Yamazaki, K. (2007). Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 13 Suppl 4, 3–10.

Seymour, R. A., & Heasman, P. A. (1988). Drugs and the periodontium. *Journal of clinical periodontology*, 15(1), 1–16.

Shah, K., & Maghsoudlou, P. (2016). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *British journal of hospital medicine*, 77(7), C98–C101.

Shapira, L., Warbington, M., & Van Dyke, T. E. (1994). TNF alpha and IL-1 beta in serum of LJP patients with normal and defective neutrophil chemotaxis. *Journal of periodontal research*, 29(5), 371–373.

Shchipkova, A. Y., Nagaraja, H. N., & Kumar, P. S. (2010). Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *Journal of dental research*, 89(11), 1247–1253.

Shlossman, M., Knowler, W. C., Pettitt, D. J., & Genco, R. J. (1990). Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of the American Dental Association*, 121(4), 532–536.

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134–144.

Stashenko, P., Jandinski, J. J., Fujiyoshi, P., Rynar, J., & Socransky, S. S. (1991). Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 62(8), 504–509.

Stathopoulou, P.G., Buduneli, N. & Kinane, D.F. (2015). Systemic Biomarkers for Periodontitis. *Current Oral Health Reports* 2, 218–226.

Stillman, P.R. (1932). A philosophy of the treatment of periodontal disease. *Dental Digest*, 38:315–322.

Suvan, J., Leira, Y., Moreno Sancho, F. M., Graziani, F., Derks, J., & Tomasi, C. (2020). Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22, 155–175.

Takayanagi H. (2005). Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *Journal of molecular medicine*, 83(3), 170–179.

Tan, A., Gürbüz, N., Özbacı, F. İ., Koşkan, Ö., & Yetkin Ay, Z. (2020). Increase in serum and salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with increased periodontal inflammation. *Journal of applied oral science*, 28, e20200276.

Tang, T. H., Fitzsimmons, T. R., & Bartold, P. M. (2009). Effect of smoking on concentrations of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin in human gingival crevicular fluid. *Journal of clinical periodontology*, 36(9), 713–718.

Taşdemir, İ., Erbak Yılmaz, H., Narin, F., & Sağlam, M. (2020). Assessment of saliva and gingival crevicular fluid soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), galectin-1, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research*, 55(5), 622–630.

Teles, F., Martin, L., Patel, M., Hu, W., Bittinger, K., Kallan, M. J., Chandrasekaran, G., Cucchiara, A. J., Giannobile, W. V., Stephens, D., & Kantarci, A. (2025). Gingival Crevicular Fluid Biomarkers During Periodontitis Progression and After Periodontal Treatment. *Journal of clinical periodontology*, 52(1), 40–55.

Teles, R. P., Gursky, L. C., Faveri, M., Rosa, E. A., Teles, F. R., Feres, M., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2010). Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 37(4), 313–323.

Teles, R. P., Likhari, V., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2009). Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *Journal of periodontal research*, 44(3), 411–417.

Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P., & Herrera, D.

(2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22, 257–281.

Tiaka, E. K., Manolakis, A. C., Kapsoritakis, A. N., & Potamianos, S. P. (2011). The implication of adiponectin and resistin in gastrointestinal diseases. *Cytokine & growth factor reviews*, 22(2), 109–119.

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

Tomasi, C., Abrahamsson, K. H., & Apatzidou, D. (2023). Subgingival instrumentation. *Periodontology 2000*, 10.1111/prd.12485. Advance online publication.

Tomasi, C., Liss, A., Welander, M., Alian, A. Y., Abrahamsson, K. H., & Wennström, J. L. (2022). A randomized multi-centre study on the effectiveness of non-surgical periodontal therapy in general practice. *Journal of clinical periodontology*, 49(11), 1092–1105.

Tonetti, M. S., Chapple, I. L., Jepsen, S., & Sanz, M. (2015). Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *Journal of clinical periodontology*, 42 Suppl 16, S1–S4.

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S159–S172.

Torumtay, G., Kırzioğlu, F. Y., Öztürk Tonguç, M., Kale, B., Calapoğlu, M., & Orhan, H. (2016). Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of periodontal research*, 51(4), 489–498.

Toy, V. E., Ataoglu, T., Eltas, A., Otlu, H. G., & Karabulut, A. B. (2023). Obesity as a modifying factor of periodontal therapy outcomes: local and systemic adipocytokines and oxidative stress markers. *Clinical oral investigations*, 27(6), 2763–2773.

Trayhurn P. (2005). Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta physiologica Scandinavica*, 184(4), 285–293.

Trayhurn, P., & Beattie, J.H. (2001). Hypoxia and adipocyte physiology: implications for obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 12(9), 333–337.

Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *The British journal of nutrition*, 92(3), 347–355.

Trombelli, L., Farina, R., Pollard, A., Claydon, N., Franceschetti, G., Khan, I., & West, N. (2020). Efficacy of alternative or additional methods to professional mechanical plaque removal during supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22, 144–154.

Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S44–S67.

Trombelli, L., Franceschetti, G., & Farina, R. (2015). Effect of professional mechanical plaque removal performed on a long-term, routine basis in the secondary prevention of periodontitis: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 42 Suppl 16, S221–S236.

Tsai, C. C., Ho, Y. P., & Chen, C. C. (1995). Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *Journal of periodontology*, 66(10), 852–859.

Tutuş, S., Tanık, A., Arpağ, O. F., & Önderci, M. (2025). Is there a relationship between periodontal conditions and asprosin levels in gingival crevicular fluid, saliva and serum?. *BMC oral health*, 25(1), 651.

Türer, Ç. C., Ballı, U., Güven, B., Çetinkaya, B. Ö., & Keleş, G. Ç. (2016). Visfatin levels in gingival crevicular fluid and serum before and after non-surgical treatment for periodontal diseases. *Journal of oral science*, 58(4), 491–499.

Uzun Saylan, B. C., Yılmaz, B., Öztürk, V. Ö., Atmaca, H., & Emingil, G. (2025). Evaluation of annexin A1, carbonic anhydrase 1, and elongation factor 1-gamma levels in periodontal diseases. *BMC oral health*, 25(1), 676.

Van der Weijden, G. A., & Timmerman, M. F. (2002). A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 29 Suppl 3, 55–91.

Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of dental research*, 82(2), 82–90.

Waerhaug J. (1978). Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: As observed on extracted teeth. *Journal of periodontology*, 49(3), 119–134.

Wang, Y., Yu, X., Lin, J., Hu, Y., Zhao, Q., Kawai, T., Taubman, M. A., & Han, X. (2017). B10 Cells Alleviate Periodontal Bone Loss in Experimental Periodontitis. *Infection and immunity*, 85(9), e00335-17.

Wang, Y.J., Zhao, J.L., Lau, W.B., Liu, J., Guo, R., & Ma, X.L. (2017). Adipose tissue-derived cytokines, CTRPs as biomarkers and therapeutic targets in metabolism and the cardiovascular system. *Vessel Plus*, 1:202-12.

Wang, Z., Chen, Z., Fang, F., & Qiu, W. (2021). The role of adiponectin in periodontitis: Current state and future prospects. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 137, 111358.

Wei, S., Lin, T., Sáenz-Ravello, G., Gao, H., Zhang, Y., Tonetti, M. S., & Deng, K. (2024). Diagnostic accuracy of salivary active matrix metalloproteinase (aMMP)-8 point-of-care test for detecting periodontitis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 51(8), 1093–1108.

Wong, G. W., Krawczyk, S. A., Kitidis-Mitrokostas, C., Revett, T., Gimeno, R., & Lodish, H. F. (2008). Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-gamma agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions. *The Biochemical journal*, 416(2), 161–177.

Wong, G. W., Wang, J., Hug, C., Tsao, T. S., & Lodish, H. F. (2004). A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(28), 10302–10307.

Wulster-Radcliffe, M. C., Ajuwon, K. M., Wang, J., Christian, J. A., & Spurlock, M. E. (2004). Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*, 316(3), 924–929.

Yakar, N., Guncu, G. N., Akman, A. C., Pinar, A., Karabulut, E., & Nohutcu, R. M. (2019). Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine*, 113, 433–439.

Yamaguchi, N., Hamachi, T., Kamio, N., Akifusa, S., Masuda, K., Nakamura, Y., Nonaka, K., Maeda, K., Hanazawa, S., & Yamashita, Y. (2010). Expression levels of adiponectin receptors and periodontitis. *Journal of periodontal research*, 45(2), 296–300.

Yasuda T. (2011). Hyaluronan inhibits Akt, leading to nuclear factor- κ B down-regulation in lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages. *Journal of*

pharmacological sciences, 115(4), 509–515.

Yilmaz, M., Demir, E., Gürsoy, M., Firatli, E., & Gürsoy, U. K. (2023). Baseline interleukin-10, CD163, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) gingival tissue levels in relation to clinical periodontal treatment outcomes: A 12-week follow-up study. *Journal of periodontology*, 94(1), 141–154.

Yilmaz, M., Sorsa, T., Demir, E., Gürsoy, M., Suominen, A., Tervahartiala, T., Räisänen, I. T., & Gürsoy, U. K. (2023). Accuracy of aMMP-8 point-of-care test in indicating periodontal treatment outcomes in stage III/IV periodontitis: A 24-week follow-up study. *Journal of periodontal research*, 58(2), 325–335.

Yucel-Lindberg, T., & Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert reviews in molecular medicine*, 15, e7.

Zhang, A., Sun, H., & Wang, X. (2012). Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for disease: a systematic review. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 404(4), 1239–1245.

Zhang, H., Zhang-Sun, Z. Y., Xue, C. X., Li, X. Y., Ren, J., Jiang, Y. T., Liu, T., Yao, H. R., Zhang, J., Gou, T. T., Tian, Y., Lei, W. R., & Yang, Y. (2023). CTRP family in diseases associated with inflammation and metabolism: molecular mechanisms and clinical implication. *Acta pharmacologica Sinica*, 44(4), 710–725.

Zhang, L., Henson, B. S., Camargo, P. M., & Wong, D. T. (2009). The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 51, 25–37.

Zhang, Q., Chen, B., Yan, F., Guo, J., Zhu, X., Ma, S., & Yang, W. (2014). Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. *BioMed research international*, 2014, 284836.

Zhang, Q., Chen, B., Zhu, D., & Yan, F. (2016). Biomarker levels in gingival crevicular fluid of subjects with different periodontal conditions: A cross-sectional study. *Archives of oral biology*, 72, 92–98.

Zhang, Y., Jia, R., Zhang, Y., Sun, X., Mei, Y., Zou, R., Niu, L., & Dong, S. (2023). Effect of non-surgical periodontal treatment on cytokines/adipocytokines levels among periodontitis patients with or without obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 23(1), 71.

II. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cerrahi Olmayan Perodontal Tedavinin Diş Eti Oluğu Sıvısı ve Serum Biyobelirteç Düzeylerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C. Biruni Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	10. Yıl Caddesi Protokol Yolu No: 45, 34010 Topkapı / İstanbul
	TELEFON	444 8 276 (BRN) /1585
	FAKS	+90 212 416 46 46
	E-POSTA	http://www.biruni.edu.tr / etikkurul@biruni.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Burcu Karaduman
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Biruni Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
	FAZ 2	☐
	FAZ 3	☐
	FAZ 4	☐
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐
	İlaç dışı klinik araştırma	☒
	Diğer ise belirtiniz	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.09.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	27.09.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	27.09.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	27.09.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanı
Pr
İm

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

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Cerrahi Olmayan Perodontal Tedavinin Diş Eti Oluğu Sıvısı ve Serum Biyobelirteç Düzeylerine Etkisi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	KARAR	Karar No:2015-KAEK-79-23-07	Tarih: 27.09.2023

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Memet Yusuf ÇELİK						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Memet Yusuf ÇELİK	Biyoistatistik	Biruni Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Fatih Can TÜRK	Tıbbi Farmakoloji	Biruni Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Burcu KARADUMAN	Periodontoloji	Biruni Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Emel CANBAY	Genel Cerrahi	Serbest (Npo Hipec İstanbul)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Fatma DAĞISTANLI	Tıbbi Biyoloji	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Gamze TANRIVERDİ	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Buket AKINCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	Biruni Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Betül BÖRKÜ UYSAL	İç Hastalıkları	Ataköy Medicana Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Sarper KARA	Biyomedikal Mühendis	Biruni Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Mehmet Menderes ÜNAL	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Kişi	Biruni Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Avukat Mesut KEBABCI	Hukuk	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Memet Yusuf ÇELİK
İmza:

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

Ek-2: Hastane İzin Belgesi



**TIBBİ/ BİLİMSEL ARAŞTIRMAYA ÖZGÜ HASTA BİLGİLERİNE ULAŞMAK İÇİN
İZİN BELGESİ**

**Onay verilmesi durumunda verilen onay sadece ilgili talep için geçerlidir. Bu sebeple elde edilen veriler başka bir çalışma için kullanılamaz, kullanılmak istenmesi durumunda tekrar izin onayı için başvuru yapılması gerekmektedir.*

AÇIKLAMALAR

- 1.) Formdaki tüm soruları yanıtlayınız ve gereken yerleri doldurunuz.
- 2.) Formu iki nüsha olarak doldurup imzaladıktan sonra Başhekimliğe gönderiniz.
- 3.) İzin onayı alındıktan sonra Bilgi Sistemleri Müdürü'ne izin belgesiyle başvurunuz.

GENEL BİLGİLER

1. Araştırma Sorumluları (Unvanı, Adı ve Soyadı):

Prof. Dr. Burcu KARADUMAN

2. Yardımcı Araştırmacılar (Unvanı, Adı ve Soyadı):

Dt. Asena KADAYIF

Dt. Özge Elif Taşçı

3. Tıbbi / Bilimsel Araştırmanın Başlığı:

CTRP-1'in Periodontal Sağlık ve Hastalık Üzerine Etkisi

4. Araştırmanın Yapılacağı Tarih Aralığı:

Etik kurul onayını takiben 12 ay

5. Araştırmanın Türü:

Klinik Çalışma

HK.FR.09.REV.00

1/2

6. Tıbbi / Bilimsel Araştırmanın Amaç / Kapsamı : (50 kelimayı geçmeyecek şekilde belirtiniz).

- 1) Periodontitisli bireylerden elde edilen dişeti oluğu sıvısı ve serum örneklerinde, periodontal hastalıkla ilişkili olabileceğı belirtilen CTRP-1 seviyelerinin incelenmesi,
- 2) Cerrahi olmayan periodontal tedavinin CTRP-1 seviyesindeki değışimler üzerindeki etkisinin değeriendirilmesi,
- 3) Periodontitisli bireylerde tedavi öncesi alınan dişeti oluğu sıvısı ve serum örneklerinin CTRP-1 seviyeleri açısından karşılaştırılmasıdır.

7. Hasta ile ilgili hangi bilgileri talep ediyorsunuz: (Maddeler halinde yazınız)

BAŞVURU SAHİBİ :

1. Başvuruda belirtilen bilgilerin doğru olduğunu,
2. Araştırma süresi boyunca protokole, konuyla ilgili tüm mevzuat düzenlemelerine, etik değeri ve ilkelere uyulacağını,
3. Elde edilen Hasta bilgilerinin herhangi başka bir araştırmada ve/veya amaçla kullanılmayacağını,
4. Araştırmada Hastanın kimliğini ortaya koyacak kişisel bilgileri kullanmayacağını,
5. Araştırma sona erdikten sonra, ilgili araştırmmanın sonuç raporu/ belgesinin bir kopyasını Hastane Başhekimliğine sunacağını taahhüt ederim.

Ad Soyad: Prof. Dr. Burcu KARADUMAN

Tarih: 05.01.2023

BAŞHEKİMLİK ONAYI :

Başvuru Sahibinin Talebi ;

☒ Onaylanmıştır

Onay Tarihi : 05.01.2023

HK.FR.09.REV.00

Ek-3: Gönüllü Olur Formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmamıza ilişkin genel bilgiler

Sizi “Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Diş Eti Oluğu Sıvısı ve Serum Biyobelirteç Düzeylerine Etkisi” başlıklı araştırmamıza davet ediyoruz. Çalışmamızın amacı, Biruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı’na başvuran yetişkin, periodontal sağlıklı ve hastalıklı bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası diş eti oluğu sıvısı ve serum CTRP-1, TNF- α ve IL-10 düzeylerinin incelenmesidir. Bu amaçla sizlerden anamnez formunu doldurmanız istenecek, hekiminiz tarafından kliniğimizde rutin olarak alınan indeks kayıtlarınız alınacak ve cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanacaktır.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz ve/veya yakınlarınız ile tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Çalışma nedeniyle size uygulanan tedavide herhangi bir **değişiklik yapılmayacaktır**. Ancak detaylı olarak incelenecek olan diş çevresi **ölçümler** kaydedilecek, hastane hemşiremiz tarafından 10 mL kan örneğiniz alınacak, ağız içinden diş eti oluğu sıvısı, tükürük ve doku örneği toplanacak ve tarafımızca özel dondurucularda muhafaza edilecek ve incelenecektir. Çalışmada arta kalan fazla örnekler imha edilecektir. Tedavi protokolünüzde **değişiklik olmadığı** için çalışmaya bağlı bir **ek risk olmayacaktır**. Bununla birlikte periodontal tedavi sonrasında bir miktar dişeti çekilmesi, soğuk-sıcak hassasiyet artışı ve geçici olarak dişlerin sallanmalarında artış olduğunu hatırlatmak isteriz.

Bu araştırmada toplam 69 birey değerlendirilecektir. Laboratuvar işlemleri örnek toplama işlemi tamamlanınca (yaklaşık 6 ay sonra) gerçekleştirilecektir. Çalışma sonuçlarının sizinle ilgili olan kısmını araştırma tamamlandıktan sonra öğrenme hakkına sahipsiniz.

Haklarınız

- Araştırmaya katılmayı **reddedebilirsiniz**.
 - Araştırmamıza katılım tamamen **gönüllülük** esasına dayalıdır.
 - Araştırmadan **istediğiniz zaman** cayma hakkına sahipsiniz. Biz de sizi gerekli görürsek çalışmadan **çıkabiliriz**.
 - Araştırmaya katılmamanız ya da araştırma sırasında ayrılmanız durumunda tedavilerinizde **hiçbir değişiklik olmayacaktır, tedaviniz kesinlikle aksamayacaktır**.
 - Araştırma için sizden para **talep edilmeyecek**, tarafınıza herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.
 - Kimlik bilgileriniz (yaş, cinsiyet, meslek, adres vb.) **gizli** tutularak saklanacaktır.
- Sorumlu araştırmacı (Prof. Dr. Burcu KARADUMAN)** dışında kimseyle paylaşılmayacaktır.

- ☐ Alınan örneklerin sadece bu çalışmada kullanılmasına izin vermem.
- ☐ Alınan örneklerin ileriki çalışmalarda da kullanılmasına izin vermem.
- ☐ Alınan örneklerin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Katılımcının / Vasisinin / Velisinin Adı Soyadı :

İmza / Tarih:

Onama Tanıklık Eden Kişinin Adı Soyadı:

İmza / Tarih:

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Burcu KARADUMAN

İmza / Tarih:

Ek-4: Hasta Anamnez Formu

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI ANAMNEZ FORMU

Hastanın Adı Soyadı:	Hasta ID:
T.C. Kimlik No:	Cinsiyeti:
Doğum Tarihi :	Tarih:
Tel:	Mesleği :

SİSTEMİK ANAMNEZ

KALP-DAMAR HASTALIKLARI ☐ Hipertansiyon ☐ Hipotansiyon ☐ Hiperlipidemi/Ateroskleroz ☐ Aritmi ☐ Anjina Pektoris ☐ Miyokard Enfarktüsü ☐ Anjiyo ☐ Bypass ☐ Kalp Pili ☐ Üfürüm ☐ Kalp Kapak Defekti ☐ Kalp Yetmezliği ☐ Konjenital Kalp ☐ Defektleri ☐ Anevrizma ☐ Dolaşım Bozukluğu ☐ Diğer Açıklama:	SİNDİRİM SİSTEMİ ☐ Ülser ☐ Gastrit ☐ Reflü ☐ Ülseratif Kolit ☐ Chron Hastalığı ☐ Karaciğer Hastalığı ☐ Diğer BÖBREK HASTALIKLARI ☐ Kronik Böbrek Yetmezliği ☐ Böbrek Transplantasyonu ☐ Diyaliz ☐ Tek Böbrekli ☐ Diğer SOLUNUM SİSTEMİ ☐ Sinüzit ☐ Alerjik Rinit ☐ Alerjik Astım ☐ Bronşit ☐ Amfizem ☐ KOAH ☐ Uyku Apnesi ☐ Diğer BULAŞICI HASTALIKLAR ☐ Hepatit A ☐ Hepatit B ☐ Hepatit C ☐ Tüberküloz ☐ AIDS ☐ Diğer Açıklama:	ALERJİLER VE YAN ETKİLER ☐ Penisilin ☐ Lokal Anestezik ☐ Diğer İlaçlar ☐ Dental Materyal ☐ Lateks ☐ Toz vs ☐ Gıda ☐ Diğer Açıklama:
KAN HASTALIKLARI ☐ Trombositoz ☐ Anemi ☐ Trombositopeni ☐ Hemofili ☐ Pıhtılaşma Faktör Eksiklikleri ☐ Talasemi ☐ Ailesel Akdeniz Ateşi ☐ Diğer Açıklama:	KANSER ☐ Baş-Boyun Kanseri ☐ Lenfoma ☐ Meme Kanseri ☐ Akciğer Kanseri ☐ Kemoterapi ☐ Prostat Kanseri ☐ Radyoterapi ☐ Diğer Açıklama:	HORMON HASTALIKLARI ☐ Diabetes Mellitus ☐ İnsülin Direnci ☐ Hipoglisemi ☐ Hipertiroidizm ☐ Hipotiroidizm ☐ Diğer
KADIN HASTALAR İÇİN ☐ Hamilelik ☐ Emzirme ☐ Oral Kontraseptif Kullanımı ☐ Menopoz ☐ Menstruasyon	ROMATOLOJİK HASTALIKLAR ☐ Romatoid Artrit ☐ Ankilozan Spondilit ☐ Sistemik Lupus ☐ Eritematosus ☐ Behçet Hastalığı ☐ Sjogren Sendromu ☐ Vaskülit ☐ Diğer	NOTLAR:

ORAL ANAMNEZ

☐ Dişlerde Sallanma ☐ Diş Eti Çekilmesi ☐ Dişlerde Yer Değiştirme, Uzama ☐ Çenelerde Görülen Kist, Tümör vb. Patolojik Bulgular ☐ Diğer	☐ Diş Etinde Şişlik ☐ Dişlerde Renklenme ☐ Ağız Kokusu	☐ Ağız Kuruluğu ☐ Çürük ☐ Ağrı ☐ Parafonksiyonel Alışkanlıklar ☐ TME Rahatsızlığı/Diş Sıkma/ Gıcırdatma/Miyofasiyel Ağrı/Trismus ☐ Ortodontik Problem (Malokluzyon)	☐ Hassasiyet ☐ Abse ☐ Gömük Diş/20 Yaş Dişi ☐ Ağız Solunumu/ Horlama ☐ Gıcırdatma/Miyofasiyel Ağrı/Trismus	☐ Oral Mukoza Hastalıkları ☐ Eksik Diş ☐ Protetik/Estetik Şikayet ☐ Bulantı
--	---	--	---	--

Diş fırçalamayı biliyor musunuz? E ☐ H ☐ Evet ise; Daha önce periodontal tedavi gördünüz mü? E ☐ H ☐ Evet ise; Ailenizde erken diş kaybeden var mı? E ☐ H ☐ Sigara kullanıyor musunuz? E ☐ H ☐ Evet ise;	Diş tedavileriniz sırasında herhangi bir problem yaşadınız mı? E ☐ H ☐ Evet ise; En son diş hekimine ne zaman gittiniz? Gitme sebebiniz; Diş hekimine gitme sıklığınız nedir?
--	---

Sorulara eksiksiz ve doğru yanıt verdiğimi, sağlığımda veya tedavimde herhangi bir değişiklik olduğunda bunu diş hekimime bildireceğimi temin ederim. Tedavimin öğretim üyesi gözetimi ve kontrolü altında öğrenciler tarafından yapılacağını ve alınan her türlü kaydın eğitim ve öğretim amaçlı kullanılabileceğini onaylıyorum.

Hasta/Hastanın Yasal Temsilcisi Adı Soyadı:	Tarih:	İmza:
Sorumlu Öğretim Üyesi Adı Soyadı:	Tarih:	Kaşe/İmza:

Ek-5: Periodontal İndeks Formu

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI İNDEKS FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta ID:

☐ TEDAVİ ÖNCESİ

☐ TEDAVİ SONRASI

☐ İDAME

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
Mobilite																	
İmplant																	
Furkasyon																	
Sondlamada Kanama																	
Plak																	
Gingival Marjin																	
Sondlama Derinliği																	
Bukkal																	
Lingual																	
Gingival Marjin																	
Sondlama Derinliği																	
Plak																	
Sondlamada Kanama																	
Furkasyon																	
Not																	
Not																	
Furkasyon																	
Sondlamada Kanama																	
Plak																	
Gingival Marjin																	
Sondlama Derinliği																	
Lingual																	
Bukkal																	
Gingival Marjin																	
Sondlama Derinliği																	
Plak																	
Sondlamada Kanama																	
Furkasyon																	
İmplant																	
Mobilite																	
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

Teşhis:

Sorumlu Öğretim Üyesi
Adı Soyadı:

Kaşe/İmza:

Endikasyon:

III. İNTİHAL RAPORU

CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI VE SERUM BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 9	% 11	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	Görgülü, Nimet Gül. "Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Makrofaj İlişkili Moleküller Üzerine Etkisi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023 Yayın	% 1
3	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	% 1
4	Kabacaoglu, Bilge. "Periodontal Hastalıklarda Cerrahisiz Periodontal Tedavinin İnflamazomla İlişkili Proteinlere Etkisi.", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	% 1
5	Gemrekoglu, Nadin. "Başlangıç Periyodontal Tedavilerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Degerlendirilmesi.", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023 Yayın	<% 1
6	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
7	Kundak, Kübra. "Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Tükürük Melatonin, Malondialdehit, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres Seviyeleri Üzerine Etkisi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023 Yayın	<% 1

8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
9	ns2.quintpub.com İnternet Kaynağı	<%1
10	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
11	es.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
12	turkperio.org İnternet Kaynağı	<%1
13	books.akademisyen.net İnternet Kaynağı	<%1
14	Leonardo Lorente. "Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis", Critical Care, 2009 Yayın	<%1
15	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
16	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
17	Castaño, Bryan Alain Alexis. "DNA Damage Tolerance Pathway Choice: A Decision Orchestrated by Fine-tuned p53 Levels", Universitaet Ulm (Germany) Yayın	<%1
18	Aydoğan, Kerem. "Sağlık bilimleri öğrencilerinde vücut kitle indeksinin denge, gövde kas enduransı, fonksiyonel mobilite ve	<%1

fiziksel aktivite düzeyine etkisi", Bezmialem
Vakif University (Turkey)

Yayın

- | | | |
|----|---|-----|
| 19 | Submitted to Eskisehir Osmangazi University
Öğrenci Ödevi | <%1 |
| 20 | dergipark.org.tr
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 21 | Yalnizoglu, Tugce. "Probiyotik Yogurt
Tuketiminin Diseti Sagligi uzerine Etkisinin
Incelenmesi.", Marmara Universitesi (Turkey),
2021
Yayın | <%1 |
| 22 | Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi
Öğrenci Ödevi | <%1 |
| 23 | Selçuk, Zülfiye Gizem. "Erişkin Yoğun Bakım
Ünitesinde Yatan Hastaların Beslenme
Durumlarının Nütrisyonel Risk Taraması 2002
ve Modifiye Nütrik Skor Kullanılarak
Değerlendirilmesi", Balikesir University
(Turkey), 2024
Yayın | <%1 |
| 24 | sciences.uodiyala.edu.iq
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 25 | avys.omu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 26 | Gönülay, Seda. "İnce diş eti fenotipine sahip
periodontitis hastalarında açık flep
operasyonuna ilave %0.8 hyaluronik asit jel
uygulamasının etkinliğinin klinik ve hacimsel
olarak değerlendirilmesi", Bezmialem Vakif
University (Turkey)
Yayın | <%1 |

- 27 Fernandes, Carolina Brandão Oliveira. "Medicina dentária Desportiva: da ideologia à necessidade de uma triagem multidisciplinar e integrada: uma revisão sistemática", Egas Moniz School of Health & Science (Portugal), 2023
Yayın <%1
-
- 28 Liang-Jen Wang, Sheng-Yu Lee, Ching-Shu Tsai, Min-Jing Lee, Miao-Chun Chou, Ho-Chang Kuo, Wen-Jiun Chou. "Validity of Visual and Auditory Attention Tests for Detecting ADHD", Journal of Attention Disorders, 2019
Yayın <%1
-
- 29 ul.qucosa.de
İnternet Kaynağı <%1
-
- 30 openaccess.hacettepe.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı <%1
-
- 31 tede2.pucgoias.edu.br:8080
İnternet Kaynağı <%1
-
- 32 motto.tc
İnternet Kaynağı <%1
-
- 33 Submitted to Hacettepe University
Öğrenci Ödevi <%1
-
- 34 Çalışkan, Cansu. "Juvenil Idiopatik Artritli Çocuklarda Dental ve Periodontal Durumların Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023
Yayın <%1
-
- 35 Bayraktar, Gözdem. "Hipokloröz Asidin Sitotoksitesinin ve Antimikrobiyal Etkinliğinin Değerlendirilmesi: In Vitro Çalışma", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023
Yayın <%1

36	phaidrabg.bg.ac.rs İnternet Kaynağı	<% 1
37	Asena Kadayıf, Özge Elif Taşçı, Burcu Karaduman. "Effects of non-surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid CTRP-1, TNF-α, and IL-10 levels", Clinical Oral Investigations, 2025 Yayın	<% 1
38	www.excli.de İnternet Kaynağı	<% 1
39	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
41	ALTUNKAN, Ali Aydın, ÇÖMELEKOĞLU, Ülkü, KOÇAK, Zeliha, Özer, ÖZGE, Aynur, ATICI, Şebnem and ORAL, Uğur. "Trakeal entübasyona stres yanıtına remifentanilin hemodinamik etkisi: Kantitatif EEG analizi ile korelasyonu", TUBITAK, 2001. Yayın	<% 1
42	Submitted to Napier University Öğrenci Ödevi	<% 1
43	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
44	pdffox.com İnternet Kaynağı	<% 1
45	www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
46	Gomes, Mariana Machete. "Severidade da doença periodontal e utilização do cigarro	<% 1

eletrónico : Estudo transversal", Egas Moniz
School of Health & Science (Portugal), 2023

Yayın

47	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
48	openaccess.biruni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
49	repo.knmu.edu.ua İnternet Kaynağı	<% 1
50	www.shgrsw.com İnternet Kaynağı	<% 1
51	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
52	docksci.com İnternet Kaynağı	<% 1
53	opus.bsz-bw.de İnternet Kaynağı	<% 1
54	Çay, Elif. "Ergenlerde internet bağımlılığının sosyal duygusal sağlık ve bilinçli farkındalık düzeylerine etkisi", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Yayın	<% 1
55	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
56	Submitted to TAFE Queensland Brisbane Öğrenci Ödevi	<% 1
57	Submitted to Adnan Menderes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
58	Toprakseven, Rabia Ebru. "Postmenopozal dönemdeki Kronik Periodontitisli kadınlarda	<% 1

Bisfosonat kullanımının Periodontal Dokular
üzerine Etkisi", Marmara Üniversitesi (Turkey)

Yayın

59	acikerisim.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
60	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<% 1
61	Fernando Bugatto, Álvaro Fernández- Deudero, Ángeles Bailén, Rosa Fernández- Macías et al. "Second-Trimester Amniotic Fluid Proinflammatory Cytokine Levels in Normal and Overweight Women", Obstetrics & Gynecology, 2010 Yayın	<% 1
62	Submitted to Gazi University Öğrenci Ödevi	<% 1
63	Submitted to Suleyman Demirel University Öğrenci Ödevi	<% 1
64	pdfslide.tips İnternet Kaynağı	<% 1
65	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
66	Yaşar, Cansu Can. "Polikistik over sendromlu kadınlarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin il-6, il-10 ve anxa-1 seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Yayın	<% 1
67	gcris.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
68	Sumer, Tugce. "Kronik Periodontitisli Hastalarda Fotodinamik Terapinin Etkinliğinin	<% 1

Degerlendirilmesi", Marmara Universitesi
(Turkey), 2021

Yayın

69	archive.org İnternet Kaynağı	<%1
70	kongre.akademikiletisim.com İnternet Kaynağı	<%1
71	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
72	slidetodoc.com İnternet Kaynağı	<%1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 10 words

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat