



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONLOJİ ANABİLİM DALI

IL-37-KASPAZ-1 YOLAĞI PROTEİNLERİNİN SAĞLIKLI VE
PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Arş. Gör. Zehra Rabia GÖNEN

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Birinci Danışman: Doç. Dr. Özkan KARATAŞ
İkinci Danışman: Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

TOKAT- 2025



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONLOJİ ANABİLİM DALI

IL-37-KASPAZ-1 YOLAĞI PROTEİNLERİNİN SAĞLIKLI VE
PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan

Arş. Gör. Zehra Rabia GÖNEN

Periodontoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Birinci Danışman: Doç. Dr. Özkan KARATAŞ

İkinci Danışman Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

TOKAT- 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisanüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Özkan KARATAŞ danışmanlığında hazırlamış olduğum “IL-37-Kaspaz-1 Yolağı Proteinlerinin Sağlıklı ve Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısındaki Seviyelerinin Araştırılması” adlı diş hekimliğinde uzmanlık tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

...../...../.....

Tez Yazarı Ad-Soyad, İmza
Arş.Gör. Zehra Rabia GÖNEN

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ADI SOYADI: Arş. Gör. Zehra Rabia GÖNEN

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 28.08.2025

TEZ KONUSU: IL-37-Kaspaz-1 Yolağı Proteinlerinin Sağlıklı Ve Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısındaki Seviyelerinin Araştırılması

Jüri Üyeleri (Ünvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan: Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE

.....

Üye: Doç. Dr. Özkan KARATAŞ

.....

Üye: Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

.....

Bu tez, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Fakülte Kurulunun 28/08/2025 tarihli oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Dekan

Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve önerilerini her zaman içtenlikle benimle paylaşan, tez sürecinde sabır ve hoşgörüyle yanımda olan, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocalarım Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN ve Doç. Dr. Özkan KARATAŞ'a,

Akademik ve klinik bilgi birikimi ile uzmanlık eğitimimde yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE ve Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA'ya

Okul hayatımdan uzmanlık eğitimime kadar her basamakta benim kadar emeği olan bana bu yolda her zaman yol gösteren canım annem Hacer GENÇ ve babam Yaşar GENÇ'e,

Önüme çıkan her zorlukta yanımda olan hayat tecrübelerinden her daim faydalandığım canım abilerim Giray GENÇ, Mustafa GENÇ, bitanecik ablam Gülsüm GENÇ BOZHÖYÜK ve eşi Mitat BOZHÖYÜK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlıkları, samimiyetleri ve destekleriyle her zaman yanımda olan değerli meslektaşlarım, Uzm.Dt. Beyzanur HATİPOĞLU, Arş.Gör. Tuğçe YAPIŞOĞLU, Uzm.Dt. Sevilay KÖSE, Uzm.Dt. Burcu BÖLÜKBAŞI AKGÜL, Arş.Gör. Aslı BAŞAL, Uzm. Dt. Berkay GÜMÜŞ, Uzm.Dt. Okan TURGUT, Arş.Gör. Said KARABULUT'a

Asistanlık başladığımız günden beri her zorlukla beraber başa çıktığım eş kıdem asistanlarım Arş.Gör. Ali Buğra YANIIK ve Arş.Gör. Mehmet Raşit BAYSAL'a

Tezimin her aşamasında bana samimiyetle yardım eden klinik arkadaşlarım Uzm.Dt. Asiye GEYLANİ, Uzm.Dt. Kübra BAŞARAN, Arş.Gör. Fırat BASUTÇU, Arş.Gör.

Kıvanç AYDEMİR, Arş.Gör. Tugay ATEŞ, Arş.Gör. Yunus Emre SAKA, Arş. Gör.
Furkan AYGÜN, Arş.Gör. Tunahan ATAN'a

Beni bu süreçte hiç yalnız bırakmayan, hep destek olan yol arkadaşım canım eşim
Kadir Emre GÖNEN'e teşekkür ediyorum.



ÖZET

IL-37-KASPAZ-1 YOLAĞI PROTEİNLERİNİN SAĞLIKLI VE PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Periodontitis, periodontal dokuların mikrobiyal dental biyofilm kaynaklı enfeksiyonuna karşı gelişen konak bağışıklık cevabının dengesizliği sonucu ortaya çıkan, yıkıcı ve kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, IL-37–Kaspaz-1 yolak proteinlerinin periodontal enflamasyonla ilişkisini değerlendirmek ve bu proteinlerin dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) düzeylerini sağlıklı bireyler ile farklı şiddette periodontitis hastalarında karşılaştırmaktır.

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, sistemik olarak sağlıklı ve 35–50 yaş aralığındaki bireyler dahil edilmiştir. Katılımcılar, klinik ölçümlere göre üç gruba ayrılmıştır: sağlıklı grup (Grup S), Derece B periodontitis (Grup B) ve Derece C periodontitis (Grup C). Tüm bireylerden elde edilen DOS örneklerinde IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1 ve NF- κ B protein düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenmiş; klinik parametreler (Pİ, Gİ, CD, KAS) ile birlikte istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgulara göre, IL-37 düzeyleri periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuş ve bu düşüş hastalığın şiddeti ile ters orantılı olmuştur. Kaspaz-1 düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Smad3 düzeyleri açısından yalnızca Derece B ve Derece C grubu arasında anlamlı farklılık bulunurken ($p<0,05$); PTPN1 düzeyleriyle klinik ataçman seviyesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,037$). NF- κ B düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1, NF- κ B, DOS, ELISA

ABSTRACT

Investigation of IL-37–Caspase-1 Pathway Protein Levels in the Gingival Crevicular Fluid of Healthy and Periodontitis Patients

Periodontitis is a destructive and chronic inflammatory disease that results from a dysregulated host immune response to microbial dental biofilm. The aim of this study was to evaluate the relationship between IL-37–Caspase-1 pathway proteins and periodontal inflammation and to compare the levels of these proteins in gingival crevicular fluid (GCF) among healthy individuals and patients with varying degrees of periodontitis.

The study included systemically healthy individuals aged between 35 and 50 who applied to the Periodontology Department of Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Dentistry. Participants were divided into three groups based on clinical measurements: a healthy group (Group S), Grade B periodontitis group (Group B), and Grade C periodontitis group (Group C). Protein levels of IL-37, Caspase-1, Smad3, PTPN1, and NF- κ B were analyzed using the ELISA method in GCF samples collected from all individuals. Clinical periodontal parameters (PI, GI, PD, CAL) were also recorded and statistically analyzed.

The results showed that IL-37 levels were significantly lower in individuals with periodontitis compared to healthy individuals, and this decrease was inversely proportional to disease severity. Caspase-1 levels did not differ significantly between groups ($p>0.05$). While Smad3 levels showed a significant difference only between the Grade B and Grade C groups ($p<0.05$), a positive correlation was found between PTPN1 levels and clinical attachment level ($p=0.037$). NF- κ B levels showed no statistically significant difference among the groups ($p>0.05$).

Keywords: Periodontitis, IL-37, Caspase-1, Smad3, PTPN1, NF- κ B, GCF, ELISA

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PERİODONSİYUM	3
2.1.1. Dişeti (Gingiva)	3
2.1.2. Alveol Kemiği	4
2.1.3. Periodontal Ligament.....	5
2.1.4. Sement	5
2.2. PERİODONTAL DOKULARDA SAĞLIK VE ENFLAMASYON.....	6
2.3. PERİODONTAL HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI	7
2.3.1. Periodontal Sağlık Ve Gingival Sağlık.....	7
2.3.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar	8

2.3.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis.....	9
2.3.4. Periodontitis	9
2.4. ENFLAMASYONUN PERİODONTİTİSTEKİ ROLÜ	14
2.4.1. IL-37 (İnterlökin-37).....	18
2.4.2. Kaspaz-1	21
2.4.3. Smad3	23
2.4.4. PTPN1 (Reseptör Olmayan Protein Tirozin Fosfataz 1)	24
2.4.5. NF-κB (Nükleer Faktör Kappa B)	25
2.5. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS).....	26
2.6. AMAÇ VE HİPOTEZ	27
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ	28
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ	29
3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER.....	29
3.3.1. Plak İndeksi (Pİ)	29
3.3.2. Gingival İndeks (Gİ).....	30
3.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	31
3.4. DİŞETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI.....	31
3.5. ELISA ANALİZİ.....	31
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	33

4.2.	KLİNİK BULGULAR.....	34
4.3.	ELISA SONUÇLARI	36
5.	TARTIŞMA	43
6.	SONUÇ VE LİMİTASYONLAR.....	68
7.	KAYNAKÇA	71



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması (Tonetti ve ark., 2018).....	7
Tablo 2.2: Periodontitis Evreleme Tablosu (Tonetti ve ark., 2018)	12
Tablo 2.3: Periodontitis Derecelendirme Tablosu (Tonetti ve ark., 2018).....	14
Tablo 4.1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı.....	33
Tablo 4.2: Çalışma gruplarında klinik ölçümler	34
Tablo 4.3: Çalışma gruplarında ELISA verileri.....	36
Tablo 4.4: Korelasyon analiz verileri.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Periodontal Dokular (Gümüş & Buduneli, 2013)	3
Şekil 2.2. Periodonsiyumun Anatomisi (Al-Rawee & Abdalfattah, 2020)	4
Şekil 2.3: Periodontal Hastalık Şeması (Chapple ve ark., 2018)	8
Şekil 2.4: IL-37'nin Hücre İçi Sinyal Yolu (Yan ve ark., 2019).....	19
Şekil 2.5: IL-37 Enflamasyon İlişkisi (Allam ve ark., 2020).....	21
Şekil 2.6: NLRP3 ve inflamazom yapısı	22
Şekil 2.7: Dişeti Oluğu Sıvısının Bileşimi (Khurshid ve ark., 2017).....	26
Şekil 4.1: IL-37 ELISA verilerinin parametrik dağılım grafiği.	37
Şekil 4.2: Kaspaz-1 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.	38
Şekil 4.3: Smad3 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.	39
Şekil 4.4: PTPN1 ELISA verilerinin parametrik dağılım grafiği.....	40
Şekil 4.5: NF-kB ELISA verilerinin parametrik dağılım grafiği.	41

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

‰: Yüzde

<: Küçüktür

>: Büyüktür

≤: Küçük eşittir

≥: Büyük eşittir

µg: Mikrogram

µL: Mikrolitre

µm: Mikrometre

g: Gram

ng: Nanogram

pg: Pikogram

mm: Milimetre

mg/L: Mikrogram/Litre

sn: Saniye

dk: Dakika

α: Alfa

β: Beta

ALP: Alkalen fosfataz

AP-1: Aktivatör Protein-1

AS: Ankilozan Spondilit

ASC: Apoptozla ilişkili noktalı yapıda protein

A20: TNF-α ile indüklenebilir protein3

Bcl-xl: anti-apoptotik protein

C-Rel: NF-κB ailesine ait transkripsiyon faktörü

CARD: Kaspaz bağlanma bölgesi

CRP: C reaktif protein

DAMP: Hasarla ilişkili moleküler model

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

ELISA: Enzim bağlı immunosorban deneyi

GBS: Guillain-Barré Sendromu

Gİ: Gingival indeks

HbA1C: Hemoglobin A1C

hsCRP: Yüksek duyarlı C reaktif protein

IKB: İnhibitör kappa B

IKK: IKB kinaz (IKB'yi fosforilleyen enzim)

IL-1: İnterlökin-1

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

IL-1F7: İnterlökin-1F7

IL-4: İnterlökin-4

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

IL-13: İnterlökin-13

IL-17: İnterlökin-17

IL-18: İnterlökin-18

IL-33: İnterlökin-33

IL-35: İnterlökin-35

IL-37: İnterlökin-37

IFN- γ : İnterferon gama

JAK/STAT: Janus kinaz/Sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü yolu

KAK: Klinik ataçman kaybı

KAS: Klinik ataçman seviyesi

LPS: Lipopolisakkarit

LRR: Lösün zengin tekrar bölgesi

MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz

MCP-1: Monosit Kemotatik Protein-1

MMP: Matriks metalloproteinaz

MMP-8: Matriks metalloproteinaz-8

NACHT: NOD proteinlerinde yer alan ATPaz alanı

NF-kB: Nükleer faktör kappa B

NF-kB1 (p50): NF-kB ailesi p50 alt birimi
NF-kB2 (p52): NF-kB ailesi p52 alt birimi
NLRP3: NOD-benzeri reseptör ailesi pirin domain içeren protein 3
NOD: Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı
PAMP: Patojenle ilişkili moleküler model
PAR: Proteinaz Aktive Reseptör
PDL: Periodontal Ligament
PI: Plak İndeksi
PMNL: Polimorfonükleer Lökosit
Pro-IL-37: İnaktif (prekürsör) formdaki IL-37
PRR: Patojen tanıma reseptörü
pSS: primer Sjögren Sendromu
PTP: Protein tirozin fosfataz
PTPNs: Reseptör olmayan protein tirozin fosfatazlar
PYD: Pirin domain
RA: Romatoid Artrit
RelA (p65): NF-kB alt birimi p65
RelB: NF-kB ailesi transkripsiyon faktörü
Smad3: TGF- β sinyali ile ilişkili Smad ailesi proteini³
Smad6: TGF- β sinyali ile ilişkili Smad ailesi proteini⁶
Smad7: TGF- β sinyali ile ilişkili Smad ailesi proteini⁷
T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TGF- β 1: Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1
TLR: Toll-benzeri reseptör
TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa
Treg: Düzenleyici T hücresi
VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VWF: von Willebrand faktör
XIAP: Apoptoz inhibitörü protein

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak birikimi ve biriken plağın konak doku cevabını uyarmasıyla başlamaktadır. Periodontal hastalıklar gingivitis ve periodontitis olmak üzere iki ana formdadır (Silva ve ark., 2015). Gingivitis, periodontal hastalığın en hafif seyreden şekli olup enflamasyon dişeti ile sınırlıdır. Henüz ataçman kaybı başlamadığından ağız hijyeninin iyileştirilmesiyle geri döndürülebilen reaktif bir durumdur. Periodontitis ise, dişeti iltihabının geri dönüşümsüz, çözölemeyen ve yıkıcı bir yanıtı yol açtığı kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Tonetti ve ark., 2018). Bu yanıtın temel amacı; hasarlı dokuyu iyileştirmek, patojenleri ortadan kaldırmak ve homeostazı yeniden sağlamaktır. Enflamatuvar yanıt, genellikle vasküler değişiklikler, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve hasarlı dokuya göçü ile başlayıp sitokin, kemokin gibi mediatörlerin salınımıyla devam eden bir süreçtir. Bu süreçte proenflamatuvar sitokinlerin, özellikle interlökin-1 β (IL-1 β) gibi moleküllerin aşırı üretimi doku yıkımının temel nedenlerinden biridir (Graves ve ark., 2011).

IL-37, IL-1 ailesinin üyesi olan yeni tanımlanan bir antienflamatuvar sitokindir ve son çalışmalar periodontal enflamasyonun baskılanmasında potansiyel rol oynadığını göstermektedir (Cavalli & Dinarello, 2018; L. Jing ve ark., 2019; M. Sağlam ve ark., 2015). IL-37'nin aktivasyonu başlıca Kaspaz-1 aracılığıyla gerçekleşmekte olup, bu yolak enflamatuvar sinyal iletiminde önemli bir düzenleyici mekanizmadır (Bulau ve ark., 2014). Periodontitisli bireylerde IL-37 düzeylerinin artmış olması, bu sitokinin hastalık sürecine karşı endojen bir dengeleyici olarak görev yapabileceğini düşündürmektedir (Nold ve ark., 2010). Bu nedenle, IL-37–Kaspaz-1 yolak proteinlerinin dişeti oluşu sıvısında (DOS) değerlendirilmesi hem hastalığın

patogenezinine dair yeni bilgiler sunabilir hem de tanısal ya da prognostik biyobelirteçlerin belirlenmesine katkı sağlayabilir (Mingsheng Zhao ve ark., 2018).

Literatüre bakıldığında, periodontitisin yalnızca lokal bir enfeksiyon değil, aynı zamanda konak yanıtının karmaşık bir enflamatuvar dengesizliği ile şekillenen immün aracılı bir hastalık olduğu görülmektedir (Cekici ve ark., 2014; Hajishengallis & Chavakis, 2021; Pan ve ark., 2019). Bu süreçte, konak hücrelerinde aktive olan sinyal yolları özellikle; NF- κ B, Kaspaz-1, Smad3 ve PTPN1 gibi moleküller aracılığıyla hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar yanıtları düzenlemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, IL-37 gibi baskılayıcı sitokinlerin bu sinyal ağlarında merkezi bir rol oynadığı ve özellikle Smad3 ile oluşturduğu kompleks yoluyla NF- κ B ve diğer proenflamatuvar gen ekspresyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur (Gu ve ark., 2023; Zhangci Su & Xiaoan Tao, 2021; Mingsheng Zhao ve ark., 2018).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda IL-37–Kaspaz-1 yolağında yer alan proteinlerin sağlıklı bireyler ile periodontitisli bireyler arasında karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu amaca ulaşmak için aşağıdaki proteinlerin DOS seviyesinin ELISA ile belirlenmesi hedeflenmiştir. Bunlar; IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPNs, NF- κ B'dir.

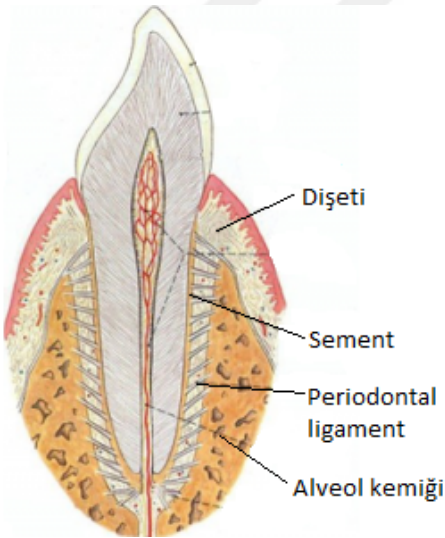
2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONSİYUM

Periodonsiyum dişleri çevreleyen ve dişlerin çene kemikleriyle bağlantısını sağlayan dinamik bir komplekstir. Temel görevi fonksiyonel gereksinimleri karşılamak ve dişleri ağızda tutmaktır (Lang & Lindhe, 2015).

Periodonsiyumun 4 ana bileşeni vardır:

1. Dişeti (gingiva)
2. Alveol kemiği
3. Periodontal ligament (PDL)
4. Sement



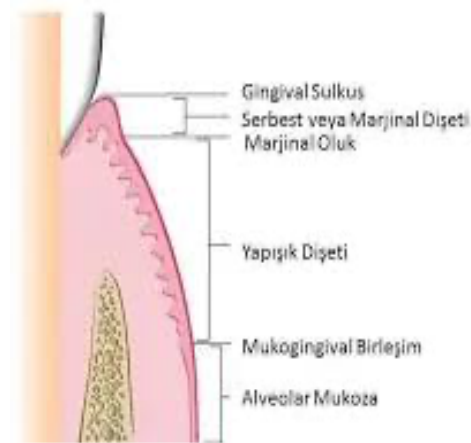
Şekil 2.1. Periodontal Dokular (Gümüş & Buduneli, 2013)

2.1.1. Dişeti (Gingiva)

Dişeti veya gingiva; alveol kemiği kaplayan ve diş köklerini çevreleyen çiğneyici, pembemsi mukoza tabakasıdır. Dişeti, sağlıklı durumda alveol kemiği ve diş kökünü mine-sement birleşiminin hemen koronaline kadar kaplar (Bartold ve ark., 2000).

Mekanik ve mikrobiyal her türlü uyarana en uygun cevabı verebilmek için fonksiyonel ihtiyaçlara göre histolojik olarak farklılaşmıştır. Dişeti histolojik olarak iki farklı bileşenden oluşur. Üstte epitel tabakası ve bu tabakanın altında uzanan bir bağ dokusu olan lamina propriadan oluşur (Pontoriero ve ark., 1989). Dişeti epiteli, yabancı ajanlara karşı fiziksel bariyer ve konak savunma koordinasyonu sağlar. Dişeti bağ dokusu, hızlı hücre ve kollajen matriks döngüsü sayesinde onarım ve rejeneratif potansiyele sahiptir. Bol miktarda sinir ve kan desteği bulunur (Newman ve ark., 2021).

Klinik olarak dişeti; sulkuler dişeti, yapışık dişeti ve marjinal dişeti olarak üç kategoriye ayrılır (Bartold ve ark., 2000).



Şekil 2.2. Periodonsiyumun Anatomisi (Al-Rawee & Abdalfattah, 2020)

2.1.2. Alveol Kemliği

Maksilla ve mandibulanın diş soketini oluşturan ve diş köklerini de içinde barındıran kısmı, alveol proses olarak tanımlanır. PDL liflerinin bir kökün etrafına osseöz olarak bağlanmasını sağlamak için oluşur ve dişin kaybedilmesiyle rezorbe olur.

- Dış kortikal tabaka,
- Alveol kemliği soketi, diş soketini oluşturan ince iç kortikal kemik plakası

- Destekleyici alveol kemiği, bu iki kortikal kemik tabakasının arasını dolduran kansellöz kemikten oluşur (Newman ve ark., 2021).

2.1.3. Periodontal Ligament

Periodontal ligament (PDL), bir tarafta dişlerin kök sementine, diğer tarafta çenelerin alveol kemiğine tutunur. 100-400 µm'lik bir alanı kaplar. Ayrıca dişeti ile birlikte ağız boşluğundan gelen patojenlere karşı bariyer görevi görür (Beertsen ve ark., 1997). Yüksek çiğneme kuvvetlerinin yaratacağı hasardan dişi ve alveol kemiği şok emici özelliği ile korur (Trulsson, 2006).

Son olarak, PDL geniş bir vasküler kaynağa, sinir ağına ve yüksek hücre içeriğine sahip bir bağ dokudur. Bu kapasiteler, PDL'nin periodontitis nedeniyle hasar görmesi durumunda bozulur (Page & Kornman, 1997).

2.1.4. Sement

Sement, anatomik kök yüzeyini kaplayan avasküler, kalsifiye özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemikten farklı olarak sement, kan veya lenf damarları içermez, innervasyonu yoktur. Fizyolojik rezorpsiyona veya remodelasyona uğramaz, yaşam boyu birikmeye devam eder. Sementin rezorpsiyona karşı kemikten daha dirençli olması sayesinde ortodontik hareketler gerçekleşir (Lang & Lindhe, 2015).

Diğer mineralize dokular gibi, organik bir matrise gömülü kollajen fibrilleri içerir. Organik içerik; kollajen fibriller (ekstrinsik ve intrinsik lifler), hücresel elementler (sementoblastlar ve sementositler) ve kalsifiye matrisden oluşur (Schroeder, 1993). İnorganik içerik (%45–%50); hidroksiapatitten oluşur (Newman ve ark., 2021).

Sement, kök üzerinde iki şekilde kendini gösterir: aselüler (primer) sement, hücresel (sekonder) sement. Sementteki kollajen fibrillerin iki kaynağı vardır.

Fibroblastlar tarafında üretilen sharpey lifleri (ekstrinsik) ve sementoblastlar tarafından üretilen intrinsik liflerdir (Lang & Lindhe, 2015).

SEMENT TİPLERİ

- Hücresiz fibrilsiz sement
- Hücresiz ekstrinsik fibrilli sement
- Hücreli intrinsik fibrilli sement
- Hücreli karışık tabakalı (stratifiye) sement
- Ara (intermediat) sement (Schroeder, 1993)

2.2. PERİODONTAL DOKULARDA SAĞLIK VE ENFLAMASYON

Periodontal sağlık, klinik olarak belirgin bir enflamasyonun bulunmamasıyla tanımlanır. Sağlıklı bir periodonsiyumda dişeti sağlığı, sondalama sırasında kanama, kızarıklık, şişlik, hastanın şikayetleri ile ataçman ve kemik kaybının olmadığı bir durum olarak tanımlanır. Sağlam ve stabil bir periodonsiyumda dişeti sağlığı, sondalama derinliği 3 mm'yi geçmeyen ve kanama oranı %10'dan az olan bölgelerle karakterizedir (Chapple ve ark., 2018).

Enflamasyon, dokularda fiziksel, kimyasal veya patojenler tarafından meydana getirilen hasar, yaralanma veya yıkıma karşı gelişen doğal bağışıklık yanıtıdır. Bağışıklık sistemi, zararlı etkenleri yok edip hasarlı dokuların onarılmasına ve iyileşme sürecinin başlamasına yardımcı olur (Medzhitov, 2008). Enflamasyon, mikro damarlarda artan geçirgenlik (vazodilatasyon), dolaşımdaki hücrelerin yaralanma bölgesinin yakınındaki damarlara bağlanması, çeşitli hücre tiplerinin göçü (diyapedez) ile başlar. Enflamasyon uzun süre devam ettiğinde kronikleşir ve zamanla diğer enflamatuvar hücreler bölgeye göç eder. Enflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve

enzimler salgılanarak doku hasarının ilerlemesine neden olur (Pahwa ve ark., 2021). Enflamasyon, vücudun koruyucu bir mekanizmasıdır ancak kontrolsüz veya kronik hale geldiğinde ciddi hastalıklara yol açabilir (Schmid-Schönbein, 2006).

Periodontal hastalık, fırsatçı bir enfeksiyon olarak değerlendirilir ve mikrobiyal dental plak ile konak bağışıklık tepkisi arasındaki etkileşimler sonucunda gelişir (Kinane ve ark., 2017).

2.3. PERİODONTAL HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Tablo 2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması (Tonetti ve ark., 2018)

PERİODONTAL HASTALIK VE DURUMLAR		
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	Nekrotize Periodontal Hastalıklar	Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar
		Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar
Dental Plaka Bağlı Gingivitis	Periodontitis	Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
Dental Plaka Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar	Sistemik Hastalıkların Bir Göstergesi Olan Periodontitis	Travmatik Oklüzal Kuvvetler
		Diş ve Protez ile İlişkili Faktörler

2.3.1. Periodontal Sağlık Ve Gingival Sağlık

Klinik olarak gingivitis veya periodontitisten kaynaklı bir enflamasyonun bulunmaması durumu periodontal sağlık olarak adlandırılmaktadır. Klinik periodontal sağlık, kemik ve ataçman kaybı olmayan sağlıklı bir periodonsiyumda ya da geçmişte periodontitis geçirmiş ancak şu anda periodontal olarak stabil olan hastalarda azalmış periodonsiyumda görülebilir (Lang & Bartold, 2018).

2017 dünya çalıştayının yeni sınıflandırmasına göre gingival hastalıklar iki geniş kategoriye ayrılır:

-Dental plak kaynaklı olmayan gingival hastalıkları

-Dental plak kaynaklı gingivitis

Dental plak biyofilminin neden olduğu gingivitis ayrıca şu şekilde sınıflandırılabilir;

-Sağlam periodonsiyum üzerinde gingivitis: Ataçman ve kemik kaybının olmadığı kişilerde gelişebilen gingivitistir.

-Periodontitis olmayan bir hastada azalmış periodonsiyumda gingivitis: Dişeti çekilmesi ya da kuren boyu uzatma gibi etkenlerle ataçman kaybının ortaya çıktığı, ancak periodontitis olmayan bireylerdeki gingivitistir.

-Başarılı bir tedavi sonrası periodontitis hastasında azalmış periodonsiyumda gingivitis: Periodontitis teşhisi konmuş bir hastanın başarıyla tedavisi sonrası stabil hale gelmiş periodonsiyumda ortaya çıkan gingivitistir.

Gingivitis ve periodontitis tedavisinin ardından dişeti sağlığı klinik olarak geri kazanılabilir. Ancak, mevcut dişeti sağlığına sahip tedavi edilmiş ve stabil periodontitis hastası tekrarlayan periodontitis açısından artmış risk altındadır (Chapple ve ark., 2018).



Şekil 2.3: Periodontal Hastalık Şeması (Chapple ve ark., 2018)

2.3.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar

- Genetik veya gelişimsel bozukluklar
- İmmün ve enflamatuvar durumlar
- Endokrin ve metabolik bozukluklar

- Reaktif süreçler
- Neoplaziler
- Travmatik lezyonlar
- Dişeti pigmentasyonları olarak lezyonların etiyolojisine göre sınıflandırılabilir (Holmstrup ve ark., 2018).

2.3.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis

Dental plağa bağlı gingivitis, dişeti marjini ve altında biriken bakteriyel plak sonucu dişeti dokularında oluşan enflamatuvar yanıttır (Löe ve ark., 1965). Plağa bağlı gingivitisin karakteristik özellikleri arasında hastalığın dişeti kenarında başlaması, dişetinin belirli bölümlerinde eritem ve ödem, sondalamada veya spontan kanama, dişeti oluşu sıvısında artış görülmesidir. Dental biyofilm kaynaklı gingivitis kemik ve ataçman (sement, periodontal ligament ve alveol kemiği) kaybına neden olmamaktadır (Mariotti, 1999). En erken iki bulgusu sondalamada kanama ve dişeti oluşu sıvısı miktarında artış olan gingivitis, periodontitisin başlangıcı için temel risk faktörü olarak kabul edilir. Bu nedenle periodontitisin önlenmesi için birincil önemli olan dişeti iltihabının kontrolüdür (Murakami ve ark., 2018).

2.3.4. Periodontitis

Periodontitis, primer olarak disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili, periodontal dokularda ilerleyici yıkıma yol açan kronik ve enflamatuvar bir durumdur. Başlıca özellikleri klinik ataçman kaybı (KAK), radyografik alveol kemiği kaybı, periodontal cep oluşumu ve dişeti kanamasıdır (Papapanou ve ark., 2018).

Çalıştayın oluşturduğu yeni sınıflamaya göre bir hastaya klinik olarak periodontitis tanısı konulabilmesi için:

- Komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte, interdental klinik ataçman kaybı veya

- 2 veya daha fazla dişte, bukkal veya oral bölgede sondalanan cep derinliği >3 mm ve klinik ataçman kaybı ≥ 3 mm olmalıdır.

Ancak gözlenen klinik ataçman kaybı;

- travmatik kökenli dişeti çekilmesi,
- dişin servikal bölgesinde uzanan diş çürükleri,
- ikinci moların distal yüzeyinde, üçüncü moların malpozisyonu veya çekimi ile ilişkili olan klinik ataçman kaybı,
- marjinal periodonsiyumdan drene olan bir endodontik lezyon
- vertikal kök kırığının meydana gelmesi gibi periodontal olmayan nedenlerden kaynaklı olmamalıdır (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitis sınıflandırması revize edilerek, "kronik" ve "agresif" terimleri yerine tek bir "periodontitis" kategorisi oluşturuldu, böylelikle periodontitis 3 kategoriye ayrılmış oldu. Nekrotize ve sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis ayrı birer kategori olarak tanımlandı. Belirlenen yeni sistemde hastalığın şiddetini belirleyen evreleme (I-IV) ve ilerleme hızını değerlendiren Derecelendirme (A-C) modeli tanımlandı (Papapanou ve ark., 2018). Evreleme dört kategoriye içerir (evre 1 ila 4) ve klinik ataçman kaybı, kemik kaybı miktarı ve yüzdesi, sondalama derinliği, açılal kemik defektlerinin varlığı ve kapsamı, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve periodontitis sebebiyle kaybedilen diş sayısı dahil olmak üzere çeşitli değişkenler değerlendirilerek belirlenir (Caton ve ark., 2018).

Evre I periodontitis, hastalığın en erken dönemidir. Gingivitisten periodontitise geçiş aşamasıdır ve başlangıç düzeyinde periodontal yıkım görülür. Alveol kemiğindeki kayıp genellikle yalnızca koronal bölgelerle sınırlıdır. İleri düzeyde gingivitisin

ilerlemesi sonucunda gelişir ve erken teşhisle başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre II periodontitis, hastalığın orta düzeye ilerlediği bir aşamayı temsil eder. Diş kaybı bulunmaz, ancak destek dokulardaki hasar belirgin hale geldiği için dişlerde hafif mobilite başlayabilir. Dişlerin fonksiyonunda henüz ciddi bir bozulma gözlenmez. Periodontitisin ilerleme eğilimi gösterdiği bir aşamadır. Daha yoğun periodontal tedavi ve yakın takip gerekir. Bu evrede hastalığın ilerleme riski yüksektir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre III periodontitis, periodontal dokulardaki hasarın ileri düzeye ulaştığı aşamadır. Kökün orta düzeyine kadar ilerleyen derin periodontal lezyonlarla karakterizedir. Furkasyon tutulumlarının, derin kemik içi defektlerin, periodontal etiyolojiye bağlı diş kaybı öyküsünün ve lokalize alveol kret defektlerinin varlığı, hastalığın tedavi sürecini daha karmaşık hale getirmektedir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre IV periodontitis, periodontal hastalığın en ileri aşamasıdır ve dokular önemli ölçüde hasar almıştır. Diş kaybı sayısının artmasıyla çiğneme fonksiyonu bozulmuştur. Dişlerde ileri düzey mobilite, patolojik diş migrasyonu kapanış bozuklukları ve sekonder oklüzal travma gibi ciddi fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmıştır. Genellikle tedavisi karmaşık rehabilitasyon prosedürlerini ve multidisipliner yaklaşımı gerektirir (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 2.2: Periodontitis Evreleme Tablosu (Tonetti ve ark., 2018)

EVRE	PERİODONTİTİS	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
Şiddet	İnterdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3	Orta veya apikal 1/3
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok		Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥5 diş kaybı
Komplekslik	Lokal	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak. Sondalama derinliği ≥6 mm vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II-III furkasyon defektleri Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (diş mobilitesi ≥2) Şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20'den az diş (10 karşılıklı diştan az)
Boyut ve Dağılımı	Lokalize (≤%30 diş) Generalize (≥%30 diş) Molar-İnsizal Bölge				

Başlangıç evresi, klinik ataçman seviyesi kullanılarak belirlenmelidir; mevcut değilse radyografik kemik kaybı kullanılmalıdır (Papapanou ve ark., 2018).

Komplekslik faktörleri periodontitis evrelemesinde, sadece hastalığın şiddetini değil, aynı zamanda tedavinin zorluğunu da değerlendirir. Derin kemik içi defektler, furkasyon tutulumları, diş mobilitesi, kapanış bozuklukları ve diş kaybı gibi faktörlerle belirlenir. KAK'den bağımsız olarak, furkasyon II veya III lezyonları, evre III veya IV'e kayar. Evre III ve Evre IV arasındaki ayrım, öncelikle komplekslik faktörleri ile belirlenir. İleri düzeyde diş mobilitesi ve/veya arka kapanış çökmesi, evre IV tanımı gösterir (Papapanou ve ark., 2018).

Derecelendirme üç seviyeyi içerir (Derece A - düşük risk, Derece B - orta risk, Derece C - ilerleme için yüksek risk) ve periodontitis ilerlemesine ek olarak genel sağlık durumu ve sigara içme veya diyabette metabolik kontrol seviyesini de kapsar. Bu nedenle, derecelendirme klinisyenin tanıya bireysel hasta faktörlerini dahil etmesine olanak tanır; bu faktörler kapsamlı vaka yönetimi için çok önemlidir (Caton ve ark., 2018). Başlangıç muayenesinde periodontitis hastaları Derece B olarak değerlendirmelidir, Derece A veya C'ye geçmek için spesifik kanıtlar aranmalıdır. Kanıta dayalı olarak Derece belirlendikten sonra risk faktörlerine göre değişebilir. Hastalığın ilerleme hızı zamanla değişebilir bu yüzden takip kontrollerinde Derece güncellenebilir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece B teşhisi konulan hastalarda periodontitisin ilerleme hızı orta düzeydedir. Bu hastalarda son 5 yıl içinde görülen kemik kaybı miktarı 2 mm'den azdır. Eğer hastanın 5 yıl öncesine ait radyografik kaydı mevcut değilse, toplam kemik kaybı yüzdesinin hastanın yaşına oranı kullanılır ve bu oranın 0.25 ile 1 arasında olması beklenir. Ayrıca, hastanın sigara kullanımı ve diyabet durumu da teşhisi etkileyen önemli faktörlerdir. Hasta sigara içiyorsa, günde 10 adetten az sigara tüketiyor olmalı ve diyabeti varsa HbA1C değeri 7'nin altında olmalıdır. Ancak, hasta günde 10 adet veya daha fazla sigara içiyor ya da HbA1C değeri 7'nin üzerinde ise, teşhis Derece C olarak değiştirilir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece C teşhisi konulan hastalarda ise periodontitisin ilerleme hızı yüksektir. Mevcut plak miktarına oranla bu hastalarda aşırı bir periodontal doku yıkımı gözlenir. Son 5 yılda kaybedilen kemik miktarı 2 mm veya daha fazladır. Hastanın 5 yıl öncesine ait radyografik kaydı yoksa, toplam kemik kaybı yüzdesinin hastanın yaşına oranı değerlendirilir ve bu oran 1'in üzerinde olmalıdır (Tonetti ve ark., 2018)

Tablo 2.3: Periodontitis Derecelendirme Tablosu (Tonetti ve ark., 2018)

DERECE			Derece A: Yavaş ilerleme	Derece B: Orta hızla ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Birincil Kriterler	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Radyografik kemik kaybı veya KAK	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda < 2mm kayıp	5 yıl sonunda ≥ 2 mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Kemik kaybı %/yaş	<0,25	0,25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller
Dereceyi modifiye eden faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmiyor	Günde <10 adet içiyor	Günde ≥ 10 adet içiyor
		DM	Normal	HbA1C<7.0 olan DM hastası	HbA1C ≥ 7.0 olan DM hastası
Periodontitisin sistemik etkisinin riski	Enflamatuvar yok	Yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L

2.4. ENFLAMASYONUN PERİODONTİTİSTEKİ ROLÜ

Enflamasyon; enfeksiyon, doku hasarı veya zararlı uyaranlara (örneğin toksinler, otoimmün reaksiyonlar) karşı vücudun geliştirdiği bir immün yanıttır. Bu yanıtın temel amacı; hasarlı dokuyu iyileştirmek, patojenleri ortadan kaldırmak ve homeostazı yeniden sağlamaktır (Medzhitov, 2008).

Enflamatuvar yanıt, genellikle vasküler değişiklikler, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve hasarlı dokuya göçü ile başlayıp sitokin, kemokin gibi mediatörlerin salınımıyla devam eden bir süreçtir. Sitolinler (TNF- α , IL-1, IL-6), kemokinler (IL-8),

eikozanoidler (prostaglandinler, lökotrienler) ve kompleman bileşenleri enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynar (Nathan & Ding, 2010).

Akut enflamasyon, genellikle kısa süreli ve koruyucu bir süreçken, enflamasyonun çözülmemesi veya kronikleşmesi çeşitli kronik iltihaplı hastalıklara katkıda bulunabilir. Otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve kanser gibi çok sayıda kronik hastalığın patogenezinde kronik enflamasyon rol oynar (Zhou ve ark., 2016).

Periodontitis, mikrobiyal dental biyofilme karşı gelişen konak bağışıklık yanıtının düzensizliği sonucu ortaya çıkan, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalıkta bağışıklık hücreleri tarafından salınan sitokinler, hastalığın hem başlatıcı hem de ilerletici evrelerinde önemli görevler üstlenir (Graves ve ark., 2011).

Sitokinler, bağışıklık ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol alan, hücreler arası iletişimi sağlayan ve hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eden düşük molekül ağırlıklı çözünür proteinlerdir (Dinarello, 2007). Genellikle düşük konsantrasyonlarda etkili olan bu moleküller, dokularda geçici olarak sentezlenir ve çoğunlukla lokal düzeyde etki gösterirler. Ayrıca, otokrin veya parakrin mekanizmalar aracılığıyla kendi ekspresyonlarını düzenleyebilir (Abbas ve ark., 2007; Akdis, 2010).

Sitokinler, yapısal ve fonksiyonel olarak proenflamatuvar ve antienflamatuvar olarak sınıflandırılabilirler. Proenflamatuvar sitokinler (ör. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α) enflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu artırarak bağ dokusu yıkımı, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonu ve RANKL aracılığıyla osteoklastogenezisi uyarırken; antienflamatuvar sitokinler (ör. IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) enflamatuvar

yanıtı baskılayarak doku iyileşmesini ve homeostazın yeniden sağlanmasını destekler (Graves & Cochran, 2003; Schou ve ark., 1993).

Periodontitis patogeneğinde, dental plak biyofilmi kaynaklı bakteri ürünleri (örn. lipopolisakkarit - LPS) ulaştığında, konak savunma hücreleri (özellikle makrofajlar, nötrofiller ve epitel hücreleri), proenflamatuvar sitokinler salgılar; bu durum bağ dokusu ve alveol kemiğin yıkımıyla sonuçlanır (Graves ve ark., 2011).

Antienflamatuvar sitokinlerin yetersiz yanıtı veya dengesizliği ise kronik enflamasyonun sürmesine ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (Graves & Cochran, 2003).

Proenflamatuvar sitokinler:

- IL-1 β (İnterlökin-1 β): Periodontal ligament hücrelerinde proenflamatuvar genlerin ekspresyonunu ve kemik yıkımında osteoklast aktivasyonunu artırır (Garlet, 2010; Graves ve ark., 2011).
- IFN- γ (İnterferon- γ): Th1 hücreleri ve NK hücreleri tarafından salgılanan, makrofaj aktivasyonunu ve Th1 yanıtını güçlendirerek enflamasyonu artıran belirgin bir proenflamatuvar sitokindir (Schroder ve ark., 2004).
- TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü- α): Periodontal ligament hücrelerinde enflamatuvar yanıtı tetikler ve IL-1 β ile sinerjist çalışarak alveol kemiğin rezorpsiyonunu hızlandırır (Garlet, 2010; Graves ve ark., 2011).
- IL-6 (İnterlökin-6): B hücrelerinin aktivasyonunu artırır, akut faz yanıtı ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir (Garlet, 2010).

- IL-8 (İnterlökin): Makrofajlar ve epitel hücrelerinden salınarak nötrofil kemotaksisini artıran ve periodontitiste enflamasyon ile doku yıkımını destekleyen proenflamatuvar bir kemokindir (Genco & Slots, 1984).
- IL-17 (İnterlökin-17): Nötrofil infiltrasyonunu ve enflamasyon şiddetini artırır, kronik enflamasyonu destekler (Dutzan, 2017).
- IL-18 (İnterlökin-18): Makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen, IFN- γ üretimini ve Th1 hücre yanıtını uyararak periodontitiste enflamasyon ve doku yıkımına katkıda bulunan proenflamatuvar bir sitokindir (Biet ve ark., 2002).

Antienflamatuvar Sitokinler:

- IL-4 (İnterlökin-4): Th2 hücre yanıtını destekler, proenflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar, B hücre farklılaşmasını uyarır (Kornman, 1999).
- IL-10 (İnterlökin-10): Proenflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α) ekspresyonunu inhibe eder ve konak dokuları enflamatuvar hasardan korur (Garlet, 2010; Kinane ve ark., 2017).
- IL-13 (İnterlökin-13): Th2 yanıtını destekler, doku iyileşmesini ve fibroblast aktivasyonunu teşvik eder, enflamatuvar yanıtı baskılar (Gaffen & Hajishengallis, 2008).
- TGF- β (Transforming Growth Factor beta): Treg hücrelerini aktive eder, immün toleransı teşvik eder. Doku iyileşmesini ve enflamasyonun çözülmesini sağlar (Bartold ve ark., 2005).

- IL-35 (İnterlökin-35): Treg hücrelerinden salgılanan, proenflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak immün yanıtı sınırlayan ve periodontitiste aşırı enflamasyonu azaltan antienflamatuvar bir sitokindir (Collison ve ark., 2007).
- IL-37 (İnterlökin-37): Periodontal hastalık modellerinde antienflamatuvar etki göstermektedir. NF- κ B ve MAPK yollarını inhibe ederek enflamasyonu baskılar (Nold ve ark., 2010).

2.4.1. IL-37 (İnterlökin-37)

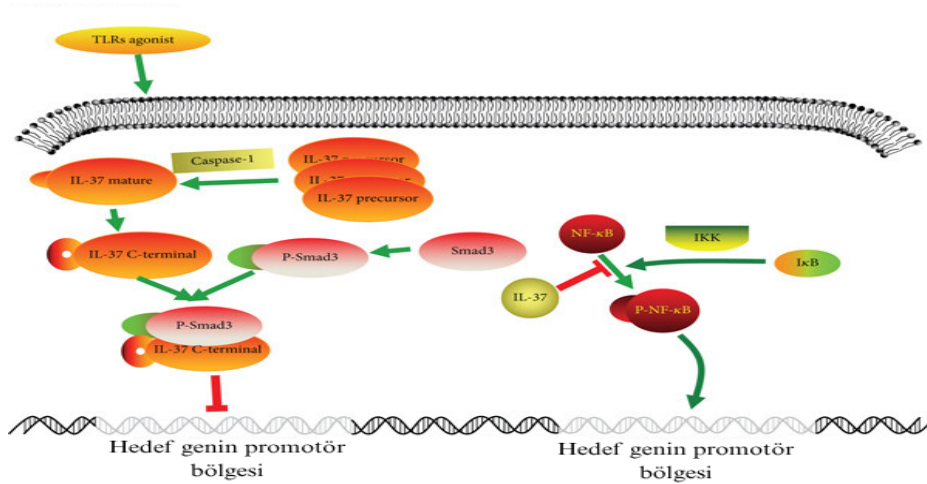
IL-37, ilk olarak 2000 yılında yapılan araştırmalar sonucu keşfedilmiş IL-1 ailesine ait bir antienflamatuvar sitokindir (C. A. Dinarello ve ark., 2016; Dunn ve ark., 2001; Z. Su & X. Tao, 2021; Mingsheng Zhao ve ark., 2018). Daha önce IL-1F7 adıyla bilinen IL-37, proenflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-1, IL-6, TNF- α) üretimini inhibe ederek enflamasyonun yayılmasını sınırlar. Bu etkisiyle kontrolsüz enflamasyon ve aşırı doku hasarına karşı vücudu korumada önemli bir rol oynar (Cavalli & Dinarello, 2018).

Bağışıklık hücrelerindeki IL-37, esas olarak dolaşımdaki monositler, doku makrofajları, dendritik hücreler, tonsil B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından üretilir (Smithrithree ve ark., 2015). IL-37'nin a, b, c, d ve e olmak üzere beş alt tipi bulunur. IL-37 çift fonksiyonludur, hücre içi ve hücre dışı sitokin olarak işlev görür (Cavalli & Dinarello, 2018).

IL-37 nükleer lokalizasyon dizisini içermediğinden, çekirdeğe taşınabilmek için diğer faktörlere ihtiyaç duyar (Bulau ve ark., 2014; Sharma ve ark., 2008). Bu nedenle Kaspaz-1 tarafından kesildikten sonra, olgun IL-37'nin karboksil alanı bir kompleks oluşturmak için Smad3 ile birleşir. Smad3'ün fosforilasyonu, IL-37'nin çekirdeğe

taşınmasını sağlar ve burada enflamasyon genlerinin ifadesini inhibe eder (Grimsby ve ark., 2004; Mingsheng Zhao ve ark., 2018).

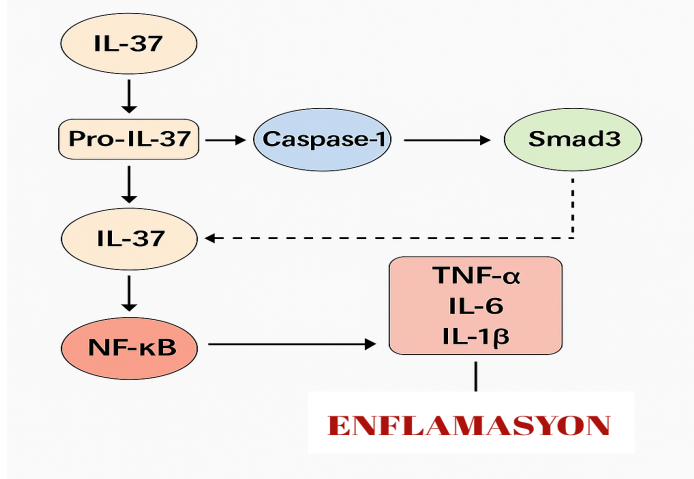
Hücre içi düzeyde, enflamatuvar uyarılara yanıt olarak Kaspaz-1 aracılığıyla aktif forma dönüşür, Smad3 ile kompleks oluşturur ve bu kompleksin nükleusa transloke olması sonucunda NF- κ B, ERK, JNK ve MAPK gibi proenflamatuvar sinyal yollarını baskılar (Bulau ve ark., 2014; J. Li ve ark., 2023; Omenesa Bello ve ark., 2018; Quirk & Agrawal, 2014). IL-37'nin bu çift yönlü etki mekanizması, onu hem lokal hem de sistemik enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kilit bir molekül haline getirmektedir (Cavalli & Dinarello, 2018; C. A. Dinarello ve ark., 2016). Özellikle periodontitis gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda, IL-37'nin üretiminin artmasını modüle eden bir antienflamatuvar yanıtı temsil ettiği düşünülmektedir (Li ve ark., 2022; Z. Su & X. Tao, 2021; L. Yang ve ark., 2024).



Şekil 2.4: IL-37'nin Hücre İçi Sinyal Yolu (Yan ve ark., 2019)

IL-37, hem doğal hem de edinilmiş bağışıklık tepkilerinde rol oynar ve enflamasyon, otoimmünite, kardiyovasküler bozukluklar ve kanserle ilişkilidir (Mantovani ve ark., 2019b). Sağlıklı bireylerde IL-37 düzeyleri genellikle düşüktür; ancak enflamasyonun varlığıyla birlikte bu düzeyler artış gösterir ve çoğu durumda hastalığın şiddetiyle ilişkilidir (Nold ve ark., 2010). Örneğin; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, periodontitis gibi hastalıklarda hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak IL-37 seviyelerinde artış gözlenmiştir (Ye ve ark., 2014). Bu artış, bağışıklık sisteminin aşırı enflamatuvar yanıtını baskılayarak periodontal dokuların zarar görmesini önlemeye yönelik koruyucu bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (M Sağlam ve ark., 2015). Ancak, bazı hastalıklarda bunun bu durumun tersi gözlenir, yani sağlıklı bireylerdeki seviyelere kıyasla daha düşük bir IL-37 seviyesi vardır. IL-37 düzeylerindeki değişiklikler hastalığın evresi, bireysel bağışıklık yanıtı ve diğer faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir (L Jing ve ark., 2019). Böylece enflamatuvar hastalıkları, otoimmün hastalıkları ve kanserleri olan hastalarda anormal IL-37 seviyeleri nedeniyle bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (Zhangci Su & Xiaoan Tao, 2021).

IL-37, geçtiğimiz on yılda çok sayıda hastalık modelinde immün düzenleyici sitokin araştırmasının odak noktası olmuştur. Bu nedenle terapötik bir ajan olarak kullanılma potansiyeli artmış, enflamasyonun önemli olduğu hastalıklarda IL-37 tabanlı tedaviler üzerine araştırmalar yapılmaktadır (Sawant ve ark., 2015).



Şekil 2.5: IL-37 Enflamasyon İlişkisi (Allam ve ark., 2020)

2.4.2. Kaspaz-1

Kaspazlar; hücrede inaktif olarak bulunan ve hücresel stres, DNA hasarı ya da enfeksiyon gibi uyarılar sonucu proteolitik olarak birbirlerini aktifleştiren sistein proteazlardır.

3 tiptir:

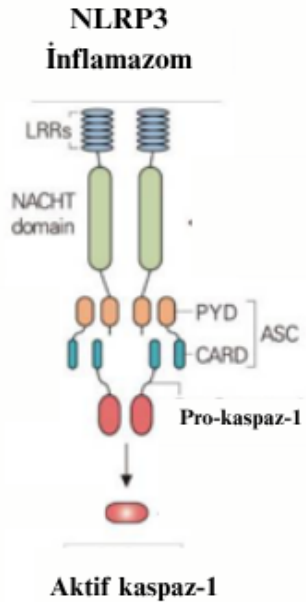
1. Başlatıcı Kaspazlar; (Kaspaz 2,8,9,10)
2. Efektör Kaspazlar (Kaspaz 3,6,7)
3. Enflamatuvar Kaspazlar (Kaspaz 1,4,5,11,12,13,14) (Na, 1998).

Kaspaz-1, periodontal hastalıklarda önemli bir rol oynayan proteazdır. Bu enzim, enflamasyon sürecinde IL-1 β ve IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinleri aktifleştirirken; antienflamatuvar bir sitokin olan IL-37'nin aktif formuna dönüşümünde de rol oynar.

Özetle, Kaspaz-1'in periodontal hastalıklardaki rolü çift yönlüdür:

- Proenflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu yoluyla enflamasyonu artırabilir.
- Antienflamatuvar IL-37'nin aktivasyonu yoluyla enflamasyonu azaltabilir.

Bu denge, periodontal hastalıkların seyrini ve şiddetini belirlemede önemli bir rol oynar (Liyan Yang ve ark., 2024). Ancak Kaspaz-1 tek başına aktifleşemez; bunun için multimerik bir protein kompleksi olan inflamazom oluşumu gereklidir. İnflamazomlar, mikrobiyal enfeksiyona ve hücresel hasara karşı konak immün cevaplarına aracılık ederler. İnflamazom oluşumu, sensör olarak bir patern tanıma reseptörü (PRR), adaptör ASC (bir CARD içeren apoptoz ilişkili benek benzeri protein) ve efektör Kaspaz-1 gerektirir. PRR olarak bilinen Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve NOD benzeri reseptörler (NLR'ler); PAMP'ları (Patojenle ilişkili moleküler modeller) ve DAMP'ları (Hasarlanma ile ilişkili moleküler modeller) tanıyan, membrana bağlı veya sitoplazmik reseptörlerdir (Schroder & Tschopp, 2010). Bir inflamazomun oluşumu, pro-Kaspaz-1'in proteolitik bölünmesine yol açar ve aktif Kaspaz-1 oluşumu tetiklenir (He ve ark., 2016). Aktif Kaspaz-1 ise sitokin öncülü olan pro-IL-37'yi aktif ve matür formlarına dönüştürür (Nold ve ark., 2010).



Şekil 2.6: NLRP3 ve inflamazom yapısı

(ASC, CARD içeren apoptoza bağlı benek benzeri protein; CARD, c-terminal Kaspaz uyaran domain (bölge); LRR, lösinden zengin tekrarlı c-terminal bölge; NACHT, nükleotid bağlayıcı bölge; NLRP3, NACHT ve LRR ve PYD alanı içeren protein 3 [NOD-benzeri protein]; PYD, n-terminal pirin bölgesi) (Kim ve ark., 2020).

IL-37 nükleer lokalizasyon dizisini içermediğinden, çekirdeğe taşınabilmek için diğer faktörlere ihtiyaç duyar ve böylece hedef genin ifadesini düzenler. IL-37b, c, d ve e, ekson 1'in aspartik asidinde (D20) bir Kaspaz-1 kesme bölgesine sahiptir (Bulau ve ark., 2014; Sharma ve ark., 2008). Kaspaz-1, öncül IL-37'nin aktif formuna dönüşmesini sağlayan başlıca enzimdir. Bu dönüşüm, IL-37'nin çekirdeğe taşınarak antienflamatuvar etkisini gerçekleştirebilmesi için kritik önem taşır (Bulau ve ark., 2014).

2.4.3. Smad3

Smad ismi, *C. elegans*'ta bulunan "sma" (Small) geni ile *Drosophila*'da bulunan "mad" (*Mothers Against Decapentaplegic*) geninden türetilmiştir. Bu iki genin homologlarının memelilerdeki karşılığı SMAD protein ailesidir (Derynck & Zhang, 2003). Smad3, Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) sinyal yolunda bulunan önemli bir düzenleyici kinazdır ve TGF- β 'nin immünosüpresif ve antienflamatuvar özellikleriyle ilişkilidir (Grimsby ve ark., 2004). Smad3, TGF- β reseptörleri tarafından fosforillenerek aktive edilir ve hücresel proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve özellikle enflamasyonun kontrolü gibi birçok biyolojik süreçte görev alır (Massagué, 2012). Ayrıca IL-37 gibi bazı antienflamatuvar sitokinler esas olarak Smad3 proteini ile kurduğu etkileşim aracılığıyla immün yanıtların baskılanmasında rol oynar. IL-37, güçlü bir antienflamatuvar sitokin olup, immün yanıtı baskılayıcı etkilerini gerçekleştirebilmek için hücre çekirdeğine translokasyona ihtiyaç duyar (Hsu ve ark., 2015). Smad3, nükleer lokalizasyon sinyali içerdiğinden IL-37'yi kompleks hâlinde

çekirdeğe taşıyabilir. IL-37–Smad3 kompleksi çekirdekte hedef genlerin transkripsiyonunu baskılayarak enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bu etkileşim, özellikle TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun azaltılmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle Smad3, IL-37'nin antienflamatuvar etkilerini gerçekleştirmesinde zorunlu bir nükleer partner olarak kabul edilir (Nold ve ark., 2010).

2.4.4. PTPN1 (Reseptör Olmayan Protein Tirozin Fosfataz 1)

Protein tirozin fosfatazlar (PTP'ler), hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynayan ve tirozin kalıntılarından fosfat gruplarını uzaklaştırarak fosforilasyon dengesini düzenleyen enzimlerdir. PTP ailesi, iki ana gruba ayrılır: reseptör tipi ve reseptör olmayan tipi (Alonso ve ark., 2004). PTPN proteinleri, protein tirozin fosfatazları (PTP) ailesinin bir alt grubudur ve reseptör olmayan tiplerdir. Yani hücre zarında değil, sitoplazma ya da çekirdek içinde yer alırlar. Genellikle bu genler “PTPN1, PTPN2, PTPN6” gibi numaralandırılır (Tonks, 2006). Hücre içinde bulunan ve fosfoproteinlerden fosfat gruplarını uzaklaştıran enzimleri ifade eder. Bu etkiyle birçok hücresel süreci negatif regüle eder veya sonlandırır (Tiganis & Bennett, 2007).

PTPN proteinleri:

- Hücre büyümesi ve farklılaşması
- Apoptoz (hücre ölümü)
- Enflamasyon
- İnsülin sinyal iletimi
- T hücre aktivasyonu gibi çok çeşitli biyolojik süreçlerde rol alır (Galic ve ark., 2005; Tiganis & Bennett, 2007).

PTPN1 (PTP1B) ve PTPN2 (TC-PTP) gibi reseptör olmayan protein tirozin fosfatazlar; JAK/STAT ve NF- κ B sinyal yollarına negatif etki ederek, IL-37'nin antienflamatuvar fonksiyonlarını güçlendiren endojen düzenleyici moleküller olarak değerlendirilmektedir (Boraschi ve ark., 2018; Leavy, 2014; Nold ve ark., 2010).

2.4.5. NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa B)

NF- κ B hücresel stres, sitokinler, serbest radikaller, enfeksiyon ajanları ve antijenler gibi çok çeşitli uyarıcılara yanıt olarak aktive olan, transkripsiyon faktörlerinden oluşan bir protein kompleksidir (Ghosh & Hayden, 2008). Bu kompleks; RelA (p65), RelB, c-Rel, NF- κ B1 (p50), NF- κ B2 (p52) olmak üzere 5 üyeden oluşan protein alt birimlerinden oluşur. NF- κ B'nin alt birimleri homodimer veya heterodimer olarak DNA'ya bağlanarak enflamasyon, bağışıklık yanıtı, hücre proliferasyonu, apoptoz ve kanser gibi birçok biyolojik süreçte rol alır (Ghosh & Hayden, 2008).

NF- κ B, sitoplazmada İnhibitor κ B (I κ B) adlı bir inhibitör proteine bağlı olarak inaktif halde bulunur. Hücre dışı bir uyarı (örneğin TNF- α veya IL-1 β) geldiğinde, I κ B kinaz (IKK) kompleksi aktive olur ve I κ B'yi fosforile ederek ubiquitin yoluyla parçalanır. Böylece NF- κ B serbest kalıp nükleusa transloke olur (Karin & Ben-Neriah, 2000). NF- κ B, nükleusa geçerek enflamatuvar genlerin (örneğin IL-6, TNF- α , IL-1 β), anti-apoptotik genlerin (Bcl-xL, XIAP) ve bağışıklıkla ilişkili birçok genin transkripsiyonunu başlatır (Liu ve ark., 2017).

PTPN1 (PTP1B) ve PTPN2 (TC-PTP) gibi protein tirozin fosfatazlar ile IL-37, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek antienflamatuvar etkisini gösterir. Ayrıca IL-37'nin, NF- κ B transkripsiyonel aktivitesini Smad3 ile birlikte baskıladığı bilinmektedir (Nold ve ark., 2010).

2.5. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS)

Dışeti oluğu sıvısı, periodontal dokulardan elde edilen serum transüda veya enflamatuvar bir eksudadır (Bibi ve ark., 2021). Sağlıklı sulkusta DOS miktarı çok azdır. Enflamasyon sırasında DOS akışı artar ve bileşimi enflamatuvar bir eksüdat bileşimine benzemeye başlar (Subbarao ve ark., 2019). DOS, periodontal dokulardaki devam eden olayları yansıtan enflamatuvar bir eksüda olduğundan artan DOS akışı periodontal hastalığın bir işareti olabilir (Gupta, 2012; Subbarao ve ark., 2019). DOS birleşim epitelinin yapısının korunmasında ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında rol oynar (Khurshid ve ark., 2017).

DOS içeriğini; bağışıklık hücreleri, çeşitli immünoglobulinler, antimikrobiyal enzimler proteazlar, sitokinler, prostaglandinler, elektrolitler, organik moleküller ve bakteriyel toksinler oluşturmaktadır (Armitage, 2004).



Şekil 2.7: Dışeti Oluğu Sıvısının Bileşimi (Khurshid ve ark., 2017)

Periodontal hastalıkların tanı, prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde DOS içeriği önemli bir biyobelirteçtir (Champagne ve ark., 2003).

DOS'un sirkadiyen ritmi sabahın erken saatlerinden (6:00) gece 22:00'ye kadar artış gösterirken dinlenme saatlerinde azalma eğilimindedir. Ayrıca mekanik stimülasyon, hormonal düzeydeki herhangi bir değişiklik, sigara, ilaç kullanımı ve periodontal tedavi gibi diğer durumlar DOS salınım miktarını etkiler (Günday ve ark., 2014). Periodontal enfeksiyon meydana geldiğinde, konağın bağışıklık sistemi aktive olur ve sonucunda dişeti oluğu sıvısında (DOS) başta polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve lenfositler olmak üzere çeşitli bağışıklık hücreleri serbest bırakılır (Bibi ve ark., 2021). DOS içerisinde yer alan interlökinler (IL), matriks metalloproteinazlar (MMP), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve alkalen fosfataz (ALP) gibi mediatör ve enzimler ise periodontal hastalıkların enflamatuvar aktivitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır (Bibi ve ark., 2021).

2.6. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu araştırmanın amacı; IL-37-Kaspaz-1 yolağı proteinlerinin sağlıklı ve periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısındaki seviyelerinin araştırılmasıdır. Bu amaca ulaşmak için sağlıklı, Derece B ve Derece C periodontitisli bireylerden alınacak olan dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinde, IL-37-Kaspaz-1 protein yolağında bulunan spesifik markerlar Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile değerlendirilecektir.

Bu çalışmanın hipotezi; periodontal hastalık varlığında IL-37-Kaspaz-1 yolağı proteinlerinin seviyelerinin periodontal enflamasyon durumunda, sağlıklı dokulara oranla daha yüksek seviyelerde bulunabileceği yönünde kurulmuştur.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 23-KAEK-319 kayıt numaralı, 21.12.2023 tarihli onaylı ve Bilimsel Araştırma Projeleri destekli 2023-23 kayıt numaralı proje olarak başlanmıştır. Bu araştırmaya, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalına muayene ve tedavi amacıyla başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun hastalar dâhil edilmiştir.

3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

Çalışmamız; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı kliniğine başvurmuş, 35-50 yaş aralığında, 30 kadın ve 24 erkek olmak üzere toplam 54 hasta katılmıştır.

Bireylerinin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk aranmıştır:

Dahil edilme kriterleri:

- 1-Sistemik olarak sağlıklı
- 2-Son 6 ay içerisinde herhangi bir medikasyon ve ileri periodontal tedavi almamış
- 3-35-50 yaş aralığındaki bireyler
- 4- Fonksiyonda olan en az 20 dişi bulunan hastalar

Dahil edilmeme kriterleri:

- 1-Sigara, tütün, alkol kullanma alışkanlığı bulunanlar
- 2-Kooperasyonu iyi olmayanlar
- 3-Hamileler ve laktasyon döneminde olanlar
- 4-Çalışmaya katılma onamı vermeyenler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin dişlerinden DOS örnekleri alındı ve dişlerin klinik muayenesi yapılarak indeks değerleri kayıt edildi. Bu ölçümlere göre çalışma grupları şu şekilde oluşturuldu:

1. Periodontal açıdan sağlıklı 8 kadın 10 erkek olmak üzere toplam 18 birey (Grup S)
2. Periodontitis Derece B teşhisi konmuş 7 kadın 11 erkek olmak üzere toplam 18 birey (Grup B)
3. Periodontitis Derece C teşhisi konmuş 9 kadın 9 erkek olmak üzere toplam 18 birey (Grup C) üzerinde yapılmıştır.

3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER

Pİ (Plak indeksi) ve Gİ (Gingival İndeks), CD (Sondalamada cep derinliği) ve KAS (Klinik ataçman seviyesi) gibi klinik periodontal ölçümler ilgili diş çevresinin 6 yerinden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-palatal/lingual, mid-palatal/lingual, ve disto-palatal/lingual) Williams sondu (Hu-Friedy Co., Chicago, IL, USA) kullanılarak tüm gruplarda tek seansta aynı kişi tarafından kaydedilmiştir.

3.3.1. Plak İndeksi (Pİ)

Pamuk tamponla izole edilen dişler hava ile kurutulduktan sonra her dişin dişeti marjinine yakın bölgedeki plak miktarı inspeksiyon ve periodontal sond ile incelenir. Her bir dişin vestibül yüzeyinde mezial, orta ve distali olmak üzere 3, ve lingual/palatinal yüzeylerinde 1 noktadan olmak üzere toplam 4 noktadaki plak miktarına göre indeks değerleri Silness Loe plak indeksi (Pİ) kullanılarak belirlenir.

İndekse göre;

0= Dişeti bölgesinde plak yok.

1= Serbest dişeti kenarına ve dişin bitişiğindeki alana yapışan, yalnızca diş yüzeyinde bir sond yardımıyla tanınabilen plak varlığı.

2= Dişeti cebi içinde, dişeti kenarında ve / veya komşu diş yüzeyinde çıplak gözle görülebilen orta derecede yumuşak plak birikimi.

3= Dişeti cebi içinde ve/veya dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyinde bol miktarda yumuşak plak birikimi (Silness & Loe, 1964).

3.3.2. Gingival İndeks (Gİ)

Hastaların gingival indekslerinin kayıtları Loe ve Silness plak indeksine göre yapıldı. Plak indeksi ölçümünü takiben değerlendirilen bu indeks yine her bir dişin vestibül yüzeyinde mezial, orta ve distali olmak üzere 3 ve lingual/palatinal yüzeylerinde 1 noktadan olmak üzere toplam 4 noktadaki enflamasyon ve kanama miktarının belirlenmesi için kullanıldı.

İndekse göre;

0= Normal dişeti

1= Hafif enflamasyon- hafif renk değişikliği, hafif ödem. Sondalamada kanama yok

2= Orta derecede enflamasyon- kızarıklık, ödem. Sondalamada kanama var.

3= Şiddetli enflamasyon- belirgin kızarıklık ve ödem, ülserasyon. Spontan kanama eğilim (Silness & Loe, 1964).

3.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Mine-sement sınırıyla cep tabanı arasındaki uzaklığın ölçülmesi ile klinik ataçman seviyesi hesaplanmaktadır (Newman ve ark., 2011).

3.4. DİŞETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI

Her hastanın belirlenen dişlerinin çalışmaya dahil edilmeye uygun olan bölgelerinden DOS örneği kağıt şeritler yardımı ile alınacaktır. DOS örnekleri sadece üst çene posterior diş bölgesinden 8 adet (Periopaperstrips, OraFlow, Amityville, NY) (mezio-bukkal, mid-bukkal, distobukkal, midpalatinal/lingual) alınmıştır. Örnek alınan bölgelerin patolojik cep bulunan yerler olmasına dikkat edilmiştir.

DOS toplamadan önce diş yüzeylerinden supragingival plak ve yiyecek artıkları uzaklaştırıldıktan sonra bu yüzeyler hava spreyiyle kurutulacak ve pamuklarla izole edilecektir. DOS toplama işlemi ağrısız, anestezi gerektirmeyen, klinikte rutin uygulanan, non-invaziv bir prosedürdür. Özel kağıt şeritler dişeti oluğuna kuvvet uygulamaksızın presel yardımıyla yerleştirilerek 30 saniye bekletilecektir. Kağıt şeritler bölgede 30 sn tutulduktan sonra eppendorf tüplerine yerleştirilerek -80 Derecelik ortamda biyokimyasal analiz için bekletilecektir. Biyokimyasal analiz öncesinde kağıt şeritler oda sıcaklığına getirilecektir. Sonrasında eppendorf tüplerine fosfat tampon ilave edilecek ve tüpler 10 sn vortekste ve 20 dakika çalkalayıcıda karıştırıldıktan sonra şeritler alınacak ve 5 dk 5800 g'da santrifüj edilmiştir.

3.5. ELISA ANALİZİ

DOS numunelerinde IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1, NF-kB araştırılması sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Her bir biyobelirteç için birer adet 96 kutucuklu ELISA kiti kullanılmıştır (Sunred Bio Shanghai Biological Technology Co., Ltd.).

Sensivite değerleri sırasıyla; IL-37 0.513pg/ml, Kaspaz-1 0.108ng/ml, Smad3 0.142ng/ml, PTPN1 0.143ng/ml, NF-kB 0.146ng/ml şeklindedir. ELISA analizleri üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Analizin gerçekleştirileceği gün 1 saat önceden örneklerin bulunduğu eppendorf tüpleri buzdolabı -20 °C ‘den oda sıcaklığına çıkarılmıştır. Her tüpe her bir periopaper 120 µL olmak üzere toplamda 960 µL Fosfat Tampon Solüsyonu eklenmiştir. Periopaperların içindeki örneklerin ekstraksiyonu için tüpler vorteks cihazında birer dakika süre ile çalkalanmıştır. ELISA kitinin üretici firmasının tarif ettiği kullanım talimatları doğrultusunda tüm aşamalar uygulanarak, tüpler içindeki sıvı örneklerin ELISA analizi gerçekleştirilmiştir. Örnekler 450 nm dalga boyundaki optik okuyucuda okutulmuştur. Standart çözeltilerin absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbans değerine karşılık gelen konsantrasyonu belirlenmiştir.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda G*Power programı 3.1.9.2 versiyonu kullanılarak yapılan güç analizi sonuçlarına göre; 0,50 etki büyüklüğü, %80 güç ve %5 hata miktarı ile örneklem sayısı 54 olarak belirlenmiştir (Ketabi ve ark., 2017).

Çalışmadan elde edilen verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi.

Veri analizlerinde; normal dağılım gösteren veri grupları için parametrik testler olarak bağımsız örneklerde t testi, One Way ANOVA uygulandı. Normal dağılım göstermeyen veri grupları için non-parametrik testler olarak Mann-Whitney U ve Kruskall Wallis testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Veriler IBM SPSS 20.0 programı (SPSS Inc., Chicago,IL,USA) kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan tüm deneklerin ölçümleri dikkatli bir şekilde yapılmış ve örnekler alınmıştır. Çalışma verilerinin istatistiksel analiz sonuçları aşağıda gösterilmiştir. Çalışmanın demografik bulguları Tablo 4.1’de ve klinik bulguları Tablo 4.2’de verilmiştir.

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Tablo 4.1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

GRUPLAR	Periodontal Sağlık	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
Yaş	41,61 ± 4,74	42,5 ± 5,62	43,22 ± 4,86
Cinsiyet	8 erkek 10 kadın	7 erkek 11 kadın	9 erkek 9 kadın

Gruplar arası yaş ve cinsiyet değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.2. KLİNİK BULGULAR

Tablo 4.2: Çalışma gruplarında klinik ölçümler

GRUPLAR	Periodontal Sağlık	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
Klinik Ataçman Seviyesi	0 ± 0	$6,78 \pm 1,17^a$	$7,17 \pm 1,38^a$
Gingival İndeks	$0,61 \pm 0,27$	$1,97 \pm 0,39^a$	$1,99 \pm 0,35^a$
Plak İndeks	$0,7 \pm 0,32$	$1,84 \pm 0,27^a$	$2,03 \pm 0,4^a$
Cep Derinliği	$2,28 \pm 0,46$	$5,83 \pm 0,79^a$	$5,89 \pm 0,68^a$

^a $p < 0,05$ periodontal sağlık grubundan farklılığı ifade etmektedir. ^b $p < 0,05$ periodontitis Derece B grubundan farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar arası klinik ataçman seviyeleri değerlendirildiğinde periodontal sağlık grubu ile periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Periodontal sağlık grubu verileri, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grubu verilerinden daha düşüktür. Periodontitis Derece B grubu ve periodontitis Derece C grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arası gingival indeks değerlendirildiğinde, periodontal sağlık grubu ile periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Periodontal sağlık grubu verileri, periodontitis

Derece B ve periodontitis Derece C grubu verilerinden daha düşüktür. Periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arası plak indeksi değerlendirildiğinde, periodontal sağlık grubu ile periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Periodontal sağlık grubu verileri, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grubu verilerinden daha düşük bulunmuştur. Periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arası cep derinliği değerlendirildiğinde, periodontal sağlık grubu ile periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Periodontal sağlık grubu verileri, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grubu verilerinden daha düşük bulunmuştur. Periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

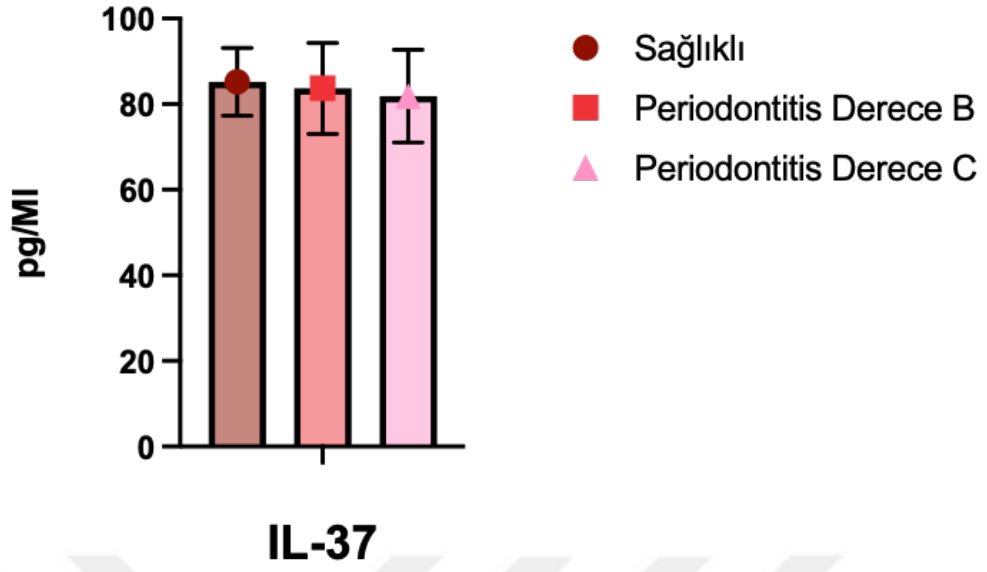
4.3. ELISA SONUÇLARI

Tablo 4.3: Çalışma gruplarında ELISA verileri

GRUPLAR	Periodontal Sağlıklı	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
IL-37	85,24 ± 7,92	83,68 ± 10,6	81,88 ± 10,82
Kaspaz-1	9,7 ± 1,57 Min: 6,92 Maks: 11,98 Ortanca: 10,14	10,82 ± 2,08 Min: 7,44 Maks: 15,54 Ortanca: 10,59	8,15 ± 5,51 Min: 0,68 Maks: 16,2 Ortanca: 9,82
Smad3	10,36 ± 2,83 Min: 4,78 Maks: 13,21 Ortanca: 11,47	11,46 ± 1,74 Min: 8,28 Maks: 14,4 Ortanca: 11,72	10,1 ± 2 ^b Min: 6,82 Maks: 14,2 Ortanca: 9,93
PTPN1	21,07 ± 3,14	23,22 ± 3,81	23,36 ± 4,11
NF-kB	10,54 ± 3,08	11 ± 2,86	11,04 ± 2,57

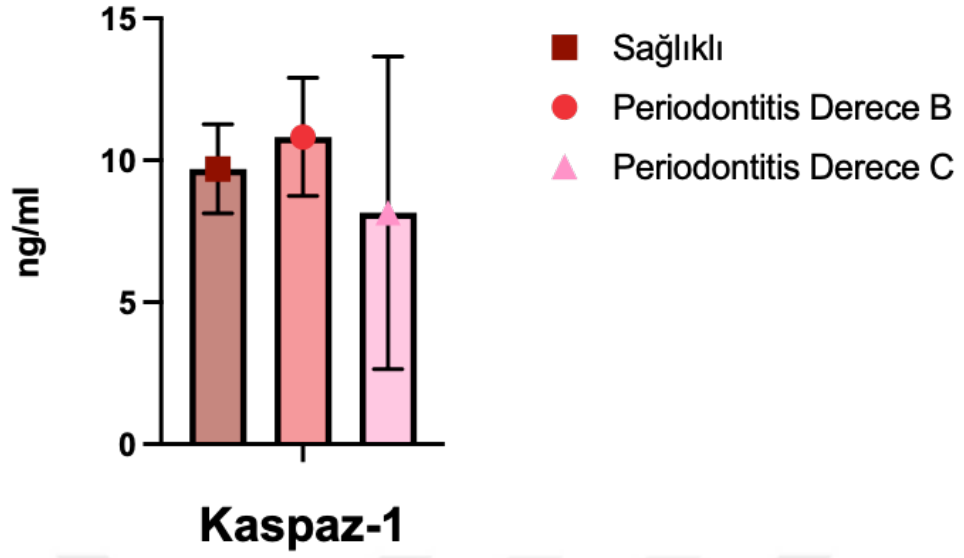
^ap<0,05 sağlıklı gruptan farklılığı ifade etmektedir, ^bp<0,05 periodontitis Derece B grubundan farklılığı ifade etmektedir.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası IL-37, Kaspaz-1, PTPN1, NF-kB seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).



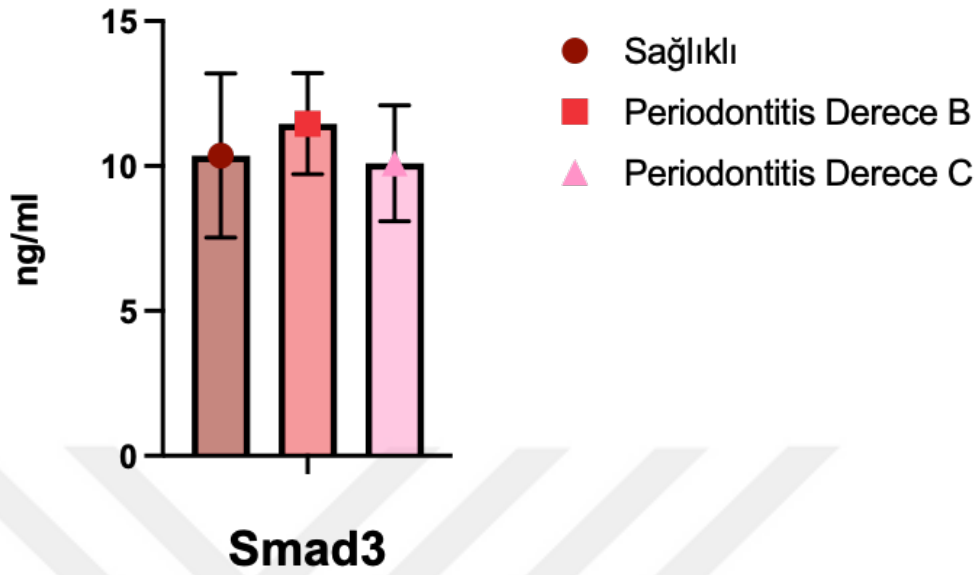
Şekil 4.1: IL-37 ELISA verilerinin parametrik dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası IL-37 seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



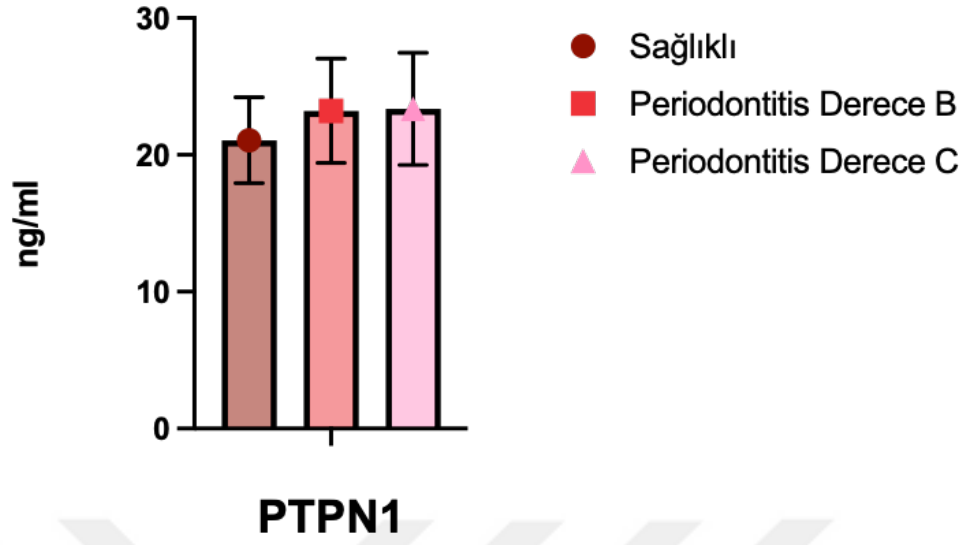
Şekil 4.2: Kaspaz-1 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası Kaspaz-1 seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



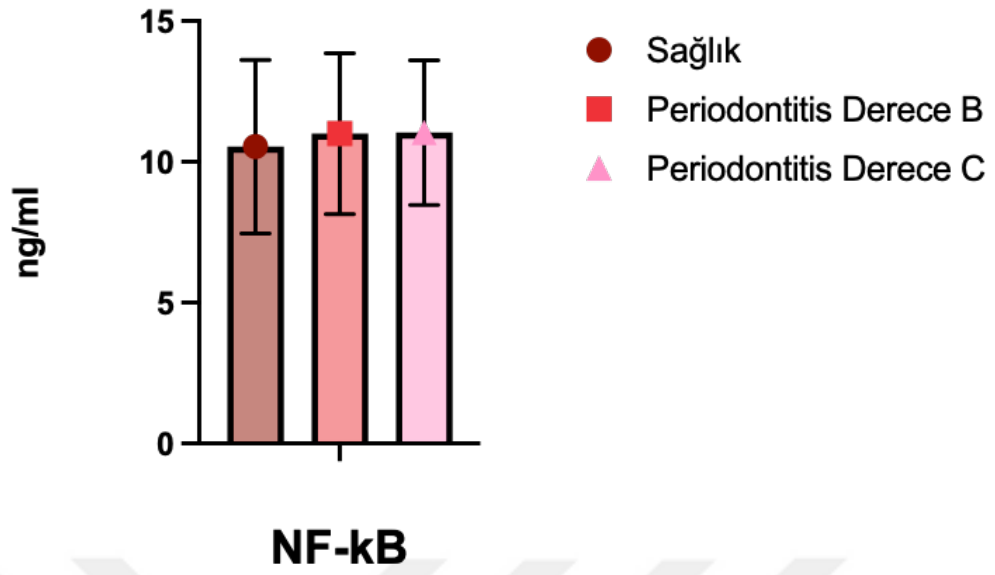
Şekil 4.3: Smad3 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası Smad3 seviyeleri karşılaştırıldığında; periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,019$). Periodontitis Derece B grubu, periodontitis Derece C grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.4: PTPN1 ELISA verilerinin parametrik dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası PTPN1 seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.5: NF-kB ELISA verilerinin parametrik dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası NF-kB seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4: Korelasyon analiz verileri

ELISA verileri/KAS	IL-37	Kaspaz-1	Smad3	PTPN1	NF-kB
P değeri	P=0,214	P=0,560	P=0,490	P=0,037	P=0,535
Korelasyon katsayısı	-0,179	0,084	0,10	0,284	0,088

Spearman korelasyon analizi

‘-’ negatif yönlü ilişkiyi göstermektedir.

Korelasyon analizi sonucunda, PTPN1 ile klinik ataçman seviyesi arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf düzeyde pozitif yönlü ilişki tespit edilmiştir ($p=0,037$). Bu, PTPN1 seviyelerindeki artışın klinik ataçman seviyeleri ile küçük bir artışı tetikleyebileceğini ancak bu etkinin güçlü olmadığını ifade etmektedir. İstatistiksel anlamlılık bulunması, bu ilişkinin tesadüfi olmadığı anlamına gelir, ancak klinik olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla veri ve analiz gerekebilir. IL-37, Kaspaz-1, Smad3 ve NF-kB ile klinik ataçman seviyesi arasında ise ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, konak bağışıklık sisteminin mikrobiyal dental biyofilm ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkan karmaşık ve çok faktörlü enflamatuvar süreçlerdir (Pihlstrom ve ark., 2005). Bu süreçte, klasik klinik parametrelerin yanı sıra, immün yanıtın düzenleyici moleküllerinin de incelenmesi, hastalığın tanı, prognoz ve tedaviye yanıt açısından daha kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1 ve NF- κ B gibi proteinlerin, enflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde kritik rol üstlendikleri ortaya konulmuştur (C. A. Dinarello ve ark., 2016; Luo ve ark., 2017; Nold ve ark., 2010). Özellikle IL-37'nin antienflamatuvar etkileri, Smad3 aracılığıyla nükleusa taşınarak proenflamatuvar gen ekspresyonlarını baskılaması üzerinden gerçekleşmekte ve bu mekanizma periodontal hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir (Mingsheng Zhao ve ark., 2018). Kaspaz-1'in hem proenflamatuvar (IL-1 β , IL-18) hem de antienflamatuvar (IL-37) molekülleri aktive eden çift yönlü rolü, bu enzimi periodontitisin immün dengesinde kilit bir unsur haline getirmektedir (Bulau ve ark., 2014). Tüm bu veriler ışığında, bu tez çalışmasında sağlıklı bireyler ile Derece B ve Derece C periodontitis hastalarının dişeti oluşu sıvısında, bu beş proteinin seviyeleri sandviç ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş, bu markerların hastalık ilerleme hızı ile olan ilişkileri ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu tez çalışmasının amacı, IL-37-Kaspaz-1 yolağına ait proteinlerin klinik parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin, periodontitisin immünopatogeneze dair yeni bilgiler ortaya çıkarmaktır.

Vücut sıvılarından serum, tükürük ve DOS'ta periodontal hastalık belirteçlerinin değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan immünolojik testlerden biri ELISA testidir. ELISA yönteminin ortak temeli, antijen-antikor ilişkisini antikora bağlanmış bir

enzimin aktivitesini araştırmaktır (Aydin, 2015). Çalışmalarda sıklıkla objektif değerlendirmeyi sağlayacak hızlı sonuç veren, basit, hassas ve spesifik bir test olan ELISA kullanılmaktadır (Wassall & Preshaw, 2016). Bu çalışmada da DOS rnekleri, ELISA ile analiz edildi.

Bu tez çalışmasında; sağlıklı, Derece B ve Derece C periodontitisli bireyler arasında IL-37-Kaspaz-1 yolağı proteinlerinin DOS'taki seviyelerinin ELISA sandviç yöntemi ile belirlenmesi, karşılaştırılması ve klinik parametreler ile olası korelasyonlarının değerlendirilmesi ile bu sitokinlerin periodontal durumunun tanısal biyobelirteçleri olarak kullanılıp kullanılamayacağını incelemek amaçlanarak kesitsel bir araştırma yapıldı. Daha nceki çalışmalarda bu biyobelirteçler birarada DOS'ta araştırılmadığından bu çalışma özgün bir çalışmadır.

Literatürde, periodontal hastalık prevalansının ve klinik ataçman kaybı gibi parametrelerin yaşla birlikte arttığı; ancak genç erişkin bireylerde de hızlı ilerleyen formların görüldüğü bildirilmektedir (Eke ve ark., 2012; Tonetti & Claffey, 2005). Ayrıca, bağışıklık yanıtı ve enflamatuvar süreçlerde rol oynayan IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1 ve NF-B gibi biyobelirteç düzeylerinin yaşa bağlı olarak değişebildiği ve immün yanıt kapasitesinin yaşlanma ile modüle olabildiği gösterilmiştir (Franceschi & Campisi, 2014). Bu nedenle çalışmaya dahil edilen bireylerin seçiminde, mevcut periodontal durum üzerinde etkili olduğu bilinen yaş grupları arasında büyük farklılıklar göstermemesine dikkat edilmiştir. Bu çalışmada belirlenen yaş aralığı, periodontal hastalıkların yaşla ilişkili klinik ve biyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak 35-50 yaş aralığı seçilmiştir. Yaş faktörünün etkisini en aza indirerek, periodontal

hastalığın biyobelirteç düzeylerinin, gruplar (sağlıklı, Derece B, Derece C) arasında karşılaştırılmasına olanak sağlanmıştır.

Periodontal hastalığın ilerleme hızının değerlendirilmesinde başlıca klinik parametreler; plak akümüasyonu, gingival enflamasyon, periodontal cep derinliği ve klinik ataçman seviyesi gibi göstergelerden oluşmaktadır (Gasner & Schure, 2023). Bu çalışmada, bireylerin periodontal hastalık ve sağlık durumlarının tespiti amacıyla rutin olarak kullanılan ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan ölçümlerin çalışma verilerinin hassasiyetini etkilememesi için aynı kişi tarafından yapılmıştır.

Pİ, Gİ, CD ve KAS değerlerinin, hem Derece B hem de Derece C gruplarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olması, periodontal enflamasyonun klinik düzeyde ilerlediğini göstermektedir (Park ve ark., 2017). Çalışmamızda, Derece B ve Derece C periodontitisli bireyler arasında klinik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p>0,05$), sağlıklı bireyler ile Derece B ve Derece C periodontitisli bireyler arasında bu klinik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$).

Periodontal hastalıklar; dişeti, bağ dokusu ve alveol kemiği etkileyen çeşitli kronik enflamatuvar durumları kapsamaktadır (Highfield, 2009). Periodontitisin patogeneğinde enflamasyon, önemli bir rol oynamaktadır (Zhou & Graves, 2022). Mikrobiyal dental biyofilmin konağa girmesiyle başlayan bağışıklık yanıtı, özellikle proenflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17 vb.) salınımını tetikler ve bu moleküller periodontal dokularda ve alveol kemiğinde yıkıma yol açar (Graves ve ark., 2011). IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler, periodontal ligament hücrelerinde kemik

yıkımına neden olan osteoklast aktivasyonunu arttırarak enflamasyonun şiddetini arttırır (Garlet, 2010). Bunun yanı sıra, antienflamatuvar sitokinlerin yetersiz yanıtı veya dengesizliği, enflamatuvar sürecin sürmesine ve hastalığın kronikleşmesine neden olabilir (Graves & Cochran, 2003).

Periodontitisin gelişimi, yalnızca mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilme karşı verilen bağışıklık yanıtıyla değil, aynı zamanda konak savunma sisteminin bu yanıtı verdiği tepkinin dengesizliğiyle de ilişkilidir (Savage ve ark., 2009). Bu durumlar konağın mikrobiyal dental plağa verdiği yanıtı artırabilen ve hastalığın gelişimine katkıda bulunabilen risk faktörleridir (Khader ve ark., 2006).

Bu bilgiler ışığında, periodontal hastalıkların patogeneze dair daha derinlemesine bir anlayış, tedavi yaklaşımlarının iyileştirilmesinde önemli bir adım teşkil etmektedir. Ayrıca, bu dengenin düzenlenmesine yönelik tedavi stratejilerinin, hastalığın seyrini değiştirmede potansiyel taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

IL-37, IL-1 ailesinin antienflamatuvar etki gösteren bir üyesi olup, doğal ve kazanılmış bağışıklığın negatif düzenleyicisi olarak görev yapar (Cavalli & Dinarello, 2018; Nold ve ark., 2010; Sharma ve ark., 2008). IL-37'nin immün modülatör etkisi hücre dışı ve hücre içi olarak iki temel mekanizma üzerinden gerçekleşir (Mantovani ve ark., 2019a; Zhangci Su & Xiaoan Tao, 2021).

Farklı sistemik enflamatuvar hastalıkların IL-37 düzeyleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, IL-37'nin bazı sistemik hastalıklarda anlamlı şekilde arttığı, bazı hastalıklarda ise artıştan bağımsız enflamatuvar yanıtı etkilediği bildirilmektedir. Örneğin kardiyovasküler hastalıklar ile yapılan derleme çalışmasında, IL-37'nin

vasküler dokularda makrofaj infiltrasyonunu baskıladığını, endotel fonksiyonunu koruduğunu ve doku düzeyinde enflamasyonu sınırlandırdığını ortaya koymuştur (McCurdy ve ark., 2022). Chen ve ark. (Chen ve ark., 2015), yaptığı çalışmada, ankilozan spondilit (AS) hastalarında IL-37 düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştırmış ve bu düzeylerin hastalık aktivitesiyle olan ilişkisini araştırılmıştır. Ankilozan spondilit (AS) hastalarında, IL-37 ekspresyonu sistemik enflamatuvar belirteçlerle korele şekilde artmakta ve hastalık aktivitesiyle paralel seyretmektedir.

Benzer şekilde, Li ve ark. (Li ve ark., 2022) Guillain-Barré Sendromu'nda (GBS) hem plazma hem de beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-37 seviyelerinde artış olduğunu, bu artışın mononükleer hücre sayısı ve albümin düzeyiyle ilişkili olduğu göstermişlerdir. Yine Xia ve ark. (Xia ve ark., 2015) yaptıkları çalışmada romatoid artrit (RA) hastalarında IL-37 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde yükseldiğini, bu artışın enflamasyon ve hastalık aktivite göstergeleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Periodontitis de RA, GBS ve AS gibi kronik enflamatuvar bir hastalık olup (Kornman ve ark., 1997), IL-37'nin, bu sistemik hastalıkların klinik tablolarında olduğu gibi, periodontitis patogenezinde de önemli bir immün modülatör rol üstlendiği düşünülmüştür (L. Yang ve ark., 2024). Sistemik hastalıklarla ilişkili olarak IL-37 düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken, tez çalışmamızda periodontitisli bireylerde gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, ölçümlerin yalnızca lokal periodontal mikroortamı yansıtan dişeti oluğu sıvısında ELISA yöntemi ile yapılmış olmasından kaynaklanabilir. ELISA, hedef proteinin varlığını ve miktarını kantitatif olarak belirlemesine rağmen, protein yapısını ve moleküler formlarını

doğrulama imkânı sunmaz. Bu nedenle, elde edilen bulguların doğrulanması ve IL-37'nin biyolojik formunun tespiti için Western blot gibi ek doğrulama yöntemlerinin kullanılması yararlı olabilir. Sistemik hastalıklarda ise dolaşımdaki biyobelirteçler tüm vücut dokularındaki immün yanıtın bir bileşkesi olarak ölçülmekte, bu nedenle daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya çıkabilmektedir. DOS, lokal enflamatuvar değişimleri gösterebilse de, hacim kısıtlılığı ve hastalık sürecinin yalnızca sınırlı bir bölgesini temsil etmesi nedeniyle sistemik ölçümler kadar yeterli olmayabilir. Ayrıca, IL-37'nin erken dönemde artıp, hastalık ilerledikçe tüketilmesi veya parçalanması mümkündür. Bizim çalışmamız tek bir zaman noktasında ölçüm yaptığı için bu değişimi tam olarak yakalayamamış olabilir.

Talmac ve ark. (Talmac ve ark., 2019) agresif periodontitisli bireyler cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak diode ve Er,Cr:YSGG lazer uygulamalarının DOS'taki IL-37 düzeylerini anlamlı şekilde azalttığını bildirmiştir.

Görgün ve ark. (Görgün ve ark., 2021) yaptığı çalışmada dişeti oluğu sıvısında IL-1 β ve IL-37 düzeylerini, farklı periodontal hastalık gruplarında cerrahisiz periodontal tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmıştır. Bulgulara göre; periodontitisli bireylerde IL-37 seviyeleri başlangıçta anlamlı şekilde artarken, tedavi sonrası IL-37 ve IL-1 β seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası IL-37 düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmesi, bu sitokinin enflamatuvar süreçte kompensatuvar bir rol üstlendiğini ve tedaviyle birlikte immün baskılayıcı yanıtın azaldığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel fark bulunmasa da, IL-37 düzeyleri sağlıklı > Derece B > Derece C sırasını izlemiştir. Görgün ve ark. (Görgün ve ark., 2021) ile Talmac ve ark.'nın (Talmac ve

ark., 2019) tedavi öncesi-sonrası izlem tasarımıyla farklı olarak, çalışmamızın kesitsel yapısı ve bireyler arası değişkenlik bu farklılığa yol açmış olabilir. Ayrıca hastalık ilerledikçe IL-37'nin kompanse edici rolünün azalması da elde ettiğimiz sıralamayı açıklayabilecek biyolojik bir mekanizma olarak değerlendirilebilir.

Trimarchi ve ark. (Trimarchi ve ark., 2022), akut ve kronik dişeti iltihaplarında mast hücrelerinden salınan sitokinlerin, özellikle IL-33 ve IL-37'nin rolü araştırılmıştır. IL-37'nin periodontal inflamasyon süreçlerinde IL-1 β üretimini doğrudan engelleyerek inflamasyonu kontrol altında tutan kritik bir anti-inflamatuar sitokin olduğu inflamasyon yanıtını baskılama yoluyla periodontal doku yıkımını sınırladığını vurgulamışlardır. Özellikle IL-1 β ile IL-37 arasındaki dengenin, periodontal inflamasyonun şiddetini belirlemede önemli olduğu ve IL-37'nin periodontal hastalığın tedavisinde potansiyel terapötik bir hedef olabileceğini ileri sürmüşlerdir

Yang ve ark. (Liyan Yang ve ark., 2024) tarafından yapılan bir çalışmada, IL-37'nin periodontitisin ilerleyişini NLRP3 inflamazomunu baskılayarak ve M1/M2 makrofaj polarizasyonunu modüle ederek azalttığı gösterilmiştir.

Jing ve ark. yaptıkları çalışmada (L Jing ve ark., 2019), kronik periodontitisli hastalarda IL-37 ve IL-35/IL-37 birlikte üreten plazma hücrelerinin varlığı, lokalizasyonu ve immün düzenleyici rollerini araştırmıştır. Lokal inflamatuvar mikroortamda immün regülasyonun sağlanmasında IL-37'nin önemli bir rol üstlenebileceğini ortaya koymuştur.

Li ve ark. (L. Li ve ark., 2023) yaptıkları hayvan çalışmasında, farelerde oluşturulan deneysel periodontitis modelinde IL-37'nin inflamasyon ve alveol kemiği

rezorpsiyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Periodontitisli farelerde IL-37'nin NF- κ B ve NLRP3 inflamazom yolaklarını baskılayarak alveol kemiği kaybını ve enflamatuvar yanıtı azalttığını göstermiştir.

Zainab Mosa Hassan ve Akram (Hassan & Akram, 2025) periodontitis grubunda tükürük IL-37 seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede azaldığını bildirmiştir. Bu durum, IL-37'nin periodontal hastalık patogenezindeki rolünün yalnızca enflamasyonun çözülme fazında değil, hastalığın farklı evrelerinde ve immün yanıtın değişen dinamiklerinde farklı düzeylerde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Sağlam ve ark. (M. Sağlam ve ark., 2015) tarafından yapılan çalışmada, kronik periodontitis, gingivitis ve sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerde DOS, tükürük ve plazmada IL-37 düzeyleri ELISA analizi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada IL-37 tüm biyolojik sıvılarda tespit edilmiş olsa da yalnızca DOS IL-37 konsantrasyonu kronik periodontitis grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Toplam IL-37 miktarı, tükürük ve plazma IL-37 düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Araştırmacılar bu farklılığı, periodontitisli bireylerde artan DOS hacminin sitokin konsantrasyonlarını seyrelterek düşürmesine bağlamış ve konsantrasyon yerine toplam sitokin miktarlarının biyolojik aktiviteyi daha doğru yansıtacağını vurgulamışlardır. Ayrıca IL-37'nin, RA ve SLE gibi otoimmün enflamatuvar hastalıklarda aktif rol üstlendiği, ancak periodontitisin enfeksiyöz etyolojisi nedeniyle bu yanıtın belirgin olmayabileceği ifade edilmiştir (Z. Su & X. Tao, 2021).

Tezimizde ELISA yöntemiyle ölçülen IL-37 düzeyleri; sağlıklı grupta 85,24 pg/mL, Derece B grubunda 83,68 pg/mL ve Derece C grubunda 81,88 pg/mL olarak bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu

bulgu, Sağlam ve ark. (M Sağlam ve ark., 2015) ve Zainab Mosa Hassan ve Akram (Hassan & Akram, 2025) ile uyumludur ve IL-37'nin periodontal hastalık patogenezinde belirleyici bir biyomarker olmayabileceğini düşündürmektedir.

Hassan ve ark. (Hassan & Akram, 2025) tarafından yapılan çalışmada periodontal hastalığı olan bireylerde, tükürük IL-37 seviyeleri ile klinik periodontal parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda da uyumlu şekilde, KAS ile IL-37 arasında anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum IL-37'nin, doku yıkımı ilerledikçe baskılayıcı etkisinin yetersiz kaldığını desteklemektedir.

Bu veriler ışığında IL-37'nin periodontal hastalığın immünopatogenezinde baskılayıcı ve dengeleyici bir molekül olarak rol oynayabileceği; ancak tek başına tanısal değer taşımadığı, diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde klinik anlam kazanacağı düşünülmektedir.

Kaspaz-1, doğuştan gelen bağışıklık yanıtının merkezinde yer alan, özellikle inflamazom aktivasyonu yoluyla IL-1 β , IL-18 ve IL-37 gibi sitokinlerin olgunlaştırılmasında görev alan kritik bir proteazdır (Boraschi ve ark., 2011; Winkler & Rösen-Wolff, 2015). Özellikle IL-37'nin biyolojik olarak aktif forma dönüşmesi için Kaspaz-1 aracılığıyla proteolitik işleme uğraması gerekmektedir (Charles A Dinarello ve ark., 2016; Nold-Petry ve ark., 2015). Bu yönüyle Kaspaz-1 yalnızca enflamasyonun tetiklenmesinde değil, çözümünde de rol alan çift yönlü bir molekül olarak değerlendirilmektedir (Kumar ve ark., 2002; Li ve ark., 2019).

Rocha ve ark. (Rocha ve ark., 2020) Kaspaz-1 ve NLRP3 inflamazomunun enflamatuvar kemik rezorpsiyonuna katkısını ortaya koyan çalışmasında, bu moleküllerin eksik olduğu hayvan modellerinde alveol kemiği yıkımının belirgin düzeyde azaldığı bildirilmiştir.

Toy ve ark. (Toy ve ark., 2025), vitamin D eksikliğinin peri-implant dokularda IL-10 düzeylerini azaltarak enflamatuvar süreci artırabileceğini ve bu süreçte Kaspaz-1'in enflamatuvar yanıtta yer alabileceğini belirtmişlerdir; buna karşın bizim çalışmamızda Kaspaz-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olması ($p>0,05$), periodontal dokulardaki enflamasyonun vitamin D gibi sistemik faktörlerden bağımsız olarak daha sınırlı bir yanıt oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik stresörlerin Kaspaz-1 üzerindeki etkisini araştıran çalışmalardan biri olan Aral ve arkadaşları (Aral ve ark., 2017), düzenli egzersiz yapan ve protein takviyesi kullanan bireylerde dişeti oluşu sıvısında belirgin Kaspaz-1 artışları saptamıştır. Bu bulgu, sistemik metabolik stresin enflamatuvar cevabı artırabileceğini gösterirken, çalışmamızdaki lokal enflamasyon koşullarında anlamlı bir Kaspaz-1 artışı olmaması, periodontitisin tek başına sistemik düzeyde güçlü bir Kaspaz-1 aktivasyonu oluşturamayabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik hastalıklarla Kaspaz-1 arasındaki ilişkiyi ele alan Özçaka ve ark. (Özçaka ve ark., 2018) çalışmasında, romatoid artrit (RA) ve primer Sjögren sendromlu (pSS) bireylerde Kaspaz-1 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ise; Kaspaz-1 düzeyleri sağlıklı bireylerde ortalama 9,7 ng/mL, Derece B grubunda 10,82 ng/mL ve Derece C grubunda 8,15 ng/mL olarak saptanmıştır. Her ne kadar Derece B grubunda hafif bir artış gözlenmiş olsa da, gruplar

arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Derece B genellikle aktif enflamasyon fazını; Derece C ise ileri doku yıkımı/fibrozis ve zaman zaman düşük hücresellik (daha az canlı nötrofil/makrofaj) ile seyreden bir tabloyu yansıtabilir. İnflamazom aktivitesi ve aktif kaspaz-1 salınımı erken/aktif fazda daha belirgin olabilir. Bu durum Kaspaz-1 düzeylerinin Derece B’de, Derece C’den yüksek görünmesini açıklayabilir.

Kaspaz-1’in enflamasyonun hem başlatılması hem de çözülmesinde aktif rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Özellikle VX-765 gibi Kaspaz-1 inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda, Kaspaz-1’in baskılanmasıyla enflamasyonun ve doku hasarının azaldığı gösterilmiştir. Si Wen ve arkadaşları (Wen ve ark., 2022), diyabetik nefropati modelinde VX-765 uygulamasının renal dokudaki enflamasyon ve fibrozisi anlamlı şekilde azalttığını rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar, enflamasyonun yoğunluğu ve yaygınlığının Kaspaz-1 aktivitesini şekillendirebileceğini, periodontal hastalık gibi lokalize enflamatuvar durumlarda ise bu etkinin sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Marchesan ve ark. (Marchesan, 2020), inflamazom aktivasyonunun ve Kaspaz-1 aracılı IL-1 β salınımının periodontal doku yıkımında kritik bir rol oynadığını bildirmiştir; buna karşın çalışmamızda Kaspaz-1 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmemesi ($p>0,05$), inflamazom aktivitesinin periodontitisin belirli evrelerinde veya hasta bazlı immün yanıt farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Kaspaz-1’in enflamasyonun aktif fazlarında yükseldiğini gösteren çalışmalardan biri, Hassan ve Akram (Hassan & Akram, 2025) tarafından yürütülen vaka-kontrol

çalışmasıdır. Bu çalışmada periodontitisli bireylerde tükürükteki Kaspaz-1, IL-1 β ve IL-18 düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmış, bu artışın enflamasyonun alevlenme evresini yansıttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, Kaspaz-1 düzeylerinde Derece B grubunda hafif bir artış gözlenmiş olsa da, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu farklılık, öncelikle ölçüm yapılan kompartıman farkı ile açıklanabilir. Sistemik biyobelirteç ölçümleri tüm vücuttaki bağışıklık yanıtının toplamını yansıtırken, DOS yalnızca lokal periodontal mikroortamı temsil eder ve hacim kısıtlılığı ile yüksek dilüsyon etkisine açıktır. Ayrıca, kaspaz-1 düzeylerindeki dağılım hastalık evresine bağlı biyolojik değişimlerden etkilenebilir. Derece B olgular, inflamazom aktivitesinin yüksek olduğu daha aktif enflamasyon fazını yansıtabilirken, Derece C olgularında ileri doku yıkımı ve bağışıklık hücrelerinin azalmasına bağlı tükenmeden kaynaklanan azalma olabilir. Bu durum, ileri evrede enflamatuvar yanıtın biyolojik olarak farklı bir faza geçtiğini düşündürmektedir. Uzun süreli ve sürekli enflamasyon, bağışıklık hücrelerinde yanıtı azaltma mekanizmalarını devreye sokabilir. Bu durumda hücreler enflamatuvar sinyallere daha az tepki verir, Kaspaz-1 üretimi baskılanır. Bunun yanında, kullanılan ELISA kitinin yalnızca belirli formlara bağlanabilmesi, pro-kaspaz-1 ile aktif formu (p20 alt birimi) ayırt edememesi ve DOS hacmindeki bireyler arası farklılıklar, konsantrasyon temelli ölçümlerde biyolojik farkın istatistiksel olarak belirginleşmesini engellemiş olabilir.

Mahmood ve Abbas (Mahmood & Abbas, 2023), periodontitisli bireylerde tükürük Kaspaz-1 düzeylerinin, KAS ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızda Kaspaz-1 düzeyleri ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni, Kaspaz-1'in daha çok akut enflamatuvar aktiviteyi, klinik ölçümlerin ise geçmiş doku yıkımını yansıtmaması olabilir.

Isaza-Guzmán ve ark. (Isaza-Guzmán ve ark., 2017), NLRP3 inflamazomuna ait proteinlerin tükürükteki düzeylerini incelemiş, sağlıklı bireyler ile farklı periodontal hastalık evreleri arasında Kaspaz-1, IL-18 ve IL-1 β düzeylerinin farklılaşıp farklılaşmadığı araştırmıştır. Ancak tükürükteki Kaspaz-1 düzeylerinin için; gruplar arası anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Tükürük örneklerindeki Kaspaz-1 konsantrasyonunun, periodontal hastalığın varlığını veya şiddetini tespit etmede ölçümünü etkisiz hale getirdiğini bildirmişlerdir. Mevcut çalışmayla uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da dişeti oluğu sıvısında Kaspaz-1 düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Smad3, Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β) süper ailesine ait önemli bir transkripsiyon faktörü olup, immün yanıtların modülasyonu, fibrozis, doku rejenerasyonu ve enflamasyonun düzenlenmesi gibi pek çok biyolojik süreçte merkezi rol oynamaktadır (Lan, 2011). Smad3, yalnızca fibrotik yanıtları değil, aynı zamanda proenflamatuvar süreçleri de kontrol eden çift yönlü bir düzenleyici olarak işlev görmektedir (Bonniaud ve ark., 2005).

TGF- β 1 aracılığıyla fosforile edilen Smad3, nükleusa transloke olarak hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemekte ve bu yolla hücrel davranışları yönlendirmektedir (Meng ve ark., 2015). Smad3'ün yalnızca TGF- β 1 üzerinden değil, immün baskılayıcı bir sitokin olan IL-37 ile etkileşim halinde çalıştığı da son yıllarda yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (Nold ve ark., 2010; M. Zhao ve ark., 2018).

Wu ve arkadaşları (Wu ve ark., 2022), Smad3'ün proenflamatuvar gen ekspresyonunu baskılayıcı etkisini, çeşitli sitokinler (IL-1 β , TNF- α , MCP-1) üzerinden

göstermiştir. Smad3'ün renal dokularda bu mediatörlerin üretimini düzenlediğini ve enflamasyonla fibrozis arasındaki dengeyi sağladığını ortaya koymuştur.

Benzer şekilde Feinberg ve ark. (Feinberg ve ark., 2004) yaptıkları çalışmada, Smad3'ün Aktivatör Protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktör kompleksi ile etkileşerek Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu baskıladığını ve bu sayede vasküler enflamasyonu kontrol altında tuttuğunu göstermiştir. Bu bulgular, periodontal dokularda da benzer süreçlerin Smad3 aracılığıyla yürütüldüğünü düşündürmektedir.

Smad3 aynı zamanda periodontitisin sistemik etkilerine de aracılık edebilmektedir. Chen ve ark. (Chen ve ark., 2021) yaptıkları hayvan çalışmasında, obez farelerde periodontitisin sistemik etkileri, özellikle böbrek fonksiyonları üzerindeki etkileri TGF- β /Smad yolları üzerinden gerçekleşip gerçekleşmediğini incelemiştir. Obeziteyle indüklenmiş periodontitis modelinde, böbrek dokusunda TGF- β /Smad3 yolunun aktive olduğunu ve bu yolun böbrek hasarına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgu, periodontal enflamasyonun lokal sınırları aşarak sistemik dokuları da etkileyebildiğini ve bu süreçte Smad3'ün önemli bir aracı olduğunu ortaya koymaktadır.

Öte yandan Smad3 yalnızca baskılayıcı değil, aynı zamanda rejeneratif süreçlerde de aktiftir. Prameswari ve ark. (Prameswari ve ark., 2022) ortodontik diş hareketi modelinde Smad3'ün integrin ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ekspresyonuyla birlikte arttığını ve bu artışın hücresel yeniden şekillenmeyi desteklediğini bildirmiştir. Tezimizde Derece B evresinde gözlenen Smad3 artışı, yalnızca enflamasyonun kontrol altına alınması değil; aynı zamanda periodontal dokunun yeniden yapılanmasına yönelik bir yanıt olarak da değerlendirilebilir.

Epitel dokuda da Smad3'ün özgül işlevleri olduğu bildirilmiştir. Nakayama ve ark. (Nakayama ve ark., 2019) *P. gingivalis* LPS stimülasyonuna yanıt olarak Smad3'ün transkripsiyon faktörleriyle etkileşerek Amelotin geninin ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. Amelotin, başlangıçta sadece diş minesi oluşumu (özellikle matürasyon fazı) ile ilişkili olduğu düşünülen bir protein iken, son dönem çalışmalarda epitel dokularda da önemli immünolojik ve yapısal roller üstlendiği gösterilmiştir. Bu da Smad3'ün periodontitisin epitel düzeydeki moleküler patogenezinde doğrudan rol alabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Ek olarak, Smad3'ün yalnızca doğrudan gen ekspresyonu üzerinden değil, epigenetik düzenleyiciler aracılığıyla da immün regülasyonda görev aldığı ve bu yönüyle hem koruyucu hem de patojenik etkiler gösterebildiği vurgulanmaktadır (Lan, 2011). Bu çok yönlü etkileri göz önüne alındığında, Smad3 yalnızca periodontal hastalıkların patogenezinde değil, aynı zamanda sistemik enflamatuvar hastalıkların biyolojik alt yapısında da önemli bir düzenleyici molekül olarak değerlendirilmektedir.

Literatürde, Smad3'ün hem iltihabı artıran hem de iltihabı baskılayan süreçlerde görev aldığı ve genellikle enflamasyon ile birlikte arttığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2021; Feinberg ve ark., 2004; Nakayama ve ark., 2019; Prameswari ve ark., 2022; Wu ve ark., 2021). Ancak bizim çalışmamızda DOS'ta ölçülen Smad3 düzeyleri, Derece B grubunda artarken Derece C grubunda azalmış ve sadece bu iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$). Bu durum, bazı çalışmalarda bildirilen hastalık ilerledikçe Smad3'ün sürekli artması bulgusu ile uyuşmamaktadır. Bu farkın birkaç nedeni olabilir. İlk olarak, bizim çalışmamızda Smad3'ü doku içinde değil, ekstraselüler bir sıvı olan DOS'ta ölçtük. DOS'taki Smad3, hücre içinde aktif olarak çalışan formu

değil, iltihap sırasında hücrelerden salınan veya doku yıkımıyla açığa çıkan miktarı yansıtır olabilir. İkinci olarak, hastalığın evresi Smad3 düzeylerini etkileyebilir. Derece B'deki artış, iltihabı kontrol altına almak ve dokuyu onarmak için verilen aktif bir yanıt olabilir. Buna karşılık, Derece C'deki düşüş, uzun süreli hastalıkta bağışıklık hücrelerinin tükenmesi, bağışıklık sisteminin tepki vermemeye başlaması (immün tolerans) veya proteaz enzimlerinin Smad3'ü parçalayarak miktarını azaltmasıyla ilişkili olabilir. Üçüncü olarak, kullandığımız ELISA yöntemi, aktif Smad3 ile toplam Smad3'ü ayırt edemez. Bu da bulgular arasındaki farklılığı açıklayabilir. Son olarak, örnekleme yapılan bölgeler, DOS hacmindeki bireysel farklılıklar, aktif ve inaktif ceplerin aynı gruba dahil edilmesi de sonuçları etkilemiş olabilir.

Tüm bu nedenler, bizim çalışmamızda Derece B grubunda Smad3 düzeylerinin artması, enflamasyonu sınırlamaya yönelik aktif bir savunma mekanizmasını yansıtır olabilir. Buna karşılık Derece C grubu Smad3 düzeyindeki düşüş, bu düzenleyici sistemin işlevsizleştiğine işaret etmektedir (Charles A Dinarello ve ark., 2016; Pan ve ark., 2020).

Çalışmamızda, Smad3 düzeyleri ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca, literatürde Smad3 düzeyleri ile KAS arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, tezimizde elde edilen bulgular, Smad3'ün periodontitisin immün-patogenezinde çok yönlü bir rol oynadığını; enflamasyonun kontrolü, doku yeniden yapılanması ve IL-37 ile oluşturduğu kompleks aracılığıyla antienflamatuvar sinyallerin iletilmesinde merkezi bir molekül olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda Smad3,

ilerleyen dönemlerde hem lokal hem de sistemik enflamatuvar durumların tedavisinde hedeflenebilecek potansiyel bir biyomolekül olarak değerlendirilebilir.

Periodontal hastalıkların patogeneğinde enflamasyonun doku yıkımı ve immün yanıt üzerindeki etkileri uzun süredir bilinmektedir. Bu süreçte yer alan molekülerden biri olan reseptör olmayan protein tirozin fosfataz 1 (PTPN1), başta metabolik düzenleme olmak üzere immün sinyalleme, enflamatuvar yanıt ve doku homeostazı gibi pek çok biyolojik sürecin regülasyonunda rol oynamaktadır (Read & Wilson, 2024).

Nold ve ark. (Nold ve ark., 2010) da IL-37'nin hücre içi düzeyde doğrudan sinyal iletim yollarını baskılayarak doğal bağışıklığı güçlü şekilde inhibe ettiğini ve IL-1, IL-6, TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığını bildirmiştir. Bu bulgular ışığında, IL-37'nin enflamatuvar sinyalleri kontrol altına alırken PTPN1 ile özellikle NF- κ B yolları üzerinden dolaylı ama tamamlayıcı bir etkileşim içinde olabileceği düşünülmektedir (Luo ve ark., 2017; Nold ve ark., 2010).

Perez-Quintero ve ark. (Perez-Quintero ve ark., 2024), PTPN1'in T hücre aktivitesini ve sitokin üretimini baskılayarak immün homeostazda negatif düzenleyici rol oynadığını bildirmiştir. Saban ve ark. (Saban ve ark., 2007) ise, proteinaz-aktive reseptörler (PAR'lar) üzerinden başlatılan enflamatuvar yanıtların hücresel düzeyde nasıl düzenlendiğini incelemiştir. Proteinaz-aktive reseptörlerin (PAR) stimülasyonu sonrası PTPN1 ekspresyonunun artarak enflamatuvar sinyallemede hem baskılayıcı hem de sürdürücü bir rol üstlendiğini göstermiştir.

PTPN1 düzeyleri ile KAS arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,037$; $r=0,284$). Bu bulgu, PTPN ailesine ait moleküllerin periodontal

dokulardaki doku yıkım sürecinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Literatürde de benzer şekilde, bazı PTPN üyelerinin enflamatuvar sinyal yollarını düzenleyerek doku hasarını etkileyebileceği belirtilmiştir (Ana Figueiredo ve ark., 2020; Luo ve ark., 2017).

Jiang ve ark. (L. Jiang ve ark., 2022), hiperglisemik koşullar altında ETS1 (proto-onkogen 1) aracılığıyla artan PTPN1 ekspresyonunun NF- κ B aktivasyonunu tetikleyerek endotel enflamasyonunu şiddetlendirdiğini bildirmiştir. Zabolotny ve ark. (J. M. Zabolotny ve ark., 2008) ise sistemik enflamasyonun PTPN1 ekspresyonunu artırdığını ve insülin duyarlılığını bozduğunu göstermiştir. Bu durum, TNF- α gibi sitokinlerin etkili olduğu periodontitis olgularında PTPN1 ekspresyonunun artabileceğine işaret etmektedir.

Figueiredo ve ark. (A. Figueiredo ve ark., 2020) PTPN1'in immün sistem düzenleyiciliği aynı zamanda doku yıkımı ve rejenerasyon süreçlerinde de değerlendirilmiştir. PTPN1'in NF- κ B aracılı enflamasyonu artırdığını ve makrofaj fenotipini değiştirerek diyabetik hastalarda kronik yara iyileşmesini geciktirdiğini bildirmiştir.

Bazı araştırmacılar PTPN1 eksikliğin sonuçlarına odaklanmıştır. Berdnikovs ve ark. (Berdnikovs ve ark., 2012), PTPN1 eksikliğin lökosit infiltrasyonunu artırdığını ve enflamatuvar yanıtı şiddetlendirdiğini göstermiştir. Kim ve ark. (Kim ve ark., 2022) tarafından bildirilen PTPN1 eksikliğin osteoklastogenez ve enflamasyona bağlı kemik kaybını baskıladığı bulgusu, PTPN1'in periodontal kemik rezorpsiyonuna katkısını da gündeme getirmektedir. Zifkos ve ark. (Zifkos ve ark., 2024) endotelial PTPN1 eksikliğin VWF (von Willebrand faktör) ekzositozunu artırarak

tromboenflamasyonu ve NF- κ B aktivasyonunu tetiklediğini göstermiştir. Bu durum, PTPN1'in sadece dokular düzeyinde değil, aynı zamanda damar düzeyinde de enflamatuvar mikroçevreyi şekillendiren bir immünomodülatör olduğuna işaret etmektedir. Periodontitis, sürekli bakteri uyarısına maruz kalan lokal ve kronik bir enflamasyon tablosu olup, PTPN1 burada doğrudan gingival mikroçevre, bakteri ürünleri ve cep epiteli üzerinden şekillenen yanıtları etkilemektedir. Buna karşın sistemik hastalık modellerinde PTPN1 genellikle dolaşım, karaciğer, barsak ya da damar endotelinde ve daha çok akut enflamasyon koşullarında değerlendirilmiştir. Dolayısıyla, çalışmamızda PTPN1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması, sistemik hastalık modellerinde bildirilen sonuçlarla tam olarak uyumlu olmamakla birlikte, periodontitisin kendine özgü lokal ve kronik doğası ile yöntemsel farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

PTPN1'in sistemik ve epigenetik regülasyonu da periodontitisin kompleks doğasını anlamada önemlidir. PTPN1 geninin promotör bölgesindeki polimorfizmlerin fonksiyonel etkileri ve Tip 2 diyabet (T2DM) ile ilişkilerinin araştırıldığı çalışmada Meshkani ve ark. (Meshkani ve ark., 2007), PTPN1 ekspresyonunun bireyler arası genetik farklılıklardan etkilendiğini ve bunun enflamasyonla ilişkili hastalıklara yatkınlığı artırabileceğini göstermiştir. Bir diğer çalışmada, PTPN1'nin yaşlanma sürecindeki obeziteye bağlı enflamasyon ve insülin direnci gelişimindeki rolü incelenmiştir. Garcia-Ruiz ve ark. (García-Ruiz ve ark., 2019), yaşlanmayla birlikte artan PTPN1 aktivitesinin periferik insülin direncini ve enflamasyonu şiddetlendirdiğini ortaya koymuştur.

Son olarak, Tang ve ark. (Tang ve ark., 2022), PTPN1'in yalnızca hücre içi sinyal yollarıyla değil, epigenetik ve post-transkripsiyonel yollarla da düzenlendiğini göstermiştir. Bu düzenleyici mekanizmalar, periodontal dokularda PTPN1'in enflamasyon yanıtlarını farklı bireylerde farklı şekilde kontrol etmesini açıklayabilir. Ayrıca, PTPN1'in immün yanıtlar ve doku homeostazı üzerindeki düzenleyici rolü, periodontitis gibi kronik enflamatuvar hastalıklarla da doğrudan ilişkilidir.

Çalışmamızda sağlıklı bireyler ile periodontitisli bireyler arasında PTPN1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, PTPN1 ekspresyonunun arttığını bildiren diyabet (Ana Figueiredo ve ark., 2020), hiperglisemi (Lili Jiang ve ark., 2022) veya sistemik enflamasyon (Janice M Zabolotny ve ark., 2008) modellerinden farklılık göstermektedir. Bu farklılığın birkaç olası nedeni olabilir. Öncelikle, periodontitisin patogeneğinde enflamatuvar süreçler sistemik hastalıklardaki kadar yaygın ve uzun süreli olmayabilir; bu durum, PTPN1 ekspresyonundaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasını engellemiş olabilir. Diğer bir neden, PTPN1'i modüle eden moleküler mekanizmalar (ör. NF- κ B, PAR sinyalleme, epigenetik değişiklikler) farklı hastalık modellerinde farklı şekilde aktive olmaktadır. Örneğin, hiperglisemiye bağlı endotelial disfonksiyon (Lili Jiang ve ark., 2022) veya kronik yara iyileşmesindeki makrofaj fenotip değişiklikleri (Ana Figueiredo ve ark., 2020) periodontal dokudaki enflamatuvar mikroçevreden önemli ölçüde farklıdır. Son olarak, genetik polimorfizmler (Meshkani ve ark., 2007) ve bireyler arası immün yanıt farklılıkları, periodontitisli olgularda PTPN1 düzeylerinin değişkenliğini artırarak gruplar arası farkın anlamlı çıkmamasına katkıda bulunmuş olabilir.

Nükleer faktör kappa-B (NF- κ B), hücresel stres, enfeksiyon, enflamasyon ve immün yanıt gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alan evrimsel olarak korunmuş bir transkripsiyon faktörüdür. NF- κ B ailesi; p50, p52, RelA (p65), RelB ve c-Rel olmak üzere beş alt birimden oluşur ve bu proteinler homodimer veya heterodimer şeklinde DNA üzerindeki κ B bölgelerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler (Chen ve ark., 2024). Genellikle inaktif halde sitoplazmada I κ B proteinine bağlı olarak bulunan NF- κ B, periodontitis gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda, patojenlere ait lipopolisakkaritler (LPS) gibi uyarıcılarla aktive olduğunda Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla I κ B'nin yıkımı sonucu nükleusa transloke olur ve birçok proenflamatuvar sitokinin transkripsiyonunu başlatır (Lawrence, 2009; Mooney & Sahingur, 2021; Zhao ve ark., 2017).

NF- κ B aktivasyonu, başta IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler olmak üzere birçok immün medyatörün üretimini artırarak enflamatuvar sürecin başlatılmasında ve sürdürülmesinde temel rol oynar (X. Sun ve ark., 2021).

Aynı zamanda apoptoz, hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, anjiyogenez ve doku yenilenmesi gibi birçok biyolojik fonksiyonu da düzenleyerek hücre içi homeostazın sağlanmasında görev alır. Ancak bu çok yönlü yapısına rağmen, aşırı veya kontrolsüz NF- κ B aktivasyonu kronik enflamatuvar hastalıkların ve doku yıkımının gelişiminde önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle NF- κ B, yalnızca bir enflamatuvar aktivite göstergesi değil; aynı zamanda periodontal hastalık gibi kronik enflamasyonla seyreden patolojilerin hem biyobelirteci hem de terapötik hedefi olarak değerlendirilmektedir (Charles A Dinarello ve ark., 2016).

Çalışmamızda, NF- κ B düzeylerinin Derece B (11,00 ng/mL) ve Derece C (11,04 ng/mL) periodontitis gruplarında sağlıklı gruba (10,54 ng/mL) göre artış göstermesine rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, IL-37–Smad3 ekseninin aktif olabileceğini ve enflamatuvar sürecin belirli düzeyde kontrol altında tutulduğunu düşündürmektedir (Zhangci Su & Xiaoan Tao, 2021).

Chen ve ark. (Chen ve ark., 2024) yaptığı çalışmada, periodontal enflamasyonda NF- κ B'nin merkezi rolünü ortaya koymuştur. Çalışmada, periodontal patojenlerin lipopolisakkarit (LPS) aracılığıyla NF- κ B'yi aktive ettiği ve bunun sonucunda IL-1 β , IL-6, TNF- α ve RANKL gibi sitokinlerin artarak bağ dokusu yıkımı ve kemik rezorpsiyonuna yol açtığı belirtilmiştir. Bu bulgular, NF- κ B'nin periodontitisin kronikleşmesi ve doku hasarının ilerlemesinde kritik bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. Sun ve ark. (Xiaoyu Sun ve ark., 2021) ise NF- κ B'nin M1 makrofaj polarizasyonunu yönlendirerek enflamasyonu artırdığını belirtmiş, bu da immün hücre dengesizliklerinin biyolojik etkilerinin istatistiksel farklılıklardan bağımsız olarak gelişebileceğini göstermiştir.

Benzer şekilde Huang ve arkadaşlarının (Huang ve ark., 2016), çalışmasında, prediyabetin periodontal enflamasyonu şiddetlendirdiği ve bu etkinin temel mekanizmalarından birinin NF- κ B aktivasyonu olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada prediyabetik bireylerde TLR2/4 aracılığıyla aktive olan NF- κ B p65'in periodontal enflamasyonu şiddetlendirdiğini bildirmişlerdir.

Vardar-Şengül ve ark. (Vardar-Sengul ve ark., 2009), IL-1 β stimülasyonu altında insan gingival fibroblastlarının (HGF) gen ekspresyon profili değerlendirilmiş ve NF- κ B'nin bu hücrelerdeki merkezi düzenleyici rolü araştırılmıştır. Buna göre, NF-

κ B'nin gingival fibroblastların enflamasyona karşı adaptif stabilitesinde merkezi rol oynadığını ortaya koymuştur.

Diğer bir çalışmada, Mooney ve Sahingur (Mooney & Sahingur, 2021), A20 (Tümör Nekroz Faktörü Alfa ile İndüklenen Protein 3) proteininin NF- κ B'yi ubikuitinasyon yoluyla negatif regüle ettiğini ve bu mekanizmanın enflamatuvar yanıtın aşırı aktivasyonunu önleyebileceğini bildirmiştir. Ayrıca IL-37'nin NF- κ B üzerindeki baskılayıcı etkisi de dikkate değerdir; Dinarello ve ark. (C. A. Dinarello ve ark., 2016), IL-37'nin Smad3 ile kompleks oluşturarak NF- κ B ve diğer proenflamatuvar yolları baskıladığını göstermiştir. Bu durum, çalışmamızda NF- κ B düzeylerinin artmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasını IL-37 gibi antienflamatuvar mediatörlerin etkisiyle açıklayabilmektedir.

Hu ve ark. (Hu ve ark., 2023) tarafından yapılan çalışmada ise gingival mezenkimal kök hücrelerden türeyen eksozomların NF- κ B p65 translokasyonunu inhibe ettiği ve enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu da periodontal mikroçevrede NF- κ B'yi hedef alan dışsal immünomodülatör mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Aoki ve ark. (Aoki ve ark., 2023), non-kanonik NF- κ B yolunun da enflamatuvar süreçlerde aktif olabileceğini belirtmiş, bu yolun inhibitörlerle baskılanmasının kemik kaybını azalttığını göstermiştir. Bu da yalnızca klasik (kanonik) yol değil, alternatif yolların da tezimizin bulgularıyla ilişkilendirilebileceğini göstermektedir.

Son olarak; Arabacı ve ark. (T. Arabacı ve ark., 2010), kronik periodontitisli bireylerde NF- κ B aktivasyonu ile KAS arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu

bildirmiştir. Ancak bu çalışmada, NF- κ B düzeyleri ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık, kullanılan örnekleme yöntemleri, biyolojik materyalin türü, hasta popülasyonunun özellikleri ve NF- κ B ölçümünde kullanılan teknikler arasındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Arabacı ve ark. (Taner Arabacı ve ark., 2010) kronik periodontitisli bireylerin dişeti dokularında NF- κ B (p50/p65) aktivasyonunu immünohistokimyasal boyama ile değerlendirmiştir. Bu yaklaşım, NF- κ B'nin hücresel lokalizasyonunu (sitoplazma/nükleus) ve pozitif hücre yoğunluğunu doğrudan görüntüleyerek, enflamatuvar sürecin dokusal düzeydeki varlığını yüksek duyarlılıkla ortaya koymuştur. Araştırmacılar, ileri periodontitis olgularında NF- κ B'nin p50 ve p65 alt birimlerinde anlamlı farklılık tespit etmiş ve bu bulguları klinik periodontal parametrelerle güçlü korelasyon içinde bulmuştur. Çalışmamızda ise örnek materyali olarak DOS kullanılmış ve NF- κ B düzeyleri ELISA yöntemi ile kantitatif olarak ölçülmüştür. DOS örnekleri, periodontal dokulardaki enflamatuvar sürecin protein düzeyinde yansımaları sağlarsa, immünohistokimya gibi hücresel lokalizasyonu ve nükleer translokasyonu doğrudan gösterme kapasitesine sahip değildir. Bu nedenle, Arabacı ve ark.'nın (Taner Arabacı ve ark., 2010) yönteminin yüksek duyarlılık avantajına karşın, bizim çalışmamızın yöntemi daha az invaziv olması ve klinik pratikte uygulanabilirliği ile öne çıkmaktadır. Ancak, çalışmamızda elde edilen NF- κ B düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, kullanılan biyolojik örnek türü ve yöntemsel farklılıkların sonuçlara etkisini göstermekte; periodontal enflamasyonda NF- κ B'nin rolünü netleştirmek için farklı biyolojik örnekler ve daha hedefe yönelik ölçüm tekniklerinin birlikte kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Bütün bu veriler ışığında, NF- κ B'nin hücresel düzeydeki aktivitesinin, yalnızca sistemik protein düzeyleriyle değil, hücre içi lokalizasyon, nükleer aktivite ve yolağın tipine göre değerlendirildiğinde çok daha geniş bir etki spektrumuna sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Araştırmamızda şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları ile benzer sonuçlar bulunduğu gibi farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Bu sonuç, hastaları seçerken hastalıkların DOS örneği topladığımız sırada aktif ya da pasif dönemde olduklarını bilmememizden kaynaklanmış olabilir.

Literatürde bu beş biyobelirteci (IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1 ve NF- κ B) birlikte ele alan, özellikle dişeti oluğu sıvısı örnekleri üzerinden değerlendiren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, enflamasyonun farklı aşamalarında görev alan özgün molekülleri bir arada inceleyerek, periodontitisin immünopatogeneze dair bütüncül bir bakış açısı sunması açısından literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, periodontitisin dinamik ve çok katmanlı bir immünolojik süreç olduğu, yalnızca belirli biyobelirteçlerin kantitatif düzeyleriyle değil, aynı zamanda hücresel düzeydeki biyolojik aktivite, yolak etkileşimleri ve baskılayıcı mekanizmaların durumuyla da şekillendiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, periodontal hastalıkların tanı, izlem ve tedavi süreçlerinde immünolojik belirteçlerin daha bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ VE LİMİTASYONLAR

Çalışmamızda sağlıklı, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C bireylerin dişeti oluğu sıvısındaki IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1 ve NF-κB seviyelerinin karşılaştırılması, bu biyobelirteçlerin hastalığın ilerleme hızı ile ilişkilerinin değerlendirilmesi ve klinik periodontal indeksler ile laboratuvar verileri arasındaki olası korelasyonların belirlenmesi amaçlanmıştır. Sunmuş olduğumuz çalışmada sonuç olarak;

1. IL-37 düzeyleri, gruplar arasında anlamlı fark göstermemekle birlikte, periodontitis gruplarında sağlıklı gruba kıyasla azalma eğilimindedir. Bu azalma, hastalığın ilerleme hızı ile ters orantılı olup Derece C grubunda en düşük düzeyler saptanmıştır.
2. Kaspaz-1 düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemekle birlikte, Derece B grubunda diğer gruplara göre daha yüksek seviyeler gözlenmiş ve bu durum enflamasyonun aktif fazı ile ilişkilendirilebilecek bir eğilim olarak değerlendirilmiştir.
3. Smad3 düzeyleri açısından sadece Derece B ve Derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur; bu da Smad3'ün enflamatuvar düzenleyici etkisinin hastalığın ilerleyen evrelerinde değişebileceğini düşündürmektedir.
4. PTPN1 düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, periodontitis gruplarında sağlıklı gruba kıyasla artış eğilimindedir.
5. PTPN1 düzeyleri ile klinik ataçman seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, PTPN1'in periodontal doku yıkımıyla ilişkili immün-modülatör süreçlerde rol oynayabileceğini göstermektedir.

6. NF- κ B düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, periodontitis gruplarında sağlıklı gruba kıyasla artış eğilimindedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bulgular, bu kısıtlamalar gözönüne alınarak yorumlanmalıdır:

1. Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil olan bireylerin uzun süreli takibi yapılmamıştır.
2. Çalışma kesitsel bir yapıya sahip olduğundan, protein düzeylerindeki değişimlerin nedensel ilişkisini kurmak mümkün olmamıştır. Nedensellik değerlendirmesi için prospektif ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Bu çalışmada DOS örnekleri kullanılmıştır. DOS serum benzeri bir sıvı olduğu için enflamasyonun gerçek şiddetini yansıtmayabilir. Dişeti biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalar daha doğru sonuçlar verebilir.
4. Bu çalışmada ELISA yöntemi kullanılmıştır. Western blot ya da immünohistokimya gibi doğrudan protein seviyesini ölçen yöntemler daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.
5. Çalışmada değerlendirilen birey sayısı sınırlı olduğundan, elde edilen sonuçların genellenebilirliği kısıtlıdır. Daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar, elde edilen bulguların doğruluğunu ve tutarlılığını artıracaktır.
6. Katılımcılar sistemik olarak sağlıklı bireyler arasından seçilmiş olsa da, bireylerin diyet, stres düzeyi, hormonal durum gibi enflamasyonu etkileyebilecek bireysel faktörleri tam olarak kontrol altına alınamamıştır.

7. Çalışma yalnızca IL-37, Kaspaz-1, Smad3, PTPN1 ve NF- κ B proteinlerine odaklanmıştır. Diğer enflamatuvar ve antienflamatuvar medyatörlerin dahil edilmemesi, periodontal immün yanıtın daha geniş spektrumda değerlendirilmesini sınırlamıştır.



7. KAYNAKÇA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2007). Cellular and molecular immunology 6th edition.
- Akdis, M. (2010). Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127, e1.
- Al-Rawee, R. Y., & Abdalfattah, M. M. (2020). Anatomy respect in implant dentistry. assortment, location, clinical importance. *Journal of Dental Problems and Solutions*, 7(2), 068-078.
- Allam, G., Gaber, A. M., Othman, S. I., & Abdel-Moneim, A. (2020). The potential role of interleukin-37 in infectious diseases: role of IL-37 in HIV-1, viral myocarditis, HCV, HBV, tuberculosis, leprosy, pneumonia, listeria, aspergillosis, candidiasis, and eumycetoma infection. *International reviews of immunology*, 39(1), 3-10.
- Alonso, A., Sasin, J., Bottini, N., Friedberg, I., Friedberg, I., Osterman, A., Godzik, A., Hunter, T., Dixon, J., & Mustelin, T. (2004). Protein tyrosine phosphatases in the human genome. *Cell*, 117(6), 699-711.
- Aoki, T., Hiura, F., Li, A., Yang, N., Takakura-Hino, N., Mukai, S., Matsuda, M., Nishimura, F., & Jimi, E. (2023). Inhibition of non-canonical NF-κB signaling suppresses periodontal inflammation and bone loss. *Front Immunol*, 14, 1179007. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1179007>
- Arabaci, T., Cicek, Y., Canakci, V., Canakci, C. F., Ozgoz, M., Albayrak, M., & Keles, O. N. (2010). Immunohistochemical and Stereologic Analysis of NF-κB Activation in Chronic Periodontitis. *Eur J Dent*, 4(4), 454-461.
- Arabaci, T., Cicek, Y., Canakci, V., Canakci, C. F., Ozgoz, M., Albayrak, M., & Keles, O. N. (2010). Immunohistochemical and stereologic analysis of NF-κB activation in chronic periodontitis. *European Journal of Dentistry*, 4(4), 454.
- Aral, K., Berdeli, E., Aral, C. A., Berdeli, A., & Atan, M. (2017). Effects of bodybuilding and protein supplements in saliva, gingival crevicular fluid, and serum. *Journal of Oral Science*, 59(1), 121-130.
- Armitage, G. C. (2004). The complete periodontal examination. *Periodontology 2000*, 34(1), 22-33.
- 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.
- Bartold, P. M., Marshall, R., & Haynes, D. (2005). Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *Journal of periodontology*, 76, 2066-2074.
- Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1).
- Beertsen, W., McCulloch, C. A., & Sodek, J. (1997). The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontology 2000*, 13(1), 20-40.
- Berdnikovs, S., Pavlov, V. I., Abdala-Valencia, H., McCary, C. A., Klumpp, D. J., Tremblay, M. L., & Cook-Mills, J. M. (2012). PTP1B deficiency exacerbates inflammation and accelerates leukocyte trafficking in vivo. *J Immunol*, 188(2), 874-884. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004108>

- Bibi, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., & Shrivastava, D. (2021). Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*, 26(5), 1208.
- Biet, F., Loch, C., & Kremer, L. (2002). Immunoregulatory functions of interleukin 18 and its role in defense against bacterial pathogens. *J Mol Med (Berl)*, 80(3), 147-162. <https://doi.org/10.1007/s00109-001-0307-1>
- Bonniaud, P., Margetts, P. J., Ask, K., Flanders, K., Gauldie, J., & Kolb, M. (2005). TGF-beta and Smad3 signaling link inflammation to chronic fibrogenesis. *J Immunol*, 175(8), 5390-5395. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.5390>
- Boraschi, D., Italiani, P., Weil, S., & Martin, M. U. (2018). The family of the interleukin-1 receptors. *Immunological reviews*, 281(1), 197-232.
- Boraschi, D., Lucchesi, D., Hainzl, S., Leitner, M., Maier, E., Mangelberger, D., Oostingh, G. J., Pfaller, T., Pixner, C., & Posselt, G. (2011). IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *European cytokine network*, 22(3), 127-147.
- Bulau, A.-M., Nold, M. F., Li, S., Nold-Petry, C. A., Fink, M., Mansell, A., Schwerd, T., Hong, J., Rubartelli, A., & Dinarello, C. A. (2014). Role of caspase-1 in nuclear translocation of IL-37, release of the cytokine, and IL-37 inhibition of innate immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(7), 2650-2655.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., 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. In (Vol. 89, pp. S1-S8): Wiley Online Library.
- Cavalli, G., & Dinarello, C. A. (2018). Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunological reviews*, 281(1), 179-190.
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 64(1), 57-80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
- 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(1).
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., & Goldstein, M. (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, S74-S84.
- Chen, B., Huang, K., Ye, L., Li, Y., Zhang, J., Zhang, J., Fan, X., Liu, X., Li, L., Sun, J., Du, J., & Huang, Z. (2015). Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity. *J Transl Med*, 13, 36. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0394-3>
- Chen, P., Chen, X., Chu, H., Xia, W., Zou, X., Wang, D., & Rong, M. (2021). Periodontitis regulates renal impairment in obese mice via TGF- β /Smad pathway. *American Journal of Translational Research*, 13(11), 12523.

- Chen, Z., Lang, G., Xu, X., Liang, X., Han, Y., & Han, Y. (2024). The role of NF-kappaB in the inflammatory processes related to dental caries, pulpitis, apical periodontitis, and periodontitis-a narrative review. *PeerJ*, 12, e17953. <https://doi.org/10.7717/peerj.17953>
- Collison, L. W., Workman, C. J., Kuo, T. T., Boyd, K., Wang, Y., Vignali, K. M., Cross, R., Sehy, D., Blumberg, R. S., & Vignali, D. A. (2007). The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 450(7169), 566-569. <https://doi.org/10.1038/nature06306>
- Derynck, R., & Zhang, Y. E. (2003). Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling. *Nature*, 425(6958), 577-584.
- Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*, 37(S1), S34-S45.
- Dinarello, C. A., Nold-Petry, C., Nold, M., Fujita, M., Li, S., Kim, S., & Bufler, P. (2016). Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *Eur J Immunol*, 46(5), 1067-1081. <https://doi.org/10.1002/eji.201545828>
- Dinarello, C. A., Nold-Petry, C., Nold, M., Fujita, M., Li, S., Kim, S., & Bufler, P. (2016). Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *European journal of immunology*, 46(5), 1067-1081.
- Dunn, E., Sims, J. E., Nicklin, M. J., & O'Neill, L. A. (2001). Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family. *Trends in immunology*, 22(10), 533-536.
- Dutzan, N. (2017). Th17 Cells in Gingival Immunity and Their Key Role in Periodontitis Pathogenesis.
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., & Genco, R. J. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*, 91(10), 914-920.
- Feinberg, M. W., Shimizu, K., Lebedeva, M., Haspel, R., Takayama, K., Chen, Z., Frederick, J. P., Wang, X.-F., Simon, D. I., & Libby, P. (2004). Essential role for Smad3 in regulating MCP-1 expression and vascular inflammation. *Circulation research*, 94(5), 601-608.
- Figueiredo, A., Leal, E. C., & Carvalho, E. (2020). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibition as a potential therapeutic target for chronic wounds in diabetes. *Pharmacological Research*, 159, 104977.
- Figueiredo, A., Leal, E. C., & Carvalho, E. (2020). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibition as a potential therapeutic target for chronic wounds in diabetes. *Pharmacol Res*, 159, 104977. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104977>
- Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(Suppl_1), S4-S9.
- Gaffen, S., & Hajishengallis, G. (2008). A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research*, 87(9), 817-828.
- Galic, S., Hauser, C., Kahn, B. B., Haj, F. G., Neel, B. G., Tonks, N. K., & Tiganis, T. (2005). Coordinated regulation of insulin signaling by the protein tyrosine phosphatases PTP1B and TCPTP. *Molecular and cellular biology*, 25(2), 819-829.

- García-Ruiz, I., Blanes Ruiz, N., Rada, P., Pardo, V., Ruiz, L., Blas-García, A., Valdecantos, M. P., Grau Sanz, M., Solís Herruzo, J. A., & Valverde Á, M. (2019). Protein tyrosine phosphatase 1b deficiency protects against hepatic fibrosis by modulating nadph oxidases. *Redox Biol*, 26, 101263. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101263>
- Garlet, G. (2010). Critical Reviews in Oral Biology & Medicine: Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *Journal of Dental Research*, 89(12).
- Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2023). Periodontal disease. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Genco, R. J., & Slots, J. (1984). Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res*, 63(3), 441-451. <https://doi.org/10.1177/00220345840630031601>
- Ghosh, S., & Hayden, M. S. (2008). New regulators of NF-κB in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 8(11), 837-848.
- Görgün, E. P., Toker, H., & Poyraz, Ö. (2021). Effect of Non-surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid Interleukin-1beta and Interleukin-37 in Different Periodontal Diseases. *Meandros Medical And Dental Journal*, 22(Special Issue of Dentistry), 110-118.
- Graves, D., Li, J., & Cochran, D. (2011). Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *Journal of Dental Research*, 90(2), 143-153.
- 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.
- Grimsby, S., Jaensson, H., Dubrovskaya, A., Lomnytska, M., Hellman, U., & Souchelnytskyi, S. (2004). Proteomics-based identification of proteins interacting with Smad3: SREBP-2 forms a complex with Smad3 and inhibits its transcriptional activity. *FEBS letters*, 577(1-2), 93-100.
- Gu, M., Jin, Y., Gao, X., Xia, W., Xu, T., & Pan, S. (2023). Novel insights into IL-37: an anti-inflammatory cytokine with emerging roles in anti-cancer process. *Frontiers in Immunology*, 14, 1278521.
- Gupta, G. (2012). Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator-I: Host derived enzymes and tissue breakdown products. *Journal of medicine and life*, 5(4), 390.
- Gümüş, P., & Buduneli, N. (2013). Diabetes mellitus and periodontitis: signs of a bidirectional relationship. *European Medical Journal*, 1, 30-36.
- Günday, S., Topcu, A. O., Ercan, E., & Yamalik, N. (2014). Analysis of daytime variations in gingival crevicular fluid: a circadian periodicity? *Journal of periodontology*, 85(3), e47-e56.
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*, 21(7), 426-440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- Hassan, Z. M., & Akram, H. M. (2025). Salivary Biomarkers of Inflammasome Activation in Unstable Periodontitis: A Case–Control Study. *European Journal of Dentistry*.
- He, Y., Hara, H., & Núñez, G. (2016). Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends in biochemical sciences*, 41(12), 1012-1021.

- Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian dental journal*, 54, S11-S26.
- Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S28-S43.
- Hsu, Y.-L., Hung, J.-Y., Tsai, E.-M., Wu, C.-Y., Ho, Y.-W., Jian, S.-F., Yen, M.-C., Chang, W.-A., Hou, M.-F., & Kuo, P.-L. (2015). Benzyl butyl phthalate increases the chemoresistance to doxorubicin/cyclophosphamide by increasing breast cancer-associated dendritic cell-derived CXCL1/GRO α and S100A8/A9. *Oncology Reports*, 34(6), 2889-2900.
- Hu, Y., Wang, Z., Fan, C., Gao, P., Wang, W., Xie, Y., & Xu, Q. (2023). Human gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes cross-regulate the Wnt/ β -catenin and NF- κ B signalling pathways in the periodontal inflammation microenvironment. *J Clin Periodontol*, 50(6), 796-806.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13798>
- Huang, Y., Guo, W., Zeng, J., Chen, G., Sun, W., Zhang, X., & Tian, W. (2016). Prediabetes Enhances Periodontal Inflammation Consistent With Activation of Toll-Like Receptor-Mediated Nuclear Factor- κ B Pathway in Rats. *Journal of periodontology*, 87(5), e64-e74.
- Isaza-Guzmán, D. M., Medina-Piedrahíta, V. M., Gutiérrez-Henao, C., & Tobón-Arroyave, S. I. (2017). Salivary levels of NLRP3 inflammasome-related proteins as potential biomarkers of periodontal clinical status. *Journal of periodontology*, 88(12), 1329-1338.
- Jiang, L., Liang, J., Wang, T., Meng, F., & Duan, W. (2022). ETS proto-oncogene 1 modulates PTP1B expression to participate in high glucose-mediated endothelial inflammation. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 54(4), 565-573.
<https://doi.org/10.3724/abbs.2022021>
- Jiang, L., Liang, J., Wang, T., Meng, F., & Duan, W. (2022). ETS proto-oncogene 1 modulates PTP1B expression to participate in high glucose-mediated endothelial inflammation: Ets1 modulates PTP1B expression to participate in inflammation. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 54(4), 565.
- Jing, L., Kim, S., Sun, L., Wang, L., Mildner, E., Divaris, K., Jiao, Y., & Offenbacher, S. (2019). IL-37- and IL-35/IL-37-Producing Plasma Cells in Chronic Periodontitis. *J Dent Res*, 98(7), 813-821. <https://doi.org/10.1177/0022034519847443>
- Jing, L., Kim, S., Sun, L., Wang, L., Mildner, E., Divaris, K., Jiao, Y., & Offenbacher, S. (2019). IL-37-and IL-35/IL-37-producing plasma cells in chronic periodontitis. *Journal of Dental Research*, 98(7), 813-821.
- Karin, M., & Ben-Neriah, Y. (2000). Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annual review of immunology*, 18(1), 621-663.
- Ketabi, A., Friese, H., & Weber, H. (2017). A comparison of IL-1 β , E2 (PGE2), PAI-2 and TNF- α levels in gingival crevicular fluid (GCF) and peri-implant crevicular fluid (PICF) from groups of patients with healthy teeth, healthy implants, periodontitis and peri-implantitis. *Dentistry*, 7(8), 445.
- Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A., & Batayha, W. Q. (2006). Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications*, 20(1), 59-68.

- Khurshid, Z., Mali, M., Naseem, M., Najeeb, S., & Zafar, M. S. (2017). Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *Dentistry journal*, 5(1), 12.
- Kim, H. J., Ryu, K. Y., Kim, Y. G., Kim, M. O., Lee, J. H., Song, M. K., Youn, Y. J., Pokhrel, N. K., Kim, S. H., Kim, J. Y., Jung, H. J., Kim, W. S., Hong, C. W., Kim, H. H., & Lee, Y. (2022). Myeloid-Specific PTP1B Deficiency Attenuates Inflammation-Induced and Ovariectomy-Induced Bone Loss in Mice by Inhibiting Osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res*, 37(3), 505-514. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4478>
- Kim, N.-H., Kim, H.-K., Lee, J.-H., Jo, S.-I., Won, H.-M., Lee, G.-S., Lee, H.-S., Nam, K.-W., Kim, W.-J., & Han, M.-D. (2020). Juglone suppresses LPS-induced inflammatory responses and NLRP3 activation in macrophages. *Molecules*, 25(13), 3104.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-14.
- Kornman, K. S. (1999). Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clinical infectious diseases*, 28(3), 520-526.
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14(1), 33-53.
- Kumar, S., Hanning, C. R., Brigham-Burke, M. R., Rieman, D. J., Lehr, R., Khandekar, S., Kirkpatrick, R. B., Scott, G. F., Lee, J. C., & Lynch, F. J. (2002). Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN- γ production. *Cytokine*, 18(2), 61-71.
- Lan, H. Y. (2011). Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation. *Int J Biol Sci*, 7(7), 1056-1067. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.1056>
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of periodontology*, 89, S9-S16.
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. John Wiley & Sons.
- Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 1(6), a001651.
- Leavy, O. (2014). Expanding TReg cell numbers in vivo. *Nature Reviews Immunology*, 14(10), 648-648.
- Li, J., Peng, S., Yan, Y., Yan, S., Cao, X., Li, Y., Zhu, L., & Xu, J. (2023). IL-37 counteracts inflammatory injury in the temporomandibular joint via the intracellular pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1250216.
- Li, L., Li, J., Li, S., Chen, H., Wu, Y., & Qiu, Y. (2023). IL-37 alleviates alveolar bone resorption and inflammatory response through the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in male mice with periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 147, 105629.
- Li, S., Amo-Aparicio, J., Neff, C. P., Tengesdal, I. W., Azam, T., Palmer, B. E., López-Vales, R., Bufler, P., & Dinarello, C. A. (2019). Role for nuclear interleukin-37 in the suppression of innate immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(10), 4456-4461.
- Li, X., Yan, B., Du, J., Xu, S., Liu, L., Pan, C., Kang, X., & Zhu, S. (2022). Recent Advances in Progresses and Prospects of IL-37 in Central Nervous System Diseases. *Brain Sci*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/brainsci12060723>

- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S.-C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2(1), 1-9.
- Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *The Journal of periodontology*, 36(3), 177-187.
- Luo, C., Shu, Y., Luo, J., Liu, D., Huang, D. S., Han, Y., Chen, C., Li, Y. C., Zou, J. M., Qin, J., Wang, Y., Li, D., Wang, S. S., Zhang, G. M., Chen, J., & Feng, Z. H. (2017). Intracellular IL-37b interacts with Smad3 to suppress multiple signaling pathways and the metastatic phenotype of tumor cells. *Oncogene*, 36(20), 2889-2899. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.444>
- Mahmood, A. A., & Abbas, R. F. (2023). Association between Caspase-1, TNF- α Salivary Level and Their Diagnostic Potential to Discriminate Periodontitis from Healthy Control. *Oral Health Prev Dent*, 21, 61-68. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b3904349>
- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., & Garlanda, C. (2019a). IL-1 and related cytokines in innate and adaptive immunity in health and disease. *Immunity*, 50(4), 778.
- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., & Garlanda, C. (2019b). Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, 50(4), 778-795.
- Marchesan, J. T. (2020). Inflammasomes as contributors to periodontal disease. *Journal of periodontology*, 91, S6-S11.
- Mariotti, A. (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of periodontology*, 4(1), 7-17.
- Massagué, J. (2012). TGF β signalling in context. *Nature reviews Molecular cell biology*, 13(10), 616-630.
- McCurdy, S., Yap, J., Irei, J., Lozano, J., & Boisvert, W. A. (2022). IL-37-a putative therapeutic agent in cardiovascular diseases. *Qjm*, 115(11), 719-725. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab011>
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
- Meng, X. M., Tang, P. M., Li, J., & Lan, H. Y. (2015). TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*, 6, 82. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00082>
- Meshkani, R., Taghikhani, M., Al-Kateb, H., Larijani, B., Khatami, S., Sidiropoulos, G. K., Hegele, R. A., & Adeli, K. (2007). Polymorphisms within the protein tyrosine phosphatase 1B (PTPN1) gene promoter: functional characterization and association with type 2 diabetes and related metabolic traits. *Clinical Chemistry*, 53(9), 1585-1592.
- Mooney, E. C., & Sahingur, S. E. (2021). The Ubiquitin System and A20: Implications in Health and Disease. *J Dent Res*, 100(1), 10-20. <https://doi.org/10.1177/0022034520949486>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S17-S27.
- Na, T. (1998). Caspases: enemies within. *Science*, 281, 1312-1316.
- Nakayama, Y., Kobayashi, R., Iwai, Y., Noda, K., Yamazaki, M., Kurita-Ochiai, T., Yoshimura, A., Ganss, B., & Ogata, Y. (2019). C/EBP β and YY 1 bind and interact

- with Smad3 to modulate lipopolysaccharide-induced amelotin gene transcription in mouse gingival epithelial cells. *FEBS Open Bio*, 9(2), 276-290.
- Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, 140(6), 871-882.
- Newman, M. G., Dragan, I., Elangovan, S., & Karan, A. K. (2021). *Newman and Carranza's essentials of clinical periodontology: an integrated study companion*. Elsevier.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2011). *Carranza's clinical periodontology*. Elsevier health sciences.
- Nold, M. F., Nold-Petry, C. A., Zepp, J. A., Palmer, B. E., Bufler, P., & Dinarello, C. A. (2010). IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nature immunology*, 11(11), 1014-1022.
- Nold-Petry, C. A., Lo, C. Y., Rudloff, I., Elgass, K. D., Li, S., Gantier, M. P., Lotz-Havla, A. S., Gersting, S. W., Cho, S. X., & Lao, J. C. (2015). IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction. *Nature immunology*, 16(4), 354-365.
- Omenes Bello, R., Chin, V. K., Abd Rachman Isnadi, M. F., Abd Majid, R., Atmadini Abdullah, M., Lee, T. Y., Amiruddin Zakaria, Z., Hussain, M. K., & Basir, R. (2018). The role, involvement and function (s) of interleukin-35 and interleukin-37 in disease pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1149.
- Özçaka, Ö., Alpöz, E., Nalbantsoy, A., Karabulut, G., & Kabasakal, Y. (2018). Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology*, 89(8), 959-965.
- Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9-11.
- Pahwa, R., Goyal, A., Bansal, P., & Jialal, I. (2021). Chronic inflammation. StatPearls [Internet]. *Asian J. Pharm. Life Sci.*, 2231, 4423.
- 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, Y., Wen, X., Hao, D., Wang, Y., Wang, L., He, G., & Jiang, X. (2020). The role of IL-37 in skin and connective tissue diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 122, 109705.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., & Graziani, F. (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, S173-S182.
- Park, S. Y., Ahn, S., Lee, J. T., Yun, P. Y., Lee, Y. J., Lee, J. Y., Song, Y. W., Chang, Y. S., & Lee, H. J. (2017). Periodontal inflamed surface area as a novel numerical variable describing periodontal conditions. *J Periodontal Implant Sci*, 47(5), 328-338. <https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.5.328>
- Perez-Quintero, L. A., Abidin, B. M., & Tremblay, M. L. (2024). Immunotherapeutic implications of negative regulation by protein tyrosine phosphatases in T cells: the emerging cases of PTP1B and TCPTP. *Front Med (Lausanne)*, 11, 1364778. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1364778>

- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 366(9499), 1809-1820. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67728-8)
- Pontoriero, R., Lindhe, J., Nyman, S., Karring, T., Rosenberg, E., & Sanavi, F. (1989). Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in mandibular molars: A clinical study of degree III involvements. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(3), 170-174.
- Prameswari, N., Brahmanta, A., & Sucahyo, B. (2022). SMAD 3, integrin and VEGF expression in a periodontal ligament during orthodontic tooth movement induced by hyperbaric oxygen therapy and *Stichopus hermanii*. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 141-151.
- Quirk, S., & Agrawal, D. K. (2014). Immunobiology of IL-37: mechanism of action and clinical perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*, 10(12), 1703-1709. <https://doi.org/10.1586/1744666x.2014.971014>
- Read, N. E., & Wilson, H. M. (2024). Recent Developments in the Role of Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) as a Regulator of Immune Cell Signalling in Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 25(13). <https://doi.org/10.3390/ijms25137207>
- Rocha, F. R. G., Delitto, A. E., de Souza, J. A. C., González-Maldonado, L. A., Wallet, S. M., & Rossa Junior, C. (2020). Relevance of caspase-1 and Nlrp3 inflammasome on inflammatory bone resorption in a murine model of periodontitis. *Scientific reports*, 10(1), 7823.
- Saban, R., D'Andrea, M. R., Andrade-Gordon, P., Derian, C. K., Dozmorov, I., Ihnat, M. A., Hurst, R. E., Simpson, C., & Saban, M. R. (2007). Regulatory network of inflammation downstream of proteinase-activated receptors. *BMC Physiol*, 7, 3. <https://doi.org/10.1186/1472-6793-7-3>
- Sağlam, M., Köseoğlu, S., Savran, L., Pekbağriyanik, T., Sağlam, G., & Sütçü, R. (2015). Levels of interleukin-37 in gingival crevicular fluid, saliva, or plasma in periodontal disease. *J Periodontal Res*, 50(5), 614-621. <https://doi.org/10.1111/jre.12241>
- Sağlam, M., Köseoğlu, S., Savran, L., Pekbağriyanik, T., Sağlam, G., & Sütçü, R. (2015). Levels of interleukin-37 in gingival crevicular fluid, saliva, or plasma in periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 50(5), 614-621.
- Savage, A., Eaton, K. A., Moles, D. R., & Needleman, I. (2009). A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(6), 458-467.
- Sawant, D. V., Hamilton, K., & Vignali, D. A. (2015). Interleukin-35: expanding its job profile. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 35(7), 499-512.
- Schmid-Schönbein, G. W. (2006). Analysis of inflammation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 8(1), 93-151.
- Schou, S., Holmstrup, P., & Kornman, K. S. (1993). Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis: a review of the literature. *J Periodontol*, 64(6), 497-508. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.6.497>
- Schroder, K., Hertzog, P. J., Ravasi, T., & Hume, D. A. (2004). Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leucocyte Biology*, 75(2), 163-189.

- Schroder, K., & Tschopp, J. (2010). The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 821-832.
- Schroeder, H. (1993). Human cellular mixed stratified cementum: a tissue with alternating layers of acellular extrinsic-and cellular intrinsic fiber cementum. *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin= Revue Mensuelle Suisse D'odontostomatologie= Rivista Mensile Svizzera di Odontologia e Stomatologia*, 103(5), 550-560.
- Sharma, S., Kulk, N., Nold, M. F., Gräf, R., Kim, S.-H., Reinhardt, D., Dinarello, C. A., & Bufler, P. (2008). The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines. *The Journal of Immunology*, 180(8), 5477-5482.
- Silness, J., & Löe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135.
- Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R., Hernandez, M., & Gamonal, J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*, 23(3), 329-355.
- Smithrithee, R., Niyonsaba, F., Kiatsurayanon, C., Ushio, H., Ikeda, S., Okumura, K., & Ogawa, H. (2015). Human β -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes. *Journal of dermatological science*, 77(1), 46-53.
- Su, Z., & Tao, X. (2021). Current understanding of IL-37 in human health and disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 696605.
- Su, Z., & Tao, X. (2021). Current Understanding of IL-37 in Human Health and Disease. *Front Immunol*, 12, 696605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.696605>
- Subbarao, K. C., Nattuthurai, G. S., Sundararajan, S. K., Sujith, I., Joseph, J., & Syedshah, Y. P. (2019). Gingival crevicular fluid: an overview. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, 11(Suppl 2), S135-S139.
- Sun, X., Gao, J., Meng, X., Lu, X., Zhang, L., & Chen, R. (2021). Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling. *Front Immunol*, 12, 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>
- Sun, X., Gao, J., Meng, X., Lu, X., Zhang, L., & Chen, R. (2021). Polarized macrophages in periodontitis: characteristics, function, and molecular signaling. *Frontiers in immunology*, 12, 763334.
- Talmac, A. C., Calisir, M., Eroglu, E. G., & Ertugrul, A. S. (2019). Effects of Er, Cr: YSGG and Diode Lasers on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid IL-1 β and IL-37 Levels in Generalized Aggressive Periodontitis. *Mediators of inflammation*, 2019(1), 2780794.
- Tang, X., Qi, C., Zhou, H., & Liu, Y. (2022). Critical roles of PTPN family members regulated by non-coding RNAs in tumorigenesis and immunotherapy. *Front Oncol*, 12, 972906. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.972906>
- Tiganis, T., & Bennett, A. M. (2007). Protein tyrosine phosphatase function: the substrate perspective. *Biochemical Journal*, 402(1), 1-15.
- Tonetti, M., & Claffey, N. (2005). Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. *Journal of Clinical Periodontology*, 32.

- 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, S159-S172.
- Tonks, N. K. (2006). Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 7(11), 833-846.
- Toy, V. E., Sabanci, A., Dünder, M., Dişli, F., Yildiz, S., & Aral, K. (2025). Vitamin-D Insufficiency Leads to Interleukin-10 Reduction in Peri-Implant Tissues: A Case–Control Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 27(1), e13425.
- Trimarchi, M., Lauritano, D., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Frydas, I., Kritas, S. K., Calvisi, V., & Conti, P. (2022). Mast cell cytokines in acute and chronic gingival tissue inflammation: role of IL-33 and IL-37. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13242.
- Trulsson, M. (2006). Sensory-motor function of human periodontal mechanoreceptors. *Journal of oral rehabilitation*, 33(4), 262-273.
- Vardar-Sengul, S., Arora, S., Baylas, H., & Mercola, D. (2009). Expression profile of human gingival fibroblasts induced by interleukin-1 β reveals central role of nuclear factor-kappa B in stabilizing human gingival fibroblasts during inflammation. *J Periodontol*, 80(5), 833-849.
<https://doi.org/10.1902/jop.2009.080483>
- Wassall, R. R., & Preshaw, P. M. (2016). Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontology 2000*, 70(1), 65-79.
- Wen, S., Deng, F., Li, L., Xu, L., Li, X., & Fan, Q. (2022). VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetes by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(1), 22-33.
- Winkler, S., & Rösen-Wolff, A. (2015). Caspase-1: an integral regulator of innate immunity. *Seminars in immunopathology*,
- Wu, P., Zhou, J., Wu, Y., & Zhao, L. (2021). The emerging role of Interleukin 37 in bone homeostasis and inflammatory bone diseases. *International Immunopharmacology*, 98, 107803.
- Wu, W., Wang, X., Yu, X., & Lan, H.-Y. (2022). Smad3 signatures in renal inflammation and fibrosis. *International journal of biological sciences*, 18(7), 2795.
- Xia, T., Zheng, X. F., Qian, B. H., Fang, H., Wang, J. J., Zhang, L. L., Pang, Y. F., Zhang, J., Wei, X. Q., Xia, Z. F., & Zhao, D. B. (2015). Plasma Interleukin-37 Is Elevated in Patients with Rheumatoid Arthritis: Its Correlation with Disease Activity and Th1/Th2/Th17-Related Cytokines. *Dis Markers*, 2015, 795043.
<https://doi.org/10.1155/2015/795043>
- Yan, X., Xie, B., Wu, G., Hu, J., Wang, D., Cai, X., & Li, J. (2019). Interleukin-37: the effect of anti-inflammatory response in human coronary artery endothelial cells. *Mediators of Inflammation*, 2019(1), 2650590.
- Yang, L., Tao, W., Xie, C., Chen, Q., Zhao, Y., Zhang, L., Xiao, X., Wang, S., & Zheng, X. (2024). Interleukin-37 ameliorates periodontitis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating M1/M2 macrophage polarization. *J Periodontal Res*, 59(1), 128-139.
<https://doi.org/10.1111/jre.13196>

- Yang, L., Tao, W., Xie, C., Chen, Q., Zhao, Y., Zhang, L., Xiao, X., Wang, S., & Zheng, X. (2024). Interleukin-37 ameliorates periodontitis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating M1/M2 macrophage polarization. *Journal of periodontal research*, 59(1), 128-139.
- Ye, L., Ji, L., Wen, Z., Zhou, Y., Hu, D., Li, Y., Yu, T., Chen, B., Zhang, J., & Ding, L. (2014). IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity. *Journal of translational medicine*, 12, 1-8.
- Zabolotny, J. M., Kim, Y.-B., Welsh, L. A., Kershaw, E. E., Neel, B. G., & Kahn, B. B. (2008). Protein-tyrosine phosphatase 1B expression is induced by inflammation in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 283(21), 14230-14241.
- Zabolotny, J. M., Kim, Y. B., Welsh, L. A., Kershaw, E. E., Neel, B. G., & Kahn, B. B. (2008). Protein-tyrosine phosphatase 1B expression is induced by inflammation in vivo. *J Biol Chem*, 283(21), 14230-14241. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800061200>
- Zhao, M., Hu, Y., Jin, J., Yu, Y., Zhang, S., Cao, J., Zhai, Y., Wei, R., Shou, J., Cai, W., Liu, S., Yang, X., Xu, G. T., Yang, J., Corry, D. B., Su, S. B., Liu, X., & Yang, T. (2017). Interleukin 37 promotes angiogenesis through TGF- β signaling. *Sci Rep*, 7(1), 6113. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06124-z>
- Zhao, M., Li, Y., Guo, C., Wang, L., Chu, H., Zhu, F., Li, Y., Wang, X., Wang, Q., & Zhao, W. (2018). IL-37 isoform D downregulates pro-inflammatory cytokines expression in a Smad3-dependent manner. *Cell death & disease*, 9(6), 582.
- Zhao, M., Li, Y., Guo, C., Wang, L., Chu, H., Zhu, F., Li, Y., Wang, X., Wang, Q., Zhao, W., Shi, Y., Chen, W., & Zhang, L. (2018). IL-37 isoform D downregulates pro-inflammatory cytokines expression in a Smad3-dependent manner. *Cell Death Dis*, 9(6), 582. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0664-0>
- Zhou, M., & Graves, D. T. (2022). Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease. *Frontiers in immunology*, 13, 998244.
- Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2016). Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6), 901-910.
- Zifkos, K., Bochenek, M. L., Gogiraju, R., Robert, S., Pedrosa, D., Kiouptsi, K., Moiko, K., Wagner, M., Mahfoud, F., & Poncelet, P. (2024). Endothelial PTP1B deletion promotes VWF exocytosis and venous thromboinflammation. *Circulation Research*, 134(10), e93-e111.