



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIKTA IL-18 VE İLİŞKİLİ MEDIATÖRLERİN
ROLÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Arş. Gör. Ali Buğra YANIK

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

TOKAT- 2025



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIKTA IL-18 ile İLİŞKİLİ MEDIATÖRLERİN
ROLÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Arş. Gör. Ali Buğra YANIK

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

TOKAT- 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN danışmanlığında hazırlamış olduğum “Periodontal Sağlık ve Hastalıkta IL-18 ile İlişkili Mediatorlerin Rolü” adlı diş hekimliği 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. Ali Buğra YANIK

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ADI SOYADI : Arş. Gör. Ali Buğra YANIK

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 28.08.2025

TEZ KONUSU: Periodontal Sağlık Ve Hastalıkta Il-18 İle İlişkili Mediatorlerin Rolü

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)**İmzası**

Başkan: Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE

.....

Üye: Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

.....

Üye: Doç. Dr. Özkan KARATAŞ

.....

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 ve tez sürecim boyunca desteğini daima yanımda hissettiğim klinik ve akademik olarak her türlü bilgi birikimini büyük bir özveriyle benimle paylaşan değerli danışman hocalarım Sayın Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN ve Sayın Doç. Dr. Özkan KARATAŞ’a

Eğitimim süresince gerek akademik alanda gerek diğer alanlarda örnek aldığım, bilgi ve tecrübeleriyle her daim beni aydınlatan, her konuda yardımını esirgemeyen Dekanımız ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE’ye,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden beri klinik ve akademik olarak desteğini esirgemeyen, mesleki açıdan gelişimimde büyük bir emeği olan; bana daima yol gösteren, motive eden ve benim için her zaman rol model olacak olan değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA’ya

Bugünlere gelmemde büyük bir emeği olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme

Uzmanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığımız, birlikte büyüdüğümüz, her zaman bana destek olan eş kıdemlilerim Arş. Gör. Zehra Rabia GÖNEN ve Arş. Gör. Mehmet Raşit BAYSAL’a

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, sevgili çalışma arkadaşlarım Uzm. Dt. Berkay GÜMÜŞ, Uzm. Dt. Okan TURGUT, Arş. Gör. Said KARABULUT Uzm. Dt. Asiye Nur GEYLANİ, Uzm. Dt. Kübra BAŞARAN, Arş. Gör. Aslı BAŞAL, Arş. Gör. Tuğçe YAPIŞOĞLU, Arş. Gör. Ali Fırat BASUTÇU, Arş. Gör. Kıvanç AYDEMİR, Arş. Gör. Tugay ATEŞ, Arş. Gör. Yunus Emre SAKA, Arş. Gör. Furkan AYGÜN, Arş. Gör. Tunahan ATAN, Uzm. Dt. Sevilay KÖSE, Uzm. Dt. Beyza HATİPOĞLU’na

Çalıştığım süre boyunca emekleri, güleryüzleri ve destekleriyle yardımcı olan Hamiyet USUK ve Sedef TAŞKIN'a ve tüm personelimize ayrıca adını buraya yazamadığım üzerimde emeği olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

PERİODONTAL SAĞLIK VE HASTALIKTA IL-18 VE İLİŞKİLİ MEDIATÖRLERİN ROLÜ

İnterlökin-18 (IL-18), pro-enflamatuvar yanıtın önemli düzenleyicilerinden olup, etkilerini IL-18 reseptör alfa (IL-18R α) ve beta (IL-18R β) alt birimleri ile Miyeloid Farklılaşma Birincil Yanıt 88 (MFBY88), Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü ile İlişkili Faktör 6 (TRİF6), Nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) ve Toll/IL-1 reseptörü (TİR) bölgesi gibi sinyal yolak bileşenleri üzerinden göstermektedir. IL-18 sinyal yolağının periodontal hastalık patogenezinde sitokin üretimi, immün hücre aktivasyonu ve doku yıkımı süreçlerinde rol oynadığı bilinmektedir.

Çalışmaya, periodontal sağlıklı kontrol, periodontitis Derece B ve periodontitis Derece C grupları dahil edilmiş olup, her grupta 18'er birey olmak üzere toplam 54 kişi yer almıştır. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinde biyobelirteç düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgulara göre, IL-18R α düzeyleri sağlıklı grupta Derece B'ye kıyasla daha yüksek ($p=0,008$), Derece C'ye kıyasla ise daha düşük bulunmuş ($p=0,018$), ayrıca Derece B düzeyleri Derece C'den düşük saptanmıştır ($p=0,026$). IL-18R β ve TIR düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). MYD88 düzeyleri, periodontal sağlıklı grupta Derece C'ye kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,012$), ancak Derece B ile diğer gruplar arasında fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). TRAF6 seviyeleri periodontal sağlıklı grupta, periodontitis Derece B grubuna ($p=0,016$) ve Derece C grubuna ($p=0,027$) kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Periodontitis Derece B ve Derece C grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Yalnızca TRAF6 ile KAS arasında pozitif, orta düzeyde bir korelasyon belirlenmiştir ($p=0,003$). NF- κ B düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, IL-18, IL-18R α , IL-18R β , MFBY88, TRİF6, NF- κ B, TİR, Klinik Ataçman Seviyesi

ABSTRACT

THE ROLE OF IL-18 AND RELATED MEDIATORS IN PERIODONTAL HEALTH AND DISEASE

Interleukin-18 (IL-18) is one of the key regulators of the pro-inflammatory response and exerts its effects through the α (IL-18R α) and β (IL-18R β) subunits of the IL-18 receptor, as well as via signaling pathway components such as Myeloid Differentiation Primary Response 88 (MYD88), Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 (TRAF6), Nuclear Factor kappa-B (NF- κ B), and the Toll/IL-1 receptor (TIR) domain. The IL-18 signaling pathway is known to play a role in cytokine production, immune cell activation, and tissue destruction processes in the pathogenesis of periodontal diseases.

The study included periodontally healthy controls, periodontitis grade B, and periodontitis grade C groups, with 18 individuals in each group, for a total of 54 participants. Gingival crevicular fluid (GCF) samples were analyzed for biomarker levels using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

According to the results, IL-18R α levels were higher in the healthy group compared with grade B ($p = 0.008$), but lower compared with grade C ($p = 0.018$); in addition, grade B levels were lower than grade C ($p = 0.026$). No significant differences were observed among the groups in terms of IL-18R β and TIR levels ($p > 0.05$). MYD88 levels were significantly higher in the healthy group compared with grade C ($p = 0.012$), whereas no significant differences were found between grade B and the other groups ($p > 0.05$). TRAF6 levels in the healthy group were significantly lower than those in the periodontitis grade B ($p = 0.016$) and grade C ($p = 0.027$) groups, with no statistically significant difference between grade B and grade C ($p > 0.05$). A positive, moderate correlation was detected only between TRAF6 and clinical attachment loss (CAL) ($p = 0.003$). No significant differences were observed among the groups regarding NF- κ B levels ($p > 0.05$).

Keywords: Periodontitis, IL-18, IL-18R α , IL-18R β , MYD88, TRAF6, NF- κ B, TIR, Clinical Attachment Level

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. PERİODONSİYUM.....	4
2.1.1. Dişeti.....	4
2.1.2. Periodontal Ligament (PDL)	5
2.1.3. Sement	6
2.1.4. Alveol Kemigi	6
2.2. PERİODONTAL DOKULARDA SAĞLIK	7
2.3. PERİODONTAL DOKULARDA HASTALIK	8
2.4. PERİODONTAL HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI	9
2.4.1. Gingivitis	10
2.4.2. Periodontitis.....	11
2.5. ENFLAMASYONUN PERİODONTAL HASTALIKTAKİ ROLÜ	16
2.6. IL-18.....	18
2.6.1. IL-18'in Biyosentezi ve Aktivasyonu	20
2.6.2. IL-18'in İmmün Sistem ve Konak Savunması Üzerindeki Rolü.....	21
2.6.3. IL-18'in Periodontal Hastalıktaki Rolü	21
2.6.4. IL-18 ile İlişkili Mediatörler ve Periodontal Hastalıktaki Rolü	23
2.6.5. IL-18 Sinyal İletimi	26
2.7. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS)	28
2.7.1. DOS'un Bileşenleri	29
2.7.2. DOS'un Fizyolojik ve Patofizyolojik Rolü	30
2.8. AMAÇ VE HİPOTEZ	31
3. MATERYAL METOD	32
3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ	32
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI	33
3.3. KLİNİK ÖLÇÜMLER	33
3.3.1. Plak İndeksi (Pİ)	34
3.3.2. Gingival İndeks (Gİ).....	34
3.3.3. Cep Derinliği (CD)	35
3.3.4. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	35
3.4. DİŞETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI	35
3.5. ELISA ANALİZİ.....	36

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR.....	38
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	38
4.2 KLİNİK BULGULAR	38
4.3 ELISA SONUÇLARI.....	40
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	71
7. LİMİTASYONLAR.....	73
8. KAYNAKÇA.....	74



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Periodontal Sağlık ve Periodontitis Durumunda Periodonsiyum (Yucel-Lindberg & Båge, 2013)	9
Şekil 2.2: Periodontal Hastalık Şeması (Chapple et al., 2018).....	11
Şekil 2.3: IL-18 Sinyal İletim Yolağı (Yasuda et al., 2019).....	28
Şekil 2.4: Dişeti Oluğu Sıvısının Sağlıklı Periodontal Dokulardaki Lokalizasyonu (Khurshid et al., 2017).	29
Şekil 4.1: IL-18R α ELISA verilerinin dağılımı.....	41
Şekil 4.2: IL-18R β ELISA verilerinin dağılımı.....	42
Şekil 4.3: TIR ELISA verilerinin dağılımı	42
Şekil 4.4: MYD88 ELISA verilerinin dağılımı	43
Şekil 4.5: TRAF6 ELISA verilerinin dağılımı	43
Şekil 4.6: NF- κ B ELISA verilerinin dağılımı	44

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Periodontitis Evreleri (Tonetti et al., 2018)	14
Tablo 2.2: Periodontitis Derecelendirme (Tonetti et al., 2018).....	16
Tablo 2.3: DOS'un başlıca biyomoleküler bileşenleri ve bu bileşenlerin periodontal süreçlerdeki temel rolleri (Bibi et al., 2021).....	30

Tablo 4. 1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı	38
Tablo 4. 2: Kontrol ve çalışma gruplarında klinik ölçümler	38
Tablo 4. 3: Çalışma gruplarının ELISA verileri	40
Tablo 4. 4: Spearman Korelasyon Analizi verileri	40



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

%: Yüzde

$\leq$: Küçük eşittir

$<$: Küçüktür

$\geq$: Büyük eşittir

$>$: Büyüktür

mg: miligram

ng :Nanogram

L: Litre

ml: mililitre

α : Alfa

β : Beta

KAS: Klinik ataçman seviyesi

KAK: Klinik ataçman kaybı

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

PDL: Periodontal ligament

RKK: Radyografik kemik kaybı

CD: Cep derinliği

IL-18: İnterlökin-18

IL-18R α : İnterlökin-18 Reseptör Alfa

IL-18R β : İnterlökin-18 Reseptör Beta

TIR: Toll/IL-1 reseptör etki bölgesi

MYD88: Miyeloid Farklılaşma Birincil Yanıt 88

TRAF6: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü ile İlişkili Faktör 6

NF- κ B: B hücrelerinde kappa zincir artırıcısına bağlanan nükleer faktör

LPS : Lipopolisakkarit

PAMPs : Patojen ile ilişkili moleküler desenler

TLR : Toll-benzeri reseptör

ROS : Reaktif oksijen türleri

MMP : Matriks metalloproteinaz

IL-1 : İnterlökin-1

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

IL-6 : İnterlökin-6

IL-1 α : İnterlökin-1 alfa

NK : Doğal öldürücü hücre (Natural Killer)

IFN- γ : İnterferon gama

IL-18BP : İnterlökin-18 bağlayıcı protein

DAMPs : Hasar ile ilişkili moleküler desenler

IL-1R : İnterlökin-1 reseptörü

RANKL : Reseptör aktivatörü nükleer faktör kappa-B ligandı

IRAK4 : İnterlökin-1 reseptör ile ilişkili kinaz 4

IRAK1 : İnterlökin-1 reseptör ile ilişkili kinaz 1

TAK1 : TGF-beta ile aktive olan kinaz 1

IKKs : I κ B kinazlar

I κ B: Kappa B inhibitörü

1. GİRİŞ

Periodontal sağlık; enflamatuvar periodontal hastalıkların bulunmadığı, bireyin mevcut veya geçmiş periodontal hastalıkların etkilerinden korunabildiğı bir durumu ifade eder. Klinik olarak bu durum; gingivitis, periodontitis veya diğerk periodontal hastalıkların yokluğu ve geçmişte başarılı bir şekilde tedavi edilmiş periodontal hastalıklarda herhangi bir enflamasyon belirtisinin bulunmaması ile karakterizedir (Chapple ve ark., 2018).

Periodontal hastalıklar, dental plak birikiminin neden olduğu disbiyotik ekolojik değışimlerin konak doku yanıtını tetiklemesiyle ortaya çıkan enflamatuvar durumlardır. Bu hastalıklar, gingivitis ve periodontitis olmak üzere iki ana formda sınıflandırılır (Silva ve ark., 2015).

Gingivitis; dental biyofilm kaynaklı, dişeti kızarıklığı ve ödemi ile karakterize edilen, ataçman kaybının olmadığı lokalize bir enflamatuvar durumdur (Trombelli ve ark., 2004). Genellikle ağrısız seyreden gingivitis, nadiren spontan kanamaya neden olur ve çoğu zaman hafif klinik bulgularla kendini gösterir (Murakami ve ark., 2018).

Buna karşılık, periodontitis; disbiyotik bir biyofilm ile ilişkili, periodontal destek dokuların ilerleyici yıkımıyla karakterize, diş kaybına yol açabilen kronik, multifaktöriyel bir enflamatuvar hastalıktır. Periodontitis sürecinde klinik ataçman kaybı (KAK), periodontal cep oluşumu ve alveol kemiğı yıkımı görölmektedir (Hajishengallis ve ark., 2012).

Bu hastalıkların gelişiminde, konak immün-enflamatuvar yanıtı düzenleyen çok sayıda sitokin ve mediatör etkilidir (Griffen ve ark., 1998). Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayarak immün yanıtı yönlendiren önemli moleküllerdir ve periodontal hastalık patogeneğinde merkezi rol oynamaktadır. Mikroorganizmalara karşı gelişen

bağışıklık yanıtı sırasında salınan bu moleküller, çeşitli biyolojik süreçleri tetikler (Orozco ve ark., 2007).

Pro-enflamatuvar bir sitokin olan İnterlökin 18 (IL-18), başlıca immün hücreler ve bazı epitel hücreleri tarafından üretilir; otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon ve maligniteler gibi birçok patolojik süreçte rol oynayan IL-18; doğal ve edinsel immünitede kritik görevler üstlenmektedir (Nair ve ark., 2016).

Periodontitisli hastalarda, dişeti dokusu ve dişeti oluğu sıvısında (DOS) IL-18 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu, serum IL-18 düzeyinin de benzer şekilde arttığı bildirilmektedir. Ayrıca dişeti biyopsi örneklerindeki IL-18 artışlarının periodontal cep derinliği ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, yüksek IL-18 düzeyleri ile kronik periodontitisin patogenezi arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. (Yoshinaka ve ark., 2014).

IL-18'in periodontal dokulardaki pro-enflamatuvar etkileri, belirli bir sinyal iletim mekanizması aracılığıyla gerçekleşir. Bu sinyal yolunda yer alan İnterlökin-18 reseptör alfa (IL-18R α), İnterlökin-18 reseptör beta (IL-18R β), Toll/İnterlökin-1 reseptör (TIR) bölgesi, Miyeloid Diferansiyasyon Birincil Yanıt 88 (MyD88), Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü İlişkili Faktör 6 (TRAF6) ve Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B); IL-18 aracılı sinyal iletimi ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde görev alan temel mediatörlerdir. Bu moleküller, konak immün yanıtını aktive ederek periodontal dokularda enflamasyonun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Dinarello, 2007).

Bu çalışmanın hipotezi; periodontal dokularda gelişen enflamatuvar yanıtın şiddetinde, IL-18 ve ilişkili mediatörlerin düzeylerinin belirleyici bir rol oynadığıdır. Bu bilgilerin ışığında çalışmanın amacı; periodontal olarak sağlıklı bireyler ile Derece B ve Derece C periodontitis tanısı konmuş hastalardan elde edilen DOS örneklerinde, IL-18

ve ilişkili sinyal iletim mediatörlerine ait biyobelirteçlerin (IL-18R α , IL-18R β , TIR, MyD88, TRAF6, NF- κ B) seviyelerinin ELISA yöntemi ile kantitatif olarak ölçülmesi ve bu düzeylerin periodontal hastalık şiddeti ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONSİYUM

Periodonsiyum, dişleri çevreleyen ve destekleyen bir doku sistemi olarak, dişlerin sabit kalmasını, fonksiyonel yükleri taşımasını ve mekanik hasarlara karşı korunmasını sağlar. Aynı zamanda, dişlerin çevresindeki etkilere adaptasyonunu ve hasar sonrası iyileşmesini destekleyerek, periodontal hastalıkların gelişimini engellemeye yardımcı olur. Bu yapı; dişeti, sement, periodontal ligament (PDL) ve alveol kemiği oluşan bir bütünlük içinde çalışarak, dişlerin sağlıklı bir şekilde fonksiyon görmesini sağlar (Cho veGarant, 2000).

2.1.1. Dişeti

Epitel ve bağ dokusu tabakalarından oluşan dişeti, alveol kemiğini ve dişin kole bölgesini örterek koruyucu bir görev üstlenir. Dişeti, anatomik olarak serbest dişeti, yapışık dişeti ve interdental dişeti olmak üzere üç bölüme ayrılır. Bu bölümlerin fonksiyonel ve histolojik özellikleri, maruz kaldıkları mekanik kuvvetler ve mikrobiyal faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Serbest dişeti, dişeti marjiniinden cep tabanına kadar uzanan, yaklaşık 1 mm genişliğinde bir alan olup, periodontal sond yardımıyla diş yüzeyinden ayrılabilir. Bu alan ile diş arasında kalan boşluk dişeti oluğu olarak adlandırılır. Yapışık dişeti, serbest dişeti çizgisi ile mukogingival sınır arasında yer alırken, interdental dişeti komşu dişlerin arasında bulunur ve keratinize olmayan epitel ile kaplanmıştır. Yapışık dişetinin apikal bölgesi, daha hareketli bir yapı olan alveol mukozaya bağlanır.

Yapışık dişetinin genişliği bireyler arasında ve dişten dişe farklılık göstermekte olup, yaşla birlikte artış eğilimi gösterir. Anterior bölgelerde (üst çene anterior: 3,5-4,5 mm, alt çene anterior: 3,3-3,9 mm) daha geniş olan yapışık dişeti, posterior bölgelere

(üst çene birinci premolar: 1,9 mm, alt çene birinci premolar: 1,8 mm) doğru daralma eğilimindedir. Yapışık dişetin yüzeyi genellikle portakal kabuğu benzeri bir görünüm sergiler ve bu yüzey yapısına ‘stippling’ adı verilir.

Dişeti hem epitel hem de bağ dokusunun özelliklerini içeren bir yapıya sahiptir ve bu özellikler, dişetin koruyucu ve fonksiyonel görevlerini yerine getirmesini sağlar. Epitel tabakası, çok katlı yassı epitelden oluşur ve farklı bölgelerdeki işlevlerine göre yapısal farklılıklar gösterir. Dişeti epitelyumunun ana hücreleri keratinositlerdir ve bu hücreler, epitelin yenilenmesi ile koruyucu özelliklerinin sürdürülmesinde önemli rol oynar (Lang ve Lindhe, 2015).

Dişeti epiteli, üç ana epitel türünden oluşur:

1. Oral gingival epitel: Ağız boşluğuna bakan yüzeyi kaplayan keratinize veya parakeratinize bir epiteldir.
2. Sulkuler epitel: Dişeti oluğunun iç yüzeyini kaplayan, keratinize olmayan yapıdaki epiteldir.
3. Birleşim epiteli: Diş yüzeyine tutunan, keratinize olmayan ince bir epiteldir ve diş-dişeti birleşiminde önemli bir bariyer oluşturur.

Bu epitel türlerinin farklı yapısal özellikleri, dişetin koruma, somatik duyu alma ve enfeksiyonlara karşı savunma gibi işlevlerini destekler (Hassell, 1993).

2.1.2. Periodontal Ligament (PDL)

PDL, diş kök sementi ile çenelerin alveol kemiği arasında yer alan, hizalanmış fibröz bir ağ yapısına sahip dokudur. PDL, dişlerin mekanik stabilitesini sağlamakla birlikte, çiğneme sırasında oluşan yüksek kuvvetlerin yarattığı hasara karşı bir şok emici görevi görür. Ayrıca, dişetiyle birlikte ağız boşluğundan gelen patojenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturur.

PDL'nin sinir ağı, çiğneme sisteminin duyuşal girdilerinin iletilmesinde önemli bir rol oynar. Ancak, periodontitis gibi destekleyici alveol kemiğı ve PDL'nin kaybına neden olan yaygın ve ilerleyici hastalıklar bu fonksiyonları bozabilir. Tedavi edilmediğı takdirde periodontitis, PDL ve çevre dokuların hasarı sonucunda diş kaybıyla sonuçlanabilir (De Jong ve ark., 2017).

2.1.3. Sement

Sement, diş kökünün dentin yapısını kaplayan ince, sert ve mineralize bir bağ dokusudur. PDL aracılığıyla diş alveol kemiğı bağlayarak mekanik stabilite sağlar ve koruyucu bir tabaka oluşturur. Yapısı, inorganik (hidroksiapatit) ve organik (kollajen, proteoglikan) bileşenlerden oluşur. Avasküler olan sement, beslenmesini çevresindeki PDL'den difüzyon yoluyla sağlar. Histolojik olarak sement, hücre içermeyen (asellüler) ve hücre içeren (sellüler) olmak üzere iki tipe ayrılır. Sellüler sement yenilenme kapasitesiyle dikkat çeker. Sement, çiğneme kuvvetlerine dayanıklılık sağlayan bir bariyer oluşturur ve dişlerin ortodontik tedavi sırasında hareketine olanak tanır (Yamamoto ve ark., 2016).

2.1.4. Alveol Kemiğı

Alveol kemiğı; dişleri destekleyen, çevreleyen, dinamik ve mineralize bir bağ dokusudur. Alveol soketi ise, diş köklerini tutar ve PDL aracılığıyla dişlerle bağlantı kurar. Alveol kemiğı sürekli olarak yenilenir ve dişlerin fiziksel hareketlerine uyum sağlar. Çiğneme kuvvetlerini absorbe ederek mekanik stabilite sağlar. Alveol kemik dokusu; mekanik dayanıklılık, elastisite ve biyolojik aktivitenin sürdürölmesini sağlayan üç ana bileşenden oluşur:

- %60 –70 oranında hidroksiapatit kristallerinden oluşan inorganik matriks,
- %20 –30 oranında tip I kollajen ve proteoglikan içeren organik matriks,
- %10 oranında sudan oluşur.

Alveol kemiği, kortikal kemik ve spongioz kemik olmak üzere iki temel kemik tipinden oluşur. Kortikal kemik, histolojik olarak yoğun ve sert bir dış yüzey sunarken; spongioz kemik, trabeküler yapıya sahip, daha gevşek ve süngerimsi bir iç yüzey oluşturur. Bu iki yapı, alveol kemiğinin hem mekanik dayanıklılığını hem de esnekliğini sağlar. Dışın kemik içindeki stabilitesi, PDL'nin bağlandığı demet kemiği (bundle bone) adı verilen özel bir yapı sayesinde sağlanır. Demet kemiği, alveol kemiğinin dişlere en yakın kısmında yer alır ve fonksiyonel kuvvetlerin iletiminde önemli rol oynar. Alveol kemiği; mekanik destek sağlamak, çiğneme kuvvetlerine direnç göstermek, sürekli olarak yenilenmek ve fonksiyonel gereksinimlere göre yeniden şekillenmek gibi temel görevleri yerine getirir (Ramalingam ve ark., 2020).

2.2. PERİODONTAL DOKULARDA SAĞLIK

Periodontal sağlık, periodonsiyumda herhangi bir kayıp ve periodontal enflamasyonun histolojik izlerinin bulunmaması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, periodontal dokuların fizyolojik ve anatomik özellikleri göz önüne alındığında, histolojik açıdan tamamen sağlıklı bir durumun mümkün olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle, periodontal sağlık esasen klinik olarak sağlıklı periodontal dokuları ifade eder ve periodonsiyumun anatomik durumuna bağlı olarak tam veya eksik periodonsiyumda klinik enflamasyonun olmaması anlamına gelir (Chapple ve ark., 2018).

Klinik olarak sağlıklı periodonsiyum hem eksiksiz hem de azalmış periodonsiyum durumlarında gözlemlenebilir. Eksiksiz periodonsiyumda sağlıklı periodontal dokuların başlıca özellikleri şunlardır:

- Ataçman kaybının bulunmaması.
- Sondalamada kanamanın olmaması.
- Sondalama derinliğinin 3 mm'den az olması.

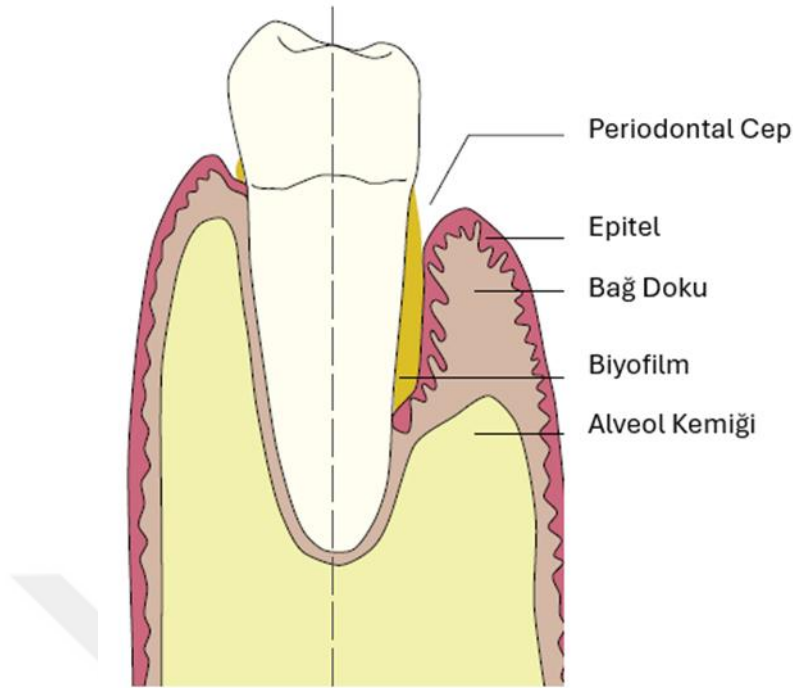
- Ödem, kızarıklık veya süpürasyon gibi enflamasyon belirtilerinin olmaması.

Azalmış periodonsiyumda ise, kemik kaybı ve ataçman kaybı varlığına rağmen eritem, ödem, sondalamada kanama gibi enflamasyon belirtileri ve diğer hasta şikâyetleri gözlenmez. Bu bağlamda, azalmış periodonsiyumda klinik periodontal sağlık durumu, tedavi sonrası stabil bir aşamada olan hastalarda görülebilir (Lang ve Bartold, 2018).

2.3. PERİODONTAL DOKULARDA HASTALIK

Periodontal hastalık, dişleri çevreleyen ve destekleyen periodonsiyum dokularında meydana gelen, esas olarak mikrobiyal dental plağın tetiklediği ve konağın immün-enflamatuvar yanıtı ile şekillenen kronik enfeksiyöz bir durumdur. Bu hastalık, gingivitis gibi yüzeysel ve geri dönüşümlü enflamasyonla başlayabilir; ancak tedavi edilmediğinde, PDL, sement ve alveol kemiği gibi destek dokuların yıkımıyla karakterize edilen periodontitis aşamasına ilerleyerek diş kaybına yol açabilir (Hajishengallis, 2015).

Periodontal hastalıkların etiyolojisi multifaktöriyeldir; mikrobiyal yükün yanı sıra sigara kullanımı, diyabet, genetik yatkınlık ve sistemik enflamatuvar durumlar gibi bireysel risk faktörleri hastalığın seyrini belirgin şekilde etkiler. Günümüzde periodontal hastalıklar, yalnızca ağız sağlığını değil, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve solunum yolu enfeksiyonları gibi sistemik sağlık sorunlarıyla ilişkili olmaları nedeniyle multidisipliner öneme sahiptir (Hajishengallis, 2015).



Şekil 2.1: Periodontal Sağlık ve Periodontitis Durumunda Periodonsiyum
(Yucel-Lindberg veBåge, 2013)

2.4. PERİODONTAL HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

2017 Dünya Çalıştayı'nın sınıflandırma sistemine göre gingival hastalıklar, dişeti dokularında enflamasyonun olduğu ancak periodontal ataçman kaybının veya kemik kaybının gözlenmediği durumları kapsar. İki temel alt başlık bulunur:

- Dental plağa bağlı gingivitis
- Dental plağa bağlı olmayan periodontal hastalık

Dental plağa bağlı gingivitis, periodontal durumun farklı özelliklerine bağlı olarak şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Sağlıklı Periodonsiyumda Gingivitis: Periodontal ataçman kaybı veya kemik kaybı bulunmayan bireylerde gelişen gingivitistir.

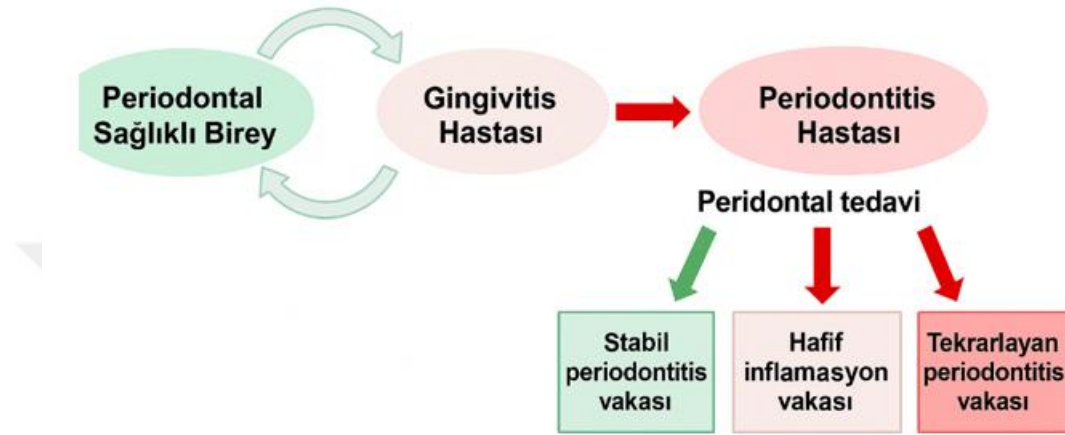
- Periodontitis Olmayan Bir Hastada Azalmış Periodonsiyumda Gingivitis: Periodontal ataçman kaybının dişeti çekilmesi veya kuron boyu uzatma gibi nedenlerle meydana geldiği, ancak periodontitisin bulunmadığı durumlardaki gingivitistir.
- Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilmiş Periodontitis Hastasında Azalmış Periodonsiyumda Gingivitis: Periodontitis tedavisi sonrası stabil bir periodonsiyumda gelişen gingivitistir. Ancak, bu durumda tekrarlayan periodontitis riskinin göz ardı edilemeyeceği unutulmamalıdır (Chapple ve ark., 2018).

2.4.1. Gingivitis

Gingivitis, dişeti dokularında dental plak biyofilminin neden olduğu ve geri dönüşümlü olan enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalıkların başlangıç aşamasını temsil eder ve tedavi edilmediğinde, periodontitis gibi daha ileri seviyede periodontal hastalıklara yol açabilir. Dental plağa bağlı gingivitis, mikrobiyal dental plak ile konağın immün-enflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan, yalnızca dişeti dokusunda sınırlı kalan ve periodontal ataçman dokularına ilerlemeyen enflamatuvar bir lezyon olarak tanımlanır. Bu enflamasyon mukogingival bileşkeyi aşmaz (Rathee veJain, 2023).

Gingivitis, klinik bir tanı olup, dişeti dokularında görülen spesifik belirtilerle karakterizedir. Klinik olarak, dişeti sınırında bıçak sırtı kenarı görünümünün kaybı, papillaların küntleşmesi, sondalamada kanama ve dişetinde ödem gibi belirtiler gözlenir. Hastalar genellikle dişeti kanaması, ağız kokusu, şişmiş ve kırmızı dişetleri gibi semptomlardan şikâyetçidir. Gingivitis teşhisinde radyografler kullanılamaz, çünkü bu enflamasyon yalnızca dişeti dokularında sınırlıdır ve periodontal ataçman kaybı ile ilişkilendirilmez (Chapple ve ark., 2018).

Gingivitisin neden olduğu doku değişiklikleri dental biyofilm etkin bir şekilde uzaklaştırılmaz ve enflamasyon uzun süre devam ederse, ataçman kaybı ve kemik yıkımıyla tanımlanan periodontitis gibi daha ciddi bir hastalığa evrilebilir (Chapple ve ark., 2018).



Şekil 2.2: Periodontal Hastalık Şeması (Chapple ve ark., 2018).

2.4.2. Periodontitis

Periodontitis, dişleri destekleyen dokularda kronik multifaktöriyel enflamatuvar bir hastalıktır ve tedavi edilmediğinde, PDL, sement ve alveol kemiği gibi dokularda geri dönüşü olmayan yıkımlara neden olur. Mikroorganizmaların oluşturduğu dental plak biyofilmi, konağın immün yanıtı ile birleşerek bu hastalığın ana etkenlerini oluşturur (Caton ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

2017 Dünya Çalıştayı'na göre, periodontitis tanısı için standart bir tanım benimsenmesi önerilmektedir. Klinik değerlendirme kapsamında bir hasta, komşu olmayan en az iki dişte interdental KAK tespit edilmesi veya en az iki dişte bukkal ya da oral ataçman kaybının ≥ 3 mm olması ve periodontal cep derinliğinin >3 mm olarak ölçülmesi durumunda periodontitis vakası olarak kabul edilir (Tonetti ve ark., 2018).

Gözlenen KAK aşağıdaki durumlarda söz konusu ise periodontitis teşhisi konulamaz:

- Travmatik Etkenler: Dişeti çekilmesinin travmaya bağlı olarak gelişmesi,
- Diş Çürüğü: Dişin servikal bölgesinde uzanan çürüğün varlığı,
- Üçüncü Molar Diş ile İlişki: İkinci molar dişin distalinde KAK varlığı ve bunun üçüncü büyük azı dişinin malpozisyonu veya çekimi ile ilişkili olması,
- Endodontik Lezyonlar: Endodontik lezyonun marjinal periodonsiyumdan drenajı ile oluşan ataçman kaybı,
- Diş Yapısal Hasarı: Vertikal kök kırığının oluşması (Tonetti ve ark., 2018).

2017 sınıflandırma sistemine göre, periodontitis üç ana kategoride ele alınmaktadır:

Nekrotize Periodontitis: Bu form, dişeti ve periodontal dokularda hızlı yıkıma neden olan, genellikle ağrılı ve enflamasyon ile karakterize olan nekrotize lezyonları kapsar.

Sistemik Hastalıkların Bir Belirtisi Olarak Periodontitis: Diyabet, immün sistem ile ilgili hastalıklar veya diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkan periodontitis vakalarını içerir.

Periodontitis: Eski sınıflandırmada "kronik veya "agresif" olarak adlandırılan hastalık türleri, artık tek bir çatı altında birleştirilmiştir (Caton ve ark., 2018). Periodontitis, yaygınlığı, karmaşıklığı ve şiddetine göre çeşitli evreleme ve derecelendirme sistemleriyle tanımlanır. Evreleme, hastalığın başvuru sırasındaki ciddiyetini ve yönetim karmaşıklığını belirlemeye odaklanır. Bu sistem, dört kategoriye ayrılmıştır (Evre 1'den Evre 4'e kadar) ve şu klinik değişkenler göz önünde bulundurularak yapılır:

- KAK,
- Alveol kemiği kaybının miktarı ve yüzdesi,
- Periodontal cep derinliği,
- Açısal kemik defektlerinin varlığı ve kapsamı,
- Furkasyon tutulumu,
- Diş hareketliliği,
- Periodontitise bağlı diş kaybı.

Bu kriterler, hastalığın şiddetini ve tedavi sürecinin karmaşıklığını tanımlamada önemli bir rehberdir (Caton ve ark., 2018).

Hastalığın evresi belirlenirken başlangıç aşaması, öncelikli olarak KAK ile belirlenmeli, KAK mevcut değilse radyografik kemik kaybı (RKK) kullanılmalıdır. Periodontitise bağlı diş kaybı bilgisi, mevcut olduğunda evre tanımını değiştirebilir ve bu durum, karmaşıklık faktörleri bulunmasa bile geçerlidir. Ancak karmaşıklık faktörleri, evreyi daha yüksek bir seviyeye taşıyabilir. Örneğin, furkasyon II veya III, KAK'dan bağımsız olarak hastalığı evre III veya IV olarak sınıflandırabilir. Evre III ile evre IV arasındaki temel ayrım ise karmaşıklık faktörlerine dayanmaktadır (Papapanou ve ark., 2018).

Evre I periodontitis: Gingivitisten periodontitise geçişin erken aşaması olarak kabul edilir ve ataçman kaybının başlangıç evrelerini temsil eder. Bu aşamadaki hastalar, dişeti enflamasyonu ve biyofilm disbiyozunun devam etmesi sonucu periodontitis geliştirmiştir.

Evre II Periodontitis: Bu evre, periodontitisin dişin destek dokularında neden olduğu karakteristik hasarların dikkatli bir periodontal muayene ile tanımlandığı, yerleşik periodontitisi temsil eder.

Evre III Periodontitis: Bu aşamada, periodontitis periodontal destek dokularda ciddi hasara yol açmıştır ve tedavi edilmezse diş kaybı olabilir. Periodontal yıkım kökün orta kısmına kadar ilerler ve vaka yönetimi derin kemik içi defektler, furkasyon tutulumu ve lokalize kret defektleri gibi karmaşık faktörleri içerir. Buna rağmen çiğneme fonksiyonu genellikle korunur ve ileri düzey rehabilitasyon gerektirmez.

Evre IV Periodontitis: Bu evrede, periodontitis periodontal destek dokularda ciddi kayıplara ve çiğneme fonksiyonunun kaybına neden olabilir. Periodontal yıkım kökün apikal kısmına kadar ilerler ve çoklu diş kaybı, sekonder oklüzal travma, diş hipermobilitesi ve kapanış bozuklukları gibi komplikasyonlar sık görülür. Bu aşamada vaka yönetimi, çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu ve restorasyonunu gerektirir (Tonetti ve ark., 2018).

Tablo 2.1: Periodontitis Evreleri (Tonetti ve ark., 2018)

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

Derecelendirme, periodontitisin ilerleme hızını, hastalıkla ilgili biyolojik özellikleri ve risk faktörlerini değerlendirir. Üç seviye içermektedir:

Derece A: Düşük ilerleme riski,

Derece B: Orta ilerleme riski,

Derece C: Yüksek ilerleme riski.

Derecelendirme yalnızca hastalığın ilerleme hızına değil, aynı zamanda hastanın genel sağlık durumu ve sistemik risk faktörlerine de dayanır. Özellikle sigara kullanımı ve diyabetin metabolik kontrol düzeyi gibi faktörler, tedavi sonuçlarını etkiler ve hastalığın sistemik etkilerinin değerlendirilmesinde belirleyici rol oynar (Caton, Armitage et al., 2018).

Derece, periodontitisin ilerleme hızını değerlendirmek için kullanılan önemli bir göstergedir. Hastalığın ilerleme kanıtları, öncelikli olarak hastanın son 5 yıl içindeki RKK veya KAK verilerinden elde edilir.

Doğrudan kanıt mevcut olduğunda bu bilgiler öncelikli olarak değerlendirilir; ancak doğrudan kanıt yoksa, dolaylı bir tahmin için RKK'nin yaşa oranlanması (RKK/yaş) yöntemi kullanılır.

Klinisyenler başlangıçta hastalığı B sınıfı olarak değerlendirmeli ve spesifik kanıtlara bağlı olarak hastalığı A sınıfı (düşük ilerleme riski) veya C sınıfı (yüksek ilerleme riski) olarak yeniden sınıflandırmalıdır.

Özellikle, periodontitis hastasının hemogloblin A1c (HbA1c) değeri 7'nin üzerinde ise veya günde 10 adet ya da daha fazla sigara tüketiyorsa, hastalık derece C olarak değerlendirilir. Bu derecelendirme sistemi, tedavi planlamasında rehberlik sağlar ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi için bireysel risk faktörlerini dikkate alır (Papapanou ve ark., 2018).

Tablo 2.2: Periodontitis Derecelendirme (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 ve KAK	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda <2mm kayıp	5 yıl sonunda ≥2mm 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
Derece modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmiyor	Günde <10 adet içiyor	Günde ≥10 adet içiyor
		DM	Normal	HbA1C <7.0 olan DM hastası	HbA1C ≥7 olan DM hastası
Periodontitisin sistemik etkisinin riski	Enflamatuvar yük	Yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP)	<1mg/L	1-3mg/L	>3mg/L

2.5. ENFLAMASYONUN PERİODONTAL HASTALIKTAKİ ROLÜ

Enflamasyon, vücudun enfeksiyon, doku hasarı veya zararlı uyaranlara karşı geliştirdiği temel biyolojik yanıttır. Bu süreç, immün sistemin patojenleri ortadan kaldırma ve hasarlı dokuları onarma amacıyla aktive ettiği karmaşık ve kontrollü bir savunma mekanizmasıdır.

Enflamasyon genel olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut enflamasyon, genellikle enfeksiyon ya da travma sonrası ortaya çıkan, kısa süreli ve iyileşmeyle sonlanan bir yanıttır. Buna karşın kronik enflamasyon, uzun süreli immün aktivasyona bağlı olarak gelişir ve kontrolsüz hale geldiğinde doku hasarı ile sistemik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlar. Periodontal hastalıklar da bu sürecin tipik bir örneğidir; kronik enflamasyonun dişleri çevreleyen destek dokularda yıkıma neden olmasıyla karakterizedir (Hunter, 2012).

Bu hastalıklarda, dental plak biyofilmi içerisinde yer alan patojen mikroorganizmalar ile konak bağışıklık yanıtı arasındaki dengenin bozulması önemli bir rol oynar. Süreç ilerledikçe PDL ve alveol kemiği gibi destek dokularda geri dönüşü olmayan yıkımlar meydana gelir (Van Dyke ve ark., 2020).

Periodontal enflamasyonun başlıca tetikleyicileri, dental plakta bulunan gram negatif bakterilere ait lipopolisakkarit (LPS) gibi yapısal bileşenlerdir. Bu moleküller, konak savunma hücreleri tarafından patojene özgü moleküler desenler (PAMPs) olarak tanınır ve Toll-benzeri reseptörler (TLR) ile NOD-benzeri reseptörler (NLR) aracılığıyla algılanarak immün yanıtı başlatır. Bu aktivasyon, pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak enflamatuvar süreci tetikler (Van Dyke ve ark., 2020).

Gingival enflamasyonun erken evresinde damar genişlemesi (vazodilatasyon) ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelir; bu durum ödem, eritem ve sıcaklık artışı gibi klinik bulgularla kendini gösterir. İlk olarak nötrofiller enflamasyon bölgesine göç ederek fagositozla patojenleri ortadan kaldırmaya çalışır. Daha sonra, makrofajlar ile antijen sunma yeteneğine sahip T ve B lenfositler aktive olur. Bu hücreler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi yıkıcı enzimler salgılayarak hem mikroorganizmaların eliminasyonuna hem de çevre dokuların harabiyetine neden olur. Sonuç olarak epitel bütünlüğü bozulur, bakteriler derin dokulara ilerler ve tedavi edilmezse periodontitis gelişebilir (Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

Periodontal enflamasyon sürecinde başta makrofajlar, dendritik hücreler, T-lenfositler ve nötrofiller olmak üzere çeşitli immün hücreler aktif rol oynar. Makrofajlar, periodontal patojenlere yanıt olarak IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinler salgılar. Nötrofiller, ROS ve lizozomal enzimler aracılığıyla patojenleri yok

etmeye çalışırken, T-lenfositler immün yanıtının yönünü belirleyerek pro/anti-enflamatuvar süreçleri düzenler (Hajishengallis, 2015).

Sitokinlerin aşırı üretimi, periodontal bağ dokusunda yıkıma, alveol kemiği kaybına ve osteoklast aktivitesinin artmasına neden olur. Bu sitokinler, hastalığın ilerleyişinde anahtar biyolojik araçlar olarak görev yapar. Pro/anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki denge, periodontal hastalığın şiddetini ve seyrini belirleyen temel faktörlerden biridir (Neurath veKesting, 2024). Periodontal enflamasyonda en çok rol oynayan pro-enflamatuvar sitokinler şunlardır:

IL-1 β : Makrofajlar tarafından salgılanan güçlü bir pro-enflamatuvar sitokindir. Kollajen yıkımını artırır, bağ dokusuna zarar verir ve osteoklast aktivitesini artırır. Böylece kemik rezorpsiyonunu hızlandırır.

TNF- α : Makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilir. Nötrofillerin enflamasyon bölgesine göçünü artırarak savunma yanıtını güçlendirir; aynı zamanda osteoklastları aktive ederek kemik kaybına katkıda bulunur.

IL-6: Hem akut hem de kronik enflamasyon süreçlerinde rol oynar. Akut faz proteinlerinin üretimini artırarak sistemik enflamatuvar yanıtı tetikler ve periodontal dokulardaki enflamasyonu şiddetlendirir.

IL-18: IL-1 ailesine ait bir sitokindir. IL-1 β ve TNF- α üretimini uyararak enflamasyonu artırır. Aynı zamanda NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek enflamatuvar gen ekspresyonunu artırır ve doku yıkımına neden olur (Neurath veKesting, 2024).

2.6. IL-18

IL-18 pro-enflamatuvar bir sitokin olup, immün yanıtın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan IL-1 ailesinin bir üyesidir. IL-1 ailesi, doğuştan gelen immün sistemin önemli enflamatuvar bileşenlerini içeren bir protein ailesidir ve özellikle

enfeksiyonlar, enflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda immün yanıtı aktive eden sinyaller üretir. Bu ailenin en bilinen üyeleri IL-1 α , IL-1 β ve IL-18'dir.

IL-18, doğuştan gelen ve kazanılmış immün sistem bileşenleri arasındaki etkileşimi koordine eden bir düzenleyici moleküldür. En önemli görevlerinden biri, Th1 hücre yanıtlarını güçlendirmek, doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive etmek ve interferon-gamma (IFN- γ) üretimini artırmak suretiyle enfeksiyonlara karşı konak savunmasını desteklemektir.

Th1 hücreleri, CD4⁺ T lenfositlerinden farklılaşan ve hücreyel immün yanıtı destekleyen yardımcı T hücre alt grubudur. IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinleri salgılayarak makrofajları aktive ederler.

NK hücreleri, doğuştan gelen immün sistemin parçası olan, virüsle enfekte ya da tümör hücrelerini tanıyıp yok edebilen lenfoid hücrelerdir.

IFN- γ ise, Th1 ve NK hücreleri tarafından salgılanan, antimikrobiyal savunmayı artıran güçlü bir pro-enflamatuvar sitokindir.

IL-18; başlıca makrofajlar, dendritik hücreler, epitel hücreleri ve diğer enflamatuvar hücreler tarafından sentezlenir. Ancak bu sitokin, doğrudan aktif formda değil, önce pro-IL-18 adı verilen inaktif bir öncü protein olarak üretilir. IL-18'in biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için bu öncü formun inflamazom aktivasyonu sonrası kaspaz-1 enzimi ile proteolitik olarak işlenmesi gerekir. Bu süreç, immün sistemin patojenleri veya doku hasarını tanıdığı durumlarda hızlı ve etkili bir enflamatuvar yanıt başlatmasını sağlar. IL-18'in aktivitesini sınırlayan önemli bir düzenleyici molekül olan IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP), bu sitokinin reseptörlere bağlanmasını engelleyerek aşırı enflamatuvar yanıtları baskılar. Bu denge mekanizması,

özellikle kronik enflamasyonla ilişkili hastalıkların gelişimini önlemek açısından kritiktir (Ihim ve ark., 2022).

2.6.1. IL-18'in Biyosentezi ve Aktivasyonu

IL-18, hücre içinde öncelikle pro-IL-18 adı verilen inaktif bir öncü formda sentezlenir. Bu molekül, sitoplazmada depolanır ve doğrudan biyolojik aktivite göstermez. IL-18'in immün sistem üzerindeki etkilerini gerçekleştirebilmesi için proteolitik olarak işlenerek aktif forma dönüşmesi gerekir. Bu dönüşüm, doğuştan gelen immün yanıtın önemli bir bileşeni olan inflamazom aktivasyonu ile gerçekleştirilir (Yasuda ve ark., 2019).

İnflamazom, hücre içi tehditleri tanıyan sensör proteinler (örneğin NLRP3), adaptör proteinler ve kaspaz-1 enziminden oluşan çok alt birimli bir protein kompleksidir. İnflamazom aktivasyonu, immün hücreler tarafından algılanan PAMPs veya hasarla ilişkili moleküler desenler (DAMPs) gibi uyarılarla tetiklenir. Bu uyarılar, inflamazom komplekslerinin aktive olmasına neden olur. Aktive olan inflamazom, kaspaz-1 enzimini etkinleştirir.

Aktif kaspaz-1, pro-IL-18'i proteolitik olarak işleyerek biyolojik olarak aktif IL-18 formuna dönüştürür. Bu süreç aşağıdaki basamaklardan oluşur:

- Pro-IL-18 sentezi: IL-18, başta makrofajlar olmak üzere çeşitli immün hücreler tarafından sitoplazmada inaktif öncü formda sentezlenir.
- İnflamazom aktivasyonu: PAMPs veya DAMPs tarafından tetiklenen inflamazom kompleksi, kaspaz-1'i aktive eder.
- Proteolitik işleme: Aktif kaspaz-1, pro-IL-18'i keserek biyolojik olarak aktif forma dönüştürür.

- Sitokin salınımı: Aktif IL-18, hücre dışına salınarak hedef reseptörlere bağlanır ve enflamatuvar yanıtı başlatır.

Bu mekanizma sayesinde IL-18 üretimi, hem etkili bir immün yanıt sağlamak hem de aşırı sitokin salınımının neden olabileceği doku hasarını sınırlamak amacıyla sıkı şekilde düzenlenmektedir (Yasuda ve ark., 2019).

2.6.2. IL-18'in İmmün Sistem ve Konak Savunması Üzerindeki Rolü

IL-18, özellikle Th1 hücre yanıtını uyararak ve IFN- γ üretimini artırarak immün sistemin yönlendirilmesinde etkili olan bir pro-enflamatuvar sitokindir. Bu etkileri sayesinde hem doğuştan gelen hem de kazanılmış immün yanıtın şekillenmesinde önemli rol oynar.

IL-12 ile birlikte sinerjik etki göstererek IFN- γ üretimini artırması, makrofaj aktivasyonunu ve patojen eliminasyonunu destekler. Ayrıca, NK hücrelerin aktivasyonu yoluyla erken dönemde antimikrobiyal savunmanın güçlenmesine katkı sağlar.

Ancak IL-18'in bu etkileri her zaman koruyucu nitelikte değildir. Aşırı düzeyde üretildiğinde, immün cevabın kontrolsüz şekilde artmasına bağlı olarak doku hasarı, kronik enflamasyon ve otoimmün süreçler gelişebilir. Bu durum, IL-18'in çift yönlü bir mediatör olduğunu göstermektedir: savunmayı desteklediği kadar, patolojik enflamasyon süreçlerine de zemin hazırlayabilir.

Bu yönüyle IL-18, yalnızca sistemik immün yanıtlar açısından değil, aynı zamanda lokalize enflamatuvar hastalıklar, özellikle de periodontal hastalıklar açısından dikkatle ele alınması gereken bir moleküldür (Yasuda ve ark., 2019).

2.6.3. IL-18'in Periodontal Hastalıktaki Rolü

IL-18, periodontal hastalıkların gelişiminde bağışıklık yanıtının yönünü ve şiddetini belirleyen temel düzenleyici moleküllerden biridir. Sağlıklı bireylerde düşük düzeyde bulunur ve periodontal dokulardaki immün yanıtın dengeli seyretmesine katkı

sağlar. Ancak patojen uyarılarla birlikte IL-18 ekspresyonu belirgin şekilde artar; bu artış, Th1 hücre yanıtının uyarılması, IFN- γ üretiminin artması ve makrofaj ile nötrofil aktivitesinin yükselmesi gibi etkilerle lokal enflamatuvar süreci şiddetlendirir.

IL-18, aynı zamanda Nükleer Faktör Kappa-B Ligandı Reseptör Aktivatörü (RANKL) ekspresyonunu artırarak osteoklast aktivasyonunu teşvik eder. RANKL, osteoklast farklılaşmasını uyararak ve kemik rezorpsiyonunu düzenleyen temel bir yüzey proteinidir. Bu mekanizma aracılığıyla IL-18, yalnızca immün hücreleri değil, periodontal dokuların yapısal bütünlüğünü de doğrudan etkileyerek alveol kemiği kaybına yol açabilir (Wang ve ark., 2019b).

Bazı periodontal patojenler, özellikle *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia*, konak hücreleri IL-18 üretimi yönünde uyararak bu süreci daha da hızlandırabilir. Literatürde, periodontitisli hastaların DOS ve serum örneklerinde IL-18 düzeylerinin yüksek olduğu ve bu düzeylerin hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle IL-18, periodontal yıkımın yalnızca bir sonucu değil, aynı zamanda süreci yönlendiren aktif bir bileşen olarak değerlendirilmektedir.

Ek olarak, IL-18'in MMP'ler aktive ederek kollajen yıkımına katkıda bulunduğu; IL-1 β ve TNF- α gibi diğer pro-enflamatuvar sitokinlerle birlikte sinerji içinde çalıştığı da gösterilmiştir. Bu etkiler, periodontal dokularda hem yumuşak doku hem de kemik düzeyinde destrüksiyona neden olan kronik enflamatuvar çevrenin sürdürülmesinde IL-18'in merkezi rolünü vurgular (Alarcón-Sánchez ve ark., 2024).

Bu çok yönlü etkileriyle IL-18, yalnızca hastalığın patogenezinde değil, aynı zamanda tanı ve tedavi açısından da önemli bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilmektedir. Periodontal tedavi sonrasında IL-18 düzeylerinde gözlenen

azalma, bu sitokinin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. IL-18BP ve anti-IL-18 monoklonal antikolar ise immün yanıtı düzenleyici özellikleri sayesinde, periodontal hastalıklarla ilişkili enflamatuvar süreçlerde terapötik hedefler arasında yer almaktadır (Cebesoy ve ark., 2024).

2.6.4. IL-18 ile İlişkili Mediatörler ve Periodontal Hastalıktaki Rolü

Periodontal hastalıkların patogeneğinde, enflamatuvar yanıtın yönü ve şiddeti, sadece IL-18'in doğrudan etkileriyle değil, aynı zamanda onunla ilişkili sinyal molekülleri ve hücrese reseptörlerin etkileşimiyle şekillenir. IL-18'in immün sistem üzerindeki etkileri, hücre içi sinyal iletim yollarının çeşitli bileşenleri aracılığıyla düzenlenir. IL-18 reseptörleri (IL-18R α ve IL-18R β), TIR bölgesi, MYD88, TRAF6 ve NF- κ B, bu süreçte yer alan temel mediatörler arasında yer alır. Bu moleküller, hem bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu yönlendirmekte hem de periodontal dokularda yıkımı hızlandıran pro-enflamatuvar yanıtları modüle etmektedir (Papathanasiou ve ark., 2020).

IL-18R α , IL-1 reseptör ailesine ait bir transmembran glikoprotein olup, IL-18'in hücre yüzeyindeki ilk bağlayıcı alt birimini oluşturur. IL18R1 geni tarafından kodlanan bu reseptör, IL-18'i spesifik olarak tanır ve bağlanmasının ardından, yardımcı alt birim olan IL-18R β ile heterodimer oluşturur.

IL-18R α , periodontal hastalıklar gibi kronik enflamatuvar durumlarda artmış düzeyde eksprese edilir. Özellikle mononükleer fagositler, dendritik hücreler, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi immün yanıtın anahtar hücrelerinde IL-18R α 'nın ekspresyonundaki artış, IL-18 aracılı enflamatuvar sürecin devamlılığına katkı sağlar.

Bu reseptörün aktivasyonu, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi diğer pro-enflamatuvar mediatörlerin üretiminin artmasıyla ilişkilidir. Bu durum, periodontal dokulardaki enflamatuvar yıkımın ilerlemesine zemin hazırlar. IL-18R α , bu nedenle yalnızca IL-18

sinyalinin başlatıcısı değil, aynı zamanda periodontal hastalık patogenezinde önemli bir düzenleyici unsur olarak değerlendirilir. (Yasuda ve ark., 2019).

IL-18R β , IL-1 reseptör ailesine ait yardımcı bir reseptördür ve IL-18'in biyolojik aktivitesini gerçekleştirebilmesi için IL-18R α ile birlikte bir reseptör kompleksi oluşturması zorunludur. IL-18, yalnızca IL-18R α 'ya bağlandığında hücre içi sinyal iletimi başlatılamaz; bu nedenle IL-18R β 'nın varlığı, sinyal iletiminin başlaması ve immün yanıtın oluşabilmesi için kritik öneme sahiptir. Periodontal hastalıklarda IL-18R β ekspresyonunun artması, IL-18 aracılı pro-enflamatuvar yanıtların etkin şekilde oluşmasını sağlar. Bu süreçte IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimi artarken, RANKL ekspresyonunun da yükselmesiyle birlikte osteoklast aktivasyonu desteklenir. Sonuç olarak, alveol kemiği kaybı hızlanabilir (Yasuda ve ark., 2019).

TIR bölgesi, TLR'ler ve IL-1 reseptör ailesinde yer alan, hücre içi sinyal iletiminde görevli korunmuş bir yapıdır. Bu bölge, mikrobiyal uyarıların tanınmasının ardından enflamatuvar yanıtın başlatılmasında önemli rol oynar.

IL-18, etkilerini gösterebilmek için TIR bölgesi içeren reseptör kompleksleri aracılığıyla hücre içi adaptör proteinlerle etkileşime geçer. Bu etkileşim, pro-enflamatuvar gen ekspresyonunu başlatarak immün hücrelerin aktivasyonunu sağlar.

Periodontal hastalıklarda TIR bölgesinin aşırı aktivasyonu; IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimini artırarak enflamatuvar yanıtı şiddetlendirir. Ayrıca, RANKL ekspresyonunun artmasıyla osteoklast aktivasyonu teşvik edilir ve alveol kemiği kaybı ilerler.(Hans veHans, 2011).

MYD88, TLR ve IL-1 reseptör ailesi üzerinden iletilen sinyallerin hücre içine aktarılmasında görevli anahtar bir adaptör proteindir. Bu protein, immün yanıtın başlatılmasında ve düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar.

Periodontal hastalıkların patogeneğinde MYD88, periodontal patojenlerin tanınmasına aracılık ederek pro-enflamatuvar sinyal yollarını aktive eder. Bu aktivasyon, başta NF- κ B olmak üzere transkripsiyon faktörlerinin uyarılmasıyla IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimini tetikler (Deguine veBarton, 2014).

MYD88'in bu süreçteki etkisi yalnızca immün hücrelerin aktivasyonu sınırlı değildir; aynı zamanda osteoklast farklılaşmasını teşvik eden sinyal yollarını da aktive ederek alveol kemiği rezorpsiyonunu hızlandırır. Bu nedenle MYD88, hem enflamatuvar sürecin sürdürülmesinde hem de periodontal dokulardaki yıkımın ilerlemesinde kritik bir rol üstlenmektedir (Shaik-Dasthagirisahab ve ark., 2013).

TRAF6, hücre içi sinyal iletiminde görev alan önemli bir adaptör moleküldür ve TLR ile IL-1 reseptörlerinden gelen sinyalleri nükleer faktörlere ileterek pro-enflamatuvar gen ekspresyonunu düzenler. NF- κ B sinyal yolunun aktifleşmesinde kritik bir role sahiptir.

Periodontal hastalıklarda TRAF6, iki yönlü bir etki gösterir. Bir yandan bağışıklık hücrelerinden pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak enflamatuvar yanıtı güçlendirirken, diğer yandan RANKL aracılığıyla osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyararak alveol kemiği kaybına katkıda bulunur. Bu çift yönlü etkisi nedeniyle TRAF6, periodontal yıkımın hem immünolojik hem de yapısal bileşenlerini etkileyen merkezi düzenleyici moleküllerden biri olarak değerlendirilmektedir (Huang ve ark., 2023).

NF- κ B, hücresel yaşam, immün yanıt ve enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde görev alan merkezi bir transkripsiyon faktör ailesidir. Bu ailenin en iyi bilinen alt birimleri p50 ve p65'tir. Özellikle p65'in fosforilasyonu ve nükleer translokasyonu, enflamatuvar gen aktivasyonunun temel belirleyicilerindendir.

Periodontal olarak sağlıklı bireylerde veya herhangi bir enflamatuvar uyarı bulunmadığında, NF- κ B sitoplazmada inaktif hâlde bulunur ve NF- κ B İnhibitörü (I κ B) ile kompleks oluşturur. Ancak pro-enflamatuvar sitokinler, bakteriyel toksinler veya oksidatif stres gibi uyarıcıların etkisiyle bu kompleks bozulur; NF- κ B nükleusa geçerek enflamatuvar genlerin ekspresyonunu başlatır (Akgül veGünpınar, 2022).

Periodontal hastalıkların patogeneğinde NF- κ B önemli bir rol oynar. Özellikle periodontal patojenler tarafından üretilen LPS, bu yolağı aktive ederek pro-enflamatuvar sitokinlerin ve MMP'lerin üretimini artırır. Bu moleküller, periodontal dokuların yıkımına doğrudan katkı sağlar. Ayrıca, NF- κ B aktivasyonu, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini teşvik eden RANKL ekspresyonunu artırır. Bu durum, alveol kemiği rezorpsiyonunu sebep olur ve diş kaybı olabilir. (Arabacı ve ark., 2010).

Oksidatif stres de NF- κ B aktivasyonunu artırarak enflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine, aynı zamanda periodontal hastalıkların kronikleşmesine ve doku destrüksiyonunun ilerlemesine zemin hazırlar (Huang ve ark., 2020).

2.6.5. IL-18 Sinyal İletimi

IL-18, pro-enflamatuvar etkilerini çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive ederek gösterir. Bu sinyal iletimi, birçok aracı molekülün koordineli etkileşimiyle gerçekleşir ve özellikle NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla enflamatuvar gen ekspresyonunu artırır. Aşağıda bu sürecin temel basamakları yer almaktadır:

IL-18'in Reseptörle Etkileşimi: IL-18, önce IL-18R α alt birimine bağlanır ve ardından IL-18R β ile birleşerek işlevsel bir reseptör kompleksi oluşturur. Bu kompleks, hücre içi sinyal iletimini başlatan TIR bölgesi aracılığıyla MyD88 adaptör proteininin bağlanmasına olanak tanır.

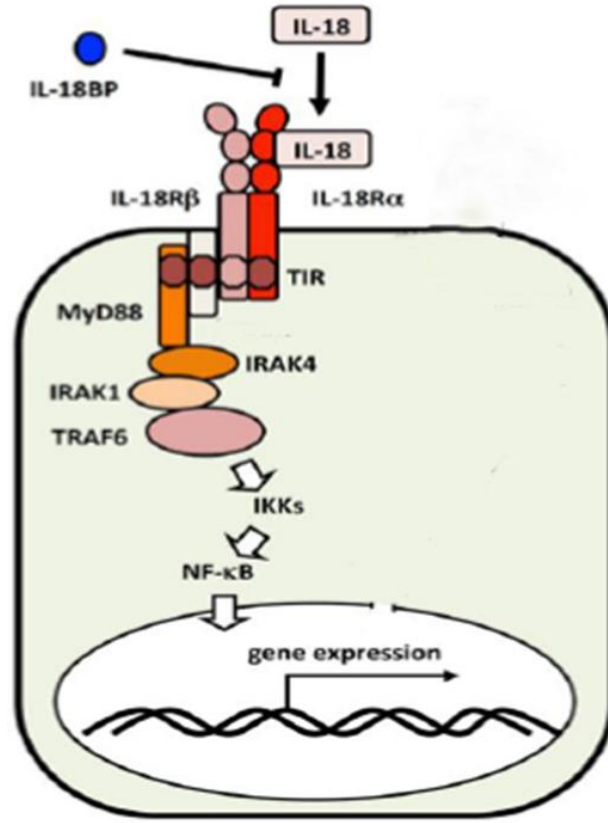
MyD88-IRAK-TRAF6 Yolu: MyD88, sırasıyla IL-1 Reseptör İlişkili Kinaz 4 (IRAK4) ve ardından IL-1 Reseptör İlişkili Kinaz 1 (IRAK1) kinazlarını aktive eder.

IRAK4, IL-1R ve IL-18R sinyallemede görev alan bir kinazdır ve IRAK1'in fosforilasyonundan sorumludur. IRAK1, fosforilasyonla aktive edilen ve TRAF6 proteinini uyarak sinyal iletimini sürdüren bir kinazdır (Pereira veGazzinelli, 2023).

TAK1 ve NF- κ B Aktivasyonu: TRAF6, Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β Aktive Edilmiş Kinaz 1 (TAK1) adlı serin/treonin kinazı aktive eder. TAK1, hücre stres yanıtları ve enflamasyon süreçlerinde görev alır ve özellikle NF- κ B yolunun başlatılmasında kilit rol oynar (Xu veLei, 2021).

NF- κ B'nin Serbest Kalışı ve Gen Ekspresyonu: TAK1, I κ B kinaz kompleksini (IKKs) aktive eder. Bu kompleks, NF- κ B'nin inhibitörü olan I κ B'yi parçalayarak NF- κ B'nin serbest kalmasını sağlar. Serbest kalan NF- κ B, nükleusa girerek IFN- γ , TNF- α ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu başlatır.

Tüm bu sinyal ağı, IL-18'in immün sistem hücrelerini yönlendirerek enflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde merkezi bir düzenleyici olarak işlev görmesini sağlar (Liu ve ark., 2017).



Şekil 2.3: IL-18 Sinyal İletim Yolağı (Yasuda ve ark., 2019)

2.7. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS)

DOS, gingival sulkus veya periodontal cep içerisinde bulunan, serum kaynaklı eksüdatif bir sıvıdır. İçerisinde bağışıklık hücreleri, çeşitli enzimler, sitokinler ve diğer biyomoleküller yer alır.

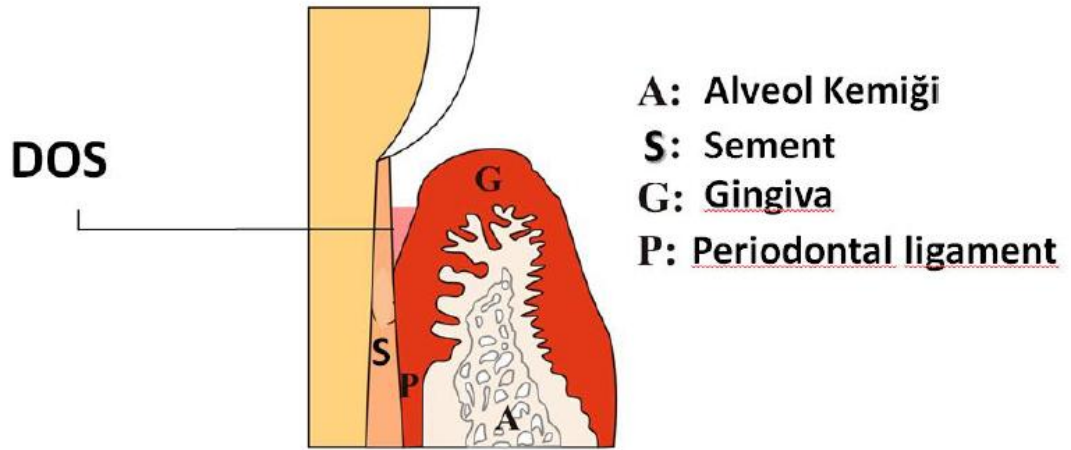
Sağlıklı bireylerde sınırlı miktarda bulunan DOS, enflamasyonun veya periodontal hastalıkların gelişmesiyle birlikte belirgin şekilde artış gösterir. Bu nedenle, periodontal hastalıkların teşhisi ve hastalığın ilerleyişinin izlenmesinde değerli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Bibi ve ark., 2021).

DOS, periodontal dokuların vasküler sisteminden sızarak dişeti oluğuna ulaşır. Enflamasyon sürecinde damar geçirgenliğinin artması, DOS miktarının da paralel olarak

yükselmesine neden olur. DOS oluşumunda rol oynayan temel biyolojik süreçler şunlardır:

- Gingival kılcal damarlardan sıvı sızması (transüstasyon veya eksüstasyon),
- Bağışıklık hücrelerinin bölgeye göçü ve sitokin salınımı,
- Epitel bariyerin geçirgenliğinin artmasıyla sıvının dişeti oluğuna ulaşması.

Bu fizyopatolojik süreçler, periodontal hastalığın varlığına ve şiddetine bağlı olarak farklılık gösterebilir (Subbarao ve ark., 2019).



Şekil 2.4: Dişeti Oluğu Sıvısının Sağlıklı Periodontal Dokulardaki Lokalizasyonu (Khurshid ve ark., 2017).

2.7.1. DOS'un Bileşenleri

DOS, periodontal dokuların fizyolojik ve patolojik durumunu yansıtan kompleks bir biyolojik sıvıdır. Gingival sulkustan pasif difüzyon ya da aktif sekresyon yoluyla salınan DOS, periodontal doku ile çevre dokular arasındaki immünolojik ve biyokimyasal etkileşimlerin bir yansımasıdır. İçeriğinde yer alan çeşitli biyomoleküller, periodontal hastalıkların patogenezinde ve tanısında önemli rol oynar. Bu bileşenler, fonksiyonlarına göre dört ana grupta sınıflandırılabilir:

Tablo 2.3: DOS'un başlıca biyomoleküler bileşenleri ve bu bileşenlerin periodontal süreçlerdeki temel rolleri (Bibi ve ark., 2021)

Bileşen Türü	Örnekler	Görevleri
Enzimler ve Proteinler	MMP-8, MMP-9, MMP-13, Kollajenaz, Elastaz, Lizozim, Laktoferrin, Peroksidaz	Kollajen yıkımı, doku hasarı ve antibakteriyel etki
İmmünolojik Bileşenler	IgG, IgA, IgM, C3, C5 (Komplement sistemi)	Periodontal patojenlere karşı bağışıklık yanıtı ve hücre aktivasyonu
Sitokinler ve Enflamatuvar Mediatorler	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , IL-10, TGF- β , PGE2	Enflamasyonun düzenlenmesi, doku yıkımı ve kemik metabolizması
Hücrel ve Metabolik Bileşenler	PMN, Makrofajlar, Epitel hücreleri, Fibroblastlar, Kalsiyum, Fosfat, Potasyum, Laktat, Üre, Kreatinin, Ürik Asit	Bağışıklık yanıtı, doku yenilenmesi ve metabolik süreçlerin kontrolü

2.7.2. DOS'un Fizyolojik ve Patofizyolojik Rolü

Sağlıklı bireylerde DOS, düşük hacimde bulunur ve enflamatuvar belirteçlerin düzeyi minimum seviyededir. DOS; gingival dokuların doğal dengesini koruma, mekanik strese karşı destek sağlama ve antimikrobiyal savunma mekanizmalarını güçlendirme gibi temel fizyolojik işlevlere sahiptir. Periodontal hastalıkların gelişimiyle birlikte DOS'un hem miktarı hem de biyokimyasal bileşimi anlamlı şekilde değişir. Bu değişiklikler, periodontal enflamasyonun şiddetiyle doğrudan ilişkilidir (Khurshid ve ark., 2017).

Gingivitis: DOS hacmi ve enflamatuvar belirteç düzeyleri hafif artar. Bu durum, erken dönem enflamatuvar yanıtın bir göstergesidir (Leishman ve ark., 2013).

Periodontitis: DOS miktarında belirgin artış meydana gelir. Özellikle IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-18 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin düzeyleri anlamlı şekilde yükselir ve periodontal doku yıkımını hızlandırır (Escalona ve ark., 2016).

DOS'un içerdđi biyomoleküller, periodontal hastalıkların tanısı ve seyrinin izlenmesi açısından önemli bir biyobelirteç kaynağıdır (Buduneli ve ark., 2024).

2.8. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu çalışmanın temel hipotezi, periodontal dokularda gelişen enflamatuvar yanıtın seviyesinin belirlenmesinde IL-18 sitokin düzeyinin önemli ve belirleyici bir role sahip olduğudur.

Bu çalışmanın amacı, periodontal sağlık ve hastalık durumlarında özellikle derece B ve derece C periodontitis vakalarında pro-enflamatuvar süreçlerde rol oynayan IL-18 ve bu sitokinin sinyal yolunda yer alan ilişkili mediatörlerin biyobelirteç düzeylerini belirlemektir. Bu çalışmada, sağlıklı bireyler ile farklı periodontitis şiddetindeki bireylerden elde edilen DOS örneklerinde, IL-18'in yanı sıra bu sinyal yoluyla ilişkili pro-enflamatuvar mediatörlerin spesifik biyobelirteç düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edilecektir.

Literatürde bu mediatörlerin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı IL-18 ile birlikte sinyal iletiminde rol oynayan mediatörlerin de periodontal enflamasyonun biyokimyasal belirleyicileri olarak tanısal potansiyellerinin değerlendirilmesidir.

3. MATERİYAL METOD

Araştırma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23-KAEK-302 numaralı ve 21.12.2023 tarihli onayı ile, Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında 2023-23 proje numarası ile desteklenerek başlatılmıştır. Bu araştırma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na muayene ve tedavi amacıyla başvuran bireyler arasından, çalışma kriterlerini karşılayan hastalar seçilerek yürütülmüştür.

3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

Bu araştırmaya, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne muayene veya tedavi amacıyla başvuran ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar arasından seçilen bireyler dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar, aşağıda belirtilen dâhil edilme ve dışlama kriterlerine göre belirlenmiştir.

Dâhil edilme kriterleri:

1. Sistemik olarak sağlıklı hastalar
2. 35-50 yaş aralığında olan hastalar
3. Ağız içinde en az 20 diş bulunan hastalar
4. Oklüzyonda olan üst çene posterior dişleri olan hastalar
5. Periodontal olarak sağlıklı 18 hasta (kontrol grubu)
6. Periodontitis Derece B tanısı alan 18 hasta (çalışma grubu)
7. Periodontitis Derece C tanısı alan 18 hasta (çalışma grubu)

Dışlama kriterleri:

- Sistemik hastalığı bulunan hastalar
- Sigara kullanan hastalar

- Hamilelik ve Laktasyon döneminde olan hastalar
- Ağız hijyeninin idamesini olumsuz etkileyebilecek ileri yaştaki hastalar

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI

Araştırmaya katılan hastalar, periodontal durumlarına göre üç farklı gruba ayrılmıştır:

Grup A: Periodontal olarak sağlıklı grup

Klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda; periodontal cep, enflamasyon ve alveol kemiği kaybı saptanmayan, periodontal sağlık kriterlerini karşılayan hastalardan oluşan kontrol grubudur (Caton ve ark., 2018).

Grup B: Periodontitis Derece B grubu

Klinik ve radyolojik bulgulara göre, komşu olmayan en az iki dişte KAK veya en az iki dişte bukkal ya da oral bölgede ≤ 3 mm KAK varlığı ve periodontal cep derinliği >3 mm olan; beş yıllık takip sonucunda RKK'si 2 mm'den az olan hastalardan oluşmaktadır (Tonetti ve ark., 2018).

Grup C: Periodontitis Derece C grubu

Klinik ve radyolojik bulgulara göre, komşu olmayan en az iki dişte KAK veya en az iki dişte bukkal ya da oral bölgede ≤ 3 mm KAK varlığı ve periodontal cep derinliği >3 mm olan; beş yıllık takip sonucunda RKK'si 2 mm'den fazla olan hastalardan oluşmaktadır (Tonetti ve ark., 2018).

3.3. KLİNİK ÖLÇÜMLER

Araştırma kapsamında, tüm hastalardan plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), cep derinliği (CD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) gibi periodontal klinik ölçümler alınarak kaydedilmiştir. Pİ ve Gİ ölçümleri, her dişin dört yüzeyinden (mezial, bukkal, distal ve palatinal/lingual) gerçekleştirilmiştir. CD ve KAS ölçümleri ise her dişin altı farklı noktasından (mezio-bukkal, bukkal, disto-bukkal, mezio-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual ve disto-palatinal/lingual) alınmıştır. Tüm ölçümler, Williams tipi

periodontal sond (Hu-Friedy Co., Chicago, IL, USA) kullanılarak aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Plak İndeksi (Pİ)

Plak birikiminin değerlendirilmesinde, Silness ve Loe (1964) tarafından geliştirilen skorlama yöntemi esas alınmıştır. Değerlendirme sırasında periodontal sond, diş veya implant yüzeyine paralel şekilde dişeti kenarı boyunca ve oluğun içerisinden geçirilerek uygulanmış; gözlemlenen plak birikimi 0 ile 3 arasında puanlandırılmıştır.

Skorlama kriterleri şu şekildedir:

0: Serbest dişeti kenarında görünür plak yoktur.

1: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş, sonda yardımıyla fark edilebilen film şeklinde plak mevcuttur.

2: Dişeti cebi içerisinde ve komşu yüzeyde çıplak gözle görülebilen orta derecede yumuşak eklenti vardır.

3: Dişeti cebi ve komşu yüzeylerde yoğun miktarda yumuşak eklenti birikimi gözlenir (Silness ve Loe, 1964).

3.3.2. Gingival İndeks (Gİ)

Dişeti enflamasyonunun değerlendirilmesinde, Loe ve Silness (1963) tarafından geliştirilen gingival indeks (Gİ) kullanılmıştır. Bu değerlendirme sırasında periodontal sond, dişin uzun aksına dik olacak şekilde dişeti kenarına temas ettirilerek diş yüzeyinde gezdirilmiş; oluşan kanama ve dişeti dokusunun görünümüne göre skorlama yapılmıştır.

Skorlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif enflamasyon, renk değişikliği ve ödem vardır; sondalama sırasında kanama gözlenmez.

2: Orta derecede enflamasyon, kızarıklık ve ödem ile birlikte sondalama sırasında kanama mevcuttur.

3: Şiddetli enflamasyon, belirgin kızarıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanama görülür (Löe ve Silness, 1963).

3.3.3. Cep Derinliği (CD)

Cep derinliği, dişeti kenarından başlayarak periodontal cebin en derin noktasına kadar olan mesafenin ölçülmesiyle tanımlanır. Ölçüm sırasında periodontal sond, dişeti oluşuna nazıkçe yerleştirilir ve fizyolojik direnç hissedilene kadar ilerletilir. Bu noktada ulaşılan değer, cep derinliği olarak kabul edilir (Shayeb ve ark., 2014).

3.3.4. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

KAS, periodontal dokuların destek kaybını değerlendirmek amacıyla kullanılan temel bir klinik parametredir. Bu seviye, mine-sement birleşiminden başlayarak periodontal cebin tabanına kadar olan dikey mesafenin ölçülmesiyle tanımlanır (Barbosa ve ark., 2016).

3.4. DİŞETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI

Her hastanın diş çevresinden üç farklı bölgeden (mezio-bukkal, mid-bukkal ve disto-bukkal), (DOS) örnekleri alınmıştır (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY). Örneklemeye için, aktif periodontal cep varlığı bulunan bölgeler tercih edilmiştir.

Örneklemeye öncesinde, seçilen diş yüzeylerinden supragingival plak ve besin artıkları uzaklaştırılmış; ardından bu bölgeler hava spreyi ile kurutularak rulo pamuklarla izole edilmiştir. DOS örnekleri özel kağıt bantlar aracılığıyla toplanmıştır. Kağıt bantlar, dişeti oluşuna nazıkçe yerleştirilmiş ve 30 saniye süreyle bekletilmiştir. Bu ağrısız, anestezi gerektirmeyen ve non-invaziv bir işlemdir. Toplanan bantlar, hemen eppendorf tüplerine yerleştirilmiş ve biyokimyasal analiz yapılmak üzere -80°C’de muhafaza edilmiştir.

3.5. ELISA ANALİZİ

DOS numunelerinde IL-18R α , IL-18R β , TIR, MYD88, TRAF6, NF- κ B'nin araştırılması sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Her bir biyobelirteç için birer adet 96 kuyucuklu ELISA kiti kullanılmıştır. Kullanılan kitler SunRed (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.) ve BT LAB (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd.) markalarına aittir.

Sensivite değerleri sırasıyla; IL-18R α 0,178ng/ml, IL-18R β 0,178ng/ml, TIR 0,09ng/ml, MYD88 0,071ng/ml, TRAF6 0,103ng/ml, NF- κ B 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 kağıt şerit başına 120 μ L olmak üzere toplamda 960 μ L Fosfat Tampon Solüsyonu eklenmiştir. Kağıt şeritlerin 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. İSTATİSTİKSEL 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 (Figueredo ve ark., 2008).

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS programında verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir.

Veri analizlerinde; normal dağılım gösteren veri grupları için parametrik testler olarak bağımsız örneklerde t testi, One Way ANOVA testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen veri grupları için non-parametrik testler olarak Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin korelasyon verileri Spearman korelasyon analizi yapılarak elde edilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics Version 20 paket yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir.



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: Kontrol ve çalışma gruplarında klinik ölçümler

GRUPLAR	Periodontal Sağlık	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
Plak İndeksi	0,7±0,32	1,84±0,27 ^a	2,03±0,4 ^a
Gingival İndeks	0,61±0,27	1,97±0,39 ^a	2±0,35 ^a
Klinik Ataçman Seviyesi	0	6,78±1,17 ^a	7,17±1,38 ^a
Cep Derinliği	2,28±0,46	5,83±0,79 ^a	5,89±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 arasında klinik ölçüm değerleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada plak indeksi, gingival indeks, klinik ataçman seviyesi ve cep derinliği değerlendirilmiştir.

Plak indeksi, periodontal sağlık grubu ile periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak periodontitis derece B ile periodontitis derece C grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gingival indeks, periodontal sağlık grubu ile periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Periodontitis derece B ile C grubu arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Klinik ataçman seviyesi, periodontal sağlık grubu ile periodontitis derece B ve C grupları arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). B ve C grubu arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Cep derinliği, Periodontal sağlık grubu ile periodontitis derece B ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Periodontitis derece B ve C grubu arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

4.3 ELISA SONUÇLARI

Tablo 4. 3: Çalışma gruplarının ELISA verileri

GRUPLAR	Periodontal Sağlık	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
IL-18Rα	13,98 $\pm$ 2,45	11,69 $\pm$ 3,61 ^a	14,07 $\pm$ 3,55 ^{a,b}
	Min: 9,94	Min: 7,41	Min: 8,69
	Maks: 18,98	Maks: 20,23	Maks: 19,52
	Medyan: 14,16	Medyan: 10,08	Medyan: 14,83
IL-18Rβ	19,31 $\pm$ 3,36	17,42 $\pm$ 2,76	18,57 $\pm$ 2,83
MYD88	7,28 $\pm$ 1,92	6,6 $\pm$ 1,13	5,90 $\pm$ 1,38 ^a
NF-κB	10,54 $\pm$ 3,08	11 $\pm$ 2,86	11,04 $\pm$ 2,57
TIR	9,92 $\pm$ 3,24	10,96 $\pm$ 2,75	11,54 $\pm$ 2,64
	Min: 2,98	Min: 6,06	Min: 7,79
	Maks: 15,00	Maks: 16,58	Maks: 16,81
	Medyan: 35,06	Medyan: 43,13	Medyan: 42,26
TRAF6	37,22 $\pm$ 8,77	44,1 $\pm$ 6,53 ^a	43,59 $\pm$ 7,85 ^a

Medyan (ortanca): Bir veri seti küçükten büyüğe sıralandığında ortada kalan değer.

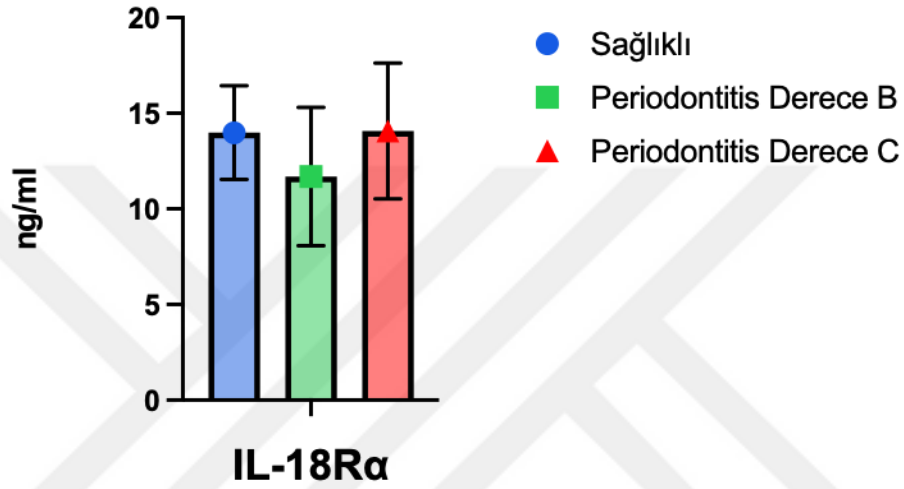
^ap<0,05 periodontal sağlık grubundan farklılığı ifade etmektedir. ^bp<0,05 periodontitis derece b grubundan farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4. 4: Spearman Korelasyon Analizi verileri

ELISA verileri/KAS	IL-18R α	IL-18R β	MYD88	NF- κ B	TIR	TRAF6
P değeri	P=0,751	P=0,637	P=0,727	P=0,535	P=0,516	P=0,003
Korelasyon katsayısı	-0,47	-0,69	0,50	0,88	0,91	0,485

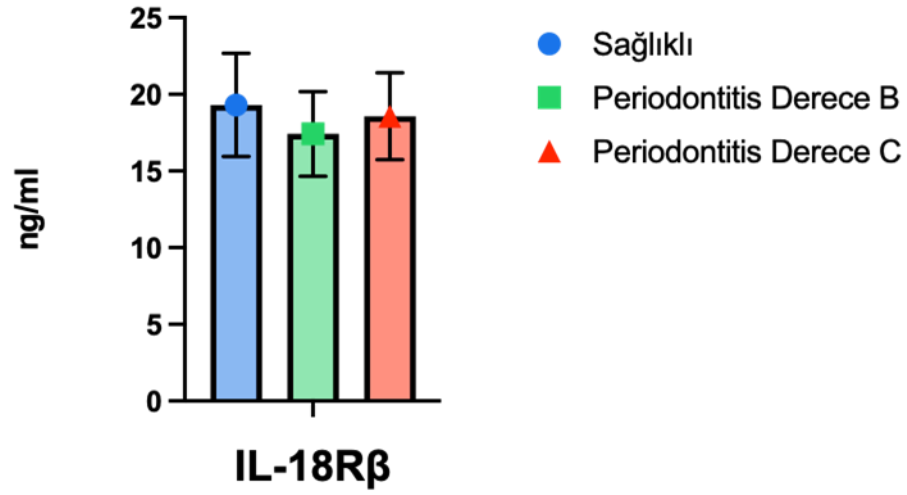
‘-’ negatif yönlü ilişkiyi göstermektedir.

Korelasyon analizi sonucunda, TRAF6 ile KAS arasında pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir ($P=0,003$). Buna karşılık, IL-18R α , IL-18R β , MYD88, NF-KB ve TIR ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.



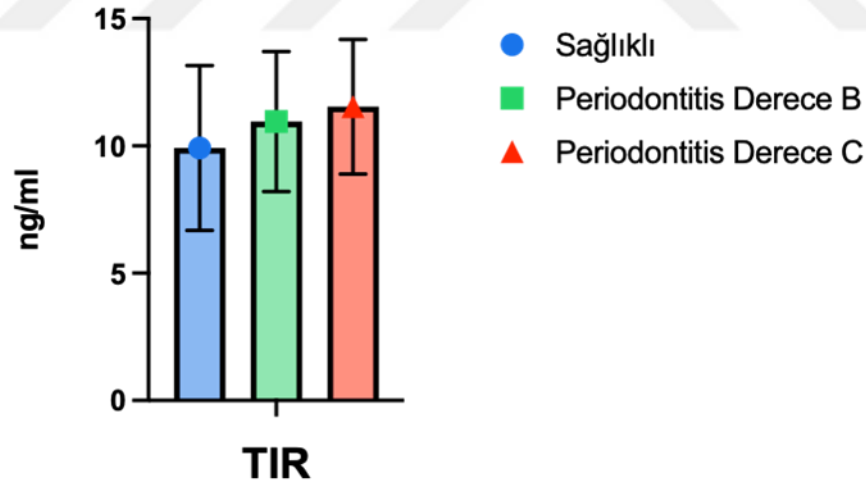
Şekil 4.1: IL-18R α ELISA verilerinin dağılımı

ELISA analizi sonucunda, IL-18R α seviyeleri periodontal sağlıklı kontrol grubunda, periodontitis Derece B grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Sağlıklı kontrol grubu, periodontitis Derece C grubuna kıyasla ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0,018$). Ayrıca, periodontitis Derece B grubunun seviyeleri, Derece C grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,026$).



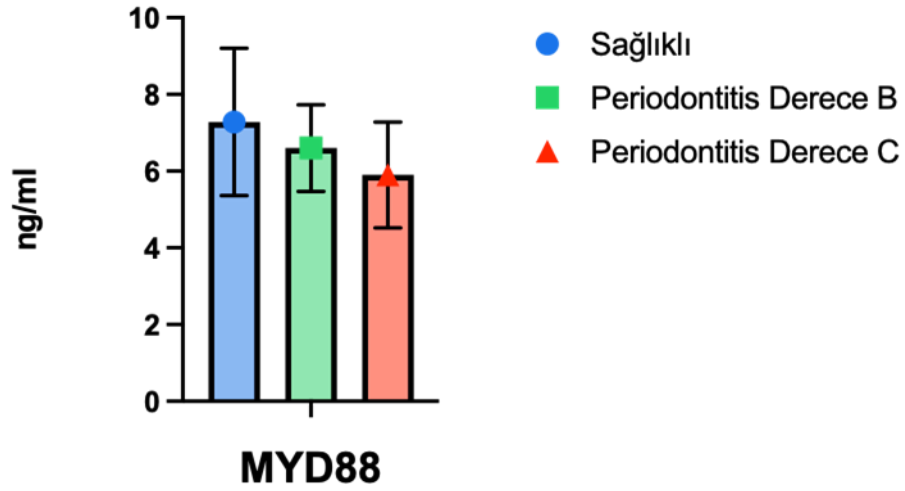
Şekil 4.2: IL-18R β ELISA verilerinin dağılımı

ELISA analizi sonucunda, gruplar arasındaki IL-18R β seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



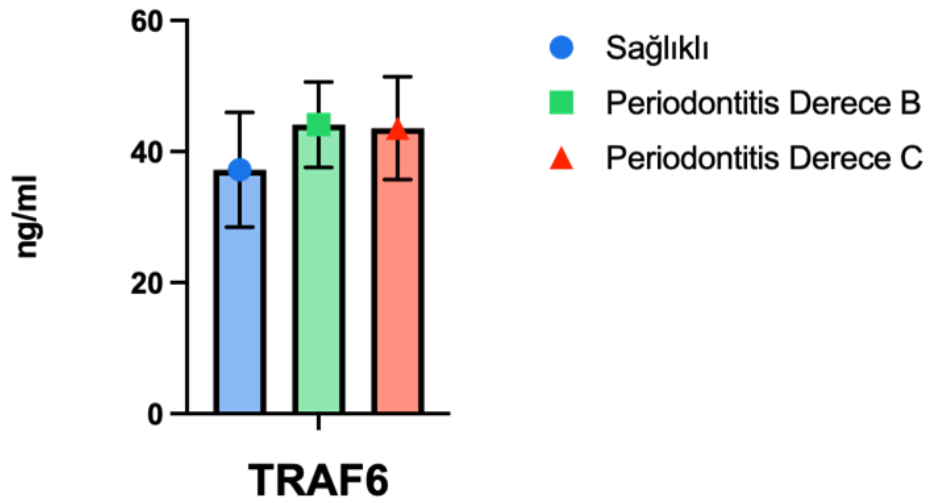
Şekil 4.3: TIR ELISA verilerinin dağılımı

ELISA analizi sonucunda, gruplar arasındaki TIR seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



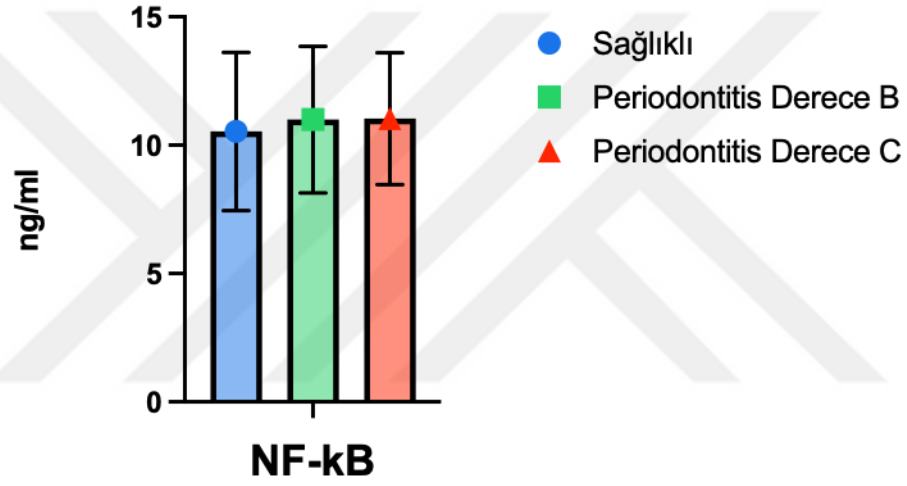
Şekil 4.4: MYD88 ELISA verilerinin dağılımı

ELISA analizi sonucunda, MYD88 seviyeleri açısından periodontal sağlıklı grup ile periodontitis Derece B grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Periodontal sağlıklı grup, periodontitis Derece C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,012$). Periodontitis Derece B ve Derece C grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.5: TRAF6 ELISA verilerinin dağılımı

ELISA analizi sonucunda, TRAF6 seviyeleri periodontal sağlıklı grupta, periodontitis Derece B grubuna ($p=0,016$) ve Derece C grubuna ($p=0,027$) kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Periodontitis Derece B ve Derece C grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.6: NF-κB ELISA verilerinin dağılımı

ELISA analizi sonucunda, gruplar arasındaki NF-κB seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, konak bağışıklık yanıtı ile mikrobiyal dental plak arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucunda gelişen kronik enflamatuvar hastalıklardır. Bu süreçte yalnızca bakteriyel yük değil, konağın ürettiği pro-enflamatuvar sitokinler ve bunların sinyal iletiminde görev alan moleküler yolak bileşenleri de hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır (Cekici ve ark., 2014)

IL-18 sinyal yolağı, güçlü pro-enflamatuvar özellikleri ve doğal/edinilmiş immün yanıtlar arasındaki düzenleyici rolüyle dikkat çekmektedir. Bu yolağın biyolojik etkileri, IL-18R α ve IL-18R β alt ünitelerinden oluşan reseptör kompleksi üzerinden iletilmekte; TIR bölgesi aracılığıyla adaptör protein MyD88'i aktive ederek TRAF6 üzerinden NF- κ B transkripsiyon faktörünün devreye girmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu biyomoleküler zincirin her bir basamağı, periodontal dokulardaki enflamatuvar mikrosirkülasyonu, hücrel infiltrasyonu ve kemik rezorpsiyonu süreçlerini etkileyebilecek potansiyele sahiptir (Yasuda ve ark., 2019).

Literatürde, IL-18 ile ilişkili biyobelirteçler olan IL-18R α , IL-18R β , TIR, MyD88, TRAF6 ve NF- κ B düzeylerinin sağlıklı bireyler, periodontitis Derece B ve Derece C hastaları arasında karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca bu biyobelirteçlerin eşzamanlı değerlendirildiği bir araştırma da bulunmamaktadır. Bu nedenle, söz konusu biyobelirteçlerin periodontal sağlık ve hastalık durumlarıyla ilişkisini incelemek, hem hastalığın patogeneze ışık tutmak hem de olası tanısal veya prognostik belirteç adaylarını ortaya koymak açısından özgün ve bilimsel açıdan değerli bir yaklaşımdır.

Bu çalışmada mediatörlerin düzeyleri, kantitatif ve yüksek özgüllüğe sahip bir immünolojik analiz yöntemi olan ELISA ile belirlenmiştir. ELISA, hedef moleküllerin antijen–antikor etkileşimine dayalı olarak ölçülmesini sağlayan, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip güvenilir bir yöntemdir. Optik yoğunluk ölçümleri sayesinde, örneklerdeki protein miktarları nanogram düzeyinde saptanabilmektedir. Çalışmamızda ELISA’nın tercih edilme nedeni; mediatörlerin düşük konsantrasyonlarda dahi tespit edilebilmesine olanak tanınması, çok sayıda örneğin kısa sürede analiz edilebilmesi ve sonuçların nicel olarak elde edilebilmesidir (Aydin ve ark., 2025; Engvall, 2010; Leng ve ark., 2008).

Bu tez çalışmasında, IL-18 ile birlikte sinyal iletiminde rol alan IL-18R α , IL-18R β , TIR, MyD88, TRAF6, ve NF- κ B mediatörlerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerde ve periodontitis Derece B ile periodontitis Derece C hastalarında biyokimyasal belirteç düzeyleri ELISA SANDWICH yöntemi ile incelenmiştir.

Bu çalışmada katılımcı yaşı 35–50 yaş aralığında tutulmuştur. Bu tercih, periodontal hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde yaşı önemli bir değişken olmasıyla ilişkilidir. İleri yaşlarda periodontal dokularda meydana gelen fizyolojik değişiklikler, bağışıklık yanıtındaki farklılıklar ve hastalık progresyon hızındaki artış, elde edilecek sonuçları etkileyebilmektedir. Benzer şekilde, genç erişkinlerde görülen periodontal yıkım genellikle farklı etyolojik faktörlerle ilişkili olduğundan bu yaş grubu çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma bulgularına göre, periodontal sağlıklı, periodontitis Derece B ve Derece C grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, biyokimyasal verilerin yaş faktöründen bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (Angelov ve ark., 2024; Billings ve ark., 2018).

Bu çalışmada hastalarda Pİ, Gİ, CD ve KAS ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen bulgular, periodontal sağlıklı bireylere kıyasla periodontitis Derece B ve Derece C hastalarında tüm klinik parametrelerin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu durum, literatürde periodontitisin patogenezinde tarif edilen mekanizmalarla uyumludur; hastalık varlığında mikrobiyal dental plak birikiminin artması, konak dokularda pro-enflamatuvar yanıtın tetiklenmesi, gingival dokularda vasküler permeabilitenin ve hücrel infiltrasyonun artmasıyla enflamasyonun belirginleşmesi, periodontal ceplerin derinleşmesi ve periodontal ataçmanın yıkıma uğraması beklenen bulgulardır. Periodontitis Derece B ve Derece C grupları arasında anlamlı fark saptanmaması ise beklenen bir durumdur; çünkü derecelendirme mevcut klinik şiddetten çok hastalığın ilerleme hızını ve gelecekteki risk profilini yansıtır. Aynı evrede yer alan bu iki derecede ölçüm anındaki klinik parametreler benzer düzeylerde olabilir. Derece C'nin ayırt edici özelliği, geçmişte daha hızlı doku kaybı yaşamış olması veya ileride daha yüksek yıkım riski taşımasıdır. Bu nedenle kesitsel klinik değerlendirmelerde benzer değerler görülmesi literatürle uyumlu bulunmuştur (Cekici ve ark., 2014; Tonetti ve ark., 2018).

Literatürde yapılan birçok çalışmada, IL-18'in hem lokal hem de sistemik örneklerde periodontal hastalık şiddetiyle anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Pradeep ve arkadaşları DOS ve serum örneklerinde ELISA yöntemi ile ölçüm yapmış; periodontitisli hastalarda IL-18 düzeylerinin sağlıklı bireylerden belirgin şekilde yüksek olduğunu raporlamışlardır. Aynı çalışmada KAS ile IL-18 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Pradeep ve ark., 2009).

Benzer şekilde, Johnson ve Serio, gingival doku örneklerinde yaptıkları çalışmada, $CD \geq 6$ mm olan bölgelerde IL-18 konsantrasyonunun sağlıklı dokulara

kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, IL-18'in periodontal enflamasyonun lokal düzeydeki ilerlemesini yansıttığını göstermiştir (Johnson ve Serio, 2005).

Orozco ve arkadaşları, serum ve DOS'da IL-1, IL-12 ve IL-18 düzeylerini karşılaştırmış; IL-18 düzeyinin hem gingivitis hem de periodontitis vakalarında en yüksek seviyede olduğunu belirterek, bu sitokinin periodontal hastalıklarda tanısal değer taşıyabileceğini ileri sürmüşlerdir (Orozco ve ark., 2006).

Nair ve arkadaşları, DOS ve serum örneklerinde ELISA yöntemiyle yaptıkları ölçümlerde, periodontitis hastalarında IL-18 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca IL-18 düzeyinin KAS ile pozitif korelasyon gösterdiği ve periodontal tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldığını rapor etmişlerdir (Nair ve ark., 2016).

Yee ve arkadaşları, insan monosit kökenli hücre kültürü modeli kullanarak yaptıkları in vitro çalışmada, canlı *P. gingivalis*'in IL-18 üretimini spesifik olarak uyardığını ve bu etkinin doza bağlı sitotoksik etkilere yol açtığını bildirmiştir. Elde edilen bulgular, *P. gingivalis* kaynaklı IL-18 ekspresyonunun periodontal dokulardaki aşırı immün yanıtların regülasyonunda rol oynayabileceği yönünde yorumlanmıştır (Yee ve ark., 2012).

Yoshinaka ve arkadaşları, IL-18 düzeyinin genetik olarak artırıldığı transgenik fare modelinde yaptıkları deneysel çalışmada, *P. gingivalis* enfeksiyonu sonrası anlamlı alveol kemiği kaybı geliştiğini bildirmiştir. Bu bulgu, IL-18'in periodontal doku yıkımında doğrudan etkili olabileceğine işaret etmiştir (Yoshinaka ve ark., 2014).

Gürkan ve arkadaşları, DOS örneklerinde ELISA yöntemiyle gerçekleştirdikleri analizde, IL-18 düzeylerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla

istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, IL-18'in periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilecek bir mediatör olduğunu düşündürmüştür. (Cebesoy ve ark., 2024).

Zhang ve arkadaşları, DOS örneklerinde gerçekleştirdikleri analizde, IL-18 düzeylerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca IL-18'in, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini artırarak periodontal doku yıkımına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, IL-18'in yalnızca enflamasyonla ilişkili bir belirteç değil, aynı zamanda kemik rezorpsiyonunda doğrudan etkili bir mediatör olabileceğini ortaya koymuştur (Ye Zhang ve ark., 2021).

Wiyanto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara kullanan bireylerde IL-18 düzeylerinin periodontitis şiddetiyle birlikte arttığı gösterilmiş, bu artışın hastalık progresyonunu yansıtırıcı potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (Wiyanto ve ark., 2018).

Güncel çalışmalar, IL-18 düzeylerinin periodontal dokularda ve DOS'ta sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde arttığını ve bu artışın hastalık şiddetiyle paralel olduğunu ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda IL-18, hem hastalık aktivitesini yansıtan bir biyobelirteç hem de potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmiştir (Alarcón-Sánchez ve ark., 2024).

Ihim ve arkadaşları, IL-18'in enflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki rolünü ele aldıkları çalışmada, bu sitokinin birçok hastalıkta yüksek düzeyde bulunduğunu ve hastalık patogeneğine katkı sağladığını belirtmişlerdir. Özellikle Sedef Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematosus, Romatoid Artrit, Multiple Skleroz ve Tip 1 Diyabet gibi hastalıklarda IL-18 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca IL-18 üretmeyen fare modellerinde, Artrit, Ensefalit ve Miyasteni gravis gibi hastalıkların ya

gelişmediği ya da çok daha hafif seyrettiği gözlemlenmiştir. Bu veriler, IL-18'in enflamasyonun sürdürülmesi ve otoimmün yanıtların şiddetlenmesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Periodontal hastalıklarda da IL-18 düzeylerinin anlamlı şekilde artmış olması, bu sitokinin farklı enflamatuvar hastalıklarda ortak bir immün yanıt aracısı olarak görev yaptığını ortaya koymuştur (Ihim ve ark., 2022).

Kudela ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, IL-18 düzeylerinin hem Still hastalığı hem de Sistemik Başlangıçlı Jüvenil İdiyopatik Artrit hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve bu artışın hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Her iki hastalık da kronik, multifaktöriyel yapıda ve güçlü enflamatuvar bileşenlere sahip olup, IL-18'in bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici rolünü destekleyen klinik tablolardır. Benzer şekilde periodontal hastalıklar da kronik enflamasyonun baskın olduğu, çevresel ve sistemik faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalık grubudur. Periodontal hastalıklarda IL-18 düzeylerinin artmış bulunması, bu sitokinin sistemik ve lokal enflamatuvar hastalıklar arasında ortak bir immün yanıt aracısı olduğunu destekleyen başka bir bulgudur (Kudela ve ark., 2019).

IL-18'in biyolojik etkilerini gösterebilmesi, özgül reseptörleri olan IL-18R α ve IL-18R β aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu reseptör kompleksinin ilk bileşeni olan IL-18R α , sinyal iletim sürecinin başlatılmasında kritik rol oynamaktadır. Bu bağlamda, IL-18 düzeyleri ile birlikte IL-18R α ekspresyonunun da periodontal hastalıklarda değerlendirilmesi, hastalığın immünolojik profiline dair daha kapsamlı bilgi sunmuştur

Esberg ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif çalışmada, ileri evre periodontitis tanılı 21 hasta periodontal cerrahi sonrası 12 ay boyunca takip edilmiştir. Tüm katılımcılardan cerrahi öncesinde ve 3., 6. ve 12. aylarda DOS örnekleri toplanmış;

Olink Yakınlık Uzatma Analizi (PEA) yöntemiyle analiz edilmiştir. Hastalar klasik kontrol ve deney grubu şeklinde ayrılmamış, cepler klinik seyrine göre iyileşen ve nüks eden olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada, 12. ayda yeniden ≥ 6 mm derinliğe ulaşan ceplerde IL-18R α düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu sonuç, IL-18R α 'nın cerrahi sonrası enflamasyonla ilişkili olarak yükseldiğini ve nüks gelişen ceplerle bağlantılı olabileceğini göstermiştir (Esberg ve ark., 2024).

Çalışmamızda elde edilen bulgular, Esberg ve arkadaşlarının çalışmasına uyumlu olarak Grade C periodontitis hastalarında IL-18R α düzeylerinin periodontal sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Buna ek olarak, çalışmamızda periodontal sağlıklı bireylerde IL-18R α düzeylerinin Grade B hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, IL-18R α 'nın yalnızca enflamasyonun şiddetine yanıt olarak değişmediğini, aynı zamanda periodontal immün homeostazın korunmasında da kritik rol oynadığını düşündürmektedir. Sağlıklı dokularda reseptörün bazal ekspresyonu oral mikrobiyotaya karşı immün gözetim için gerekli olabilir ve sınırlı enflamasyon koşullarında proteolitik yıkıma uğramadan DOS'da daha yüksek seviyelerde bulunabilir. Buna karşın Grade B periodontitis grubunda artan enflamatuvar aktivite, reseptörün ligand bağlanması sonrası internalizasyonu, proteazlar aracılığıyla parçalanması ve IL-18 bağlayıcı protein ile baskılanması gibi mekanizmalarla düzeylerin azalmasına yol açabilir (Detry ve ark., 2022; Dinarello ve ark., 2013).

Barksby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, insan monositlerinin farklı bakteriyel LPS'lere verdiği immün yanıt karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda IL-18R α geninin, *P. gingivalis* LPS'sine maruziyet sonrası anlamlı şekilde arttığı raporlamıştır.

Bu bulgu, IL-18R α 'nın *P. gingivalis*'e özgü immün yanıtın bir parçası olabileceğini ve periodontal hastalıklarda özgül bir rol üstlenebileceğini göstermiştir (Barksby ve ark.).

Çalışmamızda IL-18R α düzeyleri Grade C periodontitis grubunda sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde artmış olup, bu bulgu periodontal patojenlerle uyarılan monositlerde IL-18R1 ekspresyonunun arttığını bildiren in-vitro verilerle mekanistik açıdan uyumludur.

Buna karşın, Grade B grubunda IL-18R α düzeylerinin sağlıklılara kıyasla daha düşük saptanması Barksby ve arkadaşlarının bulgularıyla doğrudan örtüşmemektedir. Ancak Grade B'nin daha yavaş seyirli ve kronik enflamatuvar özellik taşıyan immünolojik profili göz önüne alındığında, bu durumun sınırlı reseptör indüksiyonu ya da immün regülatuvar mekanizmaların baskınlığı ile ilişkili olabileceği ileri sürülebilir. Böylece IL-18R α 'nın ekspresyon dinamiklerinin hastalığın şiddeti ve enflamasyonun biyolojik karakterine göre değişiklik gösterebileceği anlaşılmaktadır (Kaur ve ark., 2021; Reuter ve Pizarro, 2004).

Palioto ve arkadaşlarının farelerde gerçekleştirdiği çalışmada, sistemik mikrobiyal uyarı sonrasında gelişen deneysel periodontitis modelinde oral mukozal dokularda IL-18R α 'nın, konağın enflamatuvar yanıtının düzenlenmesinde ve hastalığın ilerleyişinde etkili olabilecek bir moleküler hedef olduğu ortaya konmuştur. Bu durum, IL-18 sinyal yolunun periodontitis patogenezinde immün yanıtın şiddeti ve dokusal yıkımla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (Palioto ve ark., 2019).

Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da IL-18R α seviyelerinin sağlıklı ve hasta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi, bu bulgularla uyumlu bulunmuştur.

Krasná ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, insan alveoler ve köpek renal tübüler epitel hücrelerinde IL-18R α ekspresyonunun, enflamasyon sürecinde önemli rol oynayan TNF- α stimülasyonu ile anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, enflamatuvar yanıtın epitel dokularda IL-18R α düzeylerini etkileyebileceğini ve IL-18 sinyaline duyarlılığın enflamasyon sırasında artabileceğini ortaya koymuştur (Krasná ve ark., 2005).

Bu bulgu, periodontal hastalıkla da ortak olan kronik enflamatuvar süreçlerin IL-18R α ekspresyonunu artırabileceğine işaret etmiştir. Benzer biçimde, bizim çalışmamızda da periodontitisin ileri evresini temsil eden Grade C grubunda sağlıklı bireylere kıyasla IL-18R α düzeylerinin artmış bulunması, ortak enflamatuvar mikroçevrenin reseptör ekspresyonunu yükseltici etkisini desteklemiştir.

Periodontal hastalık ile benzer mekanizmaya sahip kronik multifaktöriyel enflamatuvar hastalıklarla ilgili literatürde yapılan çalışmalarda, IL-18R α düzeylerinin Romatoid Artritli bireylerde hem sinovyal dokuda hem de dolaşımdaki çözünür formuyla artmış olduğu; Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit ve Tip 1 Diyabetle ilişkili bireylerde ise IL-18R α ekspresyonunun azalmış olduğu bildirilmiştir. Lepra hastalarında ise, konak bağışıklık yanıtı sırasında IL-18R α düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Romatoid artrit ve leprada gözlenen artışın, lokal enflamasyon ortamında IL-18R α 'yı eksprese eden hücrelerin aktivasyonu ile ilişkili olduğu; buna karşılık, Crohn Hastalığı, Ülseratif kolit ve Tip 1 Diyabetteki azalmanın ise hastalıkla ilişkili genetik varyantlara bağlı olarak transkripsiyonel düzeyde baskılanmadan kaynaklandığı bildirilmiştir (Gracie ve ark., 1999; Hedl ve ark., 2014; Takei ve ark., 2011).

Çalışmamızda, IL-18R α konsantrasyonunun sağlıklı bireylerde, Derece B periodontitis hastalarına göre anlamlı derecede yüksek; Derece C periodontitis

hastalarında ise her iki gruba göre daha belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca IL-18R α ile KAS arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Literatürde IL-18R α 'nın KAS ile doğrudan korelasyon gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmalarda IL-18R α 'nın periodontal hastalık varlığında arttığı, sağlıklı bireylerde ise düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak çoğu çalışmada Derece B ve Derece C ayrımı yapılmadan genel bir hasta grubu değerlendirilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, IL-18R α konsantrasyonunun hastalığın klinik şiddetine göre farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Alarcón-Sánchez ve ark., 2024).

Sağlıklı bireylerde IL-18R α konsantrasyonunun Derece B periodontitis hastalarına göre yüksek bulunması, bazı metodolojik ve biyolojik farklılıklarla açıklanabilir. Literatürde IL-18R α düzeyleri bazı çalışmalarda hücre yüzey ekspresyonu, bazı çalışmalarda ise çözünür protein düzeyi olarak değerlendirilmiştir (Y Zhang ve ark., 2021).

Çalışmamız, kesitsel tasarıma sahip olup, hastaların uzun dönemli takibi yapılmamıştır. Bu durum, enflamatuvar yanıtın zaman içindeki dinamiklerini değerlendirmeyi sınırlayabilir. Ayrıca IL-18R α düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlenmiştir; bu yöntem toplam protein miktarını ölçmekle birlikte, reseptörün hücre membranındaki varlığına ya da fonksiyonel durumuna dair doğrudan bilgi sunmamaktadır. IL-18 sinyal iletimi açısından, IL-18R α 'nın membranda lokalize olması biyolojik açıdan önemli olabilir. Bu nedenle, immünohistokimya veya fraksiyonel Western blot gibi tekniklerle elde edilen bulguların desteklenmesi, sonuçların yorumlanabilirliğini artırabilir (Kurien ve Scofield, 2006; Lequin, 2005; Mann, 2003).

DOS örneklerinden ELISA yöntemiyle çözünür IL-18R α konsantrasyonu ölçülmüştür. Enflamasyonun lokal kaldığı Derece B hastalarında reseptörün çözünür forma geçişinin sınırlı olması, bu grupta daha düşük düzeylerin tespit edilmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca IL-18 düzeylerinin artmasına bağlı olarak hücrelerin reseptör ekspresyonunu baskılayarak negatif geri bildirim mekanizması geliştirmesi ya da bu evrede IL-1 β ve TNF- α gibi farklı sitokin eksenlerinin baskın olması da IL-18R α konsantrasyonunun düşük bulunmasına katkı sağlamış olabilir (Harel ve ark., 2022; Liu ve Li, 2021).

IL-18R β , IL-18R α ile birlikte IL-18 reseptör kompleksini oluşturan yardımcı alt birimdir. Tek başına IL-18'e bağlanamaz; ancak IL-18R α üzerinden bağlanan ligandın ardından komplekse katılarak sinyal iletiminde görev alır. IL-18 sinyal yolunun periodontal dokularda aktif olduğu durumlarda, bu alt birimin ekspresyon düzeylerinin de etkilenebileceği öne sürülmektedir. (Dinarello ve ark., 2013).

Dinarello ve arkadaşları, periodontitisli hastaların gingival dokularında IL-18 ekspresyonunun sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde arttığını bildirmiştir. IL-18'in etkili sinyallemesi için IL-18R β 'nin gerekli olduğu göz önünde bulundurulduğunda, periodontal hastalıkta artan IL-18 düzeylerinin IL-18R β ekspresyonunun da artmasına yol açabileceği ve bunun hastalık patogeneze katkıda bulunabileceği belirtmişlerdir (Dinarello ve ark., 2013).

IL-18R β 'nin Romatoid Artrit, Tip 2 Diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik enflamatuvar hastalıklarda immün hücrelerdeki ekspresyonunun arttığı ve enflamatuvar yanıtı güçlendirdiği bazı çalışmalar literatürde mevcuttur. Periodontal hastalıkta da bu hastalıklara benzer şekilde monosit/makrofaj aktivasyonu, doku yıkımı ve kronik

enflamasyon gibi ortak mekanizmaların yer aldığı bildirilmiştir. (Alexander ve ark., 2019; Cherlin ve ark., 2020; Zilverschoon ve ark., 2008).

Alexander ve arkadaşlarının çalışmasında, hipertansiyonlu hastalarda IL-18R β gen ekspresyonunun sağlıklı bireylere kıyasla arttığı ve bu artışın vasküler enflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Alexander ve ark., 2019).

Cherlin ve arkadaşlarının çalışmasında, Romatoid Artritli hastaların periferik kan hücrelerinde IL-18R β ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Cherlin ve ark., 2020).

Hedl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IL-18R β bölgesindeki polimorfizmin çölyak hastalarında IL-18R β ekspresyonunu azalttığı ve bunun IL-18 sinyal iletimini zayıflatarak immün yanıtta yetersizliğe yol açtığı gösterilmiştir. Aynı genetik varyantın Crohn hastalığı ve tip 1 diyabet gibi diğer enflamatuvar hastalıklarda da benzer bir mekanizma ile risk oluşturabileceği ileri sürülmüştür. (Hedl ve ark., 2014).

Çalışmamızda, periodontal sağlıklı bireyler ile Derece B ve Derece C periodontitis hastaları arasında IL-18R β düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, periodontitis Derece B ve Derece C grupları arasında da anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca, IL-18R β ile klinik ataçman seviyesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Mevcut literatürde, periodontal hastalıkta IL-18R β düzey değişimini ve KAS ile IL-18R β arasındaki olası korelasyonu doğrudan inceleyen çalışmaların yetersiz olduğu görülmüştür. Çeşitli enflamatuvar hastalıklarda yapılan bir çalışmada, IL-18R β 'nin regülasyonunun hastalık bağlamına göre değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymuştur (Hedl ve ark., 2014).

Çalışmamızda IL-18R β seviyelerinin gruplar arasında anlamlı ayrım göstermemesi birkaç biyolojik mekanizma ile açıklanabilir. Periodontitisin lokal mikrobiyal kökenli enflamasyonu doğası gereği, IL-18 sinyal regülasyonunun esas olarak IL-18 – IL-18BP – IL-18R α eksenini üzerinden şekillendiği düşünülebilir. Bu ekseninde, IL-18BP'nin bağlayıcı/inhibitör rolü ve IL-18R α 'nın ligandı tanıma kapasitesi daha belirleyici olabilirken, IL-18R β 'nin daha çok sinyal iletiminde görev alan yardımcı bir zincir olması nedeniyle periodontal enflamasyon ekosisteminde baskın bir değişken olarak ortaya çıkmamış olabileceği ileri sürülebilir. Dolayısıyla, IL-18R β 'nin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemesi, periodontal immün yanıtın biyolojik karakteri ile ilişkili olabilir (Rex ve ark., 2020; Wang, 2024)

TIR yapısı, Toll benzeri reseptörler ve IL-1 reseptör ailesinde ortak olarak bulunan bir reseptör bölgesidir MyD88 gibi adaptör proteinler aracılığıyla enflamatuvar sinyallerin iletiminde rol oynar. Periodontal enflamasyonda TIR bölgesinin, immün yanıtların düzenlenmesinde rol alabileceği düşünülmektedir (O'Neill ve ark., 2013).

Lee ve arkadaşlarının fare makrofajları üzerinde yaptıkları çalışmada, başta TLR4 olmak üzere Toll-like reseptörlerin, TIR bölgesi aracılığıyla ilettikleri sinyaller sonucunda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi enflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Benzer sinyal mekanizmalarının periodontal hastalıklarda da etkili olabileceği düşünülmüşlerdir. (Lee ve Hwang, 2006).

İnsan hücre kültüründe yürütülen çalışmada, Ganther ve arkadaşları *Treponema denticola* tarafından salgılanan dentilisini adlı proteazın, TLR2 aracılığıyla TIR içeren sinyal yollarını aktive ederek MMP ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. Bu durum, PDL fibroblastlarında doku yıkımına yol açmış ve periodontal dokuların bütünlüğünün

bozulmasına neden olmuştur. Bulgular, TIR yapısının periodontal hastalık patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. (Ganther ve ark., 2021).

Ghaderi ve arkadaşlarının insan gingival dokularında yaptıkları çalışmada, TIR bölgesi içeren MyD88 yoluna ait gen ekspresyonunun, özellikle şiddetli periodontitis olgularında anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, periodontal enflamasyonun ilerleyişinde TIR aracılı sinyal yollarının aktif olarak yer aldığını düşündürmüştür (Ghaderi ve ark., 2014).

Porphyromonas gulae'nin immün yanıt üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmada, Holden ve arkadaşları, bu bakterinin TLR2 ve TLR4 üzerinden TIR domain aracılı sinyal iletimini aktive ettiğini ve bu yolla makrofajlarda TNF- α ve IL-6 üretimini artırdığını bildirmiştir. Bu bulgular, TIR yapısının periodontal patogenezde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Holden ve ark., 2017).

Falck-Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TLR2, TLR4 ve TLR9'un aterosklerotik süreçlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin sinyal iletiminde görevli olan TIR bölgesinin, vasküler enflamasyonun oluşum ve ilerleyişine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Falck-Hansen ve ark., 2013).

Weinstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TLR sinyallerinin, TIR bölgesi içeren düzenleyici proteinler aracılığıyla baskılanmasının Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda terapötik potansiyel taşıdığı belirtilmiştir. TLR/TIR ekseninin aşırı aktivasyonunun, kronik enflamasyonu tetikleyerek hastalığın patogenezine katkı sağladığı düşünülmüştür (Fekonja ve ark., 2012).

Periodontitis, ateroskleroz, diyabet, sjögren gibi kronik enflamatuvar hastalıklarla ilgili yapılan mevcut çalışmalar, daha çok TIR bölgesi içeren reseptör ve adaptör proteinlerin aktivasyonuna odaklanmakta olup, bu durum TIR bölgesinin

enflamatuvar süreçlerde potansiyel rolünü desteklemektedir (Bugueno ve ark., 2021; Ghaderi ve ark., 2014; Kleinridders ve ark., 2009; Rajpoot ve ark., 2021; Shaik-Dasthagirisahab ve ark., 2014; Ve ve ark., 2017).

Bu çalışmada, periodontal sağlıklı bireyler ile periodontitis Derece B ve Derece C hastalarının TIR düzeyleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca KAS ile TIR düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu bulgu, TIR bölgesinin yapısal olarak oldukça korunan ve ortak sinyal adaptörleri ile ilişkili bir bölge olması nedeniyle, periodontal enflamatuvar süreçlerde reseptör düzeyinde gözlenen değişikliklerin toplam TIR protein seviyelerine yansımamış olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, periodontal hastalıklarda ve patofizyolojik benzerlik gösteren hastalıklarda TIR düzeylerindeki kantitatif değişimleri doğrudan ortaya koyan çalışmalar yetersiz bulunmuştur. Ayrıca, KAS ile TIR düzeyleri arasındaki olası korelasyonu inceleyen bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır, enflamatuvar yanıtın zaman içindeki değişimini değerlendirme açısından sınırlayıcı olabilir. Ayrıca örneklem materyali olarak kullanılan DOS serum benzeri bir biyolojik sıvı olup lokal dokudaki spesifik enflamatuvar değişimleri doğrudan yansıtmayabilir (Goutoudi ve ark., 2004).

TIR yalnızca ELISA yöntemiyle olarak değerlendirilmiş olup, bu yöntem protein düzeyine dair genel bir fikir verse de, TIR'ın hücresel lokalizasyonu veya fonksiyonel durumu hakkında bilgi sağlamamaktadır. Bu nedenle, TIR'ın periodontal hastalıklardaki rolünü daha ayrıntılı ortaya koyabilmek için Western blot gibi tamamlayıcı analiz yöntemlerinin kullanılması daha uygun olabilir (Frost ve ark., 1998).

MYD88, TLR ve IL-1R ailesi üyeleriyle ilişkili sinyal iletiminde görev alan ana adaptör proteindir. IL-18 reseptör kompleksinin aktivasyonu sonrası da sinyal iletimi MYD88 aracılığıyla başlatılır. MYD88, immün sinyal iletiminde merkezi rol oynayan bir adaptör olup, periodontal hastalığın enflamatuvar sürecine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Delitto ve ark., 2018).

Diomedea ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı bireylerden elde edilen insan PDL kök hücrelerinde, *P. gingivalis* ile uyarım sonrası MyD88 düzeylerinin arttığı ve buna bağlı olarak pro-enflamatuvar yanıtın güçlendiği Western blot ile göstermişlerdir. (Diomedea ve ark., 2017).

Çalışmamızda, MyD88 ekspresyonunun sağlıklı bireylerde Grade C periodontitise kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, buna karşılık Grade B ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bu bulgu, MyD88'in periodontal hastalık ilerledikçe lineer olarak artmadığını, daha karmaşık bir düzenleme mekanizmasıyla kontrol edildiğini göstermektedir.

Bu farklılık, kronik enflamasyonun ilerleyen safhalarında sürekli TLR4 uyarımı sonucu gelişen negatif geri bildirim mekanizmaları ya da bağışıklık hücrelerinin baskın hale gelmesiyle periodontal ligament kökenli kök hücrelerin fonksiyonel olarak geri planda kalması ile açıklanabilir. Böylece, doku seviyesinde ölçülen MyD88 düzeyleri ileri evre hastalıkta düşük görünmüş olabilir (Hu ve ark., 2021).

Dolayısıyla MyD88 yalnızca akut enflamatuvar yanıtın bir tetikleyicisi değil, aynı zamanda periodontal dokuların immün homeostazını düzenleyen kritik bir molekül olabilir. Sağlıklı dokularda yüksek MyD88 düzeyleri, immün gözetim ve dengeli enflamatuvar yanıtın sürdürülmesini sağlarken; ileri evrede gözlenen azalma,

periodontal dokuların mikrobiyal yük karşısında savunma kapasitesinin azalmasına katkıda bulunabilir (Yue ve ark., 2021).

Ganther ve arkadaşlarının çalışmasında, *T. denticola* dentilisin aracılığıyla TLR2/MyD88 yolunun aktive olduğu ve bunun sonucunda MMP'lerin artışıyla doku yıkımına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Ganther ve ark., 2021).

Bu bulgular, MyD88 aracılı sinyal iletiminin periodontal dokularda enflamatuvar yanıtın önemli bir düzenleyicisi olabileceğine işaret etmektedir. Ancak söz konusu çalışma in vitro modelde yalnızca yolak aktivasyonuna odaklanmış olup, klinik dokularda MyD88 ekspresyon düzeylerinin farklı evrelerde nasıl değiştiğine dair doğrudan veri sunmamaktadır. Çalışmamızda ise MyD88 ekspresyonunun sağlıklı bireylerde Grade C periodontitise kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşın Grade B ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç, klinik düzeyde MyD88'in evrelere göre lineer bir artış göstermediğini, aksine farklı regülasyon mekanizmalarının devreye girebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla Ganther ve arkadaşlarının akut hücrel modelde tanımladığı güçlü MyD88 aktivasyonu ile bizim klinik örneklerimizde ileri evrede gözlenen görece azalma arasında metodolojik ve biyolojik farklılıklar bulunmakta; bu durum MyD88'in periodontal hastalıkta hem akut yanıtın tetiklenmesinde hem de kronik dönemde düzenleyici rollere sahip olabileceğine işaret etmektedir (Saikh, 2021).

Murin modellerinde yapılan çeşitli çalışmalar da MyD88'in periodontal enflamasyon ve doku yıkımındaki merkezi rolünü desteklemektedir. Yoshimoto ve arkadaşları, *P. gingivalis* ile oluşturulan bakteriyel kemik enfeksiyonu modelinde MyD88'e bağımlı yanıtların osteolizi tetiklediğini, MyD88 eksikliğinde ise bu etkinin azaldığını göstermiştir. Benzer şekilde, Delitto ve arkadaşları oral epitelyal hücrelere

özgü MyD88 eksikliğinin gingival dokularda enflamasyonu ve pro-enflamatuvar yanıtları belirgin şekilde azalttığını ortaya koymuştur. Hsiao ve arkadaşlarının murin modelinde elde ettikleri bulgular da artmış MyD88 aktivitesinin enflamasyonu ve kemik kaybını artırdığını göstermektedir. Tüm bu sonuçlar, hayvan modellerinde MyD88'in periodontal hastalık patogenezinde hem enflamatuvar yanıtı hem de doku destrüksiyonunu belirleyen kritik bir sinyal aracısı olduğunu ortaya koymaktadır (Delitto ve ark., 2018; Hsiao ve ark., 2024; Yoshimoto ve ark., 2022).

Mizraji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, *P. gingivalis*'in konak hücrede MyD88 proteinini hedef alarak yıkıma uğrattığı ve bunun sonucunda tip I interferon üretiminin kontrolsüz şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, konak immün yanıtının regülasyonunu bozarak periodontal hastalığın persistansına ve kronikleşmesine zemin hazırladığını ortaya koymuşlardır. Bulgular, MyD88'in periodontal hastalık durumunda düzeylerinin azaldığını ve yalnızca enflamatuvar yanıtları yöneten bir adaptör olmadığını, aynı zamanda patojenler tarafından immün sistemi yönlendirmek amacıyla hedef alınabilen stratejik bir regülatör olduğunu da ortaya koymuştur (Mizraji ve ark., 2017).

Bizim çalışmamızda ise sağlıklı bireylerde MyD88 düzeyleri, grade C periodontitis grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık grade B periodontitis grubunda hem sağlıklı hem de grade C grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, periodontal hastalıkta MyD88 düzeylerinin hastalık evreleri boyunca lineer bir azalma göstermediğini, aksine farklı regülasyon mekanizmalarının devreye girebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, periodontal hastalığın ileri evrelerinde MyD88 düzeylerinin azalması, Mizraji ve arkadaşlarının tanımladığı gibi patojenlerin immün yanıtı yönlendirmek amacıyla

MyD88'i hedef almasıyla açıklanabilir. Dolayısıyla, MyD88'in periodontal hastalığın patogenezinde yalnızca pro-enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde değil, aynı zamanda patojenlerin immün kaçış stratejilerinde de kritik bir rol üstlendiği söylenebilir. Bulgularımız bu bakış açısını klinik düzeyde destekler niteliktedir.

Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da, MyD88'in periodontal hastalık patogenezinde kritik bir immün adaptör olduğu gösterilmiştir. Farklı deneysel modellerde enflamatuvar yanıtı şiddetlendirdiği ve doku yıkımına katkı sağladığı bildirilmiştir (Adachi ve ark., 1998; Dinarello ve ark., 2013; Ebersole ve ark., 2013).

MyD88, sadece periodontal hastalıkta değil, aynı zamanda çeşitli sistemik hastalıklarda da bağışıklık yanıtlarını düzenleyen merkezi bir adaptör molekülü olarak tanımlanmaktadır. Literatürde, MyD88 aracılı TLR sinyal iletiminin, özellikle ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklarda vasküler enflamasyonun ve plak oluşumunun artmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (Bayer veAlcaide, 2021).

Ayrıca diyabet, romatoid artrit, hipertansiyon ve Sjögren sendromu gibi hastalıklarda da MyD88'in yukarı regülasyonu ile birlikte pro-enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı gözlenmiştir. Bu durum, MyD88'in kronik enflamatuvar hastalıkların ortak bir moleküler aracı olduğunu ve periodontal hastalık ile sistemik durumlar arasındaki olası bağlantının immünolojik düzeyde kurulabileceğini düşündürmektedir (Everard ve ark., 2014; Gomes da Silva ve ark., 2021).

Literatürde, birçok çalışmada MYD88 düzeylerinin periodontal hastalıklı bireylerde sağlıklılara kıyasla daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, periodontitis Derece B ve Derece C ayrımı yapan ve MYD88 düzeyleri ile KAS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır.

Bu çalışmada sağlıklı bireylerde MYD88 düzeylerinin Derece C grubundan anlamlı derecede yüksek çıkması, ileri hastalık evresinde immün yanıtın baskılanması ve doku destrüksiyonuna bağlı olarak MYD88 eksprese eden hücre popülasyonlarında azalma olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Derece B ile sağlıklı grup arasında fark saptanmamış olması ise, hastalığın daha erken evresinde MYD88 düzeylerinin sağlıklı bireylerdeki bazal seviyelere yakın seyretmesi ile ilişkili olabilir (Meyle veChapple, 2015; Mizraji ve ark., 2017).

Bu çalışma kesitsel tasarıma sahip olup, bireylerin uzun dönem takibi yapılmamıştır. Ayrıca, kullanılan DOS, serum benzeri özellik göstermesine rağmen, gingival dokudaki enflamatuvar süreci doğrudan yansıtmayabilir. Literatürde MyD88 düzeylerinin çoğunlukla gingival biyopsi örnekleri üzerinden değerlendirildiği ve Western blot veya immünohistokimya gibi daha hassas protein düzeyi analiz yöntemlerinin tercih edildiği görülmüştür (Delitto ve ark., 2018; Hsiao ve ark., 2024).

Dolayısıyla, örnek tipi ve analiz yöntemlerindeki farklılıkların, bulgularımızın literatürdeki bazı çalışmalarla uyumsuzluk göstermesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

TRAF6, hücre içi sinyal iletiminde görev alan bir adaptor proteindir. IL-18 sinyal yolunda MyD88 üzerinden NF- κ B'yi aktive eder ve enflamatuvar gen ekspresyonunu tetikler. Periodontal hastalıkta ise bu yolun, sitokin üretimi ve doku hasarının gelişiminde rol üstlendiği düşünülmektedir (Yang ve ark., 2023).

Yan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, insan PDL hücreleri hipoksik ortamda incelenmiş ve TRAF6'nın osteoklast oluşumunu artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. TRAF6 aktivitesiyle birlikte hücrelerde kemik yıkımına neden olan sinyallerin arttığı, bu etkinin ise NF- κ B yoluyla gerçekleştiği saptanmıştır. Ayrıca A20

adlı proteinin TRAF6'yı baskılamasıyla birlikte, hem NF- κ B aktivitesinin hem de osteoklast oluşumunun azaldığı görülmüştür. Bu bulgular, TRAF6-NF- κ B ilişkili yolun periodontal dokularda enflamasyon ve kemik kaybında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Yan ve ark., 2020).

Çalışmamızda periodontitisli bireylerde TRAF6 düzeylerinin sağlıklı gruba kıyasla yüksek bulunması, Yan ve arkadaşlarının periodontal ligament hücrelerinde hipoksi koşullarında TRAF6 artışını göstermeleriyle uyumludur. Onların bulgularında bu artışın osteoklast aktivasyonu ve kemik yıkımıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Periodontitisin temel özelliği alveol kemiği kaybı olduğundan, bu sonuçlar bizim çalışmamızda periodontitisli bireylerde TRAF6 artışının gözlenmesiyle paralellik göstermektedir.

Deng ve arkadaşlarının çalışmasında, periodontitisli hücrelerde TRAF6 düzeyinin arttığı ve bu artışın, PDL hücrelerinde proliferasyon, yara iyileşmesi ve osteoblast farklılaşmasını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu durum, dokuların yenilenme kapasitesini azaltarak hastalık progresyonuna katkı sağlayabilir. Ayrıca TRAF6'nın, NF- κ B aktivasyonu ve pro-enflamatuvar sitokin salınımıyla ilişkili olduğu, dolayısıyla IL-18 aracılı enflamatuvar yanıtla da bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (Deng ve ark., 2022).

Çalışmamızda da benzer şekilde, periodontitisli bireylerde TRAF6 düzeylerinin sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunduğu görülmüştür. Bu sonuç, TRAF6'nın periodontitis patogenezinde artış gösterdiğini ortaya koymakta ve Deng ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Tang ve arkadaşlarının çalışmasında, *P. gingivalis* ile uyarılan PDL fibroblastlarında TRAF6 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu artışla

birlikte enflamatuvar yanıtın da güçlendiği ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, çalışmada TRAF6'nın baskılanmasının bu yanıtı azalttığı gösterilmiştir (Tang ve ark., 2019).

Bu çalışma ile paralel olarak, çalışmamızda da periodontitisli bireylerde TRAF6 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, periodontal hastalıkta TRAF6'nın belirgin bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, periodontitisli hayvan modellerinde TRAF6 düzeylerinin arttığı ve bu artışın osteoklast oluşumunu ve kemik kaybını artırdığı gösterilmiştir (Huang ve ark., 2023).

Çalışmamızda, ELISA ile ölçülen TRAF6 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hem Derece B hem de Derece C periodontitis gruplarında TRAF6 düzeyleri, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, Derece B ile Derece C grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, TRAF6 düzeyleri ile KAS arasındaki ilişki incelenmiş ve iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda da, çalışmamızın bulgularına benzer şekilde, periodontitis hastalarında TRAF6 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda periodontitis olguları genellikle tek grup olarak değerlendirilmiş, Derece B ve Derece C ayrımı yapılmamıştır. Ayrıca, TRAF6 düzeyleri ile KAS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır (Deng ve ark., 2022; Huang ve ark., 2023; Lin ve ark., 2015).

Çalışmamızda periodontitis Derece B ve Derece C grupları arasında TRAF6 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmaması birkaç olasılıkla açıklanabilir. Öncelikle TRAF6, periodontitisin erken–orta evresinde belirgin şekilde artarak belirli bir eşik

düzeyine ulaşmış olabilir; bu noktadan sonra Derece C'ye geçişte lineer bir artış yerine plato etkisi görülebilir. Ayrıca TRAF6, hipoksi, mikrobiyal yük ve sitokinlerle sürekli tetiklenen bir sinyal düğümü olduğundan evreden bağımsız olarak yüksek düzeyde kalabilir. Tek zamanlı ölçüm yaklaşımı ise TRAF6'daki olası dinamik dalgalanmaları veya evre geçişlerindeki kısa süreli pikleri yakalayamamış olabilir (Guram ve ark., 2019).

Bunun yanı sıra, çalışmamızın kesitsel tasarıma sahip olması ve bireylerin uzun dönem takibinin yapılmamış olması da bu duruma katkıda bulunmuş olabilir. Kullanılan DOS örnekleri, serum benzeri özellik göstermesine rağmen gingival dokudaki enflamatuvar süreci doğrudan yansıtmayabilir. Ayrıca yalnızca ELISA yöntemi ile ölçüm yapılmış olması, hücresel lokalizasyon veya proteinlerin fonksiyonel durumuna ilişkin bilgi sağlamamaktadır. Biyomarker düzeylerinin enflamasyonun aktiflik dönemine göre değişkenlik gösterebilmesi de gruplar arasında fark saptanamamasını açıklayan bir diğer etken olabilir. (Barros ve ark., 2016; Greenberger ve Patterson, 1982; Trombelli ve ark., 2018).

Çalışmamızda TRAF6 düzeyleri ile KAS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. TRAF6, periodontitis patogenezinde enflamatuvar yanıt ile doku ve kemik yıkımını aynı ekseninde buluşturan temel bir adaptör molekül olarak değerlendirilmektedir. TIR hattı üzerinden enflamatuvar yanıtı tetikleyebilmekte, bunun sonucunda aktive olan RANK/RANKL sinyali aracılığıyla osteoklast aktivitesini artırabilmektedir. Bu nedenle artmış TRAF6 düzeyleri, hem bağ dokusu yıkımı hem de alveol kemiği rezorpsiyonu ile ilişkili olup daha ileri klinik ataçman kaybıyla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca periodontal ceplerin derinleşmesiyle artan hipoksi ve patojen yükü,

TRAF6 aracılı döngüleri besleyerek inflamasyon ve osteoklast aktivitesinin sürmesine katkı sağlayabilir (Gohda ve ark., 2005).

NF- κ B, immün yanıtları düzenleyen ve birçok enflamatuvar süreçte rol oynayan bir transkripsiyon faktörü ailesidir. Periodontal hastalıkta da enflamatuvar yanıtı şekillendirerek doku yıkımına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Chen ve ark., 2024).

Delitto ve arkadaşları, NF- κ B aktivitesinin periodontal enflamasyonda arttığını ve bu artışın epitel hücrelerdeki MyD88 sinyaliyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmada, MyD88 eksikliğinde enflamasyonda rol alan IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi mediatörlerin ekspresyonunun azalmasıyla birlikte, NF- κ B aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir (Delitto ve ark., 2018).

Diomedede ve arkadaşları, *Porphyromonas gingivalis* lipopolisakkariti ile uyarılan PDL kök hücrelerinde NF- κ B aktivitesinin ve nükleer translokasyonunun arttığını göstermiştir. Bu bulgu, NF- κ B yolunun periodontal enflamasyonun önemli bir düzenleyicisi olduğunu desteklemiştir (Diomedede ve ark., 2017).

Çalışmamızda gruplar arasında NF- κ B düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Diomedede ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise NF- κ B aktivasyonunu artırdığı bildirilmiştir. Bu farklılık, bizim çalışmamızda toplam NF- κ B protein konsantrasyonunun değerlendirilmiş olmasına karşın Diomedede ve arkadaşlarının NF- κ B'nin fonksiyonel aktivasyonu ve nükleer translokasyonunu incelemiş olmasından, ayrıca klinik örneklerdeki kronik ve çok faktörlü etkileşimler ile in vitro koşullarda tek başına patojenle sağlanan akut uyarım arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Wang ve arkadaşları insan periodontal ligament fibroblastlarının IL-18 ile uyarılması sonrasında NF- κ B p65'in fosforilasyonu ve nükleer translokasyonunun arttığını, NF- κ B aktivasyonunun yükseldiğini göstermiştir. Bu artmış aktivasyona paralel olarak MMP-2 ve MMP-9 salınımında da belirgin yükselme saptanmıştır (Wang ve ark., 2019a).

Çalışmamızda, NF- κ B protein konsantrasyonu ELISA ile değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Wang ve arkadaşlarının bulguları daha çok NF- κ B'nin fonksiyonel aktivasyonuna (p65 fosforilasyonu ve nükleer translokasyonu) odaklanırken, bizim sonuçlarımız toplam protein seviyesinin gruplar arasında farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, NF- κ B'nin patogeneizde aktivasyon dinamiklerinin protein miktarından ziyade fonksiyonel modifikasyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Xu ve arkadaşları, periodontitis gibi osteolitik hastalıklarda NF- κ B'nin aşırı veya uzun süreli aktivasyonunun osteoklastogenezisi artırarak kemik yıkımını şiddetlendirdiğini bildirmiştir. Bu bulgular, NF- κ B'nin periodontal hastalıklarda patolojik kemik kaybıyla ilişkili olarak aktivitesinin arttığını göstermiştir (Xu ve ark., 2009).

Arabacı ve arkadaşlarının immünohistokimyasal ve stereolojik analizlere dayanan çalışmasında, kronik periodontitisli bireylerin gingival dokularında NF- κ B aktivitesinin sağlıklı dokulara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu artışın, KAS ve cep derinliği CD gibi periodontal parametrelerle pozitif korelasyon sergilediği bildirilmiştir. Bu bulgular, NF- κ B'nin yalnızca periodontal enflamasyonun sürdürülmesinde değil, aynı zamanda ataçman kaybı ve destek

dokuların yıkımıyla ilişkili hastalık şiddetinin artışında da önemli bir biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmüştür. (Taner Arabacı ve ark., 2010).

Bizim çalışmamızda ise periodontal sağlıklı bireyler ile periodontitis Derece B ve C grupları arasında NF- κ B düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış, ayrıca KAS ile korelasyon da saptanmamıştır. Bu farklılık, öncelikle hedeflenen biyolojik olgudan kaynaklanıyor olabilir: Arabacı ve ark. NF- κ B'nin aktivasyonunu ve nükleer lokalizasyonunu incelerken, biz toplam protein miktarını değerlendirdik; aktivasyon artışı, miktar artışı olmaksızın gerçekleşmiş olabilir. Ayrıca NF- κ B'nin aktivasyonu kısa süreli ve dalgalı bir süreç olduğundan, tek zamanlı örneklemelerde bu geçici pikler gözden kaçmış olabilir. Bu nedenle onların çalışmasında NF- κ B aktivitesi KAS ile anlamlı korelasyon gösterirken, bizim çalışmamızda toplam protein seviyelerinin KAS ile ilişki sergilememesi metodolojik ve biyolojik dinamiklerden kaynaklanan doğal bir farklılık olarak yorumlanabilir.

Literatürde yapılan pek çok çalışmada, NF- κ B sinyal yolunun periodontal enflamasyonun gelişiminde önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. NF- κ B aktivitesinin, periodontitis ile ilişkili olarak çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmalar üzerinden arttığı ve bu artışın enflamatuvar yanıtı güçlendirdiği genel olarak kabul görmüştür (T. Arabacı ve ark., 2010; Banavar ve ark., 2024; Dinarello ve ark., 2013).

6. SONUÇLAR

Bulunan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- 1- IL-18Ra düzeyleri sağlıklı grupta periodontitis Derece B grubuna göre yüksek, periodontitis Derece C grubuna göre ise düşük bulunmuştur. Derece B grubunun düzeyleri, Derece C grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.
- 2- IL-18R β düzeylerinde gruplar arası istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- 3- TIR düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- 4- MYD88 düzeyleri sağlıklı grupta Derece C grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak sağlıklı ile Derece B ve Derece B ile Derece C arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.
- 5- TRAF6 düzeyleri sağlıklı grupta, hem Derece B hem de Derece C gruplarına göre düşük bulunmuştur; Derece B ile Derece C arasında fark yoktur.
- 6- NF- κ B düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- 7- Korelasyon analizinde, TRAF6 ile KAS arasında pozitif ve orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur.

Elde edilen veriler, bazı biyobelirteç düzeylerindeki farklılıkların periodontal hastalığın derecesi veya ilerleme hızı ile ilişkili olabileceğini düşündürmekte olup, bu durum periodontal patogeneizde farklı immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceğini işaret etmektedir. Gelecekte yapılacak, daha geniş örneklemli ve uzunlamasına tasarlanmış çalışmalar, bu biyobelirteçlerin klinik kullanım potansiyelini daha net ortaya koyabilir.

Klinik önemi: Bu çalışmada değerlendirilen biyobelirteçlerin hastalık şiddeti ve doku yıkımı ile olan ilişkilerinin netleştirilmesi, periodontal hastalıkların erken tanısı,

prognozun belirlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından değerli olabilir.



7. LİMİTASYONLAR

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

- Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Hastaların uzun süre takibi yapılmamıştır.
- Bu çalışmada, örnekleme için DOS kullanılmıştır. DOS, serum benzeri bir biyolojik sıvı olup, lokal doku düzeyindeki enflamasyonun şiddetini doğrudan yansıtmayabilir. Gingival biyopsi örnekleriyle yapılan çalışmalar, dokuya özgü enflamatuvar yanıtı daha doğru şekilde ortaya koyabilmektedir
- Bu çalışmada ELISA yöntemi kullanılarak biyobelirteçlerin düzeyleri değerlendirilmiştir. ELISA, toplam protein miktarını ölçse de, hücre içi lokalizasyonu veya fonksiyonel aktivasyon durumu gibi önemli biyolojik parametreleri doğrudan değerlendirememektedir. Bu nedenle, Western blot ya da immünohistokimya gibi yöntemlerin kullanılması, daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.
- Çalışmamızda DOS örnekleri kâğıt şeritlerle toplanmıştır. Ancak bu yöntem, örnek hacminin tam olarak standartize edilememesi açısından sınırlılık taşımaktadır. Periotron gibi standart ölçüm cihazlarının kullanımı, DOS sıvısının hacimsel kontrolünü daha hassas şekilde sağlayarak analizlerin güvenilirliğini artırabilirdi.

8. KAYNAKÇA

- Adachi, O., ve ark. (1998). Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1-and IL-18-mediated function. *Immunity*, 9(1), 143-150.
- Akgül, Z., veGünpınar, Ş. (2022). Toll Benzeri Reseptörler'in Periodontal Hastalık Patogenezindeki Rolü. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 12(2), 357-365.
- Alarcón-Sánchez, M. A., ve ark. (2024). Increased of IL-18 levels are associated with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 24(1), 981.
- Alexander, M. R., ve ark. (2019). Human monocyte transcriptional profiling identifies IL-18 receptor accessory protein and lactoferrin as novel immune targets in hypertension. *British Journal of Pharmacology*, 176(12), 2015-2027.
- Angelov, N., ve ark. (2024). A retrospective analysis of the role of age and sex in outcomes of non-surgical periodontal therapy at a single academic dental center. *Scientific Reports*, 14(1), 9504.
- Arabacı, T., ve ark. (2010). Immunohistochemical and stereologic analysis of NF-κB activation in chronic periodontitis. *European Journal of Dentistry*, 4(4), 454.
- Arabacı, T., ve ark. (2010). Immunohistochemical and Stereologic Analysis of NF-κB Activation in Chronic Periodontitis. *Eur J Dent*, 4(4), 454-461.
- Arabacı, T., ve ark. (2010). AGRESİF PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B AKTİVASYONUN İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ: STEREOLOJİK ÇALIŞMA. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2010(2), 84-91.
- Aydin, S., ve ark. (2025). An overview of ELISA: A review and update on best laboratory practices for quantifying peptides and proteins in biological fluids. *Journal of International Medical Research*, 53(2), 03000605251315913.
- Banavar, S. R., ve ark. (2024). Periodontitis and lipopolysaccharides: How far have we understood? *Exploration of Immunology*, 4(1), 129-151.
- Barbosa, V. L., ve ark. (2016). Clinical attachment loss: estimation by direct and indirect methods. *International Dental Journal*, 66(3), 144-149.
- Barksby, H., ve ark. Differential expression of immunoregulatory genes in monocytes in response to. *Porphyromonas gingivalis*, 479-487.
- Barros, S. P., ve ark. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70(1), 53-64.
- Bayer, A. L., veAlcaide, P. (2021). MyD88: At the heart of inflammatory signaling and cardiovascular disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 161, 75-85.
- Bibi, T., ve ark. (2021). Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*, 26(5), 1208.
- Billings, M., ve ark. (2018). Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S130-S148.
- Buduneli, N., ve ark. (2024). Utility of gingival crevicular fluid components for periodontal diagnosis. *Periodontology 2000*, 95(1), 156-175.
- Bugueno, I. M., ve ark. (2021). Implication of Toll/IL-1 receptor domain containing adapters in Porphyromonas gingivalis-induced inflammation. *Innate Immunity*, 27(4), 324-342.

- Caton, J. G., ve ark. (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.
- Cebesoy, E. I., ve ark. (2024). Associations between interleukin-10,-12, and- 18 and periodontal health and disease: a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*, 28(8), 458.
- Cekici, A., ve ark. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80.
- Chapple, I. L., ve ark. (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, Z., ve ark. (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.
- Cherlin, S., ve ark. (2020). Investigation of genetically regulated gene expression and response to treatment in rheumatoid arthritis highlights an association between IL18RAP expression and treatment response. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(11), 1446-1452.
- Cho, M.-I., veGarant, P. R. (2000). Development and general structure of the periodontium. *Periodontology 2000*, 24(1).
- De Jong, T., ve ark. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of periodontal research*, 52(6), 965-974.
- Deguine, J., veBarton, G. M. (2014). MyD88: a central player in innate immune signaling. *F1000prime reports*, 6.
- Delitto, A. E., ve ark. (2018). MyD88-mediated innate sensing by oral epithelial cells controls periodontal inflammation. *Archives of oral biology*, 87, 125-130.
- Deng, W., ve ark. (2022). Circ_0138959/miR-495-3p/TRAF6 axis regulates proliferation, wound healing and osteoblastic differentiation of periodontal ligament cells in periodontitis. *Journal of Dental Sciences*, 17(3), 1125-1134.
- Detry, S., ve ark. (2022). Structural basis of human IL-18 sequestration by the decoy receptor IL-18 binding protein in inflammation and tumor immunity. *Journal of Biological Chemistry*, 298(5), 101908.
- Dinarello, C. A. (2007). Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Seminars in nephrology*,
- Dinarello, C. A., ve ark. (2013). Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in immunology*, 4, 289.
- Diomedea, F., ve ark. (2017). MyD88/ERK/NFkB pathways and pro-inflammatory cytokines release in periodontal ligament stem cells stimulated by *Porphyromonas gingivalis*. *European journal of histochemistry: EJH*, 61(2), 2791.
- Ebersole, J. L., ve ark. (2013). Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000*, 62(1), 163-202.
- Engvall, E. (2010). The ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical chemistry*, 56(2), 319-320.

- Esberg, A., ve ark. (2024). LIGHT protein: A novel gingival crevicular fluid biomarker associated with increased probing depth after periodontal surgery. *Journal of Clinical Periodontology*, 51(7), 852-862.
- Escalona, L. A., ve ark. (2016). Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Investigación clínica*, 57(2), 131-142.
- Everard, A., ve ark. (2014). Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nature communications*, 5(1), 5648.
- Falck-Hansen, M., ve ark. (2013). Toll-like receptors in atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, 14(7), 14008-14023.
- Fekonja, O., ve ark. (2012). Suppression of TLR signaling by targeting TIR domain-containing proteins. *Current Protein and Peptide Science*, 13(8), 776-788.
- Figueredo, C., ve ark. (2008). Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *Oral microbiology and immunology*, 23(2), 173-176.
- Frost, F., ve ark. (1998). Comparisons of ELISA and Western blot assays for detection of *Cryptosporidium* antibody. *Epidemiology & Infection*, 121(1), 205-211.
- Ganther, S., ve ark. (2021). *Treponema denticola* dentilisin triggered TLR2/MyD88 activation upregulates a tissue destructive program involving MMPs via Sp1 in human oral cells. *PLoS pathogens*, 17(7), e1009311.
- Ghaderi, H., ve ark. (2014). mRNA expression of pattern recognition receptors and their signaling mediators in healthy and diseased gingival tissues. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(2), 150-154.
- Gohda, J., ve ark. (2005). RANK-mediated amplification of TRAF6 signaling leads to NFATc1 induction during osteoclastogenesis. *The EMBO journal*, 24(4), 790-799.
- Gomes da Silva, I. I. F., ve ark. (2021). Is there an inflammation role for MYD88 in rheumatoid arthritis? *Inflammation*, 44(3), 1014-1022.
- Goutoudi, P., ve ark. (2004). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *Journal of dentistry*, 32(7), 511-520.
- Gracie, J. A., ve ark. (1999). A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation*, 104(10), 1393-1401.
- Greenberger, P. A., vePatterson, R. (1982). Application of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 99(2), 288-293.
- Griffen, A. L., ve ark. (1998). Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status. *J Clin Microbiol*, 36(11), 3239-3242.
<https://doi.org/10.1128/JCM.36.11.3239-3242.1998>
- Guram, K., ve ark. (2019). A threshold model for T-cell activation in the era of checkpoint blockade immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 10, 491.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews immunology*, 15(1), 30-44.
- Hajishengallis, G., ve ark. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*, 10(10), 717-725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
- Hans, M., veHans, V. M. (2011). Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review. *Journal of oral science*, 53(3), 263-271.
- Harel, M., ve ark. (2022). Balance between Interleukin-18 and Interleukin-18 binding protein in auto-inflammatory diseases. *Cytokine*, 150, 155781.

- Hassell, T. M. (1993). Tissues and cells of the periodontium. *Periodontol 2000*, 3, 9-38.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1993.tb00230.x>
- Hedl, M., ve ark. (2014). The IL18RAP region disease polymorphism decreases IL-18RAP/IL-18R1/IL-1R1 expression and signaling through innate receptor-initiated pathways. *The Journal of Immunology*, 192(12), 5924-5932.
- Holden, J. A., ve ark. (2017). Porphyromonas gulae activates unprimed and gamma interferon-primed macrophages via the pattern recognition receptors toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, and NOD2. *Infection and immunity*, 85(9), 10.1128/iai. 00282-00217.
- Hsiao, P. Y., ve ark. (2024). MyD88 exacerbates inflammation-induced bone loss by modulating dynamic equilibrium between Th17/Treg cells and subgingival microbiota dysbiosis. *Journal of periodontology*, 95(8), 764-777.
- Hu, Y.-H., ve ark. (2021). SPOP negatively regulates Toll-like receptor-induced inflammation by disrupting MyD88 self-association. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(7), 1708-1717.
- Huang, X., ve ark. (2020). The roles of osteocytes in alveolar bone destruction in periodontitis. *Journal of Translational Medicine*, 18, 1-15.
- Huang, Y., ve ark. (2023). TRAF-STOP alleviates osteoclastogenesis in periodontitis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1119847.
- Hunter, P. (2012). The inflammation theory of disease: The growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment. *EMBO reports*, 13(11), 968-970.
- Ihim, S. A., ve ark. (2022). Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in immunology*, 13, 919973.
- Johnson, R., veSerio, F. (2005). Interleukin-18 concentrations and the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontology*, 76(5), 785-790.
- Kaur, D., ve ark. (2021). Interleukin-18, IL-18 binding protein and IL-18 receptor expression in asthma: a hypothesis showing IL-18 promotes epithelial cell differentiation. *Clinical & Translational Immunology*, 10(6), e1301.
- Khurshid, Z., ve ark. (2017). Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *Dentistry journal*, 5(1), 12.
- Kleinridders, A., ve ark. (2009). MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. *Cell metabolism*, 10(4), 249-259.
- Krásná, E., ve ark. (2005). IL-18 receptor expression on epithelial cells is upregulated by TNF alpha. *Inflammation*, 29(1), 33-37.
- Kudela, H., ve ark. (2019). Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC rheumatology*, 3(1), 4.
- Kurien, B. T., veScofield, R. H. (2006). Western blotting. *Methods*, 38(4), 283-293.
- Lang, N. P., veBartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of periodontology*, 89, S9-S16.
- Lang, N. P., veLindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set. John Wiley & Sons.

- Lee, J. Y., veHwang, D. H. (2006). The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Molecules and cells*, 21(2), 174-185.
- Leishman, S. J., ve ark. (2013). Local and systemic inflammatory responses to experimentally induced gingivitis. *Disease markers*, 35(5), 543-549.
- Leng, S. X., ve ark. (2008). ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(8), 879-884.
- Lequin, R. M. (2005). Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical chemistry*, 51(12), 2415-2418.
- Lin, D., ve ark. (2015). Interleukin-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF 6/TBK 1-JNK/NF- κ B pathways. *Immunology*, 144(3), 472-485.
- Liu, T., ve ark. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2(1), 1-9.
- Liu, X., veLi, H. (2021). A Systematic review and meta-analysis on multiple cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of periodontitis. *Front Immunol* 2021; 12: 713198. In.
- Löe, H., veSilness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21(6), 533-551.
- Mann, C. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emergency medicine journal*, 20(1), 54-60.
- Meyle, J., veChapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 7-17.
- Mizraji, G., ve ark. (2017). Porphyromonas gingivalis promotes unrestrained type I interferon production by dysregulating TAM signaling via MYD88 degradation. *Cell reports*, 18(2), 419-431.
- Murakami, S., ve ark. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S17-S27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- Nair, V., ve ark. (2016). Estimation of interleukin-18 in the gingival crevicular fluid and serum of Bengali population with periodontal health and disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(3), 260-264.
- Neurath, N., veKesting, M. (2024). Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in immunology*, 15, 1435054.
- O'Neill, L. A., ve ark. (2013). The history of Toll-like receptors—redefining innate immunity. *Nature reviews immunology*, 13(6), 453-460.
- Orozco, A., ve ark. (2006). Interleukin-1 β , interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral microbiology and immunology*, 21(4), 256-260.
- Orozco, A., ve ark. (2007). Interleukin 18 and periodontal disease. *J Dent Res*, 86(7), 586-593. <https://doi.org/10.1177/154405910708600702>
- Palioto, D. B., ve ark. (2019). Epigenetic and inflammatory events in experimental periodontitis following systemic microbial challenge. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(8), 819-829.
- Papapanou, P. N., ve ark. (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.

- Papathanasiou, E., ve ark. (2020). IL-1 superfamily members and periodontal diseases. *Journal of dental research*, 99(13), 1425-1434.
- Pereira, M., veGazzinelli, R. T. (2023). Regulation of innate immune signaling by IRAK proteins. *Frontiers in immunology*, 14, 1133354.
- Pradeep, A., ve ark. (2009). Correlation of gingival crevicular fluid interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontology*, 80(9), 1454-1461.
- Rajpoot, S., ve ark. (2021). TIRAP in the mechanism of inflammation. *Frontiers in immunology*, 12, 697588.
- Ramalingam, S., ve ark. (2020). Alveolar bone science: Structural characteristics and pathological changes. In *Dental Implants and Bone Grafts* (pp. 1-22). Elsevier.
- Rathee, M., veJain, P. (2023). Gingivitis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Reuter, B. K., vePizarro, T. T. (2004). Commentary: the role of the IL-18 system and other members of the IL-1R/TLR superfamily in innate mucosal immunity and the pathogenesis of inflammatory bowel disease: friend or foe? *European journal of immunology*, 34(9), 2347-2355.
- Rex, D., ve ark. (2020). A comprehensive pathway map of IL-18-mediated signalling. *Journal of cell communication and signaling*, 14(2), 257-266.
- Saikh, K. U. (2021). MyD88 and beyond: a perspective on MyD88-targeted therapeutic approach for modulation of host immunity. *Immunologic Research*, 69(2), 117-128.
- Shaik-Dasthagirisahab, Y. B., ve ark. (2014). Inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* partially requires interferon regulatory factor (IRF) 3. *Innate Immunity*, 20(3), 312-319.
- Shaik-Dasthagirisahab, Y. B., ve ark. (2013). Role of MyD88-dependent and MyD88-independent signaling in *Porphyromonas gingivalis*-elicited macrophage foam cell formation. *Molecular oral microbiology*, 28(1), 28-39.
- Shayeb, K. N. A. A., ve ark. (2014). Periodontal probing: a review. *Primary dental journal*, 3(3), 25-29.
- Silness, J., veLöe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135.
- Silva, N., ve ark. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*, 23(3), 329-355. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140259>
- Subbarao, K. C., ve ark. (2019). Gingival crevicular fluid: an overview. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, 11(Suppl 2), S135-S139.
- Takei, S., ve ark. (2011). Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(2), R52.
- Tang, L., ve ark. (2019). MicroRNA-146a negatively regulates the inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal ligament fibroblasts via TRAF6/p38 pathway. *Journal of periodontology*, 90(4), 391-399.
- Tonetti, M. S., ve ark. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.
- Trombelli, L., ve ark. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S44-S67.
- Trombelli, L., ve ark. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *J*

- Clin Periodontol*, 31(4), 239-252. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2004.00478.x>
- Van Dyke, T. E., ve ark. (2020). The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Frontiers in immunology*, 11, 511.
- Ve, T., ve ark. (2017). Structural basis of TIR-domain-assembly formation in MAL-and MyD88-dependent TLR4 signaling. *Nature structural & molecular biology*, 24(9), 743-751.
- Wang, F. (2024). Interleukin-18 binding protein: Biological properties and roles in human and animal immune regulation. *Biomedical Reports*, 20(6), 87.
- Wang, F., ve ark. (2019a). IL-18 promotes the secretion of matrix metalloproteinases in human periodontal ligament fibroblasts by activating NF- κ B signaling. *Molecular medicine reports*, 19(1), 703-710.
- Wang, F., ve ark. (2019b). IL-18 promotes the secretion of matrix metalloproteinases in human periodontal ligament fibroblasts by activating NF- κ B signaling. *Molecular medicine reports*, 19(1), 703-710.
- Wiyanto, F. A., ve ark. (2018). The relationship between interleukin-18 level in smokers and chronic periodontitis: radiographic overview of posterior mandibular teeth. *Journal of Stomatology*, 71(3), 254-258.
- Xu, J., ve ark. (2009). NF-kappaB modulators in osteolytic bone diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*, 20(1), 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.007>
- Xu, Y.-R., veLei, C.-Q. (2021). TAK1-TABs complex: a central signalosome in inflammatory responses. *Frontiers in immunology*, 11, 608976.
- Yamamoto, T., ve ark. (2016). Histology of human cementum: Its structure, function, and development. *Japanese dental science review*, 52(3), 63-74.
- Yan, K., ve ark. (2020). A20 inhibits osteoclastogenesis via TRAF6-dependent autophagy in human periodontal ligament cells under hypoxia. *Cell proliferation*, 53(3), e12778.
- Yang, Y. C., ve ark. (2023). Functional characterization of IL-18 receptor subunits, IL-18R α and IL-18R β , and its natural inhibitor, IL-18 binding protein (IL-18BP) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Developmental & Comparative Immunology*, 140, 104610.
- Yasuda, K., ve ark. (2019). Interleukin-18 in health and disease. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 649.
- Yee, M., ve ark. (2012). Porphyromonas gingivalis stimulates IL-18 secretion in human monocytic THP-1 cells. *Microbes and infection*, 14(9), 684-689.
- Yoshimoto, T., ve ark. (2022). Osteocytes directly regulate osteolysis via MYD88 signaling in bacterial bone infection. *Nature communications*, 13(1), 6648.
- Yoshinaka, K., ve ark. (2014). Increased interleukin-18 in the gingival tissues evokes chronic periodontitis after bacterial infection. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 232(3), 215-222.
- Yucel-Lindberg, T., veBåge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert reviews in molecular medicine*, 15, e7.
- Yue, Y., ve ark. (2021). The role of TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in periodontitis-induced liver inflammation of rats. *Oral diseases*, 27(4), 1012-1021.
- Zhang, Y., ve ark. (2021). Natural killer-like B cells secreting interleukin-18 induces a proinflammatory response in periodontitis. *Frontiers in immunology*, 12, 641562.

- Zhang, Y., ve ark. (2021). Natural killer-like B cells secreting interleukin-18 induces a proinflammatory response in periodontitis. *Front Immunol.* 2021; 12: 641562. In.
- Zilverschoon, G., ve ark. (2008). Interleukin-18 resistance in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *International journal of obesity*, 32(9), 1407-1414.

