



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ VE SAĞLIKLI BİREYLERDE NÖTROFİL
FONKSİYON BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Arş. Gör. Asiye Nur GEYLANİ

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE

TOKAT-2022



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ VE SAĞLIKLI BİREYLERDE NÖTROFİL
FONKSİYON BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Arş. Gör. Asiye Nur GEYLANİ

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE

TOKAT-2022

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Asiye Nur GEYLANİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin başlamasında ve devamında bana en büyük desteği veren, eğitimim boyunca benden yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE'ye,

Tezimin laboratuvar ve yazım aşamalarında benden yardımını ve değerli vaktini esirgemeyip emek veren değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA'ya,

Eğitimimin başından beri gerek teorik gerek cerrahi olarak bilgi ve tecrübelerinden hep yararlandığım, gelişimimde büyük payı olan değerli jüri hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN'a,

Eğitimim boyunca her konuda danıştığım, sorunlarıma çözüm bulan ve bana sabırla bilgilerini aktaran değerli hocam Sayın Doç. Dr. Özkan KARATAŞ'a,

Hayatımın her döneminde bana hayat enerjisi veren ve arkamda duran babam Cemil GEYLANİ, annem Hacer GEYLANİ, kardeşlerim Ayşegül GEYLANİ KIZILTAŞ, Esranur GEYLANİ SAĞLIK, Şeyda GEYLANİ YALÇINAY ve Beyza GEYLANİ'ye,

Çocukluğumu birlikte geçirdiğim ve problemlerimi içtenlikle çözen, bana moral verip yüzümü güldüren canım dostum ve kuzenim Özgenur TAŞDELEN YILDIZ'a,

Tezimin her aşamasında bana samimiyetle yardım eden ve moral veren sevgili arkadaşlarım Uzm. Dt. Damla ÇELİK, Uzm. Dt. Sultan KÜÇÜK, Uzm. Dt. Onur CANPOLAT, Uzm. Dt. Özge YÜKSEKKAYA, Uzm. Dt. Hayrunnisa KASAP, Arş. Gör. Sibel ACEL, Arş. Gör. Kübra BAŞARAN, Arş. Gör. Zehra Rabia GENÇ, Arş. Gör. Ali Buğra YANIK ve Arş. Gör. Raşit BAYSAL'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

PERİODONTİTİSLİ VE SAĞLIKLI BİREYLERDE NÖTROFİL FONKSİYON BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Periodontal hastalıklar plağa ve patojen bakterilere karşı konak savunma hücrelerinin gerçekleştirdiği bir enflamasyonla başlar. Nötrofiller enflamasyonda en önemli konak savunma hücrelerindendir. Bu çalışmada sağlıklı bireylerden, gingivitisli ve periodontitisli hastalardan alınmış olan DOS (diş eti oluşu sıvısı) örneklerinde nötrofillere spesifik biyobelirteç seviyelerinin ELISA (Enzime Bağlı İmmünosorban Deneyi) yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan, hamilelik durumu ve şüphesi olmayan, sigara içmeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılar sağlıklı, gingivitis teşhisi konmuş, periodontitis evre III derece B ve periodontitis evre III derece C teşhisi konmuş hastalar olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır. Çalışma grupları; sağlıklı grup (9 kadın 6 erkek, grup S), gingivitis grubu (9 kadın 6 erkek, grup G), periodontitis derece B grubu (11 kadın 4 erkek, grup G-B) ve periodontitis derece C grubu (8 kadın 7 erkek, grup G-C) olarak belirlenmiştir. Toplamda 60 hastadan alınan diş eti oluşu sıvısı DOS örneklerinde nötrofil biyobelirteçleri olan LFA-1, VLA-4, ICAM-1, PECAM-1, E-SELEKTİN, L-SELEKTİN, P-SELEKTİN, IL-17 ve DEL-1 seviyelerine ELISA yöntemi ile bakılmıştır.

Bulgular: Gruplar arası DEL-1, IL-17, PECAM-1, P-SELEKTİN ve LFA-1 seviyeleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ICAM-1 ve E-SELEKTİN seviyeleri; peridontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur. VLA-4 ve L-SELEKTİN seviyeleri, sağlıklı grupta diğer bütün gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar: Bu çalışmada enflamasyonda görevli ICAM-1 ve E-SELEKTİN seviyelerinin gingivitis ve periodontitis gibi enflamatuvar hastalıklarda arttığı görülmüştür. VLA-4 ve L-SELEKTİN seviyelerinin ise sağlıklı dokularda daha yüksek olduğu ve enflamasyon durumunda azaldığı görülmüştür. DEL-1, IL-17, PECAM-1, P-SELEKTİN ve LFA-1 seviyelerinin ise sağlık ya da enflamasyon durumlarında değişmediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: DOS, ELISA, Enflamasyon, Nötrofil

Asiye Nur GEYLANİ, Uzmanlık Tezi

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Tokat, 2022

ABSTRACT

INVESTIGATION OF NEUTROPHIL FUNCTION MARKERS IN GINGIVALLY HEALTHY INDIVIDUALS AND PERIODONTITIS

Aim: Periodontal diseases begin with an inflammation of the host defense cells against plaque and pathogenic bacteria. Neutrophils are one of the most important components of host defense cells. In this study, it was aimed to determine the neutrophil-specific biomarker levels in GCF (gingival crevicular fluid) samples taken from healthy individuals and patients with gingivitis and periodontitis by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method.

Method: Patients who did not have any systemic disease, who did not have any pregnancy status or suspicion, who did not smoke, and who agreed to participate in the study were included in this study. Participants consisted of four groups: healthy, diagnosed with gingivitis, patients diagnosed with periodontitis grade B and periodontitis grade C. Working groups; healthy group (9 female 6 male, group S), gingivitis group (9 female 6 male, group G), periodontitis grade B group (11 female 4 male, group G-B) and periodontitis grade C group (8 female 7 male, group G-C) was determined. Neutrophil biomarkers LFA-1, VLA-4, ICAM-1, PECAM-1, E-SELECTIN, L-SELECTIN, P-SELECTIN, IL-17 and DEL-1 in GCF samples taken from 60 patients in total. The levels were measured by the ELISA method.

Findings: When the DEL-1, IL-17, PECAM-1, P-SELECTIN and LFA-1 levels between the groups were evaluated, nostatistically significant difference was found. ICAM-1 and E-SELECTIN levels; was found to be significantly higher in the

peridontitis group compared to the healthy group. VLA-4 and L-SELECTIN levels were found to be significantly higher in the healthy group than in all other groups.

Conclusions: In this study, it was observed that the levels of ICAM-1 and E-SELECTIN, which are involved in inflammation, increase in inflammatory diseases such as gingivitis and periodontitis. It was observed that VLA-4 and L-SELECTIN levels were higher in healthy tissues and decreased in case of inflammation. It was observed that DEL-1, IL-17, PECAM-1, P-SELECTIN and LFA-1 levels did not change in health or inflammation conditions.

Keywords: ELISA, GCF, Inflammation, Neutrophil

Asiye Nur GEYLANI, Thesis

Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Dentistry

Tokat, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ	x
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PERİODONSİYUMUN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	4
Diş Eti (Gingiva).....	4
Alveol Kemiği.....	5
Periodontal Ligament	6
Sement	6
2.2. PERİODONTAL DOKULARDA SAĞLIK VE ENFLAMASYON	8
2.3. PERİODONTAL ENFLAMASYONDA NÖTROFİLLERİN ROLÜ	16
2.4. NÖTROFİL FONKSİYON BELİRTEÇLERİ	22
2.4.1. ICAM-1 (Hücrelerarası Adezyon Molekülü 1/CD54).....	24
2.4.2. LFA-1 (Lenfosit Fonksiyonuyla İlişkili Antijen-1).....	24
2.4.3. IL-17 (İnterlökin 17).....	25
2.4.4. DEL-1 (Gelişimsel Endotelyal Lokus 1)	26
2.4.5. VLA-4 (Çok Geç Antijen 4)	27
2.4.6. SELEKTİNLER	28
2.4.7. PECAM-1 (Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü/CD-31)	31
2.5. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS).....	31
2.6. AMAÇ VE HİPOTEZ.....	33
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ.....	35
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ	36
3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER	37
Plak İndeksi (Pİ).....	37

Gingival İndeks (Gİ)	38
Klinik Ataçman Seviyesi (KAS).....	39
3.4. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI	39
3.5. ELISA ANALİZİ	39
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR	42
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	42
4.2. KLİNİK BULGULAR	42
4.3. ELISA SONUÇLARI.....	44
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR	59
7. KAYNAKÇA.....	60
EK.....	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Diş eti dokularının dişler ve alveol kemiği ile anatomik ilişkisi.	4
Şekil 2.2: Sağlıklı diş etinden gingivitis ve periodontitis aşamalarına geçiş.	10
Şekil 2.3: Enfeksiyon bölgesine polimorfonükleer nötrofil alımı.	19
Şekil 2.4: Nötrofil fonksiyonu.	21
Şekil 2.5: Endotel üzerinde eksprese edilen DEL-1.	27
Şekil 2.6: Sağlıklı bir periodonsiyumda DOS'un konumu.	32
Şekil 2.7: Dişeti oluğu sıvısının bileşimini açıklayan çizim.	33
Şekil 4.1: ICAM-1 ELISA verilerinin dağılım grafiği.	46
Şekil 4.2: LFA-1 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.	47
Şekil 4.3: IL-17 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.	48
Şekil 4.4: DEL-1 ELISA verilerinin dağılım grafiği.	48
Şekil 4.5: VLA-4 ELISA verilerinin dağılım grafiği.	49
Şekil 4.6: L-SELEKTİN ELISA verilerinin normal, E-SELEKTİN ve P-SELEKTİN verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.	50
Şekil 4.7: PECAM-1 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.	51

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Periodontitis evreleme tablosu	14
Tablo 2.2: Periodontitis derecelendirme tablosu.....	16
Tablo 2.3: Endotel ve Lökosit adezyon molekülleri.	23
Tablo 2.4: Selektin ailesi.	29
Tablo 4.1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı	42
Tablo 4.2: Çalışma gruplarında klinik ölçümler	42
Tablo 4.3: Çalışma gruplarında ELISA verileri.....	44
Tablo 4.1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı	42
Tablo 4.2: Çalışma gruplarında klinik ölçümler	42
Tablo 4.3: Çalışma gruplarında ELISA verileri.....	44
Tablo 4.4: Korelasyon analiz verileri	45

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

%: Yüzde

<: Küçüktür

>: Büyüktür

°C: Santigrat derece

µg: Mikrogram

µL: Mikrolitre

α: Alfa

β: Beta

ALP: Alkalen fosfataz

BD: Bağ dokusu

BE: Birleşim epiteli

CD-34: Ana hücre

DAMP: Hasarla ilişkili moleküler model

DEL-1: Gelişimsel Endotelyal Lokus-1

DOS: Diş eti oluşu sıvısı

EC: Endotelyal hücre

ELISA: Enzim bağlı immunosorban deneyi

E-SELEKTİN: Endotel selektini

fMLP: N-formil-metionil-lösil-fenilalanin

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

Gi: Gingival indeks

GlyCAM-1: Glikozile hücre adezyon molekülü-1

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

HbA1C: Hemogloblin A1C

ICAM-1: Hücrelerarası adezyon molekülü-1

ICAM-2: Hücrelerarası adezyon molekülü-2

Ig: İmmunoglobulin

IgG: İmmunoglobulin G

IL-17: İnterlökin-17

IL-17R: İnterlökin-17 reseptörü

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

IL-8/CXCL-8: İnterlökin-8

ILC3: Lenfoid doku indükleyici hücre grup 3

ITG β 2: İntegrin alt birimi beta 2

JAM: Bağlantı adezyon molekülü

KAK: Klinik ataçman kaybı

KAS: Klinik ataçman seviyesi

LAD I: Lökosit adezyon defekti tip 1

LFA-1: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1

LPS: Lipopolisakkarit

L-SELEKTİN/CD-62L: Lökosit selektini

MAC-1: Makrofaj antijeni-1

MADCAM-1: Mukozal adresin hücre adezyon molekülü-1

M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör

MMP: Matriks metalloproteinaz

MMP-8: Matriks metalloproteinaz-8

MPO: Miyeloperoksidaz

NET: Nötrofil hücre dışı tuzağı

NK: Doğal katil

NOX2: Nitrik oksit

PAMP: Patojenle ilişkili moleküler model

PDL: Periodontal ligament

PECAM-1/CD-31: Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1

Pi: Plak indeksi

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

P-SELEKTİN: Trombosit selektini

PS: Fosfatidilserin

PSGL-1: P-selektin glikoprotein ligand-1

RKK: Radyografik kemik kaybı

ROS: Reaktif oksijen türleri

sLe: Siyalil Lewis

sLex: Siyalil Lewis X

TEM: Transendotelyal migrasyon

Th17: T yardımcı hücresi 17

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VE-kaderin: Vasküler endotelyal kaderin

VLA: Çok geç antijen

VLA-4: Çok geç antijen-4

1.GİRİŞ

Periodonsiyum dişleri çevreleyen ve destekleyen dokuların bütününe verilen isimdir. Ağırlıklı olarak dört ana bileşenden oluşur; diş eti, periodontal ligament (PDL), sement ve alveol kemiği. Çiğneme sırasında değişen tepkilere rağmen, bu bileşenler diş yerinde tutmak için bir birim olarak topluca işlev görürler (Madukwe, 2014).

Dental plak, dişler üzerinde biriken karmaşık bir biyofilmdir. Bakteriler mine tükürük pelikülüne yapışır ve ardından interbakteriyel yapışma yoluyla kolonizasyon gerçekleşir. Bu yapışkan yapının altında çeşitli adezinler ve moleküller vardır ve plak gelişimine ve nihayetinde çürük ve periodontal hastalıklara katkıda bulunur (Rosan ve Lamont, 2000).

Biyofilm; farklı türde mikroorganizmalar içerebilen, aralarında iletişim kurarak haberleşebilen, bu mikroorganizmalar tarafından üretilen polisakkarit bir matriks tarafından çevrelenen ve yüzeylere tutunabilen, kompleks yapıdaki polimikrobiyal bir topluluktur. Bu kompleks yapıları biyofilme, farklı koşullarda ortama uyum sağlama ve içeriğindeki mikroorganizmaların direnç mekanizmalarının gelişmesi gibi özellikler kazandırmaktadır (Hepdeniz ve Seçkin, 2017).

Diş plağı içindeki patojenik bakteri konsantrasyonunun artmasıyla bağışıklık yanıtı başlar ve periodontal hastalığa doğru ilerler (Sudhakara ve ark., 2018). Bu bağışıklık yanıtının adı enflamasyondur. Patojenlere, yabancı cisimlere veya bir yaralanmaya karşı koruyucu bir yanıt olarak başlatılan enflamasyon; iltihaplanma, damar genişlemesi, kılcak kan damarlarının geçirgenliğinin artması, kan akışının artması ve dokulara lökosit alımı olaylarını içerir. Lökositlerin önemli bir türü olan nötrofiller,

enflamasyon bölgesine ilk gelen lökositlerdir. Bu olaylar zincirine büyük katkı sağlarlar (Hasturk ve Kantarci, 2015).

Gingivitis, diş yüzeylerindeki biyofilme yanıt olarak diş eti enflamasyonu ile karakterize, geri dönüşümlü bir periodontal hastalık şeklidir (Kistler ve ark., 2013). Gingivitiste diş eti kızarıklığı, ödem, sondalamada kanama bulguları görülür. Lokalize enflamatuvar bir durumdur. Periodontal ataçman kaybı yoktur (Trombelli ve ark., 2018). Ancak gingivitis, periodontal dokunun geri dönüşümsüz yıkımına neden olan periodontitise yol açabilir (Kistler ve ark., 2013).

Periodontitis, mikrobiyal disbiyozun kronik, çözülmeyen ve yıkıcı bir enflamatuvar yanıtı yol açtığı dental plak biyofilminin birikmesiyle başlayan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Preshaw ve Bissett, 2019). Periodontitis, diş ile diş eti ve alveol kemiği arasındaki bağlantının kopmasıyla başlar. Periodontitisin ayırt edici özelliği, ataçman kaybı sebebiyle derin periodontal cepler oluşturmaktır ve periodontitis tedavi edilmezse diş kaybına yol açar (Kinane ve ark., 2017).

Nötrofiller, periodontitise karşı konak savunmasından sorumlu baskın hücrelerdir. Bu nedenle nötrofillerin yetersiz sayısı veya fonksiyonu periodontitise yatkınlık oluşturur. Ayrıca periodontal enflamasyonda nötrofillerin savunma amaçlı gösterdiği oksidatif ve proteolitik etkiler de periodontal doku hasarını artırabilmektedir (Nussbaum ve Shapira, 2011). Buna rağmen literatürde, periodontal hastalıklarda farklı nötrofil biyobelirteçlerinin aynı anda incelendiği kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar olaylarda rol alan nötrofile ait adezyon, yuvarlanma ve migrasyonda görevli moleküllerin sağlıklı,

gingivitis, periodontitis evre III derece B ve periodontitis evre III derece C hastalarının DOS'taki seviyelerinin belirlenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONSİYUMUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Periodonsiyum dişleri çevreleyen ve dişlerin çene kemikleriyle bağlantısını sağlayan dokuların bütününe verilen isimdir ve diş eti (gingiva), alveol kemiği, periodontal ligament ve sement olmak üzere 4 ana bileşeni vardır (Lang ve Lindhe, 2015).

Diş Eti (Gingiva)

Diş eti; alveol kemiğini, diş köklerini ve dişin mine-sement birleşiminin koronalini örten yumuşak dokudur. Kan damarlarından zengindir. Ana bileşeni fibroblastlardır. Diş eti kök yüzeyini ve alveol kemiğini dış ortamdan korur. Ayrıca dişlerin diş soketleri içinde güçlü ve sabit bir şekilde durmasına yardımcı olur (Bartold ve ark., 2000).

Klinik olarak diş eti 3 kategoriye ayrılır; sulkuler diş eti, marjinal diş eti ve yapışık diş eti (Bartold ve ark., 2000).



Şekil 2.1: Diş eti dokularının dişler ve alveol kemiği ile anatomik ilişkisi. Klinik işaretler; dişlerin servikalindeki serbest dişeti kenarı (SDK), interdentel papilla (İP), yapışık diş etini (YD) alveolar mukozadan (AM) ayıran mukogingival bileşke (MGB) (Bartold ve ark., 2000).

Diş esasen içinde bulunduğu diş etine sabitleyen dört grup dişeti lifi vardır: dentogingival lifler, dentoperiosteal lifler, sirküler lifler ve trans-septal lifler (Xu ve ark., 2020).

Diş eti ile diş arasında bulunan bölüm dentogingival birleşim olarak adlandırılır. Diş etinin dişlere sıkıca bağlanmasında, dentogingival birleşimin içerdiği birleşim epiteli (BE) ve bağ dokusu (BD) rol oynar (Xu ve ark., 2020).

Birleşim epiteli bağlantı fibrillerinin retiküler lamina yapısına nüfuz ettiği ve lamina densa'yı doku ile birleştirdiği hemidesmozomlar aracılığıyla, bağ dokusunun mine yüzeyine tutunmasını sağlar (Xu ve ark., 2020). Birleşim epiteli farklılaşmamış, tabakalı bir skuamöz epiteldir (Bosshardt ve Lang, 2005).

Bağ dokusu ataçmanı fibröz bir bağ dokusudur ve şu işlevlere sahiptir:

- 1) Marjinal dişetini dişe sıkıca tutturmak;
- 2) Serbest marjinal diş etini kök sementi ve bitişik yapışık diş eti ile birleştirmek;
- 3) Diş yüzeyinden uzaklaşmadan çiğneme kuvvetlerine dayanmak için gerekli sertliği sağlamak.

Alveol kemiği

Alveol kemiği, maksilla gövdesinin ve mandibula gövdesinin dişleri içeren kısmıdır ve periodonsiyumun dört ana bileşeninden biri olarak kabul edilir (Nimigean ve ark., 2009). Alveol kemiği diş soketlerini içerir ve periodontal ligament lif demetlerinin sokete tutunmasını sağlar. Dişler fizyolojik olarak sürekli hareketlilik sergiler ve alveol kemiği bu fonksiyonel kuvvetlere cevap verir. Bu nedenle soket

duvarının kemiği sürekli olarak yeniden şekillenir ve yapısal organizasyonu soket duvarı boyunca değişir (Nanci ve Bosshardt, 2006).

Periodontal Ligament

PDL, alveol kemiği ile kök sementini birbirine bağlayan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Yaklaşık olarak 100-400 µm genişliğinde bir dokudur. Büyük bir kan desteğine, sinir ağına ve çeşitli hücre popülasyonlarına sahip heterojen bir dokudur. Sahip olduğu üç boyutlu destek, çiğneme ve diğer oral hareketlerden kaynaklanan çok yönlü kuvvetlere karşı koruma sağlar. PDL'nin yapısal gücü, esas olarak tip I kolajenden oluşan kolajen lifleri ve daha az miktarda tip III kolajen ile sağlanır (De Jong ve ark., 2017).

Sement

Sement, dişin tüm kökünü kaplayan ve su, mineraller, kollajen ve nonkollajen proteinlerden oluşmuş, kemikle dokusal özellikler açısından benzerlikler gösteren, özelleşmiş bir mineralize dokudur (Keklikoğlu ve ark., 2010).

Sement; organik matriks, mineral ve sudan oluşur. Kuru kütlenin yaklaşık %50'si inorganiktir ve hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Kalan organik matriks, büyük ölçüde kollajen ve daha az derecede esas olarak glikoproteinler ve proteoglikanları içerir (Bosshardt ve Selvig, 1997).

Sementin ana organik bileşeni tip I kollajendir. Başlıca kollajen türü olan tip I kollajen, tüm kollajenlerin %90'ını oluşturur ve biyomineralizasyon işlemi sırasında yapısal bir rol oynar. Art arda intrafibriler apatit kristallerine dönüşür ve hidroksiapatit çekirdeklenmesi için bir rezervuar görevi görür. Tip I kollajene ilaveten tip III kollajen

de oldukça düşük miktarlarda olsa da mevcuttur. Kollajenlere ek olarak, insan sementinde karboksilatlanmış ve sülfatlanmış mukopolisakkaritler (glikozaminoglikanlar) bulunur. İnsan sementinde bulunan başlıca glikozaminoglikanlar hyaluronik asit, dermatan sülfat ve kondroitin sülfattır. Ayrıca sement, osteopontin ve kemik sialoproteini gibi bazı majör fosfoproteinler dahil olmak üzere birçok kollajen olmayan protein içerir (Arzate ve ark., 2015).

Sement, hücresel ve hücresel olmayan bileşenlerden oluşan avasküler bir dokudur (Menicanin ve ark., 2015). Diş kökünün servikal ve orta 2/3'ü sadece mineralize dokulardan oluşan hücresel olmayan sement ile örtülmüş olup, geri kalan 1/3'lük apikal kısmı ise daha az mineralize olan hücresel sement ile kaplıdır (Keklikoğlu ve ark., 2010). Genel olarak, hücresel olmayan sement incedir, hücresel sement ise kalındır (Yamamoto ve ark., 2016).

Sement, diş alveol kemiğine bağlayan periodontal liflerin bağlanma bölgesini oluşturur (Gupta ve ark., 2014). Diş ile kemik bağlantısını sağlamak sementin en önemli görevidir. Bunun dışında; pulpanın korunması, oklüzal adaptasyonun sağlanması, kök defektlerinin tamiri gibi görevleri de vardır (Keklikoğlu ve ark., 2010).

Sement iki tip lif içerir: ana liflerin gömülü uçları olan dış (Sharpey's) lifler ve bu lifleri oluşturan iç lifler. Bu sınıflandırmaya göre üç ana sement türü ayırt edilebilir:

-Hücresel İntrinsik Fiber Sement: İntrinsik lifler ve sementositler içerir.

-Hücresel Karışık Tabakalı Sement: Klasik hücresel semente karşılık gelir. Yoğun olarak hematoksilenle boyanabilir çizgiler veya artımlı çizgilerle bölünür.

-Hücresel Olmayan Ekstrinsik Fiber Sement: Yoğun şekilde paketlenmiş ekstrinsik lifler içerir ve sementosit içermez. Klasik hücresel olmayan semente karşılık gelir (Yamamoto ve ark., 2016).

2.2. PERİODONTAL DOKULARDA SAĞLIK VE ENFLAMASYON

Periodontal sağlık, klinik olarak saptanabilir enflamasyonun olmaması ile tanımlanır. Sağlıklı bir periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı, sondalamada kanama, eritem ve ödem, hasta semptomları ve ataçman ve kemik kaybının olmaması ile karakterizedir. Sağlam bir periodonsiyum ve azalmış ve stabil bir periodonsiyum için diş eti sağlığı, 3 mm ya da daha az sondalama derinliğine sahip %10'dan az kanama bölgeleri olarak tanımlanır (Chapple ve ark., 2018).

Enflamasyon, enfeksiyon ve doku yaralanması gibi zararlı uyaranlar ve durumlar tarafından tetiklenen adaptif bir yanıttır (Medzhitov, 2008). Enflamasyon, dokuda fonksiyon kaybına neden olur ve çeşitli hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir (Medzhitov, 2010).

Enflamasyon; kan damarlarının genişlemesi (vazodilatasyon), kan akışında artış, kılcal damar geçirgenliği ve nötrofillerin kılcal damar duvarı yoluyla enfekte dokuya göçü (diapedez) olayları ile başlar. Enflamasyon devam ettikçe kronikleşir. Daha sonra diğer enflamatuvar hücreler bölgeye sızar, enflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, enzimler üretilir ve dolayısıyla doku hasarı ilerler (Pahwa ve ark., 2021).

Periodontal hastalıklar, diş plağındaki bakteriler tarafından lokalize bir enflamasyon olarak başlar, ilerledikçe doku yıkımı gerçekleşir (Kinane ve ark., 2017).

2017 dünya çalıştayının yeni sınıflandırmasına göre diş eti hastalıkları;

-Dental plak biyofilm kaynaklı olmayan diş eti hastalıkları

-Dental plak kaynaklı gingivitis

olarak iki geniş kategoriye ayrılır. Dental plak biyofilm kaynaklı olmayan diş eti hastalıkları, plaktan kaynaklanmayan ve genellikle plak temizlendikten sonra çözülmeyen çeşitli durumları içerir (Chapple ve ark., 2018).

Dental plak biyofilminin neden olduğu gingivitisin sağlam veya azalmış bir periodonsiyumda mı yoksa periodontitis teşhisi konan bir hastada mı meydana geldiğine bağlı olarak, gingivitis ayrıca şu şekilde sınıflandırılabilir:

-Sağlam bir periodonsiyum üzerinde gingivitis

-Periodontitis olmayan bir hastada azalmış periodonsiyumda gingivitis (örn. çekilme, kuron boyu uzaması)

-Başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastasında azalmış periodonsiyumda gingivitis (Bu durumda tekrarlayan periodontitis ihtimali unutulmamalıdır.) (Chapple ve ark., 2018).

Dental plak biyofilm kaynaklı olmayan diş eti hastalıkları;

-Genetik/gelişimsel bozukluklar

-Spesifik enfeksiyonlar

-Enflamatuvar ve immün koşullar

-Reaktif süreçler

-Neoplazmalar

-Endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar

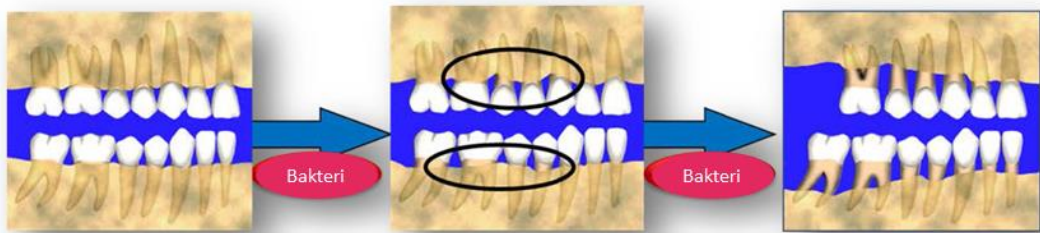
-Travmatik lezyonlar

-Dişeti pigmentasyonu olarak sınıflara ayrılır (Chapple ve ark., 2018)

Gingivitis, bölgesel düzeyde “diş plağı biyofilmi ve konakçının immün-enflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan, diş eti içinde kalan ve periodontal ataçmana (sement, periodontal ligament ve alveol kemiği) kadar uzanmayan enflamatuvar bir lezyon” olarak tanımlanır (Chapple ve ark., 2018). Gingivitis genellikle ağrısızdır ve nadiren spontan kanamaya yol açar (Trombelli ve ark., 2018).

Gingivitis ve periodontitis, aynı enflamatuvar hastalığın bir sürekliliğidir ve gingivitis olarak başlayan enflamasyon periodontitis olarak devam edebilir (Chapple ve ark., 2015).

Periodontitis, klinik olarak doku tahribatı yani periodontal ligamentin bozulması, cep oluşumu ve alveol kemiğinin rezorpsiyonunu içerir (Preshaw ve Bissett, 2019). Birincil özelliği, klinik ataçman kaybı (KAK) ve radyografik olarak değerlendirilen alveol kemiğinin kaybı ile kendini gösteren periodontal doku desteğinin kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasıdır (Papapanou ve ark., 2018).



Şekil 2.2: Sağlıklı diş etinden gingivitis ve periodontitis aşamalarına geçiş. 1960'larda başlayan klinik araştırmalar, gingivitis ve periodontitisin önlenmesi ve tedavisi için hızla baskın yaklaşım haline gelen basit bir konsepte yol açtı. Bakteri plağı nedenselliği kavramı, dişlerdeki bakteri birikimlerinin, uzaklaştırılmadığı takdirde, periodontitise dönüşen diş eti enflamasyonunu başlattığını göstermiştir. Konsept ayrıca

zamanla bakterilere sürekli maruz kalmanın şiddetli periodontitis ile sonuçlanacağını da ileri sürdü (Kornman, 2018).

2017 dünya çalıştayına göre bir hasta, aşağıdaki durumlara sahip olması halinde klinik olarak bir periodontitis vakasıdır:

- İnterdental KAK’ın bitişik olmayan iki ya da daha fazla dişte saptanması veya
- 3 mm ya da daha fazla bukkal veya oral KAK ve 3 mm’den derin periodontal cebin iki ya da daha fazla dişte saptanması (Tonetti ve ark., 2018).

Ancak gözlenen KAK, aşağıdakiler gibi periodontal olmayan nedenlere bağlı ise periodontitis teşhisi konulmaz:

- 1) Travmatik kökenli diş eti çekilmesi;
- 2) Dişin servikal bölgesine uzanan diş çürükleri;
- 3)İkinci moların distal yüzünde, üçüncü moların malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili KAK
- 4) Marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik bir lezyon;
- 5) Dikey bir kök kırığının meydana gelmesi (Tonetti ve ark., 2018)

Çalıştayda, periodontitisin üç formu tanımlanmıştır. Bunlar; nekrotizan periodontitis, sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis ve daha önce ‘kronik’ veya ‘agresif’ olarak kabul edilen hastalık formlarının artık tek bir kategori altında gruplandırılmış şekli olan periodontitistir (Caton ve ark., 2018).

Çalıştay, sınıflandırmayı revize ederken periodontitis için çok boyutlu bir evreleme ve derecelendirme sistemine dayalı bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir (Caton ve ark., 2018).

Evreleme, büyük ölçüde hastalığın şiddetine ve hastalık yönetiminin karmaşıklığına bağlıdır. Evreleme dört kategoriye içerir (evre 1-4) ve klinik ataçman kaybı, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, sondalama derinliği, açıl kemik defektlerinin varlığı ve kapsamı, furkasyon tutulumu, diş hareketliliği ve periodontitis nedeniyle diş kaybı dahil olmak üzere çeşitli değişkenler dikkate alındıktan sonra belirlenir (Caton ve ark., 2018).

Evre I periodontitis, gingivitisten periodontitise geçiş aşamasıdır ve ataçman kaybının erken aşamalarını temsil eder. Bu nedenle, evre I periodontitisli hastalar, sürekli dişeti enflamasyonuna ve biyofilm düzensizliklerine yanıt olarak periodontitis geliştirmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre II, yerleşik periodontitisi temsil eder. Dikkatli bir şekilde gerçekleştirilen klinik periodontal muayene ile, periodontitisin destek dokulara verdiği karakteristik hasar fark edilebilir. Bununla birlikte, hastalık sürecinin bu aşamasında düzenli tedavi, oral bakım ve idamesini içeren standart tedavi ilkelerinin uygulanmasının hastalığın ilerlemesini durdurması beklendiğinden, hastalığın kontrol altına alınması daha basittir (Tonetti ve ark., 2018).

Evre III'te periodontitis, ataçman aparatında ciddi bir hasara neden olmuştur ve ileri tedavi yapılmazsa diş kaybı meydana gelebilir. Bu evre, kökün orta kısmına uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir ve derin kemik içi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, periodontal nedenle diş kaybı öyküsü ve lokalize kret defektlerinin varlığı ile tedavisi karmaşıktır. Diş kaybı olasılığına rağmen çiğneme fonksiyonu korunur ve periodontitis tedavisi karmaşık bir fonksiyon rehabilitasyonu gerektirmez (Tonetti ve ark., 2018).

Evre IV periodontitiste ise destek dokular önemli ölçüde zarar görmüştür ve diş kaybı sayısı daha fazladır. Çiğneme fonksiyonu bozulmuştur. Periodontitisin uygun şekilde kontrol altına alınmaması ve yeterli rehabilitasyonun yapılmaması durumunda, dentisyonun kaybedilme riski vardır. Arka kapanış çöküp dikey boyut azalabilir. Vaka yönetimi sıklıkla çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonunu/restorasyonunu gerektirir (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitis varlığı KAK kullanılarak belirlenmelidir; yoksa radyografik kemik kaybı (RKK) kullanılmalıdır. Karmaşıklık faktörleri mevcut evreyi bir seviye yükseltebilir. Furkasyon II veya III lezyonları, KAK'den bağımsız olarak evre III veya IV'e kayar. Evre III ve Evre IV arasındaki ayrım, öncelikle karmaşıklık faktörlerine dayanmaktadır. Yüksek düzeyde diş hareketliliği ve/veya arka kapanış çökmesi, evre IV tanımı gösterir (Papapanou ve ark., 2018).

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

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

Derecelendirme sistemi; hastalığın ilerleme hızı, tedaviye vereceği yanıt ve sistemik sağlığa olan etkisine bağlıdır ve üç seviyeyi içerir (derece A - düşük risk, derece B - orta risk, derece C - ilerleme için yüksek risk) (Tonetti ve ark., 2018). Ek olarak; periodontitis ilerlemesi, genel sağlık durumu ve sigara içme veya diyabetin metabolik kontrol seviyesi gibi unsurları kapsar. Böylece derecelendirme, klinisyenin kapsamlı vaka yönetimi için çok önemli olan bireysel hasta faktörlerini tanıya dahil etmesine olanak tanır (Caton ve ark., 2018).

Klinisyenler başlangıçta periodontitis hastalarını derece B olarak varsaymalı ve varsa A veya C derecesine geçmek için spesifik kanıtlar aramalıdır. Derece, kanıta

dayalı olarak belirlendikten sonra risk faktörlerinin varlığına göre değiştirilebilir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece B teşhisi konan hastaların periodontitis ilerleme hızı orta seviyededir. Son 5 yılda kemik kaybı miktarı 2 mm'den azdır. Eğer 5 yıl önceki radyografisi bulunamazsa toplam kemik kaybı yüzdesi/hastanın yaşı oranı kullanılabilir ve bu oran 0.25 ile 1 arasında olmalıdır. Hasta sigara içiyorsa günde 10 adetten az içiyor olmalı ve diyabeti varsa HbA1C değeri 7'nin altında olmalıdır. Hasta günde 10 adet ya da daha fazla sigara içiyor veya HbA1C değeri 7'nin üzerinde ise teşhis derece C olarak değişir (Tonetti ve ark., 2018).

Derece C teşhisi konan hastaların periodontitis ilerleme hızı yüksektir. Genellikle plak miktarına göre abartılı bir yıkım vardır. Son 5 yılda kemik kaybı miktarı 2 mm veya daha fazladır. Eğer 5 yıl önceki radyografisi bulunamazsa toplam kemik kaybı yüzdesi/hastanın yaşı oranı kullanılabilir ve bu oran 1'in üzerinde olmalıdır (Tonetti ve ark., 2018).

Periodontitisin derece B ve C'ye ilerlemesi durumunda enflamasyon hücrelerinin türü ve miktarı değişir. Özellikle kollajenleri parçalayan MMP-8 (Matriks Metalloproteinaz-8) ve enflamasyonu stimüle eden M-CSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör) seviyelerinde artış olur. Yapılan son çalışmalarda bu moleküllerin düzeyi sağlıklı hastalara göre periodontitis derece B ve C hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Periodontitisin derecesi ilerledikçe MMP-8 ve M-CSF moleküllerinin seviyesinin arttığı görülmüştür (Görgülü ve Doğan, 2022).

Tablo 2.2:Periodontitis derecelendirme tablosu (Tonetti ve ark., 2018).

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

2.3. PERİODONTAL ENFLAMASYONDA NÖTROFİLLERİN ROLÜ

Enflamasyon; vücut dokularının patojenlere ya da zararlı uyaranlara karşı verdiği kompleks, biyolojik bir yanıttır. İmmün hücreler, kan damarları ve moleküler mediatörleri içerir (Pahwa ve ark., 2021). Beş ana klinik belirtisi kızarıklık, ısı, ağrı, şişme ve işlev bozukluğu olarak bilinmektedir (Medzhitov, 2010).

Hem hümmoral hem de hüccresel bağışıklığı içeren enflamasyonun akut ve kronik olmak üzere iki formu vardır (Abdulkhaleq ve ark., 2018).

Akut enflamasyon, vücudun zararlı uyaranlara karşı verdiği erken yanıttır ve kandan plazma ve lökosit hücrelerinin hasarlı dokulara geçişinin artmasıyla başlar. Bir dizi biyokimyasal olay başlar ve enflamatuvar yanıt olgunlaşır. Bu olaylar vasküler sistem, immün sistem ve hasarlı dokudaki çeşitli dokuları içerir. Akut enflamasyon hızlı başlar, kısa sürede şiddetlenir ve selülit gibi semptomlar birkaç gün sürebilir. Subakut enflamasyon, akut ve kronik enflamasyon arasındaki dönemdir ve 2 ila 6 hafta sürebilir (Pahwa ve ark., 2021).

Uzun süren enflamasyon kronik enflamasyon olarak adlandırılır. Enflamasyon alanında bulunan hücrelerin tipinde bir değişiklik olur. Bu değişiklik, enflamatuvar süreçte dokunun yıkımı ve iyileşmesi ile karakterizedir ve mononükleer hücrelerin yoğunluğu söz konusudur. Genel olarak, kronik enflamasyonun kapsamı ve etkileri, yaralanmanın nedenine ve vücudun hasarı onarma ve üstesinden gelme yeteneğine göre değişir (Pahwa ve ark., 2021).

Akut ve kronik enflamatuvar yanıt tipik olarak dört bileşenden oluşur: enflamatuvar indükleyiciler, onları algılayan sensörler, sensörler tarafından indüklenen enflamatuvar medyatörler ve enflamatuvar medyatörlerden etkilenen hedef dokular. Daha sonra bu enflamatuvar araçlar hedef dokularda vazodilatasyon, nötrofillerin ekstravazasyonunu ve plazma sıvısının enfekte dokuya geçmesi gibi olayların gerçekleşmesini sağlar. Dolaşımdan gelerek ortamda biriken nötrofiller ile dokuda önceden mevcut olan makrofajlar ve mast hücreleri, istilacı patojenleri yok eder (Medzhitov, 2010).

Genel olarak enflamasyon süreci, lezyon bölgesine göç eden nötrofiller ve makrofajlar ile başlar. Bu fagositik hücreler, plazma membranlarında bakteri yüzey

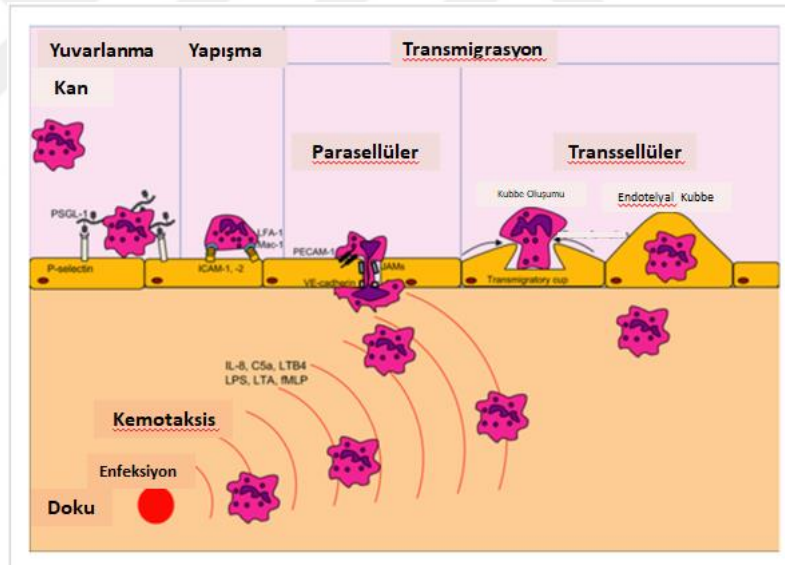
moleküllerini tanıyan ve bağlayan spesifik reseptörleri eksprese eder. Benzer şekilde, kompleman sisteminin plazma proteinleri, patojenleri bu fagositik hücrelerin etkisine daha duyarlı hale getirmek için birbirleriyle reaksiyona girer. Enflamasyon kısa süre içinde çözülmezse kronik enflamasyon haline gelir ve ortamda bulunan hücrelerin tipi ve fonksiyonu değişir. Böylece kronik enflamasyon, periodontal dokularda bağ doku degradasyonu ve alveol kemik yıkımına yol açar (Liccardo ve ark., 2019).

Nötrofiller, istilacı patojenlere karşı ilk savunma hattını sağlar. Normal şartlar altında günde 10^{11} adet üretilirler ve dolaşımında sadece birkaç saat ila günler arasında hayatta kalırlar. Enfeksiyon veya doku hasarı durumunda nötrofiller, IL-8 (interlökin-8/CXCL8) gibi kemoatraktanlara yanıt olarak etkilenen bölgeye göç eder (Brostjan & Oehler, 2020). Lökositlerin kimyasal bir gradyan boyunca yönlendirilmiş bu hareketine kemotaksis denir. Kemotaksis, IL-8 ve fMLP (N -formil-metionil-leusil-fenilalanin) gibi kemotaktik faktörlerin etkisi altında oluşur (Nicu ve Loos, 2016).

Enflame endotelyum üzerindeki endotelial hücreler VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) yoluyla, nötrofiller üzerindeki integrin $\alpha 9\beta 1$ ile etkileşime girer. Bu etkileşim, bir otoendokrin döngü ile nötrofillerin yaşam süresini artıran GM-CSF'nin (granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) salınımını uyarır. Apoptozu geciktirmek, enflamasyon bölgelerinde nötrofil birikimi için önemli bir mekanizmadır. Nötrofiller; patojen veya hasarla ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler veya DAMP'ler) tarafından aktive edildiğinde fagositoz, degranülasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımı ve nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET) oluşumu yollarıyla patojenlerin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunur (şekil 2.4). Ayrıca nötrofiller, proenflamatuvar mediatörlerin salınması ile ortamdaki lökositlerin toplanmasını ve aktivasyonunu sağlar,

böylece patojen yayılmasını önlerken dokunun yeniden şekillenmesini de destekler. (Brostjan ve Oehler, 2020).

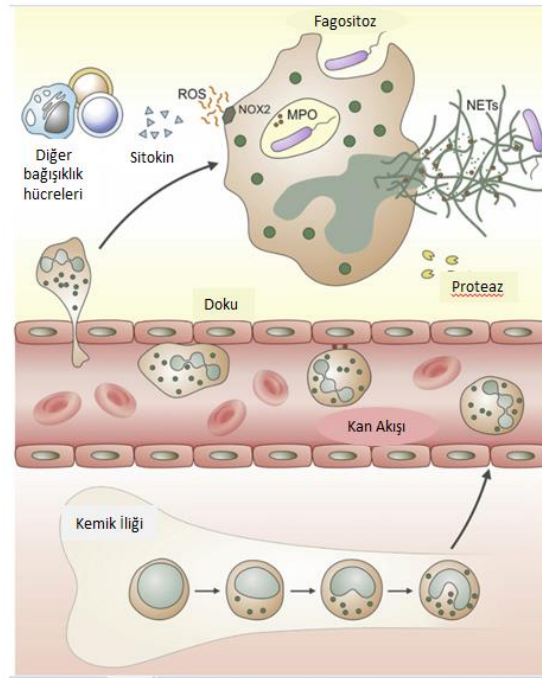
Bir nötrofilin dolaşımdan dokuya hareketi, diyapedez adı verilen, alttaki dokunun sıkı düzenleyici kontrolü altındadır. Nötrofil birikimi, bağ dokusu dahil olmak üzere çeşitli dokulardan gelen mast hücreleri ile birlikte kas liflerinin (miyositler) sorumluluğundadır. Bir miyosit bir şekilde bozulursa, bitişik kan damarının endotel duvarı ile iletişim kurarak sinyal olaylarını başlatır ve diyapedez ile sonuçlanır. Bu hücreler arası iletişim, kısmen, bağışıklık hücresi fonksiyonunun herhangi bir şekilde anlaşılması için gerekli olan bir dizi hücre sinyal molekülü veya sitokin tarafından gerçekleştirilir (Butterfield ve ark., 2006).



Şekil 2.3: Enfeksiyon bölgesine polimorfonükleer nötrofil alımı (Nicu ve Loos, 2016).

Nötrofillerin dokuya çıkışındaki ilk adım, polimorfonükleer nötrofillerin endotel üzerinde yapışma ve yuvarlanmasıdır. Bu süreçlere hücre yüzeyi molekülleri (yani L-, E- ve P-selektin ve PSGL-1 [P-selektin glikoprotein ligand-1] veya diğer glikozillenmiş ligandlar) arasındaki etkileşimler aracılık eder. Bir sonraki adımda, polimorfonükleer

nötrofiller üzerindeki adezyon molekülleri olan LFA-1 (lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-1) ve MAC-1'in (makrofaj antijeni-1) konformasyonel değişiklikleri, nötrofillerin endotelial hücreler üzerindeki ligandlarına bağlanmasını indükler. Endotel hücrelerindeki bu ligandlar, ICAM-1 ve ICAM-2'dir (hücreler arası yapışma molekülleri 1 ve 2). Bu bağlantı, nötrofilin damar duvarına sıkı bir şekilde yapışması endotel üzerinde sürünmesi ile sonuçlanır. Bir sonraki aşama olan transmigrasyon (nötrofillerin periferik dokulara göçü) ise JAM (bağlantı adezyon molekülleri), PECAM-1 (trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1) ve VE-kaderin (vasküler endotelial kaderin) gibi moleküllere bağlıdır. Transsellüler migrasyon durumunda endotelial hücre, polimorfonükleer nötrofilin endotel hücresine girmesine izin veren çanak benzeri bir yapı oluşturur (şekil 2.3). Endotel hücresine polimorfonükleer nötrofil girişi üzerine, bu çanak yapısı nötrofilin arkasında bir kubbe şeklinde kapanarak sızıntıyı veya vasküler bütünlüğün ciddi kaybını önler (Nicu ve Loos, 2016).



Şekil 2.4: Nötrofil fonksiyonu. MPO: Miyeloperoksidaz, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, NOX2: Nitrik Oksit, NETs: Nötrofil Hücre Dışı Tuzakları (Burn ve ark., 2021).

Periodontal hastalıklar kronik enflamasyonun bir sonucudur. Gingivitis diş eti ile sınırlı kalan, periodontitis ise diş eti, alveol kemik, sement ve periodontal ligamenti içine alan, daha geniş kapsamlı bir kronik enflamasyondur. Gingivitis sürecindeki çeşitli bağışıklık mekanizmalarında, polimorfonükleer lökositler (PMNL'ler) birincil efektör hücrelerdir ve önemli bir rol oynarlar. Bakteriyel patojenler tarafından uyarıldığında, konak hücreler bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak proenflamatuvar sitokinleri serbest bırakır. Bu sitokinler, PMNL'leri enfeksiyon bölgesine alarak kemokinler, proteolitik enzimler, sitokinler ve reaktif oksijen türleri gibi çeşitli biyolojik olarak aktif ürünleri serbest bırakır ve böylece dolaylı olarak dişeti enflamasyonunun artmasına katkıda bulunur. PMNL'lerin periodontal hastalıkta koruyucu olduğu kabul edilmiştir (Seelaender ve ark., 2015).

Periodontitisli hastalarda M-CSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör) de arttığı için nötrofil salınımı da artar ve enflamasyon şiddetlenir. Periodontitis derece B ye ilerlediğinde dokuda enflamasyonun şiddeti artar ve MMP-8 seviyesinde de artış meydana gelir. Bu artış fibroblastların kollajenleri daha fazla parçalamasına sebep olur. Sonuç olarak periodontal doku yıkımı artar (Görgülü ve Doğan, 2022). Eğer periodontitisli bireyde diyabet gibi enflamatuvar bir hastalık varsa veya sigara alışkanlığı var ve belli bir miktarın üzerinde ise enflamasyon daha da şiddetleneceği için teşhis derece C periodontitis olacaktır. Genç bireylerde enflamasyon şiddeti ve doku yıkımı plak miktarına göre çok fazla ise teşhis yine derece C periodontitistir (Tonetti ve ark., 2018).

2.4. NÖTROFİL FONKSİYON BELİRTEÇLERİ

Endotelial ve lökosit adezyon molekülleri, lökositler enflamatuvar bölgeye toplandığında ortaya çıkan ekstrasvazasyon sürecinden sorumludur. Adezyon molekülleri, selektinler ve integrinler olarak sınıflandırılır (De Vries ve ark., 2017).

İntegrinler kalsiyuma bağlı hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesini sağlayan heterodimerik yüzey membran reseptörleridir. Yani, ekstraselüler matriks ile intraselüler ortam arasında integrasyonu sağlayan hücre yüzey glikoproteinleridir. Bu sebeple “integrin ailesi” denmektedir. Ancak integrinler, hücre-ekstraselüler matriks etkileşimleri kadar hücre-hücre etkileşimlerinde de önemlidir. İntegrinler α (alfa) ve β (beta) zincirlerinden oluşan heterodimer bir yapıya sahiptirler. β alt grubu birleşme özelliklerine göre iki alt gruba ayrılırlar (Terekeci ve ark., 2008).

En geniş grup β -1 integrinler olup, bunlar; enflamasyon başlangıcından sonra 2-4 hafta gibi uzun bir sürede ortaya çıktıklarından, Çok Geç Antijen (VLA) olarak da bilinir. Ekstraselüler matriks proteinlerine (fibronektin, laminin, kollajen, vitronektin) bağlandıklarından, yara iyileşmesinde rol oynarlar. T lenfosit migrasyonunda, ekstraselüler matriks proteinlerine tutunmayı sağlarlar. Yani, matriks reseptörüdürler (Terekeci ve ark., 2008).

Hücre-matriks ve hücre-hücre adezyonundaki rollerine ek olarak β -1 integrinler, çeşitli virüslerin ve bakterilerin memeli hücrelerine girmelerini de kolaylaştırırlar (Terekeci ve ark., 2008).

β -2 integrinler, özellikle lökositlerde bulunduklarından, lökosit integrinler olarak da bilinirler. Bunların en önemli moleküllerinden olan LFA-1, immünglobulin süper ailesinden ICAM (interselüler adezyon molekülü) ile birleşme özelliği ile nötrofillerin

adezyonunda temel rol oynar. Ayrıca lökositlerin enflamasyon alanına göçünde, doğal katil hücreler ve sitotoksik T lenfositlerin hedef hücreleri öldürmesinde önem taşır. Diğer β -2 integrin üyeleri olan MAC-1 ve p150/95, nötrofil adezyonunda rol almalarının yanı sıra kompleman reseptörleri olarak da çalışırlar. β -2 integrinlerin ortak zinciri olan CD18 genindeki mutasyonlar bu moleküllerin eksikliğine yol açar. Bu eksiklik ise hayatı tehdit edici enfeksiyonların görüldüğü “lökosit adezyon defekti hastalığı”nı ortaya çıkarır (Terekci ve ark., 2008).

İntegrinler, ICAM-1 ve ICAM-2'ye bağlanarak lökositlerin transendotelyal migrasyonunu (TEM) destekler. β -2 integrinler özellikle PMNL'ler için; ekstrasvazasyon ve fagositoz sırasında rol oynarlar (De Vries ve ark., 2017).

Tablo 2.3: Endotel ve Lökosit Adezyon Molekülleri. Tepebaşı ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır (Tepebaşı ve Calapoğlu, 2016).

Endotel Molekülü	Lökosit Molekül	Rolleri
Selektin ve Selektin Ligandları		
P-selektin	Sialy-Lewis X-modifiye proteinleri	Yuvarlanma
E-selektin	Sialy-Lewis X-modifiye proteinleri	Yuvarlanma
CD-34	L-selektin	Yuvarlanma (nötrofil ve monositler)
İntegrin ve İntegrin Ligandları		
ICAM-1	CD11/18 integrinler	adezyon, durma, transmigrasyon
VCAM-1	VLA-4 integrin	adezyon
Diğerleri		
CD-31	CD31 (homotipik etkileşim)	lökositlerin endotelden geçişi

2.4.1. ICAM-1 (Hücrelerarası Adezyon Molekülü 1/CD54)

ICAM-1, 5 adet hücre dışı immünoglobulin G (IgG) benzeri alana ve çoklu sitoskeletal bağlayıcı proteinlerle ilişkili kısa bir sitoplazmik kuyruğa sahip bir transmembran glikoproteindir. Vasküler endotel, düşük seviyelerde ICAM-1 eksprese eder ve enflamatuvar uyarılar, ICAM-1 yüzey ekspresyonunu belirgin şekilde artırabilir. Akut ve kronik enflamatuvar hastalıklarda, endotel hücreleri aktive olur ve VCAM-1 ve E-SELEKTİN'e (endotelyal selektin) ek olarak yüksek seviyelerde ICAM-1 eksprese eder (Yang ve ark., 2005).

MAC-1 ile etkileşime giren ICAM-1, lökosit yapışması ve transendotelyal migrasyon için anahtardır (Yang ve ark., 2005).

2.4.2. LFA-1 (Lenfosit Fonksiyonuyla İlişkili Antijen-1)

LFA-1 (CD11a/CD18), tüm lökositlerin yüzeyinde bulunan heterodimerik bir integrindir. Lökositlerin enflamasyon bölgesine göçünde anahtar rol oynar, ayrıca T hücresi aktivasyonu ve immünolojik sinaps oluşumu gibi diğer immünolojik süreçler için de gereklidir. ITG β 2 (integrin alt birimi beta-2) genindeki mutasyonların neden olduğu LFA-1'in yokluğu veya işlevsiz ifadesi, lökosit adezyon eksikliği tip I (LAD I) olarak bilinen nadir bir immün yetmezlik sendromu ile sonuçlanır (Yang ve ark., 2005).

LFA-1'in ICAM-1'e bağlanması, lökositlerin sıkı yapışması ve göçü için önemli bir adımdır ve ayrıca T hücre farklılaşması için önemli olan sinyal yollarını uyarır (Tayman ve ark., 2020).

2.4.3. IL-17 (İnterlökün 17)

IL-17, T yardımcı hücresi 17 (Th17) tarafından üretilen anahtar sitokindir. Ağırlıklı olarak Th17 hücreleri tarafından üretilse de, doğal katıl T (NKT) hücreleri, lenfoid doku indükleyici hücreler, nötrofiller ve grup 3 doğal lenfoid hücreler (ILC3'ler) tarafından da üretilir (Bunte & Beikler, 2019). IL-17 reseptörü (IL-17 R), diğer proteinlerin aksine homolog bir yapıdan yoksundur; bu nedenle, IL-17 sitokinleri ayrı bir aile olarak sınıflandırılır. IL-17'nin düzenlenmesinden sorumlu hücre ve moleküller ise dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilen IL-23'tür (Yang ve ark., 2005).

IL-17; ağız boşluğu, gastrointestinal sistem, akciğerler ve cilt epitelinin mukozal yüzeylerinde birikir. Bariyer bütünlüğünü koruyarak, antimikrobiyal faktörleri teşvik eder ve hücre dışı patojenlere, özellikle gram negatif bakteriler ve mantarlara karşı koruyucu bağışıklığı düzenler ve granülopoezi aktive eder. Bu nedenle, IL-17 üretiminin veya işlevinin bozulması, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir (Bunte ve Beikler, 2019).

IL-17 kendi başına zayıf bir enflamasyon indükleyicisidir; güçlü enflamatuvar etkileri, diğer sitokinlerle sinerjistik işlevlerinden ve nötrofiller gibi enflamatuvar hücreleri toplama ve koruma yeteneğinden doğar. Ayrıca IL-17, IL-1 β , MMP'ler, PGE2 (Prostaglandin E2), makrofaj koloni uyarıcı faktörler (G-CSF ve GM-CSF) ve granülositlerin ekspresyonunu düzenleyerek bu hücrelerin dokulara erişimini kolaylaştırır (Bunte ve Beikler, 2019).

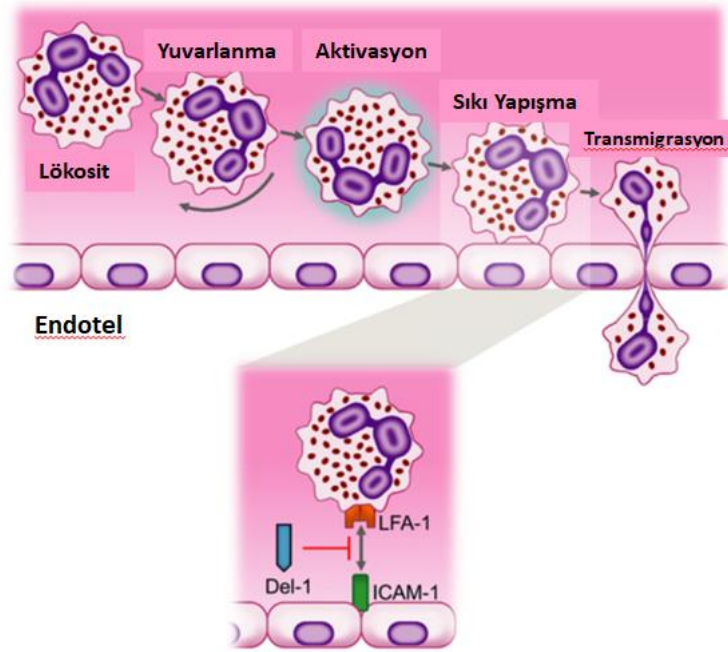
IL-17'nin en önemli görevlerinden biri, nötrofil salınımını ve birikimini sağlayan G-CSF'yi indükleyerek ve DEL-1 (gelişimsel endotelial lokus-1) gibi lökosit adezyon zincirinin inhibitörlerini baskılayarak granülopoezi düzenlemektir. Ayrıca IL-

17, bazı proenflamatuvar sitokinlerin ve ICAM-1'in ekspresyonunu indükler (Yang ve ark., 2005).

2.4.4. DEL-1 (Gelişimsel Endotelyal Lokus 1)

DEL-1, integrinler ve fosfolipidler ile etkileşime giren çok alanlı bir proteindir. Konakçı enflamatuvar yanıtını ve lökositlerin enflamasyon bölgesine göçünün aşamalarını düzenler (Hajishengallis ve Chavakis, 2019).

DEL-1 glikozaminoglikanlara ve fosfatidilserine (PS) bağlanır. Ayrıca $\beta 2$ integrinlere, farklı bir CD11 alt birimi ve ortak bir CD18 alt birimi ile bağlanabilir. DEL-1, PS yoluyla trombosit mikropartiküllerini yakalayabilir ve endotelyal hücreler tarafından mikropartikül klirensine aracılık edebilir. DEL-1'in glikozaminoglikanları bağlama yeteneği, hücre dışı matrikse birikmesini sağlar, burada farklı hücrelerle etkileşim sağlar. Ayrıca, $\beta 2$ integrinlere bağlanarak lökositler üzerindeki DEL-1, LFA-1 ve ICAM-1 gibi vasküler endotelyal hücreler üzerindeki karşı reseptörler ile fonksiyonel etkileşimlerini ve ayrıca MAC-1'e bağlı lökosit işlevlerini önleyebilir (Hajishengallis ve Chavakis, 2019).



Şekil 2.5: Endotel üzerinde eksprese edilen DEL-1. Bu molekül nötrofillerin enfeksiyon ve/veya enflamasyon bölgelerine katılımını düzenler. DEL-1, LFA-1 integrinini bağlayarak ve ICAM-1 ile etkileşimini önleyerek nötrofillerin bu kritik adezyon etkileşimini inhibe edebilir, böylece nötrofil transmigrasyonunu sınırlandırabilir (Hajishengallis, 2020).

DEL-1, nötrofillerin periodonsiyuma geçişini baskılayan IL-17 ekspresyonunu inhibe ederek enflamasyonu ve kemik kaybını azaltır. DEL-1 eksikliği, fazla nötrofil infiltrasyonuna sebep olur ve hastalığın şiddetini artırır (Inönü ve ark., 2020).

2.4.5. VLA-4 (Çok Geç Antijen 4)

VLA-4 bir β -1 integrindir ve enflamasyon sırasında migrasyonun yanı sıra lenfosit farklılaşmasında da kritik bir bileşendir. Otoimmün hastalıkların ve kronik enflamasyonların patogeneğinde yer alır (Hyun ve ark., 2009). Esas olarak lenfosit, monosit ve eozinofillerde eksprese edilir (Makagiansar ve ark., 2002). Lökositlerdeki

önemli adezyon moleküllerinden biridir, ayrıca monositlerle periodontal fibroblastların adezyonundan sorumludur (Liu ve ark., 2015).

VLA-4, Ig (immunoglobulin) süper ailesinden VCAM-1'e bağlanarak, lenfosit adezyonunda da etkili olur (Terekeci ve ark., 2008).

2.4.6. SELEKTİNLER

Selektinler, lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandları ile etkileşirler. Bulundukları hücre tipine göre Endotelyal Selektin (E-SELEKTİN), Platelet Selektin (P-SELEKTİN) ve Lökosit Selektin (L-SELEKTİN) olarak isimlendirilirler (Terekeci ve ark., 2008).

Selektif lökosit trafiğinde, lökositlerin enflamasyon alanında birikmesinde rol oynamaları ve lektin alanı (domain) içermelerinden dolayı bu ismi almışlardır. Lökositlerin erken dönemde enflamasyon alanına lokalizasyonunda gereklidirler. Diğer adezyon moleküllerinde protein-protein bağlanması gibi bir özellik olmasına karşın, selektinler karbonhidrata bağlanabilir; ancak protein olarak etkilerini gösterirler. Ligandları, kan grubu determinantı siyalil Lewis X (sLex) içerir (Terekeci ve ark., 2008).

Tablo 2.4: Selektin ailesi. Terekeci ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır (Terekeci ve ark., 2008).

Ailenin bireyleri	Ligandı	Bulunduğu hücre
L-selektin	GlyCAM-1, CD-34, MAdCAM-1	Lökositler
P-selektin	sLE, PSGL-1	Endotel, Trombosit
E-selektin	sLE, CLA, ESL-1	Endotel
GlyCAM-1: Glikozile hücre adezyon molekülü-1; MAdCAM-1: Mukozal adressin hücre adezyon molekülü-1; Sle: Siyalil Lewis (siyalize-fukosilize laktöz aminlerden); CLA: Kutanöz lenfosit antijen, PSGL-1: P-selektin glikoprotein ligand-1; ESL-1: E-selektin ligand-1		

E-SELEKTİN (Endotelial Selektin/CD62E)

Lökosit yuvarlanmasını kolaylaştıran erken adezyonu sağlayan, ağırlıklı olarak selektin-karbonhidrat etkileşimlerini içeren bir moleküldür. E-SELEKTİN, özellikle IL-1 (interlökin-1), TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) ve LPS (lipopolisakkarit) gibi enflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan aktive edilmiş endotel üzerinde eksprese edilir (Houshmand, Rafiei, Hajilooi, Mani-Kashani, & Gholami, 2009). Aktive olmamış endotel hücreleri üzerinde bulunmaz (Terekeci ve ark., 2008).

İn vivo olarak akut enflamasyon alanlarında geçici olarak ekspresyonu saptanmıştır. Ancak kronik enflamasyon alanlarında da E-SELEKTİN ekspresyonu bulunur. Lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasına aracılık eder. E-selektin; nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit ve miyeloid hücrelere bağlanır (Terekeci ve ark., 2008).

L-SELEKTİN (Lökosit Selektin/CD62L)

L-SELEKTİN, periferik lenfositler, monositler ve nötrofiller gibi lökositlerde yapısal olarak eksprese edilen selektin ailesinin bir üyesidir (Houshmand ve ark., 2009).

L-SELEKTİN, çeşitli ligandlara bağlanır. Bunlardan 3'ü; glikozile hücre adezyon molekülü-1 (GlyCAM-1), mukozal adresin hücre adezyon molekülü-1 (MADCAM-1) ve CD34'tür. L-Selektin (CD62L), GlyCAM-1 ve CD34 ligandları ile bağlanarak lenfositlerin periferik lenf bezlerine, MADCAM-1 ile bağlanarak mukozal lenfoid dokulara göç edişini sağlar. Tüm bu ligandların L-SELEKTİN'e bağlanması, müsin domainleri yoluyla gerçekleşir. L-SELEKTİN; nonlenfoid dokulardaki enflamasyon alanlarına fagosit ekstrasvazasyonunda önemli rol oynar. (Terekeci ve ark., 2008).

P-SELEKTİN (Platelet Selektin/CD62P)

P-SELEKTİN, endotel hücrelerinin Weibel-Pallade gövdelerine ve trombositlerin α granüllerine özgü bir transmembran proteinidir (Assinger ve ark., 2011).

Sentezlendikten sonra endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde ve trombositlerin α granüllerinde depolanır. P-SELEKTİN; histamin, bradikinin, gibi enflamatuvar mediyatörlerce hücre uyarılmasından sonra dakikalar içinde hücre yüzeyine taşınır. Serbest oksijen radikalleri uzun süreli P-SELEKTİN ekspresyonuna neden olur (Terekeci ve ark., 2008).

P-SELEKTİN; lökositler, trombositler veya endotel hücreleri arasındaki adezyonu sağlar. Bu adezyon olayı, lökosit yuvarlanması ve bunların enflamasyonlu alan içine ekstrasvazasyonu, trombosit trombüslerinin bulunduğu yere fagositik hücrelerin toplanması, fagositoz yoluyla aktive trombositlerin klirensi, bellek T hücrelerinin gelmesi ve tümör metastazı için önemlidir (Terekeci ve ark., 2008).

P-SELEKTİN, süperoksit üretimini de inhibe eder. Bu görev nötrofillerle sık sık karşılaşan endoteli korumaya yöneliktir. P-SELEKTİN, iskemi, perfüzyon hasarı, komplemanın oluşturduğu akciğer hasarı, romatoid artritte sinoviyal mikrovaskülarite, monosit adezyonu ve trombotik alanlarda lökositlerin birikmesi gibi bir takım trombotik ve enflamatuvar olaylarda da görev alır (Terekeci ve ark., 2008).

2.4.7. PECAM-1 (Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü/CD-31)

PECAM-1, dolaşımdaki trombositlerin, monositlerin, nötrofillerin ve T hücre alt kümelerinin yüzeyinde eksprese edilen Ig süper ailesine ait bir adezyon ve sinyal molekülüdür. Aynı zamanda endotelyal hücreler arası bağlantının önemli bir bileşenidir ve enflamatuvar bölgelerde nötrofil birikiminde rol oynar. PECAM-1, enflamatuvar süreç sırasında lökositlerin ekstrasvazasyonunu sağlayan adezyon zincirinde önemli bir moleküldür (Kdkhodazadeh ve ark., 2012).

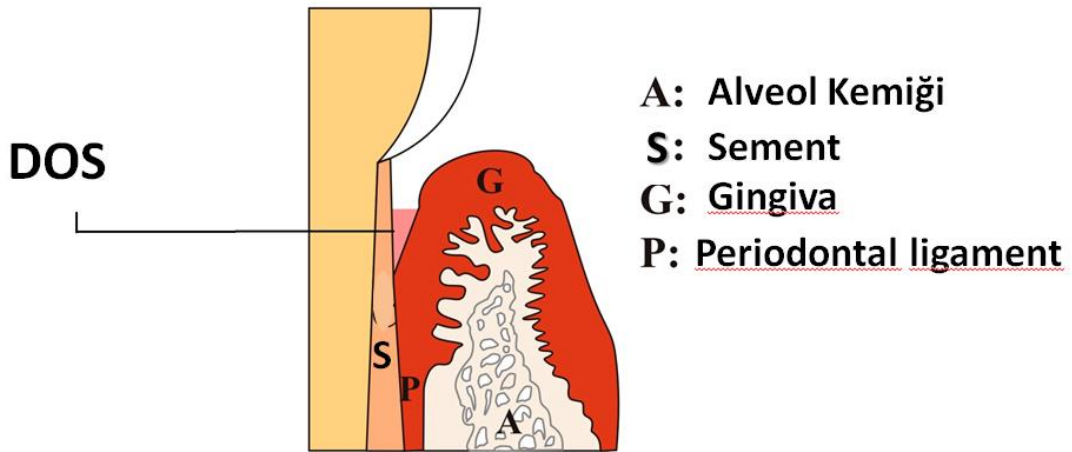
Yüksek endotelyal venüllerin duvarından lökosit migrasyonu PECAM-1'in etkisi altında gerçekleşir. (Kasprzak ve ark., 2012). Bu nedenle monositlerin veya nötrofillerin PECAM-1'e özgü antikorlarla ön işleme tabi tutulması, transendotelyal migrasyonu endotelyal hücre tabakası boyunca inhibe eder (Yun ve ark., 2005).

2.5. DIŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS)

Dişeti oluğu sıvısı; dişin sulkusunda bulunan, serum öğelerinin bir kısmını içeren, periodontal dokuların spesifik sıvısıdır. DOS üretim miktarı oldukça azdır ve gingival sulkusun boyutuna göre değişir (Khurshid ve ark., 2017).

Alfano ve Pashley, üretilen ilk sıvının hücreler arası olduğunu ve ozmotik gradyan nedeniyle hücreler arası aralıkta üretildiğini bildirmiştir. Bu nedenle, DOS'un

sağlıklı durumlarda transüda özellikli bir sıvı iken periodontal hastalık durumunda eksüda haline geldiği düşünülmüştür (Fatima ve ark., 2021).

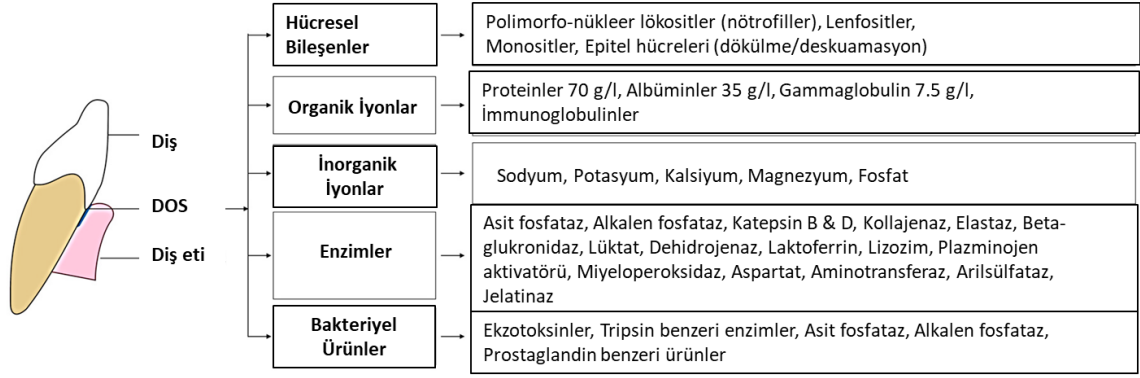


Şekil 2.6: Sağlıklı bir periodonsiyumda DOS'un konumu. Khurshid ve arkadaşlarının çalışmasından Türkçeleştirilmiştir (Khurshid ve ark., 2017).

DOS, birleşim epitelinin yapısının korunmasında ve mikrobiyal savunmalarda özel bir rol oynar (Xiao ve ark., 2021).

DOS temel olarak dokular, enflamatuvar mediatörler, subgingival mikrobiyal plak, hücre dışı proteinler, lökositler ve doku yıkım ürünleri gibi çeşitli bileşenleri içerir. Bu bileşim, sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyum koşullarında değişir (Khurshid ve ark., 2017).

DOS içerisinde bulunan mediatörlerden IL (interlökin), MMP (matriks metalloproteinaz), TNF- α (tümör nekroz faktörü-alfa) ve ALP (alkalen fosfataz) gibi enzimler periodontal hastalık araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Bibi ve ark., 2021).



Şekil 2.7: Diş eti oluğu sıvısının bileşimini açıklayan çizim. Khursid ve arkadaşlarının (2007) çalışmasından Türkçeleştirilmiştir (Khurshid ve ark., 2017).

Ağız boşluğu mikrobiyom için bir habitattır ve ağız boşluğunda istenmeyen değişiklikler meydana geldiğinde; diş eti enflamasyonu, periodontitis ve diş çürükleri gibi patolojik değişikliklerle sonuçlanır. Biyoizleme sıvısı olarak DOS, özellikle periodontitis ve gingivitis teşhisinde önemli bir rol oynar. Periodonsiyumdaki enflamasyonun şiddeti DOS miktarını etkiler (Khurshid ve ark., 2017).

DOS'un sirkadiyen ritmi sabahın erken saatlerinden (6:00) gece 22:00'ye kadar yükselir ve dinlenme saatlerinde düşer. Hormonal düzeydeki herhangi bir değişiklik, mekanik stimülasyonlar, sigara ve periodontal tedavi gibi diğer durumlar DOS salınım miktarını etkiler. Bu durumlar, konakçı bağışıklık sistemini harekete geçirerek DOS'taki PMNL ve lenfosit sayısını artırır (Fatima ve ark., 2021).

2.6. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu araştırmanın amacı; sağlıklı ve enflame periodonsiyumda nötrofil adezyon biyobelirteç seviyelerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla; sağlıklı, gingivitisli, evre III derece B ve evre III derece C periodontitisli bireylerden elde edilen DOS örneklerinde, nötrofil adezyonuna spesifik göstergeler ELISA yöntemiyle araştırılacaktır. Daha

önceki çalışmalarda bu biyobelirteçler birarada DOS'ta araştırılmadığından bu çalışma özgün bir çalışmadır.

Bu çalışmanın hipotezi; nötrofil biyobelirteç seviyelerinin, periodontal enflamasyon durumunda, sağlıklı dokulara oranla daha yüksek seviyelerde bulunabileceği yönünde kurulmuştur.



3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırmaya, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalına muayene ve tedavi amacıyla başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 21-KAEK-108 kayıt numaralı, 15.04.2021 tarihli onaylı ve Bilimsel Araştırma Projeleri destekli 2021-57 kayıt numaralı proje olarak başlanmıştır.

3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

Çalışmamız; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı kliniğine başvurmuş, 18-65 yaş aralığında:

1. Periodontal açıdan sağlıklı 9 kadın 6 erkek olmak üzere toplam 15 birey (kontrol grubu hastaları)
2. Gingivitisli 9 kadın 6 erkek olmak üzere toplam 15 birey (çalışma grubu hastaları)
3. Periodontitis Evre III Derece B teşhisi konmuş 11 kadın 4 erkek olmak üzere toplam 15 birey (çalışma grubu hastaları)
4. Periodontitis Evre III Derece C teşhisi konmuş 8 kadın 7 erkek olmak üzere toplam 15 birey (çalışma grubu hastaları) üzerinde yapılmıştır.

Bireylerinin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk aranmıştır:

Dahil edilme kriterleri:

1-Sistemik olarak sağlıklı

2-Son 6 ay içerisinde herhangi bir medikasyon ve ileri periodontal tedavi almamış

3-18-65 yaş aralığında bireyler

4- Fonksiyonda olan en az 20 dişi bulunan hastalar

Dahil edilmeme kriterleri:

1-Sigara, tütün, alkol kullanma alışkanlığı bulunanlar

2-Kooperasyonu iyi olmayanlar

3-Hamileler ve laktasyon döneminde olanlar

4-Çalışmaya katılma onamı vermeyenler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan ‘bilgilendirilmiş gönüllü olur formu’ alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

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

I. Periodontal açıdan sağlıklı grup: Klinik ve radyolojik muayene sonucunda enflamasyonun klinik veya radyografik bulgularının görülmediği, tüm dişlere yapılan sondlamada hiçbir yüzeyde 3 mm’yi aşan sondlama derinliği olmayan, gingival indeks ve plak indeksi değerleri düşük olan hastalardan oluşan grup (Chapple ve ark., 2018).

II. Gingivitis grubu: Klinik muayene sonucunda diş etinde kızarıklık olan, diş eti marjininin bıçak sırtı görünümünün kaybolduğu, papillerde şişlik ve nazik sondalamada kanama olan hastalardan oluşan grup (Chapple ve ark., 2018)

III. Periodontitis grubu (Evre III Derece B): Klinik ve radyolojik muayene sonucunda, komşu olmayan en az 2 dişte saptanabilir klinik ataçman kaybı veya en az 6 mm cep derinliğiyle birlikte en az 5 mm klinik ataçman kaybı ve bu ataçman kayıpları periodontal sebeplerden kaynaklanan hastalardan oluşan grup. Hastaların diş kaybı sayısı 4'ten azdı. Ayrıca bu hasta grubunun son 5 yıl içindeki kemik kaybı miktarı 2 mm'den azdı (Tonetti ve ark., 2018).

IV. Periodontitis grubu (Evre III Derece C): Klinik ve radyolojik muayene sonucunda, komşu olmayan en az 2 dişte, saptanabilir klinik ataçman kaybı veya en az 6 mm cep derinliğiyle birlikte en az 5 mm klinik ataçman kaybı olan ve bu ataçman kayıpları periodontal sebeplerden kaynaklanan hastalardan oluşan grup. Hastaların diş kaybı sayısı 4'ten azdı. Bu hasta grubunun son 5 yıl içindeki kemik kaybı miktarı 2 mm'den fazlaydı (Tonetti ve ark., 2018).

3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER

Klinik periodontal ölçümler diş çevresinin 6 yerinden (mezio-bukkal, bukkal, disto-bukkal, mezio-palatinal/lingual, mid- palatinal/lingual, ve disto-palatinal/lingual) Williams sondu (Hu-FriedyCo., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmış ve kaydedilmiştir. Ölçümler tüm gruplarda tek seansta aynı kişi tarafından yapılmıştır.

Plak İndeksi (PI)

Ağızdaki plak oluşumu ve birikim derecesini ölçmek için Silness Loe plak indeksi (PI) kullanılmıştır. Bu indeks alınırken, periodontal sond diş eti kenarına yakın bölgede diş veya implant yüzeyine paralel olarak diş eti oluğu bölgesinde gezdirilerek biriken plak miktarı skorlanır.

0 = Diş eti bölgesinde plak yok.

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

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

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

Gingival İndeks (Gİ)

Diş eti enflamasyonunun tespiti için Loe Silness gingival indeksi (Gİ) kullanılmıştır. Bu indeks alınırken, periodontal sond dişin veya implantın uzun aksına dik gelecek şekilde diş eti kenarına temas ettirilip diş yüzeyinde gezdirilerek oluşan kanama ve diş eti yüzey özelliklerine göre skora verilir.

0 = Normal diş eti

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

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

3 = Şiddetli enflamasyon- belirgin kızarıklık ve ödem, ülserasyon. Spontan kanamaya eğilim (Loe & Silness, 1963).

Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

KAS ölçümü için klinikte rutin olarak kullanılan periodontal sond diş eti içinde dişin uzun aksına paralel olarak itilip ilk direnç görülen yerde durularak dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülür (Chapple ve ark., 2018).

3.4. DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI

Her hastanın premolar diş bölgesinden 4 adet DOS örneği (Periopaperstrips, OraFlow, Amityville, NY) (mezio-bukkal, mid-bukkal, distobukkal, mid-palatinal/lingual) alınmıştır. Örnek alınan bölgelerin patolojik cep bulunan yerler olmasına dikkat edilmiştir.

DOS toplamadan önce diş yüzeylerinden supragingival plak uzaklaştırılmış ve bu yüzeyler hava spreyiyle kurutulmuştur, rulo pamuklarla izole edilmiştir. İzolasyon sağlandıktan sonra DOS örnekleri kağıt bantlarla toplanmıştır. Özel kağıt bantlar diş etine yerleştirilerek 30 saniye bekletilmiştir. Kan veya tükürüğe temas eden kağıt bantlar değerlendirilme dışı bırakılmıştır. Kağıt bantlar eppendorf tüplerine yerleştirilerek -20 derecelik ortamda biyokimyasal analiz için muhafaza edilmiştir.

3.5. ELISA ANALİZİ

DOS numunelerinde ICAM-1, LFA-1, IL-17, DEL-1, VLA-4, E-SELEKTİN, L-SELEKTİN, P-SELEKTİN ve PECAM-1'in araştırılması sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Her bir biyobelirteç için birer adet 96 kutucuklu ELISA kiti kullanılmıştır (YL Biont, Shangai YL BiotechCo.Ltd).

Sensivite değerleri sırasıyla; ICAM-1 5.0 ng/L, LFA-1 0.021ng/ml, IL-175.0 ng/L, DEL-1 0.021ng/ml, VLA-4 20 ng/L, E-SELEKTİN 20 ng/L, L-SELEKTİN 0.1µg/L, P-SELEKTİN 5.0 ng/L, PECAM-1 0.022ng/ml şeklindedir.

ELISA analizleri üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Analizin gerçekleştirileceği gün 1 saat önceden örneklerin bulunduğu eppendorf tüpleri buzdolabı -20 °C ‘den oda sıcaklığına çıkarılmıştır. Her tüpe her bir periopaper 150 µL olmak üzere toplamda 600 µL Fosfat Tampon Solüsyonu eklenmiştir. Periopaperların içindeki örneklerin ekstraksiyonu için tüpler vorteks cihazında birer dakika süre ile çalkalanmıştır. ELISA kitinin üretici firmasının tarif ettiği kullanım talimatları doğrultusunda tüm aşamalar uygulanarak, tüpler içindeki sıvı örneklerin ELISA analizi gerçekleştirilmiştir. Numuneler 450 nm dalga boyundaki optik okuyucuda okutulmuştur. Standart çözeltilerin absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbans değerine karşılık gelen konsantrasyonu belirlenmiştir.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda G*Power programı 3.1.9.2 versiyonu kullanılarak yapılan güç analizi sonuçlarına göre; 0,50 etki büyüklüğü, %80 güç ve %5 hata miktarı ile örneklem sayısı 60 olarak belirlenmiştir (Ketabi, Frieese, & Weber, 2017).

Tüm istatistiksel analizler, SPSS 20.0 programı kullanılarak yapılmıştır (SPSS inc, Chicago, IL.).

Klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin korelasyon verileri Spearman korelasyon analizi yapılarak elde edilmiştir.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılıma uymayan E-SELEKTİN, P-SELEKTİN, IL-17, LFA-1, ve PECAM-1 verileri Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan yaş, cinsiyet, klinik ataçman seviyesi, plak indeksi, gingival indeks, ICAM-1, DEL-1, VLA-4 ve L-SELEKTİN verileri One-Way Anova ve Tukey testleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirmesinde $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



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	SağlıklıDiş	Gingivitis	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
Yaş	32,13±11,98	37,33±9,24	38,66±6,83	40,33±12,95
Cinsiyet	9 Kadın 6 Erkek	9 Kadın 6 Erkek	11 Kadın 4 Erkek	8 Kadın 7 Erkek

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

4.2. KLİNİK BULGULAR

Tablo 4.2: Çalışma gruplarında klinik ölçümler

GRUPLAR	Sağlıklı Diş	Gingivitis	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
Klinik Ataçman Seviyesi	1,63±0,51	2,40±0,47 ^a	5,80±0,41 ^{a,b}	6,10±0,44 ^{a,b}
Gingival İndeks	0,40±0,50	1,50±0,51 ^a	1,60±0,61 ^a	1,86±0,35 ^a
Plak İndeksi	0,80±0,41	1,66±0,61 ^a	2,13±0,63 ^a	2,26±0,79 ^a

^a $p<0,05$ sağlıklı diş grubundan farklılığı ifade etmektedir. ^b $p<0,05$ gingivitisten farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar arası klinik ataçman seviyeleri değerlendirildiğinde sağlıklı diş grubu ile gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı diş grubu verileri, gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grubu verilerinden daha düşüktür. Gingivitis grubu ile periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Gingivitis grubu verileri, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grubu verilerinden daha düşüktür. Periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arası gingival indeks değerlendirildiğinde, sağlıklı diş grubu ile gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı diş grubu verileri, gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grubu verilerinden daha düşüktür. Gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arası plak indeksi değerlendirildiğinde, sağlıklı diş grubu ile gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı diş grubu verileri, gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grubu verilerinden daha düşük bulunmuştur. Gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.3. ELISA SONUÇLARI

Tablo 4.3: Çalışma gruplarında ELISA verileri

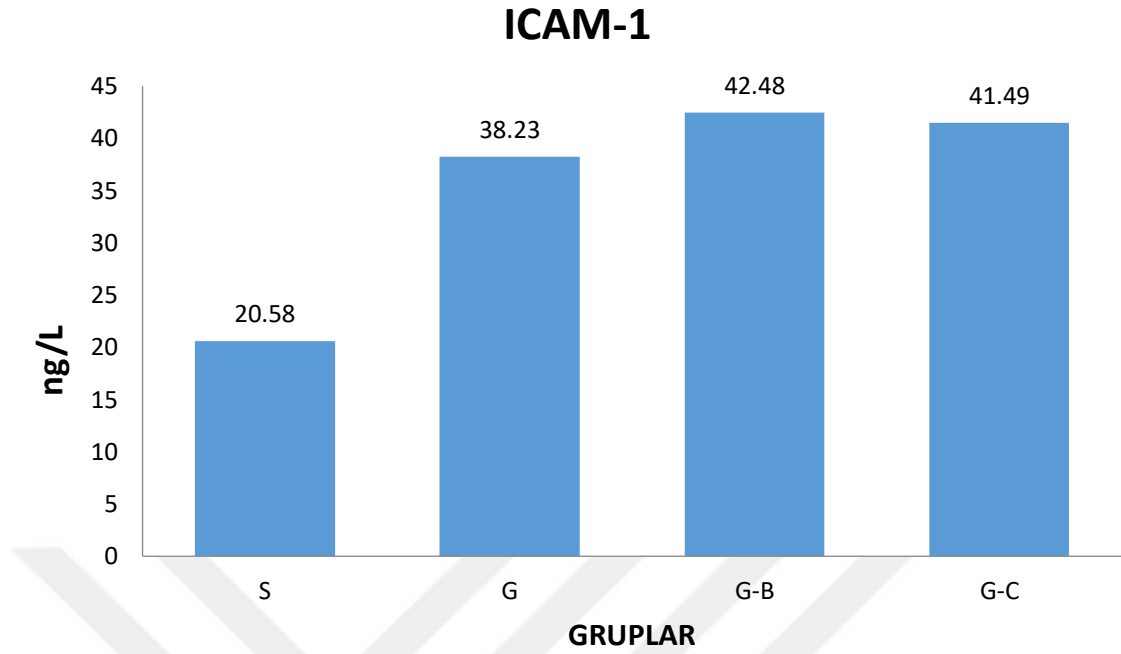
Gruplar	Sağlıklı Diş	Gingivitis	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
ICAM-1	20,58±11,60	38,23±16,55 ^a	42,48±17,73 ^a	41,49±21,97 ^a
LFA-1	6,16±1,92 Min: 1,67 Maks: 7,90 Ort: 6,17 Ortanca: 6,70	6,77±1,36 Min: 5,72 Maks: 11,26 Ort: 6,77 Ortanca: 6,31	6,39±0,53 Min: 5,67 Maks: 7,28 Ort: 6,40 Ortanca: 6,55	6,13±0,64 Min: 5,03 Maks: 7,07 Ort: 6,13 Ortanca: 6,28
IL-17	20,04±12,84 Min:9,01 Maks: 46,92 Ort: 9,25 Ortanca: 3,63	52,93±132,15 Min:5,40 Maks: 471,19 Ort: 40,90 Ortanca: 11,72	13,88±12,51 Min: 1,79 Maks: 45,12 Ort: 4,44 Ortanca: 15,33	17,58±10,30 Min: 5,40 Maks: 36,09 Ort: 11,05 Ortanca: 2,69
DEL-1	8,02±1,46	7,92±1,53	6,85±0,86	7,64±1,21
VLA-4	347,71±44,57	334,20±60,08	144,51±14,38 ^{a,b}	345,73±42,55 ^c
E-SELEKTİN	33,53±25,00 Min: 7,42 Maks: 102,18 Ort: 26,37 Ortanca: 58,75	72,56±40,14 ^a Min: 10,05 Maks: 149,56 Ort: 102,00 Ortanca: 20,58	50,95±31,00 ^a Min: 12,68 Maks: 131,13 Ort: 42,51 Ortanca: 3,47	75,85±51,64 ^a Min: 20,58 Maks: 204,84 Ort: 112,35 Ortanca: 40,32
L-SELEKTİN	247,62±98,79	166,96±67,73 ^a	162,31±51,21 ^a	154,80±83,38 ^a
P-SELEKTİN	32,72±15,07 Min: 7,97 Maks: 62,03 Ort: 30,17 Ortanca: 5,52	51,46±62,02 Min: 6,75 Maks: 265,99 Ort: 51,47 Ortanca: 15,35	25,25±12,06 Min: 10,43 Maks: 48,52 Ort: 25,26 Ortanca: 16,57	29,10±15,62 Min: 3,06 Maks: 57,12 Ort: 29,11 Ortanca: 14,12
PECAM-1	5,56±0,82 Min: 4,41 Maks: 6,94 Ort: 5,56 Ortanca: 5,30	5,42±1,31 Min: 3,92 Maks: 8,53 Ort: 5,42 Ortanca: 5,07	4,77±1,27 Min: 3,35 Maks: 8,87 Ort: 4,78 Ortanca: 4,63	5,03±1,45 Min: 3,59 Maks: 8,99 Ort: 5,03 Ortanca: 4,71

^a $p < 0,05$ sağlıklı diş grubundan farklılığı ifade etmektedir. ^b $p < 0,05$ gingivitisten farklılığı ifade etmektedir. ^c $p < 0,05$ periodontitis derece B'den farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4.4: Korelasyon analiz verileri

ELISA verileri/ KAS	ICAM-1	LFA-1	IL-17	DEL-1	VLA-4	E-SEL	L-SEL	P-SEL	PECAM-1
P değeri Korelasyon katsayısı	P=0,009 0,350	P>0,05 -0,055	P>0,05 -0,075	P>0,05 -0,184	P=0,011 -0,338	P>0,05 0,192	P=0,048 -0,256	P>0,05 -0,137	P=0,007 -0,345
Spearman korelasyon analizi '-' negatif yönlü ilişkiyi göstermektedir.									

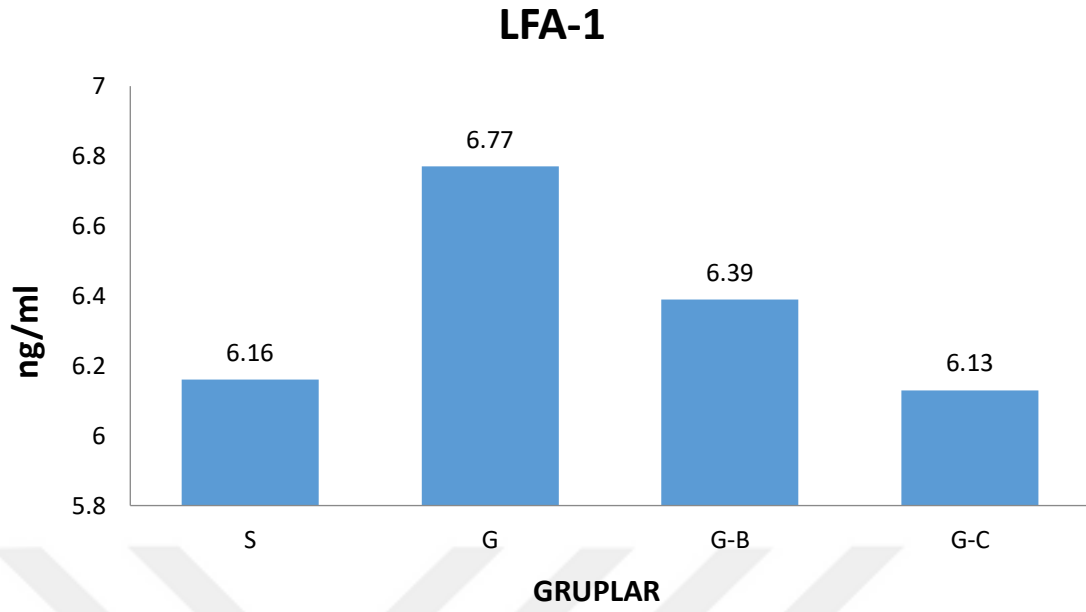
Korelasyon analizi sonucunda, ICAM-1 ile klinik ataçman arasında orta-zayıf düzeyde pozitif yönlü ilişki tespit edilmiştir ($p=0,009$). VLA-4 ile klinik ataçman arasında orta-zayıf düzeyde negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir ($p=0,011$). L-SELEKTİN ile klinik ataçman arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir ($p=0,048$). PECAM-1 ile klinik ataçman arasında orta-zayıf düzeyde negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir ($p=0,007$). LFA-1, IL-17, DEL-1, E-SELEKTİN, P-SELEKTİN ile klinik ataçman arasında ise ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.1: ICAM-1 ELISA verilerinin dağılım grafiği.

S: Sağlıklı Kontrol Grubu, G: Gingivitis Grubu, G-B: Periodontitis Derece B Grubu, G-C: Periodontitis Derece C Grubu

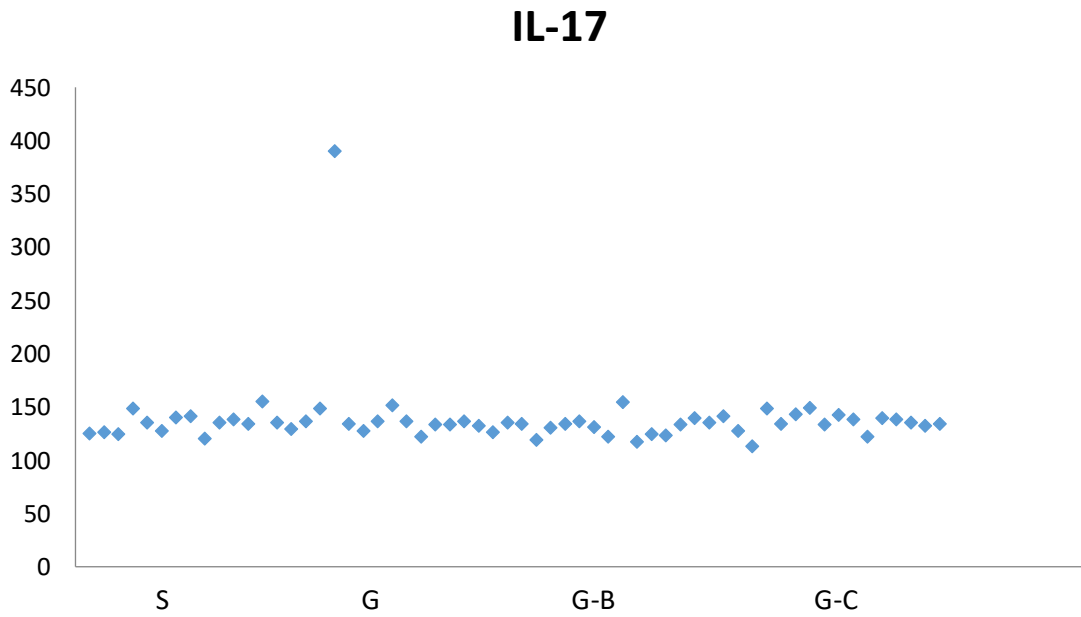
Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası ICAM-1 seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı kontrol grubu, gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C gruplarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).



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

S: Sağlıklı Kontrol Grubu, G: Gingivitis Grubu, G-B: Periodontitis Derece B Grubu, G-C: Periodontitis Derece C Grubu

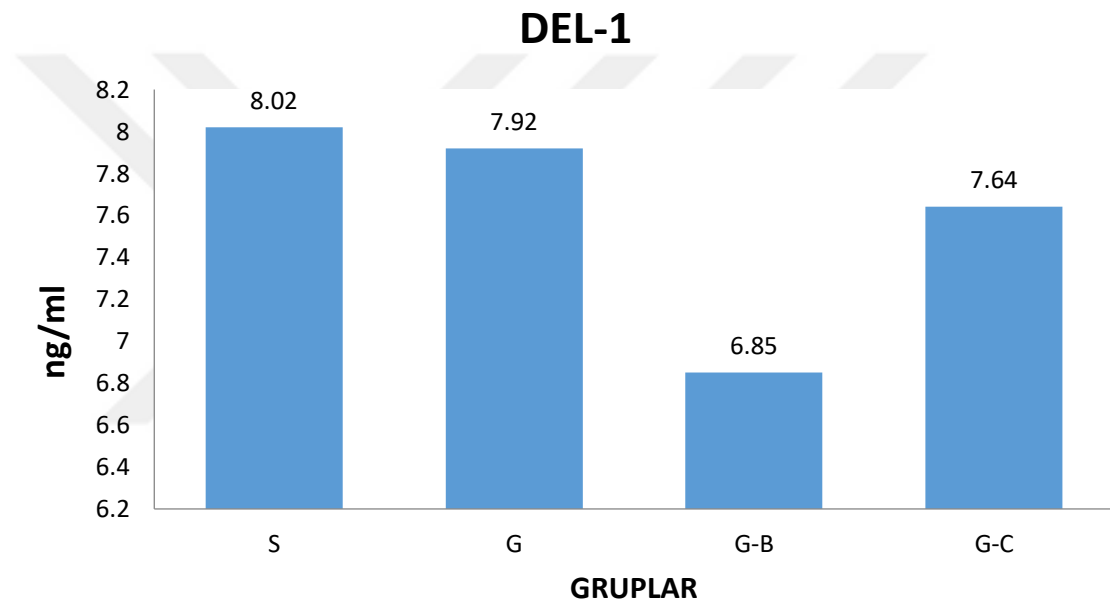
Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası LFA-1 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.3: IL-17 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.

S: Sağlıklı Kontrol Grubu, G: Gingivitis Grubu, G-B: Periodontitis Derece B Grubu, G-C: Periodontitis Derece C Grubu

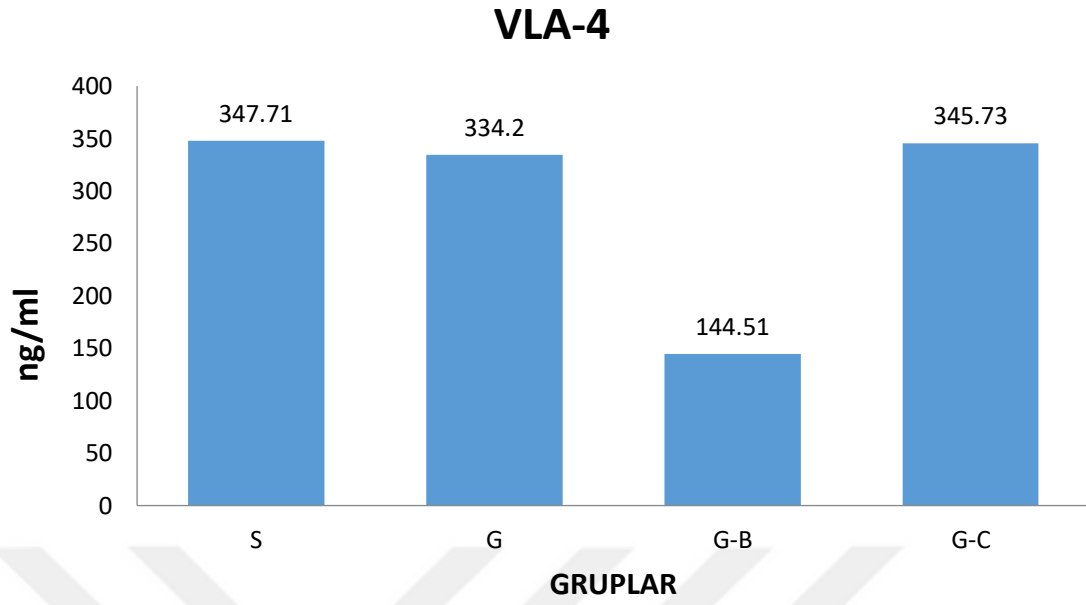
Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası IL-17 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.4: DEL-1 ELISA verilerinin dağılım grafiği.

S: Sağlıklı Kontrol Grubu, G: Gingivitis Grubu, G-B: Periodontitis Derece B Grubu, G-C: Periodontitis Derece C Grubu

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası DEL-1 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

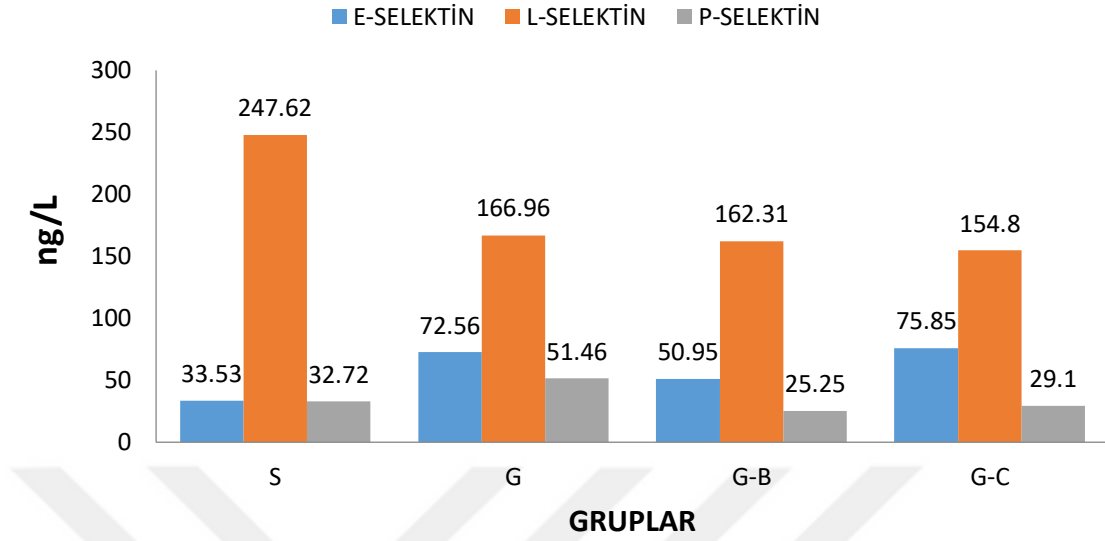


Şekil 4.5: VLA-4 ELISA verilerinin dağılım grafiği.

S: Sağlıklı Kontrol Grubu, G: Gingivitis Grubu, G-B: Periodontitis Derece B Grubu, G-C: Periodontitis Derece C Grubu

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası VLA-4 seviyeleri karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubu, periodontitis derece B grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Gingivitis grubu, periodontitis derece B grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Periodontitis derece B grubu, periodontitis derece C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Sağlıklı kontrol grubu ile gingivitis grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

E-SELEKTİN, L-SELEKTİN, P-SELEKTİN



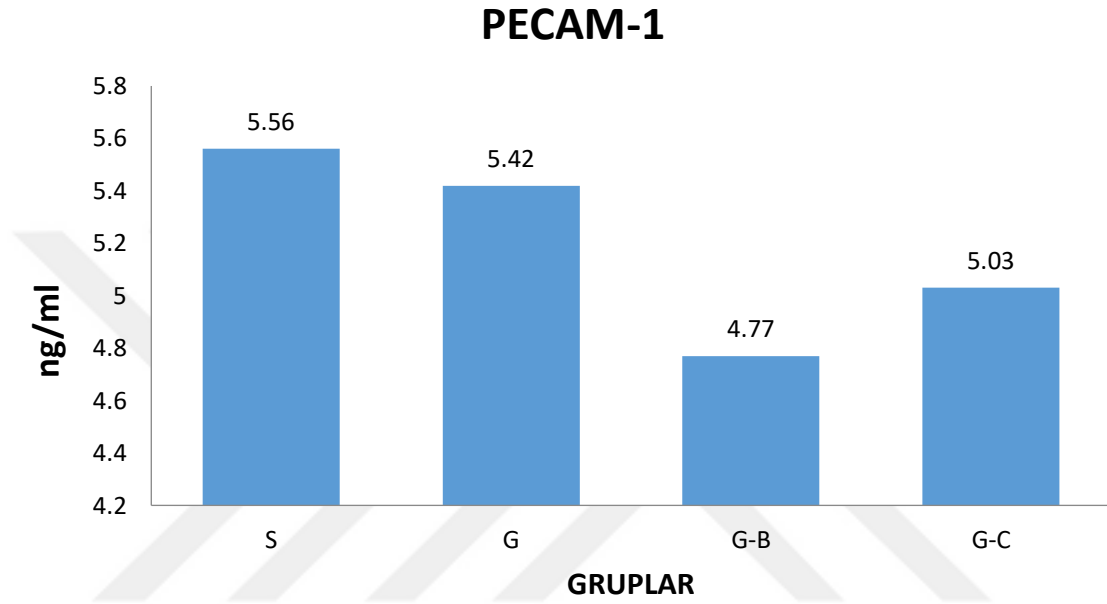
Şekil 4.6: L-SELEKTİN ELISA verilerinin normal, E-SELEKTİN ve P-SELEKTİN verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.

S: Sağlıklı Kontrol Grubu, G: Gingivitis Grubu, G-B: Periodontitis Derece B Grubu, G-C: Periodontitis Derece C Grubu

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası E-SELEKTİN seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı kontrol grubu, gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C gruplarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Korelasyon analizi sonucunda, E-SELEKTİN ile klinik ataçman arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası L-SELEKTİN seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı kontrol grubu, gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Gingivitis, periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası P- SELEKTİN seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Korelasyon analizi sonucunda, P-SELEKTİN ile klinik ataçman arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.7: PECAM-1 ELISA verilerinin non-parametrik dağılım grafiği.

S: Sağlıklı Kontrol Grubu, G: Gingivitis Grubu, G-B: Periodontitis Derece B Grubu, G-C: Periodontitis Derece C Grubu

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası PECAM-1 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu diş hekimliğinde uzmanlık tezi çalışmasında; sağlıklı, gingivitisli, evre III derece B ve evre III derece C perodontitisli bireyler arasında nötrofil adezyon belirteçlerinin seviyeleri ELISA sandwich yöntemi ile araştırılmıştır. Ana bulgular olarak nötrofillerin adezyon belirteçleri araştırılmıştır. Bunlar ICAM-1, PECAM-1, VLA-4 ve LFA-1'dir. ICAM-1 ile LFA-1 moleküllerinin antagonisti olması sebebiyle DEL-1 de araştırılmıştır. ICAM-1 parametreleri, sağlıklı grupta diğer gruplara kıyasla daha düşük, VLA-4 parametreleri ise sağlıklı grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. PECAM-1, DEL-1 ve LFA-1 parametrelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. İkincil bulgular olarak nötrofillerin yuvarlanma belirteçleri araştırılmıştır. Bunlar E-SELEKTİN, L-SELEKTİN ve P-SELEKTİN'dir. E-SELEKTİN parametreleri, sağlıklı grupta diğer gruplara kıyasla daha düşük bulunmuş, L-SELEKTİN parametreleri ise sağlıklı grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. P-SELEKTİN parametrelerinde ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca nötrofillerin enflamasyon bölgesine kemotaksisini uyaran IL-17 de araştırılmış fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Literatürde, bu nötrofil fonksiyon belirteçlerinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir. Bu çalışma bu açıdan özgünlük taşımaktadır.

Periodontal hastalıklar kronik enflamauvar hastalıklardır. Disbiyotik mikroorganizmalar enflamasyon sürecini başlattıktan sonra enflamasyon, konak savunma hücrelerinin de dahil olmasıyla hızlı bir şekilde ilerler. Bu sürece dahil olan önemli hücrelerden biri nötrofillerdir ve enflamasyon bölgesine ilk gelen hücreler nötrofillerdir. Nötrofillerin enflamasyon alanına gelebilmesi için gerekli süreçler; endotel duvarına adezyon, yuvarlanma ve transmigrasyon olaylarıdır.

Nötrofillerin adezyon sürecinden sorumlu en önemli moleküller ICAM-1, PECAM-1, LFA-1 ve VLA-4'tür. Ayrıca PECAM-1, nötrofilin transmigrasyonunda da önemli rol oynar. Yılmaz Şaştım ve arkadaşları 2021'de yaptıkları çalışmada, periodontitisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla ICAM-1 seviyelerini daha yüksek bulmuştur (Yılmaz Şaştım ve ark., 2021). Benzer şekilde Tayman ve arkadaşları da 2020'de yaptıkları bir ELISA çalışmasında yine ICAM-1 seviyelerini; periodontitisli hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulmuştur (Tayman ve ark., 2020). Bununla tutarlı olarak, önceki çalışmalarda da ICAM-1'in enflamasyon durumunda sağlıklı duruma göre daha fazla eksprese edildiği sonucuna varılmıştır (Liu ve ark., 2001; Ramírez ve ark., 2014; Wang ve ark., 2016). Yurdakul ve arkadaşlarının çalışmasında ise sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında ICAM-1 seviyelerinde farklılık görülmemiştir (Yurdakul ve ark., 2004). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da sağlıklı ve periodontitisli gruplar arası ICAM-1 seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Pischon ve ark., 2007).

Bu çalışmada önceki çalışmalara benzer olarak, periodontitisli grubun ICAM-1 seviyesi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Deveci ve ark., 2002; Hosokawa ve ark., 2006; Konopka ve Kopeć, 2003; Yılmaz Şaştım ve ark., 2021). Sonuçlarımız; enflamatuvar durumlarda ICAM-1 seviyesinin yükseldiği görüşünü desteklemektedir.

PECAM-1, nötrofil adezyonunun yanı sıra transmigrasyonundan da sorumlu bir moleküldür (Privratsky ve Newman, 2010). 2012'de yapılan bir çalışmada periodontitis grubu PECAM-1 seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur, fakat periodontitisin alt grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Kdkhodazadeh ve ark., 2012). Kasprzak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da periodontitisli

hastalardaki PECAM-1 seviyesi sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Kasprzak ve ark., 2012). Bununla tutarlı olarak, başka bir çalışmada da PECAM-1 seviyesi sağlıklı grupta periodontitisli gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur (Ning ve ark., 2015). 2021’de Yılmaz Şaştım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PECAM-1 seviyesi, periodontitis grubunda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Yılmaz Şaştım ve ark., 2021). Carlos ve arkadaşlarının çalışmasında ise enflamasyondan önce ve sonra PECAM-1 düzeyinin değişmediğini tespit etmişlerdir (Carlos ve ark., 1997). Benzer şekilde; Rijcken ve arkadaşlarının çalışmasında da enflamasyon ve sağlık durumlarında PECAM-1 seviyesinde bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (Rijcken ve ark., 2007).

PECAM-1’in enflamasyon durumundaki seviyesi hakkında literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmaların bazıları PECAM-1 seviyesinin enflamasyonla arttığını, bazıları ise değişmediğini tespit etmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, sağlıklı ve periodontitisli bireylerin PECAM-1 seviyelerinin benzer olduğunu göstermiştir. Sonucumuzun tutarlı olduğu çalışmalar literatürde mevcuttur (Carlos ve ark., 1997; Rijcken ve ark., 2007).

LFA-1, ICAM-1’le bağlantı kurarak nötrofillerin adezyonunu ve transmigrasyonunu destekleyen bir integrindir (Terekeci ve ark., 2008). Rabb ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı grubun LFA-1 seviyesi enflamasyonlu bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Rabb, Olivenstein, Issekutz, Renzi, & Martin, 1994). Yan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise periodontitisli bireylerin LFA-1 seviyesi sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Yan ve ark., 1999). Benzer şekilde İnönü ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, periodontitisli grubun LFA-1 seviyesini sağlıklı grup ve gingivitis grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca

periodontitisin şiddeti arttıkça LFA-1 seviyesinin de arttığını bulmuşlardır (Inönü ve ark., 2020). LFA-1 seviyesinin enflamasyonlu durumda sağlıklı duruma göre arttığı sonucunu destekleyen başka çalışmalar da bulunmaktadır (Folwaczny ve ark., 2017; Tayman ve ark., 2020). Yurdakul ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerle enflamasyonu olan bireylerdeki LFA-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulmamıştır (Yurdakul ve ark., 2004).

Bu çalışmada; Yurdakul ve arkadaşlarının bulgularıyla tutarlı olarak, sağlıklı grup ile periodontitisli grubun LFA-1 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Yurdakul ve ark., 2004).

VLA-4, önemli lökosit adezyon moleküllerinden biridir. Rabb ve arkadaşları, çalışmalarında sağlıklı bireylerdeki VLA-4 seviyesini, enflamasyonu olan bireylere kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (Rabb ve ark., 1994). Benzer şekilde Tasaka ve arkadaşları da VLA-4 seviyesinin sağlık durumunda enflamasyon durumuna göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Tasaka ve ark., 2002). Aksine Del Castillo ve arkadaşlarının çalışmasında ise, periodontitisli bireylerin VLA-4 seviyesini sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Del Castillo ve ark., 1996). Benzer şekilde Pitchford ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada enflamasyonlu dokulardaki VLA-4 seviyesini sağlıklı dokulara göre daha yüksek bulmuşlardır (Pitchford ve ark., 2005).

Bu çalışmada, sağlıklı bireylerdeki VLA-4 seviyesi, enflamasyonlu bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız, Rabb ve arkadaşları ile Tasaka ve arkadaşlarının bulduğu sonucu desteklemektedir (Rabb ve ark., 1994; Tasaka ve ark., 2002).

DEL-1, nötrofillerin adezyonunu baskılayarak işlev görmesini engelleyen bir moleküldür (Cortés-Vieyra ve ark., 2016). Saxena ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada sağlıklı grubun DEL-1 seviyesini periodontitisli gruba göre yüksek bulmuştur (Saxena ve ark., 2020). Bununla tutarlı olarak, İnönü ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada DEL-1 ekspresyonunun enflamasyonlu dokularda, sağlıklı dokulara kıyasla azaldığını bulmuşlardır (Inönü ve ark., 2020). Kourtzelis ve arkadaşları da periodontitis tedavisinden sonra, tedavi öncesine kıyasla DEL-1 seviyesinin arttığını bulmuşlardır (Kourtzelis ve ark., 2019). Benzer şekilde Baban ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, enflamasyonlu dokularda sağlıklı dokulara kıyasla DEL-1 ekspresyonunun azaldığını ve IL-17 ekspresyonunun arttığını bulmuşlardır (Baban ve ark., 2013). Çok sayıda çalışma, DEL-1 seviyesinin enflamasyon durumunda azaldığı sonucunu desteklemektedir (Baban ve ark., 2013; Eskin ve ark., 2012; Kanczkowski ve ark., 2013; Li ve ark., 2022).

Bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak enflamasyonlu ve enflamasyonsuz gruplarda DEL-1 seviyeleri arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir.

IL-17, nötrofil azlığı durumunda G-CSF'yi uyararak enflame bölgeye nötrofil birikmesini sağlayan önemli bir biyobelirteçtir (Bunte ve Beikler, 2019). Saxena ve arkadaşları 2020'de yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylere göre, periodontitisli bireylerdeki IL-17 seviyesini daha yüksek, DEL-1 seviyesini ise daha düşük bulmuştur (Saxena ve ark., 2020). Bununla tutarlı olarak, İnönü ve arkadaşları da 2020 yılında yaptıkları çalışmada periodontitisli bireylerdeki IL-17 seviyesini sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulmuştur (Inönü ve ark., 2020). IL-17 seviyesinin periodontitiste daha yüksek olduğu, farklı çalışmalarda da gösterilmiştir (Eskin ve ark., 2012; Folwaczny ve ark., 2017; Kourtzelis ve ark., 2019).

Bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerin IL-17 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Nötrofilin yuvarlanma fonksiyonunda görevli moleküller seletinlerdir. Seletinler bulunduğu bölgeye göre isimlendirilir. Lökosit üzerinde bulunan seletinler L-SELEKTİN, endotel üzerinde bulunan seletinler E-SELEKTİN, trombositler üzerinde bulunan seletinler ise P-SELEKTİN olarak adlandırılır (Terekeci ve ark., 2008).

Houshmand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı ve periodontitisli bireylerin L-SELEKTİN seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulmamıştır (Houshmand ve ark., 2009). Benzer şekilde Toma ve arkadaşları da çalışmalarında sağlıklı ve periodontitisli bireylerin L-SELEKTİN seviyelerini benzer bulmuştur (Toma ve ark., 2017). Barkhausen ve arkadaşları ise sağlıklı bölgelerde enflamasyonlu bölgelere göre daha fazla L-SELEKTİN eksprese edildiğini göstermişlerdir (Barkhausen ve ark., 2005)

Çalışmamızda; Barkhausen ve arkadaşlarının çalışma bulgularına benzer olarak, sağlıklı grubun L-SELEKTİN seviyesi periodontitisli gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Barkhausen ve ark., 2005).

P-SELEKTİN; yuvarlanma fonksiyonunun yanı sıra lökositler, trombositler ve endotel hücreleri arasındaki adezyonu da sağlar (Terekeci ve ark., 2008). Nicu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada periodontitisli bireylerdeki P-SELEKTİN seviyesini sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulmuştur (Nicu ve ark., 2009). Assinger ve arkadaşları da P-SELEKTİN seviyesinin enflamasyon durumunda arttığı sonucuna ulaşmışlardır (Assinger ve ark., 2011). Benzer şekilde Perumal ve arkadaşları yaptıkları

çalışmada sağlıklı bireylerdeki P-SELEKTİN seviyesini periodontitisli bireylere kıyasla daha düşük bulmuştur (Perumal ve ark., 2014). Literatürde çok sayıda çalışma bu sonucu desteklemiştir (Chen ve Geng, 2006; Fredman ve ark., 2011; Garbaraviciene ve ark., 2010; Konopka ve Kopeć, 2003)

Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak, sağlıklı ve periodontitisli bireylerin P-SELEKTİN seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

E-SELEKTİN, lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasını kolaylaştıran ve erken adezyonunu sağlayan moleküldür (Houshmand ve ark., 2009). Rezavandi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada periodontitisli bireylerin E-SELEKTİN seviyesini sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (Rezavandi ve ark., 2002). Benzer şekilde Ramirez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, periodontitisli bireylerin E-SELEKTİN seviyesini sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır (Ramírez ve ark., 2014). Houshmand ve arkadaşları da enflamasyonlu dokulardaki E-SELEKTİN seviyesini sağlıklı dokulardan daha yüksek bulmuşlardır (Houshmand ve ark., 2009).

Bu çalışmada; Ramirez ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak, periodontitisli bireylerin E-SELEKTİN seviyesi sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Ramírez ve ark., 2014).

6. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR

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

-Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Uzun süreli takibi yapılmamıştır.

-Bu çalışmada DOS örnekleri kullanılmıştır. DOS serum benzeri bir sıvı olduğu için enflamasyonun gerçek şiddetini yansıtmayabilir. Diş eti biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalar daha doğru sonuçlar verebilir.

-Bu çalışmada ELISA yöntemi kullanılmıştır. Western blot ya da immünohistokimya gibi doğrudan protein seviyesini ölçen yöntemler daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.

-Bu çalışma, nötrofillerin adezyon ve yuvarlanma belirteçlerine odaklanmıştır. Gelecek çalışmalar, nötrofil fonksiyonunu gösteren daha farklı biyobelirteçlerle yapılmalıdır.

Bulunan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Sağlıklı grubun E-SELEKTİN ve ICAM-1 seviyeleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur.
- 2- Sağlıklı grubun L-SELEKTİN ve VLA-4 seviyeleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.
- 3- PECAM-1, LFA-1, IL-17, DEL-1 ve P-SELEKTİN seviyeleri tüm gruplarda benzer bulunmuştur.

7. KAYNAKÇA

- Abdulkhaleq, L., Assi, M., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y., & Hezmee, M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627.
- Arzate, H., Zeichner-David, M., & Mercado-Celis, G. (2015). Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontology 2000*, 67(1), 211-233.
- Assinger, A., Buchberger, E., Laky, M., Esfandeyari, A., Brostjan, C., & Volf, I. (2011). Periodontopathogens induce soluble P-selectin release by endothelial cells and platelets. *Thrombosis Research*, 127(1), e20-e26.
- Baban, B., Liu, J. Y., Abdelsayed, R., & Mozaffari, M. S. (2013). Reciprocal relation between GADD153 and Del-1 in regulation of salivary gland inflammation in Sjögren syndrome. *Experimental and molecular pathology*, 95(3), 288-297.
- Barkhausen, T., Krettek, C., & Van Griensven, M. (2005). L-selectin: adhesion, signalling and its importance in pathologic posttraumatic endotoxemia and non-septic inflammation. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 57(1), 39-52.
- Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1), 28-55.
- Bibi, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., & Shrivastava, D. (2021). Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*, 26(5), 1208.
- Bosshardt, D., & Lang, N. (2005). The junctional epithelium: from health to disease. *Journal of dental research*, 84(1), 9-20.

- Bosshardt, D. D., & Selvig, K. A. (1997). Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontology 2000*, 13(1), 41-75.
- Brostjan, C., & Oehler, R. (2020). The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer. *Cell Death Discovery*, 6(1), 1-8.
- Bunte, K., & Beikler, T. (2019). Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3394.
- Burn, G. L., Foti, A., Marsman, G., Patel, D. F., & Zychlinsky, A. (2021). The neutrophil. *Immunity*, 54(7), 1377-1391.
- Butterfield, T. A., Best, T. M., & Merrick, M. A. (2006). The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *Journal of athletic training*, 41(4), 457.
- Carlos, T., Clark, R., Franicola-Higgins, D., Schiding, J., & Kochanek, P. (1997). Expression of endothelial adhesion molecules and recruitment of neutrophils after traumatic brain injury in rats. *Journal of leukocyte biology*, 61(3), 279-285.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification (Vol. 89, pp. S1-S8): Wiley Online Library.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Goldstein, M. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.

- Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., . . . Donos, N. (2015). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 42, S71-S76.
- Chen, M., & Geng, J.-G. (2006). P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 54(2), 75-84.
- Cortés-Vieyra, R., Rosales, C., & Uribe-Querol, E. (2016). Neutrophil functions in periodontal homeostasis. *Journal of immunology research*, 2016.
- De Jong, T., Bakker, A., Everts, V., & Smit, T. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of periodontal research*, 52(6), 965-974.
- De Vries, T. J., Andreotta, S., Loos, B. G., & Nicu, E. A. (2017). Genes critical for developing periodontitis: lessons from mouse models. *Frontiers in immunology*, 8, 1395.
- Del Castillo, L., Gomez, R. S., Pelka, M., Hornstein, O., Johannessen, A., & Von Den Driesch, P. (1996). Immunohistochemical localization of very late activation integrins in healthy and diseased human gingiva. *Journal of periodontal research*, 31(1), 36-42.
- Deveci, U., Ayaz, S., Ayaz, A., & Elevli, M. (2002). Sepsisli çocuklarda serum interselüler adezyon molekülü-1 düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 45(3), 162-168.
- Eskan, M. A., Jotwani, R., Abe, T., Chmelar, J., Lim, J.-H., Liang, S., . . . Rauner, M. (2012). The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nature immunology*, 13(5), 465-473.
- Fatima, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., & Shrivastava, D. (2021). Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*, 26(5), 1208.

- Folwaczny, M., Karnesi, E., Berger, T., & Paschos, E. (2017). Clinical association between chronic periodontitis and the leukocyte extravasation inhibitors developmental endothelial locus-1 and pentraxin-3. *European Journal of Oral Sciences*, 125(4), 258-264.
- Fredman, G., Oh, S. F., Ayilavarapu, S., Hasturk, H., Serhan, C. N., & Van Dyke, T. E. (2011). Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS one*, 6(9), e24422.
- Garbaraviciene, J., Diehl, S., Varwig, D., Bylaite, M., Ackermann, H., Ludwig, R. J., & Boehncke, W. H. (2010). Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Experimental dermatology*, 19(8), 736-741.
- Görgülü, N. G., & Doğan, B. (2022). Effect of non-surgical periodontal treatment on salivary and serum biomarkers in Stage III Grade B and C periodontitis. *Journal of Periodontology*.
- Gupta, P., Kaur, H., Madhu Shankari, G., Jawanda, M. K., & Sahi, N. (2014). Human age estimation from tooth cementum and dentin. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(4), ZC07.
- Hajishengallis, G. (2020). New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontology 2000*, 82(1), 78-92.
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2019). DEL-1-regulated immune plasticity and inflammatory disorders. *Trends in molecular medicine*, 25(5), 444-459.
- Hasturk, H., & Kantarci, A. (2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000*, 69(1), 255-273.
- Hepdeniz, Ö. K., & Seçkin, Ö. (2017). Dinamik mikrobiyal bir yaşam: Oral biyofilm. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 47-55.

- Hosokawa, Y., Hosokawa, I., Ozaki, K., Nakae, H., & Matsuo, T. (2006). Cytokines differentially regulate ICAM-1 and VCAM-1 expression on human gingival fibroblasts. *Clinical & Experimental Immunology*, 144(3), 494-502.
- Houshmand, B., Rafiei, A., Hajilooi, M., Mani-Kashani, K., & Gholami, L. (2009). E-selectin and L-selectin polymorphisms in patients with periodontitis. *Journal of periodontal research*, 44(1), 88-93.
- Hyun, Y.-M., Chung, H.-L., McGrath, J. L., Waugh, R. E., & Kim, M. (2009). Activated integrin VLA-4 localizes to the lamellipodia and mediates T cell migration on VCAM-1. *The Journal of Immunology*, 183(1), 359-369.
- Inönü, E., Kayis, S. A., Eskin, M. A., & Hakki, S. S. (2020). Salivary Del-1, IL-17, and LFA-1 levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research*, 55(4), 511-518.
- Kanczkowski, W., Chatzigeorgiou, A., Grossklaus, S., Sprott, D., Bornstein, S. R., & Chavakis, T. (2013). Role of the endothelial-derived endogenous anti-inflammatory factor Del-1 in inflammation-mediated adrenal gland dysfunction. *Endocrinology*, 154(3), 1181-1189.
- Kasprzak, A., Surdacka, A., Tomczak, M., Przybyszewska, W., Seraszek-Jaros, A., Malkowska-Lanzafame, A., . . . Kaczmarek, E. (2012). Expression of angiogenesis-stimulating factors (VEGF, CD31, CD105) and angiogenetic index in gingivae of patients with chronic periodontitis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50(4), 554-564.
- Kdkhodazadeh, M., Hajilooi, M., Houshmand, B., Khazaei, S., Gholami, L., & Alijani, S. (2012). Evaluation of PECAM-1 gene polymorphism in patients with periodontal disease and healthy individuals. *International Scholarly Research Notices*, 2012.
- KEKLİKOĞLU, N., BALCIOĞLU, H., BOLAT, İ., İŞİK, S. Y., GEREK, M., ERDİLEK, D., . . . Selmin, A. KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA SEMENT KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 44(3), 175-179.

- Ketabi, A., Friese, H., & Weber, H. (2017). A Comparison Of Il-1 β , E2 (Pge2), Pai-2 and Tnf-A Levels in Gingival Crevicular Fluid (Gcf) and Peri-Implant Crevicular Fluid (Picf) from Groups of Patients with Healthy Teeth, Healthy Implants, Periodontitis and Peri-Implantitis. *Dentistry*, 7(445), 2161-1122.1000445.
- Khurshid, Z., Mali, M., Naseem, M., Najeeb, S., & Zafar, M. S. (2017). Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *Dentistry journal*, 5(1), 12.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-14.
- Kistler, J. O., Booth, V., Bradshaw, D. J., & Wade, W. G. (2013). Bacterial community development in experimental gingivitis. *PloS one*, 8(8), e71227.
- KONOPKA, T., & KOPEĆ, W. (2003). Serum levels of soluble adhesion molecules in periodontitis. *Dent. Med. Probl*, 40(1), 23-28.
- Kornman, K. S. (2018). Contemporary approaches for identifying individual risk for periodontitis. *Periodontology 2000*, 78(1), 12-29.
- Kourtzelis, I., Li, X., Mitroulis, I., Grosser, D., Kajikawa, T., Wang, B., . . . Troullinaki, M. (2019). DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation. *Nature immunology*, 20(1), 40-49.
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*: John Wiley & Sons.
- Li, R., Zeng, J., & Ren, T. (2022). Expression of DEL-1 in alveolar epithelial cells prevents lipopolysaccharide-induced inflammation, oxidative stress, and eosinophil recruitment in acute lung injury. *International Immunopharmacology*, 110, 108961.
- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1414.

- Liu, J., Liu, W., Xie, Y., Wang, Y., & Ouyang, X. (2015). Adhesion of monocytes to periodontal fibroblasts requires activation of NOD1/2- and TLR4-mediated LFA-1 and VLA-4. *Arch Oral Biol*, 60(6), 834-844. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.12.012
- Liu, R. K., Cao, C. F., Meng, H. X., & Gao, Y. (2001). Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 72(11), 1545-1553.
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21(6), 533-551.
- Madukwe, I. (2014). Anatomy of the periodontium: A biological basis for radiographic evaluation of periradicular pathology. *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*, 6(7), 70-76.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.
- Menicanin, D., Hynes, K., Han, J., Gronthos, S., & Bartold, P. (2015). Cementum and periodontal ligament regeneration *Engineering Mineralized and Load Bearing Tissues* (pp. 207-236): Springer.
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40(1), 11-28.
- Nicu, E., Van der Velden, U., Nieuwland, R., Everts, V., & Loos, B. (2009). Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(1), 162-170.
- Nicu, E. A., & Loos, B. G. (2016). Polymorphonuclear neutrophils in periodontitis and their possible modulation as a therapeutic approach. *Periodontology 2000*, 71(1), 140-163.

- Nimigean, V. R., Nimigean, V., Bencze, M. A., Dimcevici-Poesina, N., Cergan, R., & Moraru, S. (2009). Alveolar bone dehiscences and fenestrations: an anatomical study and review. *Rom J Morphol Embryol*, 50(3), 391-397.
- NING, W.-c., QIAO, C.-c., & WANG, L. (2015). Evaluation of PECAM-1 Gene Polymorphism with Periodontal Disease and Healthy Individuals in Heilongjiang. *Journal of Oral Science Research*, 31(2), 167.
- Nussbaum, G., & Shapira, L. (2011). How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *Journal of clinical periodontology*, 38, 49-59.
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2021). Chronic inflammation. *StatPearls [Internet]*.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
- Perumal, R., Rajendran, M., Krishnamurthy, M., Ganji, K. K., & Pendor, S. D. (2014). Modulation of P-selection and platelet aggregation in chronic periodontitis: a clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(3), 293.
- Pischon, N., Hägewald, S., Kunze, M., Heng, N., Christan, C., Kleber, B. M., . . . Bernimoulin, J. P. (2007). Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. *Journal of periodontology*, 78(4), 683-690.
- Pitchford, S. C., Momi, S., Giannini, S., Casali, L., Spina, D., Page, C. P., & Gresele, P. (2005). Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation. *Blood*, 105(5), 2074-2081.
- Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British dental journal*, 227(7), 577-584.

- Privratsky, J. R., Newman, D. K., & Newman, P. J. (2010). PECAM-1: conflicts of interest in inflammation. *Life sciences*, 87(3-4), 69-82.
- Rabb, H., Olivenstein, R., Issekutz, T., Renzi, P., & Martin, J. (1994). The role of the leukocyte adhesion molecules VLA-4, LFA-1, and Mac-1 in allergic airway responses in the rat. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 149(5), 1186-1191.
- Ramírez, J., Parra, B., Gutierrez, S., Arce, R., Jaramillo, A., Ariza, Y., & Contreras, A. (2014). Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Australian dental journal*, 59(1), 29-36.
- Rezavandi, K., Palmer, R., Odell, E., Scott, D., & Wilson, R. (2002). Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *Journal of oral pathology & medicine*, 31(1), 59-64.
- Rijcken, E., Mennigen, R. B., Schaefer, S. D., Laukoetter, M. G., Anthoni, C., Spiegel, H.-U., . . . Kriegelstein, C. F. (2007). PECAM-1 (CD 31) mediates transendothelial leukocyte migration in experimental colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 293(2), G446-G452.
- Rosan, B., & Lamont, R. J. (2000). Dental plaque formation. *Microbes and infection*, 2(13), 1599-1607.
- Saxena, S., Venugopal, R., Rao, R. C., Yuwanati, M. B., Awasthi, H., & Jain, M. (2020). Association of chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus with salivary Del-1 and IL-17 levels. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 10(4), 529-534.
- Seelaender, M., Neto, J., Pimentel, G., Goldszmid, R., & Lira, F. (2015). Inflammation in the disease: mechanism and therapies 2014 (Vol. 2015): Hindawi.
- Silness, J., & Løe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135.

- Sudhakara, P., Gupta, A., Bhardwaj, A., & Wilson, A. (2018). Oral dysbiotic communities and their implications in systemic diseases. *Dentistry journal*, 6(2), 10.
- Tasaka, S., Richer, S. E., Mizgerd, J. P., & Doerschuk, C. M. (2002). Very late antigen-4 in CD18-independent neutrophil emigration during acute bacterial pneumonia in mice. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(1), 53-60.
- Tayman, M. A., Önder, C., Kurgan, Ş., Serdar, M. A., & Günhan, M. (2020). Endocan (ESM-1) levels in gingival crevicular fluid correlate with ICAM-1 and LFA-1 in periodontitis. *Brazilian Oral Research*, 35.
- Tepebaşı, M. Y., & Calapoğlu, N. Ş. (2016). Yara iyileşmesinin hücresel ve moleküler mekanizması. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 23(4).
- Terekeci, M. H., Şahan, B., & Top, C. (2008). Hücre adezyon molekülleri. *PREVALENCE*, 30, 38.
- Toma, M., Alexiu, O. A., Sorin, P. M., Craciun, A. M., Stanislav, A., Radu, I., . . . Niculescu, M. (2017). L-selectin gene P213S polymorphism involvement in some human pathologies. *Romanian Biotechnological Letters*, 22(3), 12531.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*, 45, S44-S67.
- Wang, L., Li, X.-H., & Ning, W.-C. (2016). Evaluation of ICAM-1 and VCAM-1 gene polymorphisms in patients with periodontal disease. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 22, 2386.

- Xiao, X., Song, T., Xiao, X., Liu, Y., Sun, H., Guo, Z., . . . Sun, W. (2021). A qualitative and quantitative analysis of the human gingival crevicular fluid proteome and metaproteome. *Proteomics*, 21(20), 2000321.
- Xu, X., Sun, H., Wang, Y., Cai, H., Zhang, D., Tan, H., & Li, J. (2020). Fabrication of a multifunctional hydrogel with a robust interface bioinspired by the structure of the dentogingival junction. *Chemical Communications*, 56(25), 3633-3636.
- Yamamoto, T., Hasegawa, T., Yamamoto, T., Hongo, H., & Amizuka, N. (2016). Histology of human cementum: Its structure, function, and development. *Japanese dental science review*, 52(3), 63-74.
- Yan, P., Yue, J., & Jiang, H. (1999). Expression of ICAM-1/LFA-1 in the pocket area of adult periodontitis. *Zhonghua kou Qiang yi xue za zhi= Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi= Chinese Journal of Stomatology*, 34(2), 106-108.
- Yang, L., Froio, R. M., Sciuto, T. E., Dvorak, A. M., Alon, R., & Luscinskas, F. W. (2005). ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood*, 106(2), 584-592.
- Yılmaz Şaştım, Ç., Gürsoy, M., Könönen, E., Kasurinen, A., Norvio, S., Gürsoy, U. K., & Doğan, B. (2021). Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clinical Oral Investigations*, 25(3), 1117-1126.
- Yun, P. L., Decarlo, A. A., Chapple, C. C., & Hunter, N. (2005). Functional implication of the hydrolysis of platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) by gingipains of *Porphyromonas gingivalis* for the pathology of periodontal disease. *Infection and immunity*, 73(3), 1386-1398.
- YURDAKUL, A. S., HOCA, N. T., ÇİMEN, F., BALCI, M., & ATİKCAN, Ş. (2004). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki adezyon molekülleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 52, 356-362.

Yusuf-Makagiansar, H., Anderson, M. E., Yakovleva, T. V., Murray, J. S., & Siahhaan, T. J. (2002).
Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to
inflammation and autoimmune diseases. *Medicinal research reviews*, 22(2), 146-167.



EK**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU****Araştırmacının/Hekimin Açıklaması**

Periodontal hastalıkların mekanizmasını anlamak amacıyla bir araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlanan araştırmanın adı “Periodontitisli ve Sağlıklı Bireylerde Nötrofil Fonksiyon Belirteçlerinin Araştırılması”dır.

Gingivitis ve Periodontitis tanısı konan ve/veya bunların tedavisi nedeniyle klinik takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, 20-70 yaş aralığında, sistemik bir rahatsızlığı bulunmayan, sağlıklı ya da Gingivitis/Periodontitis tanısı konmuş bir birey olmanızdır. Bu araştırma Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi Histoloji Laboratuvarı işbirliği ile gerçekleştirilecektir.

Araştırmanın adı:

Araştırma sorumlusu:

Tarih:

İmza:

Bu araştırmada araştırılacak olan n6trofil insan organizmasında bir6ok fonksiyonu yerine getiren bir savunma h6cresidir. Bu h6cre, v6cudun savunma sisteminin temel bir elemanıdır ve eksikliğinde başta kalp-damar sistemi ve bağışıklık sistemi olmak 6zere 6eşitli organ sistemlerinde bozukluklarının geliştiği bildirilmektedir.

İnsan organizması i6in bu kadar 6nemli olan bu h6creye ilişkin 6lkemizdeki durumun ortaya konması ama6lamaktadır.

Bu ama6la tasarlanan bu projede insan v6cudunda bu h6crenin ne d6zeyde olduğu araştırılacak ve bu h6creyi i6eren diş eti oluğu sıvısındaki d6zeylerinin tahlili i6in analizler yapılacaktır.

B6ylelikle bu h6crenin fonksiyonunu yerine getirememesinin ne gibi sonu6lar doğurabileceği aydınlatılarak s6z konusu problemin giderilmesine dair 6nlemler alınmaya 6alışılacaktır.

İnsan v6cudundaki s6z konusu h6crenin fonksiyonu, diş eti oluğu sıvısı 6zerinde yapılacak analizler ile ortaya konmaktadır.

6alışma i6in sizden diş eti oluğu sıvısı 6rneği alınacaktır.

İnce bir materyal yardımıyla diş eti kenarlarından diş eti oluğu sıvısı 6rneği alınacaktır. Bunun i6in ek bir işlem gerekmemektedir.

6alışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile g6n6ll6lerin uyması gereken kurallar

Araştırmanın adı:

Araştırma sorumlusu:

Tarih:

İmza:

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlığınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dt. Asiye Nur GEYLANI tarafından, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı ve Tıp Fakültesi Histoloji Laboratuvarı işbirliği ile bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmanın adı:

Araştırma sorumlusu:

Tarih:

İmza:

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Dt. Asiye Nur GEYLANİ'ye ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Araştırmanın adı:

Araştırma sorumlusu:

Tarih:

İmza:

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :

Adres :

Telefon :

İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

Araştırmanın adı:

Araştırma sorumlusu:

Tarih:

İmza: